

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRÜ

ŞEF:UZM.DR. İSMAİL EKİZOĞLU

KONJESTİF KALP YETERSİZLİĞİNDE KARACİĞER FONKSİYON

TESTLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

MORTALİTE VE HASTANEDE KALIŞ SÜRESİNE ETKİSİ

(Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi)

DR.TUNA TUTKUN

İstanbul-2008

Teşekkür

Aile hekimliği ihtisasım sırasında yetişmemde emeği geçen başta bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım 2. Dahiliye Klinik şefi Sayın Dr.İsmail Ekizoğlu'na Aile Hekimliği Uzmanı Sayın Erhan Sayalı'ya, 1. Dahiliye Kliniği şef Yardımcıları Sayın Dr.Rahime Özgür ve Sayın Dr. Osman Maviş'e (tez yöneticisi) birlikte çalıştığım uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, servis hemşirelerimize, aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	4-5
GENEL BİLGİLER.....	6-29
GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
BULGULAR.....	30-42
TARTIŞMA.....	43-48
ÖZET.....	49
KISALTMALAR.....	50-51
KAYNAKLAR.....	51-58

GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği, yeterli venöz dönüşe karşın kalbin, istirahatte ve egzersiz sırasında dokuların metabolik gereksinmelerini karşılayacak kadar kanı pompalayamamasıdır. Konjestif kalp yetersizliği de kronik kalp yetersizliği tablosunda sıvı tutuluşu ve ödemin birlikte bulunmasıdır.

Oldukça yaygın, önemli ve artan bir sağlık sorunu olan bu hastalığın önemi esas kardiovasküler problemler olarak, iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyonun göz önüne alındığı bir dönemde, büyük ölçüde fark edilmeden geçilmiştir. Başlıca etyolojik faktörleri olan bu hastalıkların tedavilerindeki başarılı gelişmelere rağmen, kalp yetersizliği insidansı azalmamış ve giderek daha çok kaygı duyulan bir sendrom haline gelmiştir. Toplumda yaşlıların oranı artıkça sıklık ve yaygınlığı artmaktadır. Miyokard infarktüsündeki sağ kalım oranı artarken kardiyak fonksiyonların sınırlılığı nedeniyle kalp yetersizliği olan insanların sayısı çoğalmaktadır. İnfarktüstten kurtulan bir çok kişi kronik kalp yetersizliği aşamasına ulaşmaktadır.

Günümüzde KKY'nin etyolojik görüntüsü de değişmiştir. Evvelce hipertansiyon ön planda iken, günümüzde miyokard infarktüsü ve anginal sendromlar en önemli nedenleridir. Bazı araştırmalarda kalp yetmezliği olgularının %70'inin bu nedene bağlı olduğu bulunmuştur. İzleme ve etkin tedavi hipertansif kalp hastalıklarında önemli bir azalma sağlamıştır.

Hastalığın toplumda ortaya çıkış hızı, predispozan kalp hastalıklarının nisbi sıklığı ile, KKY gelişen hastaların prognozu hakkında değişik veriler mevcuttur. Toplumda kalp yetmezliği prevalansı %0.4-2 arasında değişmektedir. Teşhis ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen, bu hastalık dünya çapında yaklaşık 20 milyon insanı etkilemektedir. 1990'da 65 yaşın üzerindeki hastalar için hastanede en sık yatış nedeni kalp yetersizliği olurken, gözlenen sıklık 1970'dekine göre üç kez artış göstermiştir. Ayrıca 55 yaşın üzerindeki hasta sayısında da belirgin bir artış olmuştur. Kalp yetersizliği yıllık yaklaşık 500.000 hastane başvurusu ile 5 milyon hastane yatış gününün başlıca nedenidir.

Kalp yetersizliği progresiftir. Altta yatan problem ortadan kaldırılmadıkça, bozulmuş yaşam kalitesi ve yüksek morbidite-mortalite hızı ile prognoz daima kötüdür. Çeşitli ilaçların surviyi bir dereceye kadar

düzeltilmesine rağmen, ağır kalp yetersizliğinde mortalite hızı hala yüksektir. Kalp yetersizliği tanısı koyulan hastaların yaklaşık yarısı 5 yıl içinde, ilerlemiş kalp yetersizliği bulunan hastaların %60'ından

fazlası ise 1 yıl içinde ölmektedirler. Tedavisi masraflı, iş göremezliğe neden olan ve sonuçta öldüren bir hastalıktır. Kalp yetersizliği hem hasta, hem de toplum için ağır bir yük oluşturmaktadır.

Karaciğer fonksiyon testleri; "karaciğer ve safra yolları hastalıklarının teşhisi, hastalığın şiddeti ve prognozunun belirlenmesinin yanı sıra tedaviye cevabın değerlendirilmesinde de kullanılan biyokimyasal ölçümler" olarak tarif edilebilir. İdeal bir karaciğer fonksiyon testinin spesifik olması, duyarlılığının ve tahmini doğruluk oranının yüksek olması gerekir. Klinisyene karaciğerin total fonksiyonel kapasitesi hakkında doğru fikir verebilecek ideal ve tek bir karaciğer fonksiyon testi yoktur. Karaciğer fonksiyon testleri dendiğinde; AST, ALT, albümin, GGT, alkalin fosfataz, bilirubin, protrombin zamanı anlaşılır. Transaminaze yükseklikleri belirgin yükseklikler (>300), hafif orta yükseklikler (normalin üst sınırının 5 katından düşük) olarak ikiye ayrılır. İskemik ve toksik durumlar transaminazları en fazla yükselten hastalıklardır. AST>ALT 'dir. Transaminaz seviyelerinde çok hızlı bir yükselme ve çok hızlı bir düşme olur. Bilirubin çok fazla yükselmez. LDH çok daha yüksek seviyededir. Akut viral hepatit sonucu aminotransferazlarda yavaş yükseliş ve düşüş gözlenir. Bilirubin 5-10 misli yükselmiştir. Akut bilier obstrüksiyon sonucu transferazlar AF'den daha önce yükselir. Alkolik hepatitte ise AST<normalin 6 katıdır.. ALT>3000 ise iskemik (kardiovasküler hastalıklar) ve toksik sebepler (ilaç bitkisel ürünler) araştırılmalıdır.

Transaminazlar egzersiz, gebelik, ateş gibi bazı fizyolojik durumlarda da yükselebileceği gibi; hemoliz, kas hastalıkları, miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli gibi karaciğer dışı hastalıklarda da yükselebilir. Transaminaz yüksekliğine sistemik hastalıklarda sebep olabilmektedir. Kalp yetersizliği, myeloproliferatif hastalıklar, orak hücreli anemi, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kistik fibrozis, sepsis, tiroid hastalıkları, kollajen doku hastalıkları, pankreatit, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sprue gibi. Biz çalışmamızda konjestif kalp yetersizliği tanısı konmuş hastalardaki karaciğer fonksiyon testlerindeki değişiklikleri ve mortalite ve hastanede kalış süresine etkisini inceledik.

GENEL BİLGİLER

KALP YETERSİZLİĞİ

Kalp yetmezliği hemodinamik anomaliler, bozulmuş egzersiz kapasitesi, nörohormonal aktivasyon ile hızlı progresyon gösteren ve kalbin, dokuların ihtiyacı olan sistemik perfüzyonu sağlayamayacak düzeyde mekanik yetersizliği sonucu yüksek mortaliteyle seyreden bir sendromdur. Kalp yetersizliği dünyada yaklaşık 15 milyon insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır. Kalp yetersizliği sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. 50-60 yaş arası grupta sıklığı %1-2 iken, 75 yaş üzerinde %10'a ulaşmaktadır. Tüm kalp yetersizliklerinin ortalama %80'i 65 yaş ve üzerindeki kişilerde görülmektedir. Framingham çalışmasına göre; 50-59 yaş arası her 1000 erkekte 3, 1000 kadında 2, 80-89 yaş arası her 1000 erkekte 27, 1000 kadında 22 hastada kalp yetersizliği saptanmıştır ve kadın/erkek oranı 1/3 olarak bulunmuştur.

Genel olarak popülasyonda ve kardiyovasküler hastalıklara sahip kişilerde sağkalım oranlarının artması nedeniyle kalp yetersizlikli hastaların sayısı gittikçe artmaktadır. Tedavisindeki önemli ilerlemelere rağmen kalp yetersizliğinin prognozu hala kötüdür. Bununla birlikte kalp yetersizliği klinik bir sendromdur ve bu açıdan bakıldığında hekimlerin dikkati birincil olarak bu sendroma yol açan etyolojilerin çok sayıda olmasına rağmen klinik görünümleri çok az değişen hastaların bakımına yönelmektedir. Kalp yetersizliği için yıllar boyunca birçok tanım ileri sürülmüştür. Hiçbiri genel olarak tatmin edici değildir. Bu durum kardiyak debide azalma ve venöz dönüşte artış ile karakterize olan ve yetersizlik içindeki kalbin progresif olarak kötüleşmesine ve büyük olasılıkla prematür miyosit hücresi ölümüne yol açan moleküler anormalliklerin eşlik ettiği bir sendromun kompleksliğini yansıtır. Kardiyak yapı ve fonksiyonlardaki bozulmanın başlangıcı ile bundan haftalar, aylar veya yıllar sonra görülen kalp yetersizliğinin klinik bulguları arasında sıklıkla önemli bir zaman süresi vardır.

Tarihsel olarak kalp yetersizliği hacim genişlemesi ve ödeme yol açan bir kardiyorenal sorun olarak kabul edilmiştir. Sistolik ve diyastolik kontraksiyonun daha dayanılarak 1960'lar ve 1970'lerde mekanik pompa yetmezliği kararı baskılanmış yetmezliğinin hastalığın önemli bir bileşeni olduğunu göstermiş ve sonuçta vazodilatatör tedavi başlatılmıştır. Son 10 yıl boyunca deneysel ve klinik çalışmalar kalp yetersizliğinin özellikle sempatik sinir sistemi ve renin-angiotensin-aldosteron sistemi olmak üzere nörohumoral aktivasyonda artışla karakterize olduğunu göstermiştir. Nörohumoral aktivite artışı, günümüzde kalp yetersizliğinin semptomlarına ve progresyonuna katkıda bulunan major bir patofizyolojik bileşen olarak kabul edilmektedir.

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

Klinisyene sendromu tanımlatan kardiyomegali, efor dispnesi ve dolaşım konjesyonu gibi klinik belirti ve bulgular olsa da klinisyen, hastadaki rahatsızlığın dispne ve dolaşım konjesyonu gibi belirti ve bulguların gelişmesinden çok daha önce başlayan bazı temel yapısal ve fonksiyonel bozukluklardan köken aldığını bilir. Kalp yetersizliği hala büyük ölçüde klinik veya yatakbaşı bir tanıdır. Dikkatlice alınmış bir hikaye (nefes darlığı, yorgunluk, sıvı tutulumu) ile fizik muayenenin (akciğer konjesyonu, genişlemiş boyun venleri, takipne, galo ritmi ve sıvı tutulumu) kombinasyonu tanıya ulaşma şeklidir. Yapısal kalp hastalığına ilişkin direkt kanıtlara da ihtiyaç vardır. Ve bu konuda en faydalı yöntem ekokardiografidir. Tamı dikkatlice yapılan bir yatakbaşı muayene ile konulmakta ve göğüs röntgeni ve ekokardiografi ile doğrulanmaktadır .

Çoğu hastada konjestif kalp yetersizliği (KKY) ve anormal dolaşım konjesyonu hem kalp yetmezliğinin kendisinin, hem de sonradan oluşan ve sempatik sinir sisteminin ve renin-anjiotensin sisteminin aktivasyonunun eşlik ettiği periferik dolaşım değişikliklerinin sonucu olarak gelişir. Mekanik veya miyokardiyal bozukluklara bağlı klinik KKY olan çoğu hastada, kalp (pompa) yetersizliğinden önce, kardiyak pompa fonksiyonunun ve kardiyak debinin miyokard hipertrofisi ve ventrikül dilatasyonundan oluşan kompensatuvar mekanizmalarla en azından istirahatte korunduğu önemli bir miyokardiyal disfonksiyon dönemi vardır. Bu sebepten dolayı erken dönemlerde hastanın hiçbir engeli veya semptomu olmayabilir veya bunlar çok az düzeyde olur .ve kardiyak kontraktileti artırıcı farmakolojik yaklaşımları teşvik etmiştir. Sistemik vazokonstriksiyonun varlığı dolaşım iyi anlaşılması ve deneysel ve klinik kalp yetersizliğinde sistolik fonksiyon üzerinde yapılan gözlemlere dayanır.

Kalp Yetersizliğinin Patogenezi

Kalp yetersizliği patogenezinde genel olarak geçerli bir mekanizma ortaya koymak zordur. Patogenezinden önce kalp yetersizliğinin ne olduğu konusunda bile herkesçe kabul edilen ve tüm klinik

tabloları kapsayan bir tanım yapmak kolay değildir. En sık rastlanan kalp yetersizliği tabloları miyokard kasılma bozukluğunun neden olduğu pompa yetersizliği tablolarıdır. Ancak kalp yetersizliği, kalbin gevşeme, genişleyebilme yetersizliğine, kapakların ve diğer yapıların yapısal, fonksiyonel bozukluklarına, vasküler ve humoral faktörlere de bağlı olabilir. Etyolojik, patogenetik ve klinik özelliklerinde görülebilen farklılıklar kalp yetersizliğinin sınıflamalarına da yansır. Sistolik-diastolik, sağ-sol, yüksek debili-düşük debili, ileri doğru-geri doğru, akut-kronik kalp yetersizliği değişik kriterlere göre yapılan sınıflamalarıdır.

Bu yetersizlik tablolarının ortak özellikleri dikkate alınarak kalp yetersizliği, kalbin organizmanın gereksindiği miktarda kanı dokulara pompalayamaması ya da bunu ancak yüksek diastolik doluş basınçlarında sağlayabilmesi olarak tarif edilir. Kalp yetersizliğinin en sık rastlanan nedeni myokardial yetersizlik olmakla birlikte kalp yetersizliği olması için miyokardial yetersizliğin bulunması her zaman zorunlu değildir. Dolaşım yetersizliği olarak tanımlanan ve kalp dışı nedenler (hızlı ve aşırı intravasküler volüm artışı ve/veya periferik direnç değişiklikleri) ile gelişen tablolar da kalp yetersizliğinin sebepleri arasındadır. Hangi etyoloji ve mekanizma ile meydana gelirse gelsin kalp yetersizliği ciddi bir tablodur. Kardiyak ve ekstra kardiyak kompensasyon mekanizmaları ile düzeltilmeye çalışılır.

Volüm yüklenmesi kalp boşluklarında diastolik basınçların artmasına, basınç yüklenmesine, ventriküler boşalmanın zorlaşmasına neden olur. Diastolik basınçların artışı konjestif semptomların, atım hacimlerinin azalması da ileri doğru yetersizlik tablolarının ana nedenini oluşturur. Bu yüklerin toleransı, miktarlarına sürelerine ve miyokardın gevşeme, genişleyebilme (relaksasyon, komplians) ve kontraktilite gibi özelliklerine bağlı olarak değişir. Kardiyak adaptasyon mekanizmaları ventrikül içi diastol sonu basıncını ve sistol sonu volümünü korumaya (normal sınırlar içinde tutmaya) yöneliktir. Myokard akut yüklenmelere kontraktilite değişikliği ile cevap verir. Akut ard yük ve ön yük artışlarında myokard kontraktilitesi artar (Frank Starling mekanizması). Sempatik tonus ve kan katekolamin düzeyleri yükselir. Sempatik aktivasyon akut gelişen bir cevap olmakla birlikte yetersizliğin sürmesi halinde kronik olarak devrede kalarak önemli klinik ve prognostik sonuçlar doğurur .

Kronik ön yük ve ard yük artışlarına karşı gelişen majör myokardial cevap myokard hipertrofisi, ventrikül dilatasyonu veya bunların birlikte gelişmesidir. Kronik basınç yüklenmeleri önce hipertrofi ile kompanse edilir myokard hipertrofisine ventrikül dilatasyonu da eklendiğinde dekompanse başlanmıştır.

Kronik volüm yüklenmelerinde ise ventrikül dilatasyonu kompensatuar bir değişikliktir ve hipertrofidan önce ortaya çıkar. Dilatasyon, ventrikül diastol sonu basıncının aşırı artmasını önler ancak bir süre sonra ventrikül çapının ileri düzeylere varması aynı aort basıncı karşısında bile lif kısalması için üretilmesi gereken duvar gerilimini artırır (Laplace kanunu). Volüm yüklenmesi atım hacmini ve dolayısıyla aort sistolik basıncını arttırıyorsa duvar gerilimi daha da artar; giderek dilatasyona hipertrofi de eklenir.

Ventrikülün dilate olması nedeniyle myokard kütlesi belirgin olarak artsa da duvar kalınlığında önemli artış olmayabilir. Hipertrofi ventrikül kompliansını azaltır; konjestif belirtileri arttırır. Her iki tür yüklenmede de ventrikül dilatasyonunun ve hipertrofinin birlikte bulunduğu evreler KY'nin ilerlediğini gösterir. Kardiyak performans ve ejeksiyon fraksiyonu progressif olarak azaldıkça ventriküllerin sistol ve diastol sonu volümleri artar. Ventrikül volümleri arttıkça geometrisinin, koniden küresele doğru değiştiği görülür (Ventriküler Remodeling). Küre, yüzey/hacim oranı en küçük şekildir. Yüzey genişliği aynı iki ventrikülden küresel olana daha fazla kan sığar ve aynı miktarda atım hacmi için daha az lif kasılması gerekir. Ancak ventriküler remodeling, ileri dönemlerde ortaya çıkması, ventrikül dilatasyonu ile birlikte papiller kasların pozisyonun değişmesi, atrioventriküler halkanın genişlemesi ve fonksiyonel atrioventriküler kapak yetersizliklerinin artmasıyla birlikte olduğundan kötü prognoza ve ileri derece azalan kardiyak rezerve işaret eder .

Kalp dışı kronik adaptasyon mekanizmaları intravasküler volümü ve vasküler direnci değiştirerek etkili olurlar. Katekolaminlerin pozitif inotropik ve kronotropik etkileri olduğu gibi kalp üzerine de etkileri olabilir. Bu mekanizmalar ve medyatörler arasında sempato-adrenal sistem, renin anjiyotensin aldosteron mekanizması, natriüretik peptidler, arginin vasopressin, prostaglandinler, nitrik oksit, endotelin ve sitokinler önemlidir .

Kalp yetersizliği ilerledikçe, kapak disfonksiyonu ve sıvı retansiyonu miktarından da etkilenerek kalp boşluklarının doluş basınçları yükselir. Konjestif belirtiler ortaya çıkar (geriye doğru yetersizlik). Konjestif tabloların kontrolünde öncelikle diüretiklerden yararlanır. Tüm kalp yetersizliği tablolarında aynı zamanda ihtiyaç duyulan miktarda kalp debisinin sağlanamaması da söz konusu olduğundan değişik derecelerde mutlak veya nispi debi düşüklüğü sistemik perfüzyon yetersizliği söz konusu olur (ileriye doğru yetersizlik). Kalp debisini arttırmak için kullanılacak ajanlar da teorik olarak pozitif inotropik ve vasodilatörlerdir. Pozitif inotropikler akut olarak kalp debisini arttırmakla birlikte uzun dönemde dijital istisnası dışında mortaliteyi arttırıcı etki yaparlar. Dijital kullanımının semptomların kontrolünde yarar sağladığı, ancak mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir (13). Vasodilatörler yalnızca akut ve kronik yetersizliklerin kontrolünde yarar sağlamakla kalmazlar, hastaların yaşam beklentisini de arttırırlar (14).

Kalp yetersizliği belirtileri uygun tedavi ile kontrol altına alınsa bile tablo progresyon gösterir. Bu nedenle tedavi yaklaşımlarındaki temel amaçlardan biri de hastalığın progresyonunu önlemektir. Myokard hasarına neden olan başlatıcı olay tekrarlamasa da myokardiyal fonksiyon kaybının giderek artması histolojik incelemelerde miyosit sayısının azalması, bağ dokusu artışı, inisial faktörden sonra ortaya çıkan ve süreklilik gösteren sekonder hasar mekanizmalarının işlediğini düşündürmektedir (15). Kalp yetersizliği olan hastalarda, özellikle transplantasyon uygulananlardan alınan kalplerde yapılan histolojik incelemeler

apoptotik miyosit kaybında çok ileri düzeylere varabilen artmaların olduğunu göstermiştir. Apoptozis erişkinlerde timusta, doğum sonrasında uterusunda, demansiyal tablolarda beyinde belirgin olarak artan özel bir hücre ölümü tipidir. Burada hücre ölümü nekrotik hücre ölümünde olduğu gibi hücrenin şişmesi ve membran bütünlüğünü yitirmesiyle başlamaz. Önce DNA fragmantasyonu, kromatin yoğunlaşması gelişir. Hücre büzüşür ve ölür. Etrafındaki hücreler canlıdır. Programlı hücre ölümü ya da hücrenin intiharı da denilen bu olayda özel mekanizmaların varolduğu ve kalp yetersizliği olan hastalarda miyositlerdeki bu mekanizmaların uyarıldığı anlaşılmaktadır (16).

Kalp yetersizliğinde artan endokrin ve parakrin (kan yoluyla gelen yada myokard içinde sentez edilen) nörohormonlar (nörepinefrin, anjiyotensin II, endotelin, aldosteron ve tümör nekroz faktörü) apoptozisin artışından sorumlu tutulmuşlardır. Deneysel çalışmalar ile bu maddelerin apoptozisi uyarmaları, antagonistlerinin hangi mekanizma ile ortaya çıkmış olursa olsun kalp yetersizliği olan hastalarda klinik yarar sağlamaları bu düşünce lehine değerlendirilmektedir (17). Ancak nörohormonların kalp yetersizliğinin progresyonunu azaltıcı etkilerinin zamanla zayıfladığı ve ortadan kalktığı da dikkati çekmektedir. Kalp yetersizliği olan hastalarda anjiyotensin konvertin enzim (ACE) inhibitörü kullanımı, mortalite veya hospitalizasyon oranını plaseboya göre azaltmakta, ancak 1-1,5 yıldan sonra gruplara ait eğriler yeniden paralelleşmekte ve gruplar arasındaki fark ilk dönemde sağlanan ile sınırlı kalmaktadır (6). Bu durum, ACE inhibitörlerinin (veya beta blokerlerin) kalp yetersizliğinin progresyonunu yavaşlatıcı etkilerinin (sağladıkları yarar kalıcı olsa da) bir süre sonra ortadan kalktığını göstermektedir. Beta blokeri ve ACE inhibitörünü birlikte alan hastalarda da benzer sonuçlar görülmektedir (18). Kullanılan nörohormonal antagonistlerin ya etkileri bir süre sonra ortadan kalkmakta yada bu etkileri dengeleyen karşıt mekanizmalar devreye girmektedir. Son yıllarda pravastatin ve enalapril ile yapılan iki önemli çalışmanın sonuçları da bunları göstermektedir (19, 20).

Son yirmi yılda kalp yetersizliği olan hastalarda semptomların kontrolünde önemli aşamalar kaydedilmiş, vasodilatör ve beta bloker tedavi ile hastaların yaşam beklentilerinin artırılabilceği gösterilmiştir. Ancak sağlanan kazanımlar yeterlilikten uzaktır. Kalp yetersizliği tedavisinde daha başarılı olmanın yolu miyosit kaybını uyarıcı ve kontrol eden mekanizmaları daha fazla anlamak ve etkileyebilir olmaktan geçiyor görünmektedir.

Konjestif kalp yetersizliği dispne ve çabuk yorulma, taşipne, taşikardi, pulmoner raller, kardiyomegali, ventriküler galo sesleri ve periferik ödemden oluşan belirti ve bulguları içeren kompleks klinik bir sendromdur. Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların çoğu anormal dolaşım konjesyonu gösterir. Mekanik veya miyokardiyal bozukluklara bağlı gelişen konjestif kalp yetersizliği olan hastaların çoğunda, kalp (pompa) yetersizliğinden önce belirli bir dönem vardır. Kardiyak pompa fonksiyonunun ve kardiyak

debinin miyokard hipertrofisi ve ventrikül dilatasyonundan oluşan kompensatuar mekanizmalarla en azından istirahatte korunduğu önemli bir miyokardiyal disfonksiyon dönemidir. Bu sebepten dolayı, erken dönemlerde hastanın hiçbir engeli veya semptomu olmayabilir. Başlangıçta istirahatdeki kardiyak debi normal sınırlarda olabilir. Egzersiz veya stress esnasında kardiyak debi yükselemez ve hatta düşer. Sonunda, istirahatde bile kardiyak debi düşer. Eşlik eden değişiklikler arasında, artmış istirahat sistemik vasküler rezistansı (SVR) vardır.

Sol ventrikül diyastolik basınçlarında ve pulmoner venöz basınçlarında artış mevcuttur. Böylece, herhangi bir süre boyunca intravasküler dolaşım konjesyonu olur ve kapillerlerden interstisyel boşluklara sıvı transüdayonu artar, diğer pulmoner dolaşımdaki transüdayon hızı lenfatik drenaj hızını geçerse pulmoner ödem gelişir. Pulmoner ödem sıklıkla ilk olarak röntgen incelemesiyle tespit edilir ve ancak daha sonraları fizik muayenede raller duyulabilir hale gelir. Sistemik venöz sistemle ilgili olarak, yükselmiş jugüler venöz basınç sıklıkla gözle görülebilir ve buna yerçekimine bağımlı periferik ödem ve hepatomegali de eşlik edebilir. Hastaların çoğunluğunda konjestif kalp yetersizliği kronik olarak gelişir ve buna böbrekler tarafından tuz ve su tutulması eşlik eder (21,22,23).

Akut kalp yetersizliği, ventrikülün akut iskemisi (yani miyokard infarktüsü) esnasında, ikincil bir taşikardi sırasında veya bir kalp kapağının ve bir kardiyak yapının yırtılmasına bağlı olarak gelişebilir. Kanın akut olarak sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma geçişi anlamlı miktarda su veya tuz tutulumundan daha önce gelişebilir. Konjestif kalp yetersizliği terimi, konjesyon kardiyak kökenli değilse kullanılmamalıdır. Pulmoner ödem veya konjesyonun tam sebebi belli değilse, yanlış olarak kalp yetersizliği teşhisi koymamak gerekir. Bunun için spesifik olmayan bu semptomları ve bulguları sadece tarif etmek yoluna gidilmelidir.

Sık Görülen Bazı Kalp Yetersizliklerinin Tanımları ve Sınıflandırmaları

- 1. Kalp yetersizliği:** Klasik semptomları bozulmuş miyokard fonksiyonundan kaynaklanan nefes darlığı, çabuk yorulma ve egzersiz intoleransı olan klinik bir sendromdur.
- 2. Konjestif kalp yetersizliği:** Önceki tanıma benzemektedir. Ek olarak jugüler venöz distansiyonu, raller, periferik ödem ve asit gibi dolaşım konjesyonu bulguları mevcuttur.
- 3. Non-kardiyak dolaşım konjesyonu:** Bu sendromda yapısal kalp hastalığı bulunmamaktadır. Konjestif kalp yetersizliğinden klinik olarak ayırt edilmesi mümkün değildir. Akut böbrek yetersizliği gibi non-kardiyak bir sebep bulunmaktadır.
- 4. Sistolik kalp yetersizliği:** Klasik semptomları nefes darlığı, çabuk yorulma ve egzersiz intoleransıdır.

Kalp, dilate olmuş ve bozulmuş sistolik fonksiyonlara sahiptir. Eşlik eden kapak hastalığı olabilir veya olmayabilir.

5. Normal sistolik fonksiyonlu kalp yetersizliği: Bazen diyastolik kalp yetersizliği olarak da adlandırılır. Bu durum, bozulmuş diyastolik fonksiyon (çoğunlukla ekokardiyografi ile teşhis edilir) ve normal veya normale yakın ejeksiyon fazı endeksleri mevcuttur. Nefes darlığı, çabuk yorulma ve egzersiz intoleransı gibi semptomlar ile karakterizedir. Sıklıkla, değişmiş olan sol ventrikül sertliğine bağlı olarak kalbin doluşunda bozulma sol ventrikül hipertrofisi veya diyastolik disfonksiyon eşlik eder. Genellikle şiddetli sistemik hipertansiyon vardır. Mitral yetersizliği gibi bir kapak hastalığı eşlik edebilir veya etmeyebilir. Bu tip kalp yetersizliği sistolik kalp yetersizliği ile birlikte olabilir.

6. Sağ taraflı kalp yetersizliği: Jugüler venöz distansiyon, periferik ödem, asit ve abdominal organlarda şişme gibi doku konjesyonu bulguları ile karakterize bir klinik sendromdur. Sıklıkla sağ ventrikül dilatasyonu ve şiddetli triküspit yetersizliği ile birlikte sağ ventrikülün sistolik performansında belirgin bozulma mevcuttur. Bu sendromun, şiddetli sol taraflı kalp yetersizliği, kronik hipoksemi ve pulmoner hipertansiyon ile birlikte bulunan şiddetli akciğer hastalığı (cor-pulmonale), sağ ventrikül miyokard infarktüsü ve primer pulmoner hipertansiyon gibi birçok sebebi olabilir.

Sınıflandırma ve Kalp Yetersizliğinin Evreleri

New York Kalp Birliği sınıflandırma sistemi çok yaygın olarak kullanılmaktadır.

New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflandırması:

Evre 1: Kalp hastalığı olan ancak hastalığın fiziksel aktiviteyi kısıtlamadığı hastalar. Olağan fiziksel aktivite aşırı yorgunluğa, çarpıntıya, dispneye ve anginal ağrıya yol açmaz.

Evre 2: Fiziksel aktiviteyi hafif olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatde rahattırlar. Sıradan fiziksel aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açar.

Evre 3: Fiziksel aktiviteyi belirgin olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatde rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteden daha hafif aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açar.

Evre 4: Hiçbir fiziksel aktivitenin rahatsızlık duyulmadan gerçekleştirilememesine neden olan kalp hastalığı bulunan hastalar. Kalp yetersizliğinin veya anginal sendromun belirtileri istirahatde bile olabilmektedir. Herhangi bir fiziksel aktiviteye girildiğinde artar.

Kalp yetersizliğinin evreleri:

Evre A: Kalp yetersizliğinin gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili komorbid durumların olmasından dolayı, kalp yetersizliği riski olan hastalar. Böyle hastaların kalp yetersizliği belirtileri ve bulguları yoktur. Kalp yetersizliğinin belirti ve bulgularını hiç göstermemişlerdir. Kalp kapaklarının veya ventriküllerin yapısal veya fonksiyonel bozuklukları yoktur. Örneğin: Sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus.

Evre B: Kalp yetersizliği gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olan ancak kalp yetersizliği belirtisi olmayan ve kalp yetersizliğinin bulgu veya belirtilerini hiç göstermemiş olan hastalar. Örneğin: Sol ventrikül hipertrofisi (LVH); asemptomatik valvüler kalp hastalıklarında dilate olmuş ventriküller, geçirilmiş miyokard infarktüsü.

Evre C: Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen belirtileri olan hastalar.

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

Bu yeni evreleme şeması büyük ölçüde kliniğe dayalıdır. Hekimlerin tedavilerini spesifik hasta alt gruplarına daha fazla odaklanmış bir biçimde yönlendirmesine izin vermektedir. Hastalar genellikle bu şemada ileriye doğru gelişme gösteriyor olsalar da bazen D'den C'ye de geçebilirler.

Sistolik ve Diyastolik Disfonksiyon:

Ventrikül yetersizliği varlığında yapılması gereken önemli bir ayırım sistolik ve diyastolik disfonksiyon arasında olmalıdır (tablo 1). Bununla birlikte, bu terimler en uygun olarak sistemik hemodinamik değişikliklerden ziyade, ventrikül mimarisindeki değişikliklerle tanımlanır. Sistolik disfonksiyonda, genişlemiş, bozulmuş ejeksiyondan dolayı debi azalmıştır. Diyastolik disfonksiyonda ise kalınlaşmış, küçük kaviteli ve dolumun sınırlı olduğu bir ventrikül mevcuttur. Sistolik disfonksiyon terimini dilate olmuş, genellikle eksantrik hipertrofiye uğramış bir ventrikül için kullanırız. Diyastolik disfonksiyon teriminde, kalın duvarlı konsantrik hipertrofiye uğramış, normal veya küçük bir ventrikül mevcuttur. Bu iki ayrı durum arasında önemli yapısal farklılıklar mevcuttur (24,25,26,27,28).

Diyastolik kalp yetersizliği, (veya korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonlu kalp yetersizliği), büyümeye devam eden epidemiyolojik bir klinik problem olarak, artık farkına varılmaktadır. Kalp yetersizliği ile gelen hastaların %40'nın korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonları vardır. Bu oran daha

yaşlı ve şehir içinden gelen hastalara bakan hastanelerde daha yüksek olabilir. Diyastolik kalp yetersizliği sıklıkla iyi kontrol altına alınamamış sistemik hipertansiyon ile birlikte (29,30). Sol ventrikül diyastolik fonksiyonun bozulmasına neden olan faktörler miyokard fibrozu, hipertrofi, iskemi ve artmış ard-yüktür. Miyokard iskemisi tespit edilmesi önemlidir. Çünkü o da hipertansiyon gibi tedavi edilebilir (31,32).

Sistolik olayların diyastolik fonksiyonu etkileyebileceğini görmek önemlidir. Diyastolik disfonksiyonun tanısı zor olabilir, fakat bu amaç için geliştirilmiş olan ekokardiyografik teknikler belirgin olarak ilerlemiştir. Yüklenme durumlarında, kalp hızından ve yaştan kaynaklanan sınırlamaların, görüntülenmesinin yeni uygulamaları ile kısmen üstesinden gelinmiştir.

Tablo 1: Sistolik ve diastolik kalp yetersizliği ayrımı

Sistolik Kalp Yetersizliği	Diyastolik Kalp Yetersizliği
Dilate olmuş büyük kalp	Küçük LV kavitesi
Normal sistolik kan basıncı	Sistemik hipertansiyon
Geniş bir yaş grubu, erkeklerde daha sık	Daha sık olarak yaşlı kadınlar
S3 galosu	S4 galosu
Eko ile sistolik ve diyastolik bozukluklar	Çeşitli eko ölçümleri ile diyastolik bozukluklar
Tam oturmuş bir tedavi	Tam oturmamış bir tedavi
Prognoz kötü	Prognoz o kadar kötü değil.
Miyokard iskemisinin rolü seçilmiş vakalarda önemli	Miyokard iskemisi sık. Konsantrik LV hipertrofisi

Düşük Debili Kalp Yetersizliği: Pompa yetersizliklerin sebepleri dört ana kategoride sınıflanabilir:

1. İş yükünün artması veya mekanik bozukluklara bağlı yetersizlik
2. Birincil miyokardiyal bozukluklarla ilişkili yetersizlik

3. Anormal kardiyak ritm veya ileti bozuklukları ile ilişkili yetersizlik

4. Miyokard iskemisi / infarktüsü

Kantitatif bir miyokard kaybına yol açan miyokard infarktüsü özel bir tip iş aşırı-yüküne yol açar. Akut infarktüs sırasında, azalmış strok volümü arttırmak için end diastolik volüm artarken eJeksyon fraksiyonu düşer. EF'deki bu düşüş kaybedilen miyokard ile hemen hemen doğru orantılıdır, geçen zaman içerisinde EF, bu düşük seviyelerde kalma eğilimindedir. İnfarktüsün iyileşmesi ile birlikte, infarktüslü alan nedbe haline gelir ki, bu alan ventriküler boşalmaya katkıda bulunamadığı gibi bir de yükü arttırmaktadır. Dolayısıyla tüm yük geride kalan non-iskemik miyokarda düşer. Non-iskemik miyokard kaybedilen miyokard miktarına orantılı bir şekilde hipertrofiye olur. Herhangi bir basınç düzeyinde duvar geriliminin artmasına neden olan artmış diastolik volüm bu yükü daha da artırır. Aylar ve yıllar sonra, kalp yetersizliği, geride kalan non-iskemik miyokardın ventriküler yeniden şekillenme (ventriküler remodeling) adı verilen ilerleyici ventrikül dilatasyonuna ve reaktif ventrikül hipertrofisine yol açar. Bunun sonucunda gelişen ve iskemik kardiyomiyopati denilen bir tablo ortaya çıkabilir.

Yüksek Debili Kalp Yetersizliği: Yüksek-debili kalp yetersizliği, birincil olarak kalp dışı dolaşım yüklenmesidir. Bazı hastalarda, toplam kardiyak debi (sistolik veya pompa fonksiyonu) ve sol ventrikül EF'si normal veya artmıştır. Böyle durumda, ventrikül diastol basıncında anormal bir yükselmeye ikincil olarak, pulmoner konjesyon ve ödem gelişebilir. Bu sendrom, tuz tutan steroidlere bağlı olarak aşırı su ve tuz birikmesine, aşırı sıvı ve kan verilmesine, akut glomerulonefrite, oligüri veya anüriyle birlikte kan volümünde bir artışla beraber olan durumlara bağlı gelişebilir. Diğer hastalarda da arteriyovenöz fistüller, bakteriyemi, sepsis, anemi, hipertiroidi, beriberi, gebelik, paget hastalığı, hiperdinamik kalp sendromu, arteryel hipertansiyon, fibroz displazi, karaciğer hastalığı, çevresel aşırı sıcaklar, polisitemi vera, karsinoid sendrom, dermatolojik bozukluklar, eritrodermi sendromu, kaposi sarkomu gibi anormal derecede artmış venöz dönüş ve/veya azalmış periferik dirençle birlikte olabilir. Bu durumlarda, ventriküle uygulanan kronik volüm ve/veya basınç aşırı yükü, sonunda miyokardiyal ve ventriküler sistolik disfonksiyona yol açabilir. Sonunda, bu hem diastolik basınçları artırır, hem de kardiyak debiyi anormal düzeyde düşük seviyelere çeker. Kardiyak debi halen normal düzeydeyken veya artmışken, artmış diastolik basınçlara, ikincil olarak pulmoner konjesyon veya pulmoner ödem semptomları gelişirse, bu semptomlara bağlı tabloya yüksek debili yetersizlik denir (33).

Kalp Yetersizliğinin Mekanizmaları

Kalp yetersizliği sıklıkla, miyokard kaybı ile sonuçlanan tetikleyen bir faktörle (Örneğin, akut miyokard infarktüsü) veya çok fazla aşırı -yüklenmeyle (örneğin valvüler kalp hastalığı, akut miyokard infarktüsü,

dilate ve hipertrofik kardiyomiyopati ile sonuçlanan mutasyon vs.)başlar. Hipertrofi artmış yükü kaldıramadığında ventrikül dilatasyonu olur. Ventrikül daha küresel bir şekil alır, eksantrik hipertrofi gelişir. Bu da atım volümünün azalmış bir EF'ye rağmen korunmasını sağlar. Bu kısa dönem bir fayda sunmaktadır. Bir miktar dilatasyonun yokluğu muhtemelen şok ve erken ölümlerle sonuçlanırdı. Nöroendokrin aktivasyon. muhtemelen perfüzyon basıncını koruma ihtiyacının algılanması ile olur. Ancak nörohormonlar, sol ventrikülün yeniden şekillenme sürecini hızlandırır, kalp yetersizliğinin patogenezi ve progresyonuna neden olurlar. Bu aşırı basitleştirilmiş ön hipotezin varsayılan tutarlılığına rağmen, bilgilerimizdeki özellikle her fenotipik değişikliğin kalp yetersizliğinin progresyonunda yaptığı niceliksel katkı ile ilgili birçok boşluk doldurulmayı beklemektedir. Halen öğreneceğimiz çok şey vardır (4,35,36,37,38,39,40).

Kalp yetersizliğinin muhtemel mekanizmaları: Miyosit kaybı, geride kalan miyositlerin hipertrofisi, enerji üretimi ve kullanımı (oksijen ve enerjinin temini, substrat kullanımı ve enerji depolanması, uygunsuz mitokondri kitlesi ve fonksiyonu), ventriküler yeniden şekillenme, kontraktıl proteinler (anormal miyofibril ve miyozin ATPaz'ı, anormal miyokardiyal proteinler, hatalı protein sentezi), kontraktıl elemanların aktivasyonu (membran Na⁺,K⁺-ATPaz'daki hatalar, anormal sarkoplazmik retikulum fonksiyonu, anormal Ca⁺ salınımı ve alımı), miyokardiyal reseptörlerin anormal fonksiyonu (beta adenoreseptörlerin down regülasyonu, beta reseptörlerinde azalma, Gs proteininde azalma. Gı proteininde artma), otonom sinir sistemi (anormal miyokardiyal norepinefrin fonksiyonu veya kinetiği, anormal baroreseptör fonksiyonu), Miyokardiyal fibroblastların büyümelerinde artma, yaşlanmaya bağlı değişiklikler, sürekli taşikardi (41,42,43,44,45).

Kalp Yetersizliğinde Kompansatuar Mekanizmalar: Otonom sinir sistemi aktivasyonu (Kalpde artmış kalp hızı, artmış miyokardiyal kontraktıl stimülasyon, artmış relaksasyon hızı, periferik dolaşımda, artmış arteriyel vazokonstriksiyon, venöz vazokonstriksiyon). Böbrek (renin -anjiyotensin-aldosteron aktivasyonu ve arteriyel, venöz vazokonstriksiyon gelişimi. Na ve su tutulumunun artışı). Sitokinlerin açığa çıkması, endotelin-1 (artmış ön ve ard yük), arjinin vazopressin (artmış ön ve ard yükler), atrial ve beyin natriüretik peptidler (azalmış ard yük), prostoglandinler, peptidler. Kalbin Frank-Starling yasası (artmış diyastol sonu volüm, basınç ve lif uzunluğu, artmış ön yük). Hipertrofi, periferik oksijen dağılımında değişimler (kardiyak debinin redistribüsyonu, oksijen ile hemoglobinin ayrışmasında değişiklikler, dokuların artmış oksijen ekstrasyonu), aneorobik metabolizmanın gelişmesi (46,47,48,49,50,51,52,53).

Kalp Yetersizliğinde Nörohümorale Değişiklikler: Artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu (artmış epinefrin, norepinefrin), artmış endotelin, arginin, vazopressin, renin ve anjiyotensin II, aldosteron, artmış nöropeptid Y, artmış atriyal ve beyin natriüretik peptid, artmış insülin, kortizol, büyüme hormonu, tümör

nekrozis faktör- α , interlokin-6, vazoaktif intestinal peptid, adrenomedülin, ürodilatin, artmış dopamin, prostoglandinler (PGI₂, E₂), vazodilator peptidler (bradikinin) (54,55,56,57,58,59,60,61,62,63).

Kalp Yetersizliği Olan Hastaların Tanısı ve Değerlendirilmesi

Hikaye: Konjestif kalp yetersizliğinin en çok fark edilen semptomu nefes darlığı olup inspirasyon sırasında yeterince hava alamama hissidir. İlk olarak efor sırasında fark edilir. Kalp yetersizliği ilerledikçe önce hafif eforla sonunda istirahatle nefes darlığı oluşur. Mekanizması tam anlaşılmamakla birlikte multifaktöryeldir. Akut kalp yetersizliğinde pulmoner ödem geliştiğinde, oksijen difüzyon kapasitesinde azalmaya sebep olabilir. Kronik stabil kalp yetersizliğinde ise dispneye, artmış fizyolojik ölü boşluk, artmış hava yolu direnci, azalmış akciğer kompliyansı ve solunum kaslarının yorgunluğu sebep olabilir. Merkezi olarak dispnenin algılanmasında, pulmoner j reseptörlerinin rolü olacağı söylenmektedir (64,65). Kalp yetersizliğinin klasik semptom triadında, dispne, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne (PND) bulunmaktadır. Ortopne, sırtüstü yatar pozisyonda nefes darlığı hissedilmesidir. PND, hastayı uykudan uyandıran ani nokturnal dispnedir.

Kalp yetersizliğinin diğer tipik yakınması aşırı yorulmadır. Hasta çoğunlukla, görüşmeden haftalar veya aylar önce hiçbir güçlük çekmeden yaptığı aktiviteleri yaparken artık yorulduğunu, bitkin düştüğünü söylemektedirler. Aşırı yorulma da multifaktöryeldir. Muhtemelen kısmen kötü doku perfüzyonuna, nöroendokrin sistemin aşırı aktivitesine, artmış sitokin seviyelerine, iskelet kaslarının kondisyonunun kaybolmasına neden olan düşük kardiyak debiye bağlı gelişmektedir. Diğer yakınmalar ise hırıltılı solunum (wheezing), öksürük, dolaşım ve organ konjesyonuna bağlı semptomlardır. Mide bulantısı, kusma, sağ üst karın ağrısı keza bağırsak ödeme ve karaciğer kapsülünün gerilmesine bağlı semptomlar olabilir. Periferik ödem de şikayetler arasındadır.

Özgeçmişte özellikle kalp yetersizliğinin en önemli sebebini oluşturan iskemik kalp hastalığının ve bunun risk faktörlerinin sorgulanması önemlidir (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, aile hikayesi) ve bunlar agresif olarak tedavi edilmelidir. Kontrolsüz hipertansiyon iskemik kalp hastalığından bağımsız, kalp yetersizliği yapabilir. Keza diyabetik hastalarda göreceli olarak hafif hipertansiyon spesifik bir kardiyomiyopatiye sebep olabilir. Aşın alkol ve uyuşturucu da kardiyomiyopatiye sebep olabilir.

Fizik Muayene: Kalp yetersizliğinde tam bir muayene gerekmektedir, tam bir kardiyovasküler muayene hem periferik hem de kardiyak bulguları bünyesinde barındırır. Palpasyonla, kalbin maksimal impulsunun yokluğu noktanın sıklıkla laterale kaydığı ve daha geniş alanda hissedildiği görülür. Eğer pulmoner arter basınçları artmışsa veya sağ kalp yetersizliği başlamışsa sağ ventrikül vurusu da hissedilebilir. Şiddetli aort darlığında tril palpe edilebilir, boyna yayılan üfürüm, artmış sol ventrikül vurusu tespit edilebilir.

Apeksin kardiyak oskültasyonunda duyulabilecek bir S3 galo ritmi dekompanse kalp yetersizliğine işaret eder. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon veya aort darlığında S4 duyulması sertleşmiş bir ventrikülün olduğuna, dolaşım konjesyonu ile perikardiyal vuru konstriktif perikardite işaret eder. Ayrıca kalp kapak hastalıkları ve konjenital kalp hastalıklarının üfürümleri, kalp yetersizliği etyolojisi hakkında bilgi verir.

Vasküler muayene önemlidir. Nabız artışı, düzensiz oluşu, kalp yetersizliğinin etyolojisi (atrial fibrilasyon) ve dekompanse hakkında bilgi verir. Kalpten yayılan bilateral karotis azalmış ve gecikmiş (pulsus parvus et tardus) nabız, şiddetli aort stenozuna işaret ediyor olabilir. Zayıf nabız düşük kardiyak debiyi düşündürür. Kapiller geri-doluşun yetersiz oluşu ve soğuk ekstermitelerin varlığı kardiyak debideki şiddetli azalmaya işaret eder. Jugüler venöz basıncın muayenesi özellikle kalp yetersizliğinde diüretik dozunu ayarlama önemlidir. Belirgin V dalgası, şiddetli triküspit yetersizliğinde görülür ve sıklıkla pulsatil karaciğer eşlik eder. Ayrıca periferik ödem, staz dermatit ve ülserleri kalp yetersizliğinde görülebilir. Kronik kompanse kalp yetersizliğinde akciğer muayenesi göreceli olarak normal olabilir. Bununla birlikte hipokseminin eşlik ettiği ve alveoler sıvı birikimine bağlı raller, plevral efüzyon dekompanse kalp yetersizliğinde bulunur.

Tanısal Testler: Rutin kan testleri kalp yetersizliği ve dekompanse hakkında bazen değerli bilgiler verebilir. Anemi, ateş gibi kalp yetersizliğini dekompanse eden durumlar, düşük Na kan düzeyi, prerenal azotemi, kalp yetersizliğinde görülebilir. Keza kreatinin düzeyinin yükselmesi kalp yetersizliğinden kaynaklanan renal disfonksiyonuna işaret eder.

Oniki derivasyonlu standart EKG de Q dalgası, eski miyokard infarktüsünü, sol ventrikül hipertrofi bulguları hipertansiyon veya aort stenozunu düşündürür. Ayrıca atriyal fibrilasyon varlığı dekompanse hakkında bilgi verir. Radyografik göğüs röntgeni, plevral efüzyon, pulmoner ödem, kardiyomegali tespitinde önemlidir.

Kalp yetersizliği semptomları olan hastaları değerlendirmede en önemli tanı aracı ekokardiyografidir. Kalbin sistolik, diyastolik fonksiyonlarını değerlendirme, odacık büyüklüğünü tespit etme, kalp yetersizliği etyolojisini belirleme, kalp kapak fonksiyonlarını belirlemede ve daha birçok değerlendirme yapmada rolü bulunmaktadır. Kalp kateterizasyonu iskemik kalp hastalığı veya şüphesi varlığında ayrıca radyonüklid ventrikülografisi, PET gibi etyolojiye göre uygun endikasyon alabilecek diğer tetkikler de yer almaktadır.

Metabolik Egzersiz Testi: Egzersiz testine gaz-değişim ölçümlerinin eklenmesi önemli bilgiler sağlar ve bu kalp yetersizlikli hastalarda semptomla sınırlı bir şekilde güvenle yapılabilir. Potansiyel bir iskeminin değerlendirilebilmesini, fonksiyonel kapasitenin objektif olarak değerlendirilebilmesini sağlar. Ek olarak

hastanın zirve egzersiz sırasındaki maksimal oksijen tüketimi (Vo2-max) ve aneorobik eşiği de değerlendirilebilir. Vo2-max hastanın yaş ve vücut boyutları için beklenenin %50'sinin altında (14 ml/kg/dk) ise hasta kalp transplantasyonu adayıdır (66,67).

Kalp Yetersizliğinde Sonuçlar: Kalp yetersizliği nüfus yaşlandıkça boyutları artan kompleks klinik bir sendromdur. Tanımlaması güçtür, ancak teşhisi göreceli olarak kolaydır. Kalp yetersizliği ile klinik sendroma katkıda bulunmakta olan altta yatan yapısal ve işlevsel kardiyak değişiklikler kastedilmektedir. Kalp yetersizliğini moleküler olarak destekleyen unsurlar halen tam olarak anlaşılammıştır. Buna rağmen azalmış ön-yük rezervi ve ard yüke karşı artmış duyarlılık gibi patofizyolojik ilkelerin farkına varılmıştır. Kalp yetersizlikli hastalarda nöroendokrin ve inflamatuvar yanıtlar sıktır ve bunlar önemli tedavi hedefleridir. Kalp yetersizliğinin tek bir sebebi veya bütünleştirici mekanizması yoktur. Çoğu yatakbaşı olarak değerlendirilebilen bulgu ve belirtilerle çeşitlilik gösterebilir. Dikkatli alınan hikaye, fizik muayene, halen esas tanı yöntemi olan ekokardiografi ve diğer laboratuvar ile tanı ve tedaviye yönlendirilir.

KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ:

Karaciğer hastalıklarının teşhisi, seyrinin belirlenmesi ve tedavisinin takibinde bazı biyokimyasal testlere başvurmak gerekir. Klinikte "karaciğer fonksiyon testleri" adı altında bilinen ölçümlerin sadece bir kısmı karaciğerin fonksiyonel durumunu yansıtır. Bu testler ayrıca başka hastalıklarda da anormal sonuç verebilirler. Örneğin serum albümin düzeyleri inflamatuvar barsak hastalığında ve nefrotik sendromda düşük olabilir, aminotransferaz düzeyleri de kas hastalıkları ve kardiyak hastalıklarda artabilir. Bu testlerin bir bölümü karaciğer ve safra yolları hastalıklarının serum göstergeleri olup, karaciğer fonksiyonlarını iyi yansıtamazlar. Bir bölümü ise bazı karaciğer hastalıklarına özgü ve tanı değeri yüksek olan testlerdir. Karaciğer fonksiyon testleri; "karaciğer ve safra yolları hastalıklarının teşhisi, hastalığın şiddeti ve prognozunun belirlenmesinin yanı sıra tedaviye cevabın değerlendirilmesinde de kullanılan biyokimyasal ölçümler" olarak tarif edilebilir. İdeal bir karaciğer fonksiyon testinin spesifik olması, duyarlılığının ve tahmini doğruluk oranının yüksek olması gerekir. Klinisyene karaciğerin total fonksiyonel kapasitesi hakkında doğru fikir verebilecek ideal ve tek bir karaciğer fonksiyon testi yoktur.

Karaciğerde binlerce biyokimyasal fonksiyon yürütülmektedir. Bunların çoğu kan testleri ile ölçülemez. Laboratuvar testleri bunlardan sadece belli sayıda fonksiyonu ölçer. Karaciğer hastalığının ve karaciğerin fonksiyonel durumunun saptanmasında duyarlılığın ve özgüllüğün artırılması için bu testler birlikte kullanılmaktadır.

Laboratuvar testleri sayesinde viral hepatit gibi hepatoselüler bozukluklar, primer biliyer siroz ve safra kanalı obstrüksiyonu gibi kolestatik sendromlardan ayırt edilebilir. Diğer taraftan protrombin zamanı, serum albümini gibi karaciğerin sentez kapasitesini yansıtan testler, etyolojiden bağımsız olarak prognoz hakkında fikir verirler. Laboratuvar testleri; karaciğer fonksiyon bozukluğunun ciddiyetinin saptanmasına ve bazen de erken safhada hastalığın nasıl seyredeceğinin tahminine olanak sağlar, hastalığın gidişi takip edilebilir ve tedaviye cevap değerlendirilebilir.

Karaciğer fonksiyon testlerinin hemen tamamı, içinde bulunduğumuz yüzyılda ortaya konulmuştur. Serum bilirubinleri, galaktoz tolerans testi, hippurik asit sentez testi ve serum proteinleri ile ilgili tetkikler ilk örneklerdir. Daha sonra bromsülfoftalein testinin karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmedeki yararlılığı gösterilmiştir. Serum transaminazlarının akut hepatitlerin tanısındaki değerinin ortaya konması önemli bir gelişme olmuştur.

Bugüne dek pek çok karaciğer fonksiyon testi geliştirilmiştir ve bunların çoğu terkedilmiştir. Duyarlı, spesifik ve kolay yapılabilir testlerin geliştirilmesine çalışılmıştır. Karaciğer ve safra yolları hastalıklarına yönelik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, klinik bulguların ışığı altında uygun seçilmiş ve doğru değerlendirilmiş karaciğer fonksiyon testlerinin klinik pratikteki önemi artarak devam etmektedir.

KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Klinik açıdan bu testleri üç ana grupta toplayabiliriz(102):

A) Karaciğer Fonksiyonlarının Biyokimyasal Testleri

1) Organik anyon transportu ile ilgili testler

a. Serum bilirubini

b. Serum safra asitleri

c. Boya testleri ("Bromosulfophythalein" -BSP ve "Indocyanine green" -ICG)

2) Karaciğerin metabolizma kapasitesi ile ilgili testler

a. İlaç metabolizması

b. Galaktoz eliminasyonu

c. Üre sentezi

d. Kafein tükrük testi

e. Diğerleri

3) Karaciğerde yapılan serum proteinleri

a. Albumin

b. Pıhtılaşma faktörleri (protrombin zamanı)

c. Lipoproteinler

B) Karaciğer ve Safra Yolları Hastalıklarının Serum Göstergeleri

1) Hepatosellüler hasar ile ilgili testler

a. Aspartat aminotransferaz (AST:SGOT)

b. Alanin aminotransferaz (ALT:SGPT)

c. Diğer enzimler

2) Kolestaz ile ilgili testler

a. Alkalen fosfatataz (AF)

b. Gamma-glutamil transpeptidaz (GGT)

c. Diğerleri (5'Nükleotidaz, Lösin aminopeptidaz)

C) Karaciğer Hastalığı İçin Spesifik Testler

1) Viral hepatitin serum göstergeleri

a.. Hepatit A virusu (Anti-HAV IgM - IgG)

b. Hepatit B virusu (HBsAg, HBeAg, Anti-HBs, Anti-HBe, Anti-HBc IgM ve HBV DNA)

c. Delta hepatiti (HDAg, IgM ve IgG grubu Delta antikoru, HDV RNA)

d. Hepatit C virusu (Anti HCV, HCV RNA)

e. Hepatit E virusu (Anti-HEV, HEV RNA)

f. Hepatit G virusu (HGV RNA)

g. Diğer virüslere bağlı hepatit (Epstein-Barr virusu, Herpes virusu ve Sitomegalovirus antikörları)

2) Otoantikörlar

a. Antimitoköndrial antikor (AMA)-Primer Bilier Siroz

b. Antinükleer antikor (ANA), düz kas antikor (DKA), "liver kidney1'

mikrozomal antikor (LKM 1)-Otoimmün Hepatit

3) Diğerleri

a. Alfafetoprotein-yüksek titrede (Hepatosellüler kanser)

b. Seruloplazmin, idrarda bakır itrahi (Wilson hastalığı)

c. Serum demir saturasyonu ve ferritin (Hemokromatoz)

d. Alfa-1 antitripsin (Alfa-1 antitripsin eksikliği)

Sınıflandırmadan da anlaşılacağı gibi karaciğer fonksiyon testleri denildiğinde, karaciğer fonksiyonlarının biyokimyasal ölçümlerini anlamak daha doğrudur. Bundan sonraki bölümlerde hepatosellüler hasar ve kolestaz ile ilgili enzimlere kısaca değinildikten sonra, asıl konu olan karaciğer fonksiyon testleri daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

KARACİĞER ve SAFRA YOLU HASTALIKLARININ SERUM GÖSTERGELERİ

Karaciğerde, bazıları çok düşük konsantrasyonlarda serumda da saptanabilen binlerce enzim vardır. Bunların serumda bilinen bir fonksiyonu yoktur. Katabolizmaları ve klirensleri iyi bilinmemektedir. Serum düzeylerinin artışı hasara uğramış hepatositten bu enzimlerin dolaşıma karıştığını gösterir. Karaciğerin fonksiyonel durumunu yansıtmazlar, daha çok tanı ve tedavinin izlenmesinde kullanılırlar. Hepatosellüler hasar ve kolestazla ilgili olmak üzere ikiye ayrılırlar:

1) Hepatosellüler Hasarı Gösteren Enzimler:

a. Aminotransferazlar: Karaciğer hücre hasarının duyarlı göstergeleri olup akut hepatosellüler hastalıkların tanısında yararlıdırlar. SGPT (ALT, alanin aminotransferaz) ve SGOT (AST, aspartat aminotransferaz) en çok kullanılanlardır. Bu enzimler sırasıyla alanin ve aspartik asidin alfa-amino grubunu ketoglutarik asidin keto grubuna aktarırlar. Sonuçta pirüvik asit ve oksalasetik asit oluşur. Sitoplazmik ve mitokondrial bir enzim olan AST; karaciğer, kalb kası, iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, akciğer, lökosit ve eritrositlerde bulunur. Sitoplazmik bir enzim olan ALT ise en çok karaciğerde bulunur. Bu enzimlerin serum düzeylerindeki artış, aminotransferazlardan zengin dokulardaki hasar veya bu enzimlerin seruma sızmasına yol açan membran permeabilitesi değişiklikleri ile ilgilidir .

Aminotransferazlar bütün karaciğer hastalıklarında artar (akut viral hepatit, siroz, infeksiyöz mononükleoz, akut ve kronik kalb yetmezliği, metastatik karsinom ,granüloamatöz ve alkolik karaciğer hastalığı gibi). Normalin 8 katına kadar olan artışlar spesifik değildir. En belirgin artışlar ilaç hepatiti,viral

hepatit, akut kalb yetersizliği, karbontetraklorid ve "phalloidin" (ikisi de hepatotoksik maddelerdir) intoksikasyonunda görülür. Tıkanma sarılığında, viral hepatiti olan Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu vakalarında ve sirozda düzeyler nadiren 500 IU/L'yi geçer. Bir istisna olarak ana safra kanalı taşının neden olduğu akut obstrüksiyonda ilk 24-48 saatte aminotransferaz düzeyleri çok yükselir, sonra hızla düşer. Hepatosellüler hastalıkların çoğunda ALT daha belirgin olmak üzere, AST ve ALT aynı derecede yükselir. Akut hepatosellüler hasarı göstermede ALT, AST'den daha duyarlıdır (110). Karaciğer hücre nekrozunun derecesi ile serum aminotransferaz düzeylerindeki artış arasında zayıf bir korelasyon vardır, prognostik değeri de azdır. Serum düzeylerindeki sratlı düşüş iyileşme belirtisidir, ancak fulminan hepatitte kötü bir prognostik işaret olabilir.

Yüksek aminotranferaz düzeyleri viral hepatitin erken dönemlerinde saptanan ilk laboratuvar bulguları arasındadır. Serum bilirubini aminotransferazlardan bir, hafta kadar sonra yükselir. İyileşme döneminde ise kararlı bir aminotransferaz düşüşü olur. Serum düzeylerinin tekrar yükselmesi veya devamlı olarak yüksek kalması kronik hepatitin geliştiğini gösterir. Aminotransferazlar viral hepatitin klinik aktivitesinin takibinde ve kronik hepatitte tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemlidir. Sirozlu hastalarda tanı ve prognoz açısından değeri yoktur. AST/ALT oranının 2'den büyük olması alkolik karaciğer hastalığı lehinedir, 3'ten büyük ise bu ihtimal daha da artar. Bu yüksek oran esas olarak alkolik karaciğer hastalığındaki düşük serum ALT aktivitesini yansıtır. Bu durum alkolik karaciğer hastalığındaki piridoksal 5' fosfat eksikliğine bağlıdır. Karaciğerde ALT sentezi için AST'den daha çok piridoksal 5 fosfat gereklidir . Son zamanlarda mitokondrial AST lmnn kronik alkoliklerde alkol alımının spesifik bir göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. İmmunolojik metotla ölçülen mitokondrial AST aktif alkolik karaciğer hastalığında artarken viral etyolojili karaciğer nekrozunda artmaz.

Yüksek serum aminotransferaz düzeyleri hepatobiliyer hastalıklar için spesifik değildir. Obesite, alkol alımı, kalb ve iskelet kası hasarında da yükselirler .

b. Hepatosellüler hasar göstergesi olan diğer enzimler

-Glutamat dehidrogenaz: Mitokondrial bir enzimdir; kalp, kas ve böbreklerde de bulunur. Karaciğerde santrilobler hepatositlerde bulunur. Daha çok bu bölgeyi etkileyen alkolik hepatitte artar .

-Sorbitol dehidrogenaz, izositrat dehidrogenaz ve ornitil karbamil transferazdan karaciğere spesifik enzimler olarak söz edilmiştir, ancak teşhisde aminotransferazlardan üstün değildirler. Laktat dehidrogenazın karaciğer izoenziminin serum düzeyi özellikle kolestazla seyreden karaciğer tümörlerinde çok artmaktadır.

2) Kolestaz Enzimleri:

a. **Alkalen fosfataz (AF):** AF, alkalen bir pH ortamında pek çok organik fosfat esterinin hidrolizini katalize eden bir grup enzime verilen addır. Reaksiyon sonucunda inorganik fosfat ve organik radikaller ortaya çıkar. Değişik dokulardaki AF'ler aynı reaksiyonu katalize eden izoenzimleridir. AF'nin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Vücutta pek çok dokuda bulunmaktadır; kemik (ostoblastlar), hepatositlerin kanaliküler membranı, ince barsak mukoza hücrelerinin fırçasmsı kenarı, böbreğin proksimal kıvrımlı tubulusları, plasenta ve lökositler gibi. Normal erişkinin serumundaki enzim aktivitesinin üç kaynağı vardır: Karaciğer, kemik ve bazı durumlarda ince barsak. İnce barsağın katkısı (yaklaşık %10-20) O ve B kan gruplu kişilerde klinik açıdan önemlidir ve yağlı bir yemekten sonra bu oran artar. Çocuklarda serum AF aktivitesi yüksektir ve kemik büyüme hızı ile korelasyon göstermektedir. Normal gebeliğin geç, kemik, böbrek, barsak ve plasentadan gelen alkalen fosfatazlar farklı eîktroforetik mobiliteye sahiptir. Ayrıca farklı dokuların Asfksinin ısı ile inaktivasyona karşı duyarlılıkları değişiktir. Plasental AF ısıya dayanıklıdır. Kemik kaynaklı AF ise ısıya karaciğer ve barsak kökenli AF'den daha duyarlıdır.

Parankimal ve/veya kolestatik hepatobiliyer hastalıklarda serum AF düzeyinin artışından, hasara uğrayan hepatositlerden dönemlerinde de serum enzim aktivitesi iki kat artabilir . Karaciğer enzimin kana geçmesi kadar hepatositlerde AF sentezinin artışı da sorumludur. AF'nin esas önemi kolestatik bozuklukların saptanmasında ortaya çıkar. Artışın düzeyi ile ekstrahepatik/intrahepatik kolestaz ayırımını yapmak zordur, ancak ekstrahepatik kolestazda sıklıkla normalin 3 katından fazla artış olur. Bunun altındaki artışlar spesifik değildir ve viral hepatit, kronik hepatit, siroz, infiltratif karaciğer hastalıkları (sarkoidoz, tüberküloz, hepatik apse, metastatik karsinom) ve konjestif kalb yetersizliğinde de görülebilir .

b. **Gamma-Gilutamil Transpeptidaz (GGT):** Glutasyon gibi peptidlerin gammaglutamil grubunu diğer peptidlere ve L-aminoasitlere aktarır. Böbrek, pankreas, karaciğer, dalak, kalb, beyin ve seminal kesecikler gibi pek çok dokuda hücre membranında bulunur. Gebelikte artmaz. Artmış GGT aktivitesi esas olarak karaciğer, safra yolları ve pankreas hastalıklarında görülür. Kemik hastalıklarında artmadığından AF yüksekliğinin karaciğer kaynaklı olduğunu göstermekte kullanılabilir. Barbitürat ve fenitoin alınması, çok miktarda alkol kullanılması yüksek GGT düzeylerine yol açabilir . Miyokard infarktüsü, böbrek yetersizliği, akciğer hastalıkları, diabetes mellitus ve tiroid hastalıklarında da düzeyleri artabilir.

c. **5'Nükleotidaz:**Karaciger, barsak, beyin, kaib, kan damarları ve endokrin pankreasta bulunur. Karaciğerde esas olarak kanaliküler ve sinüzoidal plazma membranlarında mevcuttur. Hepatobiliyer hastalıklardaki spesifikliği nedeni ile klinikte önem kazanır. Gebelik dışı durumlarda 5' Nükleotidaz düzeyindeki artış, buna eşlik eden AF artışının karaciğer kaynaklı olduğunu gösterir.

d. **Lösin aminopeptidaz (LAP):** Tüm vücut dokularında bulunur, karaciğer aktivitesi yüksektir. Kemik hastalıklarında artmaz. Hepatobiliyer hastalıklar dışında arttığı bilinen tek durum gebeliktir. Klinik açıdan tek önemi karaciğer hastalığı için spesifik olmasıdır. Ayrıca karaciğer ve safra yollarını infiltre eden pankreas karsinomunda da çok artmaktadır .

KARACİĞER FONKSİYONLARININ BİOKİMYASAL TESTLERİ

A) Organik Anyon Transportu İle İlgili Testler

Karaciğer lipofilik maddeleri serumdan alıp safra ile atma yeteneğine sahiptir.

Bunlar bilirubin, eksojen boyalar (BSP, ICG) ve safra asitleridir. Bunların kandan alınıp safraya geçene kadar uğradıkları işlemler benzerdir: 1) Hepatoselüler alınma, 2) Sitozolik proteinlerle (Y ve Z proteinleri) bağlanma ve taşınma, 3) Konjugasyon, 4) Ekskresyon.

a. **Bilirubin:** Bir tetrapireol pigmenti olan bilirubin ferroporofirin IX'un(hem) bir yıkım ürünüdür. Her gün üretilen 250-300 mg bilirubin yaklaşık %70-80'i yaşlanmış eritrositlerdeki hemoglobinin yıkımından gelir. Geri kalanı kemik iliğinde erken destrüksiyona uğrayan eritrositlerden ve vücut dokularındaki diğer hemoproteinlerin (sitokromlar, katalaz, peroksidaz) yıkımından oluşur. Retikuloendotelial hücrelerde oluşan bilirubin, kanda taşınabilmesi için suda çözünür hale getirilmelidir. Bu albuminle reversibl, non-kovalan bağlanma ile gerçekleşir. Taşıyıcı aracılıklı membran transport mekanizması ile karaciğere alınır, albumin ise alınmaz. Hepatosit içindeki bilirubin, ligandin (eski adıyla Y proteini) adlı sitozolik proteine bağlanır. Az bir kısmı ikinci bir sitozolik proteine, Z proteinine bağlanır, ancak bunun bilirubin metabolizmasındaki rolü şüphelidir. Bilirubin glukuronik asite bağlanması hepatositin düz endoplazmik retikulumundaki glukuronil transferaz sistemi tarafından katalize edilir. Oluşan monoglukuronid bilirubin büyük kısmı (%80) hepatosit membranında diglukuronid haline dönüştürülür. Bu bilirubin konjugatı daha sonra hepatositten safra kanaliküline atılır. Konjuge bilirubinler safra kanalından duodenuma akarlar ve barsak boyunca distale doğru taşınırlar. Distal ileum ve kolona ulaşan konjuge bilirubin bakteriyel beta-glukuronidaz ile non-konjuge bilirubine hidrolize olur. Non-konjuge bilirubin, barsak bakterileri tarafından ürobilinojen olarak adlandırılan bir gncp tetrapireole indirgenir. Bu ürünlerin %80-90'ı feçesle atılır. Kalan ürobilinojenin %10-20'si pasif olarak emilir ve portal ven ile geldiği karaciğer tarafından tekrar ekstrete edilir (enterohepatik dolaşım). Az bir kısmı (genellikle 3 mg/dl'den az) hepatic alımdan kurtulur, renal glomerüllerden süzülerek idrarla atılır. Direkt-indirekt bilirubin terimleri, serum bilirubin düzeylerini saptamada kullanılan "Van den Bergh metodu"na (diazotasyon) dayanmaktadır. Direkt fraksiyon, alkolsüz ortamda, diazotasyon sülfanilik asitle bir dakikada reaksiyona giren kısımdır. Bu fraksiyon, serumdaki konjuge bilirubin yaklaşık

değerini verir. Total serum bilirubini de alkol ilavesinden sonra 30 dakika içerisinde reaksiyona giren miktardır. İndirekt fraksiyon total ve direkt bilirubin arasındaki farktır ve serum nonkonjuge bilirubin düzeyinin oldukça doğru bir şekilde yansıtır .

Total serum bilirubin konsantrasyonu normal popülasyonun %95'inde 0.2-0.9 mg/dL (2-15.4 mmol/L) arasında ve %99'unda da 1 mg/dL'nin (18 mmol/L) altındadır.

Van den Bergh metodu ile bulunan normal serum bilirubin değerleri genellikle 1 mg/dL'den (18 Mmol/L) azdır ve %30'a kadar olan kısmı (0.3 mg/dL'ye kadar, 5.1 mmol/L) direkt bilirubindir.

Yapılan son çalışmalar diazo metodunun özellikle düşük serum bilirubin konsantrasyonlarında, direkt ve indirekt reaksiyon veren bilirubin fraksiyonlarını doğru bir şekilde yansıtmadığını ortaya koymuştur . Yeni ve daha hassas bir metod olan AMHPLC ("Alkaline Methanolysis and High Performance Liquid Chromatography") tekniğinde serumda direkt bilirubin bulunması anormal kabul edilir. Fotografik film teknolojisine dayanan başka bir yöntem konjuge ve non-konjuge bilirubinden başka bilirubin deltaı da saptayabilmektedir. Bilirubin delta, albümine kovalan bağla bağlanmış olan konjuge bilirubindir Bu yeni teknikler bilirubin metabolizmasının daha iyi öğrenilmesini sağlamışlardır. Birincisi, sağlıklı veya Gilbert Sendromu olan insanların serum bilirubinlerinin neredeyse %100'ünün nonkonjuge bilirubinden oluştuğu anlaşılmıştır. Yalnızca %3'den az bir kısmı konjuge bilirubindir. İkincisi, hepatobiliyer hastalığı olan "ikterli hastalarda bu yeni ve daha hassas metodlarla yapılan ölçümler, diazo metodu ile bulunanlardan daha düşük sonuç vermektedirler. Bu durum, hepatobiliyer hastalığı olan hastaların serumunda diazopozitif başka bileşikler olduğunu düşündürmektedir. Üçüncüsü, bu çalışmalar hepatobiliyer ikterli hastaların serumunda bilirubin monoglukuronidlerin diglukuronidlerden daha yüksek konsantrasyonda bulunduğunu göstermiştir. Dördüncü olarak, direkt reaksiyon veren bilirubin fraksiyonunun bir kısmı, albumine kovalan'olarak bağlı konjuge bilirubini içermektedir. Bu fraksiyon kolestazlı hastaların serumundaki total bilirubinin önemli bir bölümünü temsil etmektedir.

Albumine sıkı bağlanması nedeniyle serumdaki temizlenme hızı albuminin yan ömrüne yakındır. Bu durum ikterli karaciğer hastalarında daha önceleri iyi açıklanamamış olan iki soruya açıklık getirmektedir:

1)Konjuge hiperbilirubinemi olan her hastada nekroz döneminde bilirubinüri görülmeyebilmektedir, 2)Tatminkar bir şekilde iyileştiği görülen bazı hastalarda yüksek bilirubin düzeylerinin normale dönmesi beklendiğinden yavaş olmaktadır. Bu yavaş düşüşün karaciğerin gerçek durumu ile ilgisi yoktur.

Serumdaki bilirubin düzeyi artışı (hiperbilirubinemi) şu mekanizmalarla oluşur:

1) Aşırı üretim 2) Bozuk alınma, konjugasyon ve ekskresyon 3) Konjuge olmuş veya olmamış bilirubinin hasara uğramış hepatosit veya safra kanallarından kana geçmesi.

Total serum bilirubini hepatik disfonksiyonun duyarlı bir göstergesi değildir ve karaciğer hasarının derecesini doğru olarak yansıtmayabilir. Orta-ciddi karaciğer parankim hasarında ya da kısmi veya kısa süreli safra kanalı tıkanıklığında hiperbilirubinemi görülmeyebilir. Yapılan gözlemler insan karaciğerinin serumdan bilirubin alma kapasitesinin bu organın normal olarak karşılaştığı günlük pigment yükünün (250-300mg) en az iki katı olduğunu göstermektedir. Total serum bilirubin düzeyleri sarılığın etyolojisinin saptanmasında nadiren yararlıdır. Genel olarak viral hepatitlerde serum bilirubin yüksekliği hepatoselüler hasarın belirgin olduğunu gösterir. Bununla beraber orta derecede bilirubin yüksekliği olan vakalar seyredebilir. Akut alkolik hepatitte 5 mg/dl üzeri değerler kötü prognoz işaretidir. Sirozlu hastalarda ilave faktör olmaksızın gelişen hiperbilirubinemi dekompanyasyonu gösterir. İkterli hastalarda serum bilirubin düzeyleri ve fraksiyonlarına göre parankimal ve kolestatik sarılık ayırımı yapılamaz. İdrarda bilirubin varlığı hepatobiliyer hastalığı yansıtır. Serum total bilirubin düzeyi normal ve hasta ikterik değilken bile akut viral hepatit ve hepatobiliyer hastalıkların erken döneminde idrarda bilirubin saptanabilir. Tersine iyileşme döneminde serum konjuge bilirubin düzeyi normale inmeden çok önce bilirubinüri kaybolabilir.

B) Karaciğerin Biosentez Kapasitesini Ölçen Testler

Serum proteinlerinin çoğunun kaynağı karaciğerdir. Albumin, fibrinojen, diğer koagülasyon faktörleri, alfa ve beta proteinlerin çoğu (alfai 1 antitripsin, haptogloblin, seruloplazmin, transferrin) parankimal hücrelerde sentezlenir. B lenfositlerde sentezlenen gamma globülin önemli bir istisnadır. Protrombin zamanı ve serum albumini hepatik sentez ve sekresyonu yansıtır. Hepatoselüler ve kolestatik hastalıklarda plazma lipidlerinde ve karaciğerin sentezlediği lipoproteinlerde de bazı anormallikler ortaya çıkar .

a. **Albumin:** Kantitatif olarak plazmadaki en önemli protein olan albumin karaciğerde sentezlenir. Normal serum değerleri 3.2-4.2 gr/dL arasındadır. Erişkinde ortalama 300-500 gr albumin vücut sıvılarına dağılmış haldedir (albumin havuzu).

Yapım hızı yaklaşık 12-15 gr/gün'dür (200 mg/kg/gün). Hastalık hallerinde albumin havuzu 2000-3000 gr'a kadar çıkabilir ve kayıp veya dilüsyona (hızlı asit gelişimi) bağlı olarak kan düzeyinin düştüğü hallerde sentezi iki kat artabilir. Yarı ömrü 20 gündür, bu nedenle akut karaciğer hastalıklarında hepatik protein sentezinin iyi bir göstergesi değildir. Günde yaklaşık %4'ü katabolize olur, kalanı gastrointestinal sistemden kaybedilir .

Albuminin başlıca üç görevi vardır: 1) Kanda birçok maddenin taşınması, 2) Kanın onkotik basıncının sağlanması, 3) Endojen aminoasit kaynağı olmak. Serum albumin düzeyi oldukça karardır ve albumin turnoverini göstermez. Herhangi bir zamandaki serum düzeyi sentez hızına, sekresyona, katabolizma hızına ve vücut sıvılandaki dağılımına bağlıdır. Albumin sentezi beslenme, hormonal denge, osmotik basınç ve karaciğerin fonksiyonel durumuna göre düzenlenmektedir (112).

Beslenme ve portal ven ile karaciğere ulaşan aminoasit miktarı karaciğerde protein sentezini etkileyen en önemli faktördür. İnsülin ve büyüme hormonu da protein sentezini artırır. Tiroid hormonları ve kortikosteroidler albumin sentezini ve katabolizmasını etkiledikleri için plazma konsantrasyonu üzerine olan etkileri değişiktir. Androjenlerin bir etkisi olmamasına karşılık östrojenler protein sentezini azaltırlar. Karaciğere ulaşan kanın ozmotik basıncının azalması albumin yapımını artırır. Dekstran ve gamma globülin verilerek ozmotik basınç artırıldığında ise sentez azalır. Hipergammaglobülinemide serum immün globülinlerinin plazma onkotik basıncına olan katkıları artmış olduğundan albumin sentezi azalabilir. Alkol polizom oluşumunu inhibe ederek, inflamasyon ise interlökin 1 ve tümör nekroz faktörü aracılığıyla albumin sentezini azaltır .

Serum albumini karaciğerin sentez faaliyetini gösteren değerli bir karaciğer fonksiyon testidir. Kronik karaciğer hastalıklarında, ciddi karaciğer hasan ve azalmış sentez nedeniyle genellikle düşük bulunur. Akut viral hepatit, ilaca bağlı hepatotoksisite ve tıkaçıcı sarılık gibi karaciğer hastalıklarında serum albumini normal olma eğilimindedir. Asidi olmayan karaciğer sirozu vakalarında serum albumin düzeyi ile prognoz arasında ilişki kurulabilirken, asitli vakalarda olayın daha karmaşık olduğu bildirilmiştir. Normal şartlarda sentezlendikten sonra direkt olarak plazmaya verilen albuminin asitli vakalarda torasik kanal aracılığıyla veya direkt olarak asit sıvısına geçtiği ve asiti arttırdığı gösterilmiştir. Asitli vakalarda serum albumin düzeyinin düşük olmasına rağmen total vücut albumini veya albumin sentez hızı normal veya artmış olabilir. Ancak bu vakalarda vücut sıvısı ve buna bağlı olarak da albuminin dağılım hacmi değiştiğinden sonuçta hipoalbuminemi gelişir .

Serum albumin düzeyi karaciğer hastalığının tanısı, hastalığın ciddiyetinin ve prognozunun değerlendirilmesinde değerli bir testtir. Ancak karaciğer hastalığı için spesifik değildir ve protein malnütrisyonu, böbrek ve sindirim yolundan kayıp ve kronik infeksiyon hallerinde de hipoalbuminemi gelişebilir. Plazma prealbumin düzeyi hepatik fonksiyonel kapasitenin ölçülmesinde duyarlı bir indeks olabilir. Prealbumin karaciğerde sentez edilen ve yarı ömrü oldukça kısa (2 gün) olan bir proteindir. Yapımını ve metabolizmasını etkileyen durumlarda serum düzeyi erkenden belirgin ölçüde değişmektedir. Karaciğer hastalıklarında yapımının azalması serum düzeyinin düşmesine yol açar. Bu özellikle akut karaciğer hastalıklarında önemlidir. Tanı ve tarama testi olabilmesinin yanı sıra prognostik değeri de olan bir testtir .

BİOKİMYASAL TESTLERİN KLİNİKTEKİ KULLANIMI

Diagnostik etkinlik, bir testin hastalığın varlığını veya yokluğunu gösterebilme yeteneğidir. Etkinliğin 4 kriteri vardır 1) Duyarlılık ("sensitivity"): Testin (+) veya anormal sonuç verdiği hastaların oranıdır; 2) Özgüllük ("specificity"): Hasta olmayanlarda testin negatif olma eğilimini ifade eder; 3) Pozitif tahmin

açısından doğruluk ("accuracy for positive prediction"): Testin sonucu (+) olduğunda o kişinin hasta olma ihtimalinin yüksek olması; 4) Negatif tahmin açısından doğruluk ("accuracy for negative prediction"); Test sonucu negatif olduğunda o kişinin hasta olmama ihtimalinin yüksek olmasıdır .

Hepatobiliyer hastalıkların taranmasında kullanılan birçok test vardır. Bu testlerin birlikte kullanılması özgüllüğü ve duyarlılığı artırır ve klinik açıdan önemli bir karaciğer hastalığının atlanması ihtimali azalır.

a) **Araştırma Testleri:** Sağlıklı insanları taramak için ya da şüphe edilen spesifik bir karaciğer hastalığının doğrulanması veya ekarte edilmesi için kullanılan testlerdir (bilirubin, aminotransferazlar, kolestaz enzimleri, albumin, pıhtılaşma faktörleri, serum safra asitleri gibi).

b) **Teşhise Yönelik Testler:** Klinik, biyokimyasal ve/veya histolojik olarak karaciğer hastalığı belgelenmiş olan kişilerde etyolojik tanıya varmada kullanılan testlerdir (viral hepatit serolojisi, ferritin, serum demiri, transferrin saturasyonu, seruloplasmin, serum bakır düzeyi, idrarla atılan bakır miktarı, alfa antitripsin, alfa fetoprotein gibi).

c) **Kantitatif Fonksiyon Testleri:** Prognoz tayininde ve tedavinin etkilerinin izlenmesinde kullanılan, hastalığın ciddiyetini tahmin edecek şekilde planlanmış testlerdir (bilirubin, albumin, protrombin zamanı, serum safra asitleri, aminopirin soluk testi, galaktoz eliminasyonu, BSP ve ICG testleri, MEGX testi gibi) Klinik uygulamada bu testleri sıra ile uygulamak mümkün olmakla beraber anamnez, semptomlar ve fizik muayene bulgular gereksiz tetkiklerin yapılmasını önleyecek bilgiler verebilir. Tarama amacıyla kullanılacak testin duyarlılığının yüksek olması önemlidir. Tanı koydurucu testlerde ise spesifiklik ön planda olmalıdır. Total bilirubin, ALT, AST, AF, albümin, protrombin zamanı karaciğer hastalığının saptanmasında sık kullanılan bir kombinasyondur. Aminotransferazlar ve AF'nin karaciğer dışı hastalıklarda da yüksek olabilmeleri önemli bir problemdir. Bilirubin, albümin, protrombin zamanı da karaciğer fonksiyonu dışındaki faktörlerden etkilenmektedir. Rutin kullanılan testlerin bu eksikliklerinin yeni testlerin uygun kullanımı ile azalması mümkün olabilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada konjestif kalp yetersizliği tanısı ile Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği'nde 2005-2006 yılları arasında yatarak tedavi gören 140 (yüzkırk) olgu retrospektif olarak incelendi. Konjestif kalp yetersizliği klinik semptom ve bulgularını gösteren, New York Kalp Cemiyeti (NYKC) sınıflamasına göre fonksiyonel kapasite 2, 3 veya 4 olanlar çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık, tam kan sayımı, biyokimya parametreleri incelendi. AST düzeyleri açısından olgular 38 mg/dl'nin altında olanlar; 39-76 mg/dl arasında olalar, 77-190 mg/dl arası olanlar ve 190 mg/dl

'nin üzerinde olanlar olmak üzere sınıflandırıldı. ALT düzeyleri 41 mg/dl'nin altında olanlar, 42-82 mg/dl arasında olanlar, 83-410 mg/dl arasında olanlar ve 411 mg/dl'nin üzerinde olanlar olarak sınıflandırıldı. Alkalen fosfataz düzeyleri 129 mg/dl ve altı olanlar ile 130 mg/dl ve üzeri olanlar olarak sınıflandırılmıştır. GGT düzeyleri 61 mg/dl ve altı olanlar ile 62 mg/dl ve üstü olanlar olarak sınıflandırılmıştır. LDH düzeyleri 480 mg/dl ve altı olanlar ile 481 mg/dl ve üstü olanlar olarak sınıflandırılmıştır. Albumin düzeyleri 3.5 mg/dl ve altında olanlar ile 3.6 mg/dl ve üzerinde olanlar olarak sınıflandırılmıştır. Tam kan sayımı, Counter sayacı ile bakıldı; AST, ALT, alkalen fosfataz, GGT, albumin ölçümleri Olympus Au 5223 otoanalizöründe yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırılmalarda paired test, student's t, Mean Whitney U, Ki-kare ve Fisher exact test uygulandı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR VE SONUÇLAR

BULGULAR

Çalışmada Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği'ne konjestif kalp yetersizliği tanısıyla yatarak tedavi gören 140 (yüzkırk) olgu (72 Erkek, 68 Kadın) retrospektif olarak incelendi. Olgu yaş ortalaması 68,99, dağılımı 31-95 idi. Standart sapma 11,021 belirlendi.

TABLO 1: Cinsiyet oranları.

CİNSİYET	Olgu sayısı	Yüzdesi
Erkek	68	48,6
Kadın	72	51,4

140 olgunun 68'i (% 48,6) erkek, 72'si (% 51,4) kadındır.

TABLO 2: Yaşa göre oranlar.

YAŞ	Olgu sayısı	Yüzdesi
65 yaş altı	53	37,85
65 yaş üstü	87	62,14

Çalışmaya alınan 140 olgunun 53'ü (% 37,85) 65 yaş altında, 87'si (% 62,14) 65 yaş üstünde olgulardı.

TABLO 3: KKY evrelerine göre oranlar.

KKY EVRESİ	Olgu sayısı	Yüzdesi
EVRE 2	9	6,4
EVRE 3	87	62,1
EVRE 4	43	30,7

Çalışmaya alınan 140 olgunun NewYork Kalp Birliği Sınıflandırmasına göre 9'u (%6,4) evre 2, 87'si (%62,1) evre 3, 43'ü (%30,7) evre 4 KKY olarak tespit edildi.

TABLO 4: Olguların Diyabetes Mellitus oranları.

DİYABETES MELLİTUS	Olgu sayısı	Yüzdesi
Var	58	41,4
Yok	82	58,6

140 olgunun 58'i (%41,4) diyabetikti.

TABLO 5: Olguların Kronik Renal Yetersizlik (KBY) oranları.

KBY	Olgu sayısı	Yüzdesi
Var	17	12,1
Yok	123	87,9

Olgularımızın 17'sinde (%12,1) KBY mevcuttu.

TABLO 6: Olguların İskemik Kalp Hastalığı (İKH) oranları.

İKH	Olgu sayısı	Yüzdesi
Var	65	46,4
Yok	75	53,6

Olgularımızın 65'i (%46,4) İKH nedeniyle tedavi almaktaydı.

TABLO 7: Olguların hipertansiyon oranları.

HİPERTANSİYON	Olgu sayısı	Yüzdesi
Var	97	69,3
Yok	43	30,7

Olgularımızın 97'sinde (%69,3) hipertansiyon mevcuttu.

TABLO 8: Olguların Atriyal Fibrilasyon (AF) oranları.

ATRİYAL FİBRİLASYON	Olgu sayısı	Yüzdesi
Var	48	34,3
Yok	92	65,7

Çalışma grubundaki olguların 48'inde (% 34,3) atriyal fibrilasyon mevcuttu.

TABLO 9: Olguların kardiyomiyopati (KMP) oranları.

KARDİYOMİYOPATİ	Olgu sayısı	Yüzdesi
Var	5	3,6
Yok	135	96,4

Olgularımızın 5'inde (% 3,6) kardiyomiyopati vardı.

TABLO 10: Olguların Kalp Kapak Hastalığı oranları.

KALP KAPAK HASTALIĞI	Olgu sayısı	Yüzdesi
Var	8	5,7
Yok	132	94,3

Olgularımızın 8'inde (% 5,7) kalp kapak hastalığı mevcuttu.

TABLO 11: Cinsiyete göre olguların exitus oranları.

	Exitus olan		Exitus olmayan	
	Olgu sayısı	Yüzdesi	Olgu sayısı	Yüzdesi
CİNSİYET				
Erkek	5	62,5	63	47,7
Kadın	3	37,5	69	52,3

Ex olan olgularla hayatta kalan olgular arasında cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,485).

TABLO 12: AST düzeyine göre olguların exitus oranları.

	Exitus olan		Exitus olmayan	
	Olgu sayısı	Yüzdesi	Olgu sayısı	Yüzdesi
AST				
0-38	6	75,0	106	82,6
39-76	1	12,5	15	11,7
77-190	0	0	5	3,9
191 ve üzeri	1	12,5	2	1,6

Hastalarımızdan ex olan olgularla hayatta kalan olgular arasında AST gruplarının dağılımı yönünden

istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,431$).

TABLO 13: ALT düzeylerine göre olguların exitus oranları.

ALT	Exitus olan		Exitus olmayan	
	Olgu sayısı	Yüzdesi	Olgu sayısı	Yüzdesi
0-41	6	75.0	105	85.4
42-82	0	0	11	8.9
83-410	1	12.5	7	5.7
411 ve üzeri	1	12.5	1	0

Ex olan olgularla hayatta kalan olgular arasında ALT değerlerinin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.057$).

TABLO 14: ALKALEN FOSFATAZ düzeylerine göre hastaların exitus oranları.

ALKALEN FOSFATAZ	Exitus olan		Exitus olmayan	
	Olgu sayısı	Yüzdesi	Olgu sayısı	Yüzdesi
129 ve altı	1	14.3	12	11.0
130 ve üstü	6	85.7	97	89.0

Ex olan olgularla hayatta kalan olgular arasında alkalen fosfataz değerlerinin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.575$).

TABLO 15: GGT düzeylerine göre hastaların exitus oranları.

GGT	Exitus olan		Exitus olmayan	
	Olgu sayısı	Yüzdesi	Olgu sayısı	Yüzdesi
61 ve altında	4	57.1	76	68.5
62 ve üzerinde	3	42.9	35	31.5

Ex olan olgularla hayatta kalan olgular arasında GGT değerlerinin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,244$).

TABLO 16: LDH düzeylerine göre hastaların exitus oranları

LDH	Exitus olan		Exitus olmayan	
	Olgu sayısı	Yüzdesi	Olgu sayısı	Yüzdesi
480 ve altı	4	50	70	58.8
481 ve üstü	4	50	49	41.2

Ex olan olgularla hayatta kalan olgular arasında LDH değerlerinin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,718$).

TABLO 17: ALBÜMİN düzeylerine göre hastaların exitus oranları

ALBÜMİN	Exitus olan		Exitus olmayan	
	Olgu sayısı	Yüzdesi	Olgu sayısı	Yüzdesi
3.5 ve altı	6	85.7	64	52.0
3.6 ve üstü	1	14.3	59	48.0

Ex olan olgularla hayatta kalan olgular arasında albumin değerlerinin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,244$).

TABLO 18: Diyabetes Mellitus yönünden olguların exitus oranları.

DM	Exitus olan		Exitus olmayan	
	Olgu sayısı	Yüzdesi	Olgu sayısı	Yüzdesi
Var	3	37,5	4	41,7
Yok	5	62,5	77	58,3

Ex olan olgularla hayatta kalan olgular arasında DM sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=1,000$).

TABLO 19: KBY yönünden olguların exitus oranları.

KBY	Exitus olan		Exitus olmayan	
	Olgu sayısı	Yüzdesi	Olgu sayısı	Yüzdesi
Var	1	12,5	16	12,1
Yok	7	87,5	116	87,9

Ex olan olgularla hayatta kalan olgular arasında KBY sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=1,000$).

TABLO 20: İskemik Kalp Hastalığı yönünden olguların exitus oranları.

	Exitus olan		Exitus olmayan	
	Olgu sayısı	Yüzdesi	Olgu sayısı	Yüzdesi
Var	5	62,5	60	45,5
Yok	3	37,5	72	54,5

Ex olan olgularla hayatta kalan olgular arasında İKH sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,472$).

TABLO 21 Hipertansiyon (HT) yönünden olguların exitus oranları.

	Exitus olan		Exitus olmayan	
	Olgu sayısı	Yüzdesi	Olgu sayısı	Yüzdesi
Var	6	75,0	91	68,9
Yok	2	25,0	41	31,1

Ex olan olgularla hayatta kalan olgular arasında HT sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=1,000$).

TABLO 22: Kardiyomiyopati (KMP) yönünden olguların exitus oranları.

	Exitus olan		Exitus olmayan	
	Olgu sayısı	Yüzdesi	Olgu sayısı	Yüzdesi
Var	0	0	5	3,8
Yok	8	100,0	127	96,2

Ex olan olgularla hayatta kalan olgular arasında KMP sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=1,000$).

TABLO 23: Atriyal Fibrilasyon (AF) yönünden olguların exitus oranları.

	Exitus olan		Exitus olmayan	
	Olgu sayısı	Yüzdesi	Olgu sayısı	Yüzdesi
Var	4	50,0	88	66,7
Yok	4	50,0	33,3	44

Ex olan olgularla hayatta kalan olgular arasında AF sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,446$).

TABLO 24: Kalp Kapak Hastalığı (KKH) yönünden olguların exitus oranları.

KKH	Exitus olan		Exitus olmayan	
	Olgu sayısı	Yüzdesi	Olgu sayısı	Yüzdesi
Var	0	0	8	6,1
Yok	8	100	124	93,9

Ex olan olgularla hayatta kalan olgular arasında KKH sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=1,000$).

TABLO 25: Cinsiyete göre olguların hastanede kalış süreleri ile ilgili belirleyici değerler.

Cinsiyet	Olgu sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Median	Std. Sapma
Kadın	72	1	35	11,44	10,00	6,956
Erkek	68	2	35	10,82	8	7,874
Toplam	140	1	35	11,14	9	7,396

Cinsiyet grupları arasında hastanede kalış süresine ilişkin median ve ortalama değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,247$).

TABLO 26: ALT değerlerine göre olguların hastanede kalış süreleri ile ilgili belirleyici değerler.

ALT	Olgu sayısı	Minimum	Maksimum	Median	Ortalama	Std. Sapma
0-41	111	2	35	9.00	11.25	7.353
42-82	11	5	20	6.00	8.18	4.996
83 ve üstü	9	2	30	8.00	11.22	9.576
total	131	2	35	9.00	10.90	7.351

ALT değerlerine göre gruplar arasında hastanede kalış süresine ilişkin median ve ortalama değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,383$).

TABLO 27: AST değerlerine göre olguların hastanede kalış süreleri ile ilgili belirleyici değerler.

AST	Olgu sayısı	Minimum	Maksimum	Median	Ortalama	Std. Sapma
0-38	112	1	35	9.50	11.52	7.676
39-76	16	4	20	7.00	8.56	4.412
77-190	5	4	12	7.00	7.20	3.114
191 ve üzeri	3	2	30	8.00	13.33	14.742
TOTAL	136	1	35	9.00	11.05	7.463

AST değerlerine göre gruplar arasında hastanede kalış süresine ilişkin median ve ortalama değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,431$).

TABLO 28: ALKALEN FOSFATAZ değerlerine göre olguların hastanede kalış süreleri ile ilgili belirleyici değerler.

ALKALEN FOSFATAZ	Olgu sayısı	Minimum	Maksimum	Median	Ortalama	Std. Sapma
129 ve altı	103	2	35	8.00	10.46	9.288
130 ve st	13	2	35	8.00	11.17	7.208
TOTAL	116	2	35	8.00	11.09	7.425

AlkaleN fosfataz değerlerine göre gruplar arasında hastanede kalış süresine ilişkin median ve ortalama değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,388$).

TABLO 29: GGT değerlerine göre olguların hastanede kalış süreleri ile ilgili belirleyici değerler.

GGT	Olgu sayısı	Minimum	Maksimum	Median	Ortalama	Std. Sapma
61 ve altı	80	2	35	9.00	11.03	7.42
62 ve zeri	38	2	35	10.50	12.03	7.76
TOTAL	118	2	35	9.00	11.35	7.51

GGT değerlerine göre gruplar arasında hastanede kalış süresine ilişkin median ve ortalama değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,539$).

TABLO 30: LDH değerlerine göre olguların hastanede kalış süreleri ile ilgili belirleyici değerler.

LDH	Olgu sayısı	Minimum	Maksimum	Median	Ortalama	Std. Sapma
480 ve altı	74	2	35	9.50	11.18	7.364
481 ve zeri	53	2	35	9.00	11.45	7.880
TOTAL	127	2	35	9.00	11.29	7.554

LDH değerlerine göre gruplar arasında hastanede kalış süresine ilişkin median ve ortalama değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,895$).

TABLO 31: ALBUMİN değerlerine göre olguların hastanede kalış süreleri ile ilgili belirleyici değerler.

ALBUMİN	Olgu sayısı	Minimum	Maksimum	Median	Ortalama	Std. Sapma
3.5 ve altı	70	2	35	9.00	12.44	8.17
3.6 ve st	60	2	35	9.00	10.28	6.38
TOTAL	130	2	35	9.00	11.45	7.44

ALBUMİN değerlerine göre gruplar arasında hastanede kalış süresine ilişkin median ve ortalama değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,067$).

TABLO 32: Diyabetes Mellitus (DM) yönünden hastanede kalış süreleri ile ilgili belirleyici değerler.

DM	Olgu sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Median	Std. Sapma
Yok	82	2	35	10,38	8	7,348
Var	58	1	35	12,22	11	7,391
Toplam	140	1	35	11,14	9	7,396

DM olan ve olmayan olgular arasında hastaneye yatış süresine ilişkin median ve ortalama değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,067$).

TABLO 33: Kronik Böbrek Yetersizliği (KBY) yönünden olguların hastanede kalış süreleri ile ilgili belirleyici değerler.

KBY	Olgu sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Median	Std. Sapma
Yok	123	1	35	10,88	9	7,249
Var	17	3	28	13,06	11	8,370
Toplam	140	1	35	11,14	9	7,396

KBY olan ve olmayan olgular arasında hastaneye yatış süresine ilişkin median ve ortalama değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,335$).

TABLO 34: İskemik Kalp Hastalığı (İKH) yönünden olguların hastanede kalış süreleri ile ilgili belirleyici değerler.

IKH	Olgu sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Median	Std. Sapma
Yok	75	2	35	11,40	9	7,667
Var	65	1	30	10,85	9	5,118
Toplam	140	1	35	11,14	9	7,396

IKH olan ve olmayan olgular arasında hastanede kalış süresine ilişkin median ve ortalama değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,763$).

TABLO 35: Hipertansiyon (HT) yönünden olguların hastanede kalış süreleri ile ilgili belirleyici değerler.

HT	Olgu sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Median	Std. Sapma
Yok	43	2	35	11,98	10	8,470
Var	97	1	35	10,77	9	6,882
Toplam	140	1	35	11,14	9	7,396

HT'nu olan ve olmayan olgular arasında hastanede kalış süresine ilişkin median ve ortalama değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,689$).

TABLO 36: Kardiyomiyopati (KMP) yönünden olguların hastanede kalış süreleri ile ilgili belirleyici değerler.

KMP	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Median	Std. Sapma
Yok	135	1	35	10,90	9	7,083
Var	5	4	35	17,60	19	12,896
Toplam	140	1	35	11,14	9	7,396

KMP'si olan ve olmayan olgular arasında hastanede kalış süresine ilişkin median ve ortalama değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,285$).

TABLO 37: Atriyal Fibrilasyon (AF) yönünden olguların hastanede kalış süreleri ile ilgili belirleyici değerler.

AF	Olgu sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Median	Std. Sapma
Yok	92	2	35	11,37	9	7,586
Var	48	1	30	10,71	9	7,074
Toplam	140	1	35	11,14	9	7,396

AF'si olan ve olmayan olgular arasında hastanede kalış süresine ilişkin median ve ortalama değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,675$).

TABLO 38: Kalp Kapak Hastalığı (KKH) yönünden olguların hastanede kalış süreleri ile ilgili belirleyici değerler.

KKH	Olgu sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Median	Std. Sapma
Yok	132	1	35	11,01	9,00	7,225
Var	8	4	30	13,36	9,50	10,155
Toplam	140	1	35	11,14	9,00	7,396

Kalp Kapak Hastalığı olan ve olmayan olgular arasında hastanede kalış süresine ilişkin median ve ortalama değerler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,637$).

TABLO 39:KKY Evre'si ile AST düzeyi arasındaki ilişki. .

AST KKY EVRE

			KKYEVRE			Total
			evre2	evre3	evre4	
AST2 0-38	Olgu sayısı	6	72	33	111	
	% AST2	5,4%	64,9%	29,7%	100,0%	
	% KKYEVRE	66,7%	85,7%	78,6%	82,2%	
39-76	Olgu sayısı	2	7	7	16	
	% AST2	12,5%	43,8%	43,8%	100,0%	
	% KKYEVRE	22,2%	8,3%	16,7%	11,9%	
77-190	Olgu sayısı	1	2	2	5	
	% AST2	20,0%	40,0%	40,0%	100,0%	
	% KKYEVRE	11,1%	2,4%	4,8%	3,7%	
191 ve üzeri	Olgu sayısı	0	3	0	3	
	% AST2	,0%	100,0%	,0%	100,0%	
	% KKYEVRE	,0%	3,6%	,0%	2,2%	
Total	Olgu sayısı	9	84	42	135	
	% AST2	6,7%	62,2%	31,1%	100,0%	
	% KKYEVRE	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

KKY evresi ile AST düzeyinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.310)

Tablo 40:KKY evre'si ile ALT düzeyi arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik görülmedi.(p=0,289)

ALT KKY EVRE

			KKYEVRE			Total
			evre2	evre3	evre4	
ALT3 0-41	Olgu sayısı	5	71	34	110	
	% ALT3	4,5%	64,5%	30,9%	100,0%	
	% KKYEVRE	62,5%	85,5%	87,2%	84,6%	
42-82	Olgu sayısı	2	5	4	11	
	% ALT3	18,2%	45,5%	36,4%	100,0%	
	% KKYEVRE	25,0%	6,0%	10,3%	8,5%	
83 ve üstü	Olgu sayısı	1	7	1	9	
	% ALT3	11,1%	77,8%	11,1%	100,0%	
	% KKYEVRE	12,5%	8,4%	2,6%	6,9%	
Total	Olgu sayısı	8	83	39	130	
	% ALT3	6,2%	63,8%	30,0%	100,0%	
	% KKYEVRE	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

TABLO 41:KKY evre'si ile ALP düzeyi arasındaki ilişki

ALP KKY EVRE

			KKYEVRE			Total
			evre2	evre3	evre4	
ALP2	129 ve altı	Olgu sayısı	0	11	2	13
		% ALP2	,0%	84,6%	15,4%	100,0%
		% KKYEVRE	,0%	14,9%	6,1%	11,3%
	130 ve üstü	Olgu sayısı	8	63	31	102
		% ALP2	7,8%	61,8%	30,4%	100,0%
		% KKYEVRE	100,0%	85,1%	93,9%	88,7%
Total		Olgu sayısı	8	74	33	115
		% ALP2	7,0%	64,3%	28,7%	100,0%
		% KKYEVRE	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

KKY evresi ile ALP düzeyi arasında İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. (p=0.146)

TABLO 42:KKY evre'Sİ ile GGT düzeyi arasındaki ilişki

GGT KKY EVRE

			KKYEVRE			Total
			evre2	evre3	evre4	
GGT2	61 ve altında	Olgu sayısı	4	49	27	80
		% GGT2	5,0%	61,3%	33,8%	100,0%
		% KKYEVRE	57,1%	66,2%	75,0%	68,4%
	62 ve üstünde	Olgu sayısı	3	25	9	37
		% GGT2	8,1%	67,6%	24,3%	100,0%
		% KKYEVRE	42,9%	33,8%	25,0%	31,6%
Total		Olgu sayısı	7	74	36	117
		% GGT2	6,0%	63,2%	30,8%	100,0%
		% KKYEVRE	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

KKY evresi ile GGT düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. (p=0.520)

TABLO 43:KKY evre'si ile LDH düzeyi arasındaki ilişki.

LDH KKY EVRE

			KKYEVRE			Total
			evre2	evre3	evre4	
LDH2	480 ve altında	Olgu sayısı	4	46	23	73
		% LDH2	5,5%	63,0%	31,5%	100,0%
		% KKYEVRE	57,1%	58,2%	57,5%	57,9%
	481 ve üzerinde	Olgu sayısı	3	33	17	53
		% LDH2	5,7%	62,3%	32,1%	100,0%
		% KKYEVRE	42,9%	41,8%	42,5%	42,1%
Total	Olgu sayısı	7	79	40	126	
	% LDH2	5,6%	62,7%	31,7%	100,0%	
	% KKYEVRE	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

KKY evre'si ile LDH düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p0.996).

TABLO 44:KKY evre'si ile albümin düzeyi arasındaki ilişki

ALB KKY EVRE

			KKYEVRE			Total
			evre2	evre3	evre4	
ALB2	3,5 ve altında	Olgu sayısı	1	45	23	69
		% ALB2	1,4%	65,2%	33,3%	100,0%
		% KKYEVRE	14,3%	53,6%	60,5%	53,5%
	3,6 ve üzerinde	Olgu sayısı	6	39	15	60
		% ALB2	10,0%	65,0%	25,0%	100,0%
		% KKYEVRE	85,7%	46,4%	39,5%	46,5%
Total	Olgu sayısı	7	84	38	129	
	% ALB2	5,4%	65,1%	29,5%	100,0%	
	% KKYEVRE	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

KKY evre'si ile albumin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.(p=0.065)

TARTIŞMA

Kalp yetersizliği hemodinamik anomaliler, bozulmuş egzersiz kapasitesi, nörohormonal aktivasyon ile hızlı progresyon gösteren ve kalbin, dokuların ihtiyacı olan sistemik perfüzyonu sağlayamayacak düzeyde mekanik yetersizliği sonucu yüksek mortaliteyle seyreden bir sendromdur. Kalp yetersizliği dünyada yaklaşık 15 milyon insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır. Kalp yetersizliği sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. 50-60 yaş arası grupta sıklığı %1-2 iken, 75 yaş üzerinde %10'a ulaşmaktadır. Tüm kalp yetersizliklerinin ortalama %80'i 65 yaş ve üzerindeki kişilerde görülmektedir. Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 68.99 idi. Yaş dağılımı 31-95 idi. 65 yaş altı 53 olgumuz mevcut idi. Bu da olgularımızın %37.85'ine tekabül ediyordu. 65 yaş ve üstü olan olgumuz toplam olgu sayısının %62.14'ünü oluşturuyordu ve 87 kişiydi. Yaptığımız çalışmada 65 yaş altı ve üstü gruplarda mortalite ve hastanede yatış süresi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Genel olarak popülasyonda ve kardiyovasküler hastalıklara sahip kişilerde sağkalım oranlarının artması nedeniyle kalp yetersizlikli hastaların sayısı gittikçe artmaktadır. Tedavisindeki önemli ilerlemelere rağmen kalp yetersizliğinin prognozu hala kötüdür. Bununla birlikte kalp yetersizliği klinik bir sendromdur ve bu açıdan bakıldığında hekimlerin dikkati birincil olarak bu sendroma yol açan etyolojilerin çok sayıda olmasına rağmen klinik görünümleri çok az değişen hastaların bakımına yönelmektedir. 30 yıl önce hipertansiyon kalp yetersizliğinin en sık sebebi olarak bilinirdi. Günümüzde ise beyaz kadın ve erkekte kalp yetersizliğinin en sık sebebi iskemik kalp hastalığıdır. Bununla birlikte kadında koroner kalp hastalığına bağlı kalp yetersizliği erkeklere göre daha az, valvuler kalp hastalığına bağlı olan kalp yetersizliği ise daha sıklıkla izlenir. Kadın ve erkeklerde hipertansiyon kalp yetersizliğinin en sık sebebidir ve bunu koroner arter hastalığı izler.

Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda hastanede kalış süresi ve mortalite üzerine primer kalp hastalığı yanında kardiyovasküler sistem dışı diğer sistemlerle ilgili ek hastalıklar da sebep olmaktadır. Örneğin konjestif kalp yetersizliğine sekonder karaciğer komplikasyonları gelişmekte, hastaların karaciğer fonksiyon testleri etkilenmekte ve de hastaların hastanede kalış süresi ve mortalite üzerine etki etmektedir.

Biz bu çalışmamızda, konjestif kalp yetersizlikli hastalardaki karaciğer fonksiyon testlerindeki değişiklikleri, eşlik eden hastalıkları ve konjestif kalp yetersizliğinin evreleri ile karaciğer fonksiyon

testleri arasındaki ilişkiyi, karaciğer fonksiyon testlerindeki değişikliklerin hasta mortalitesine ve hastanede kalış süresine etkisini araştırdık.

Karaciğer fonksiyon testleri; "karaciğer ve safra yolları hastalıklarının teşhisi, hastalığın şiddeti ve prognozunun belirlenmesinin yanı sıra tedaviye cevabın değerlendirilmesinde de kullanılan biyokimyasal ölçümler" olarak tarif edilebilir. İdeal bir karaciğer fonksiyon testinin spesifik olması, duyarlılığının ve tahmini doğruluk oranının yüksek olması gerekir. Klinisyene karaciğerin total fonksiyonel kapasitesi hakkında doğru fikir verebilecek ideal ve tek bir karaciğer fonksiyon testi yoktur. Karaciğer fonksiyon testleri dendiğinde AST, ALT, albumin, GGT, alkalen fosfataz, billirubin, protrombin zamanı anlaşılır.

Transaminazlar egzersiz, gebelik, ateş gibi bazı fizyolojik durumlarda yükselir. Hemoliz, kas hastalıkları, miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli gibi karaciğer dışı hastalıklarda yükselir. Transaminaze yüksekliğine sistemik hastalıklarda sebep olabilmektedir. Kalp yetersizliği, myeloproliferatif hastalıklar, orak hücreli anemi, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kistik fibrozis, sepsis, tiroid hastalıkları, kollojen doku hastalıkları, pankreatit, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sprue gibi. Kardiyovasküler hastalıklar sonucu oluşan iskemi sonucu transaminaz seviyeleri ileri derece yüksek bulunabilir.

Konjestif kalp yetersizliğinde karaciğer fonksiyon testleri etkilenmektedir. Bu etki konjestif kalp yetersizliğine sekonder gelişen karaciğer komplikasyonlarına bağlanmıştır. Bu komplikasyonlar 3 grupta incelenmektedir: a) Konjestif hepatik fibrozis ve kardiyak siroz b) Kardiyojenik iskemik hepatit c) Kardiyak outputun ileri derecede azalmadığı düşük evre kalp yetersizliği sonucu oluşan hafif-orta dereceli hepatik hücrel hasar.

İleri evre kalp yetmezliği sonucu oluşan ciddi hepatik hasar sonucu oluşan iskemik hepatit gibi durumlarda karaciğer fonksiyon testlerinin normalin 10-20 kat artması beklenir. Hafif dereceli hepatik hücrel hasar sonucu karaciğer fonksiyon testlerinde hafif-orta derece artış beklenir.

Kardiyak siroz ve konjestif hepatik fibrozis lobullerdeki rejenerasyon nodüllerinin de eşlik edebildiği kollajen depozitleriyle karakterizedir. Kardiyak siroz ve konjestif hepatik fibrozis artan venöz basınç hipoksi ve hepatosellüler nekroz sonucu oluşur. (kaynak no 13)

Kardiyak iskemik hepatit akut ve ciddi bir kardiyak output düşüşünden sonraki dramatik serum transaminaz artışıyla karakterizedir. Başlangıç semptomları genelde apati ve güçsüzlüktür. Fakat bazı durumlarda mental konfüzyon, oliguri, flapping ve hepatik komaya neden olmaktadır. Serum transaminaze yüksekliklerine ek olarak yükselmiş LDH, billirubin, protrombin zamanı artışı gözlenir. Kardiyak iskemik hepatitli olgularda karaciğer fonksiyon testlerindeki anormallikler 1-3 gün içerisinde pik yapmakta ve 5-

10 gün içinde normale dönmektedir. Kardiyak iskemik hepatitte kardiyak outputun düşmesindeki ana neden kardiyojenik şoktur. Kalp yetersizliğinin evresinin artmasıyla bağlantılı olan kardiyojenik şok karaciğeri etkilemekte ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeye neden olmaktadır. Konjestif kalp yetersizliğine bağlı olarak karaciğer daha az output almaktadır. Kan akımındaki azalma ve oksijen kullanımındaki artış anoksik nekroza (sentizonal alanda) neden olmakta ve sol ventrikül fonksiyonundaki küçük değişiklikler karaciğer enzimlerini etkilemektedir.

Daha az bilgiye sahip olduğumuz konu ise daha düşük konjestif kalp yetersizliği derecelerinin neden olduğu orta seviyedeki karaciğer fonksiyon testlerindeki yüksekliklerdir. Bu konuda bilinen kardiyak yetersizlikle birlikte karaciğer enzim anomalilerinde artış kaydedildiğidir.

Yapılan çalışmalar sonucunda konjestif kalp yetersizlikli hastalardaki hepatik laboratuvar değişiklikleri hakkında kesin bir sonuca varılamamıştır. Bazı çalışmalar sonucunda konjestif kalp yetersizliğine sekunder transaminaz artışının tipik olduğu iddia edilirken, bazı çalışmalar kolestatik modeli, bazı çalışmalar da her ikisinin birlikte etkin olduğunu savunmaktadır. Bazı çalışmalarda ise spesifik bir ilişkinin olmadığı savunulmaktadır.

Biz çalışmamızda retrospektif olarak taradığımız SB Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye servisinde yatırılarak izlenmiş 140 hastanın AST, ALT, GGT, ALP, ALBUMİN, LDH değerlerindeki artışları, karaciğer fonksiyon testlerindeki değişikliklerin kalp yetersizliği evresiyle korele olup olmadığını, karaciğer fonksiyon testlerindeki değişikliklerle mortalite arasında bir bağlantı olup olmadığını, karaciğer fonksiyon testlerindeki değişikliklerin hastaneye yatış süresine etkili olup olmadığını araştırdık. Yaptığımız çalışma sonucunda 20 hastanın (%15.2) ALT değerinde artış olduğunu, 9 hastada ise (%6) ALT>83 mg/dl olduğu saptandı. 24 hastanın (%17.6) AST değerlerinde artış saptarken 3 (%2.2) hastada AST değerini>191 mg/dl saptadık. 13 hastada (%11.2) alkalen fosfataz değerlerinde artış saptadık. 38 hastada (%32.2) ise GGT değerlerinde artış saptadık. 53 hastada (%41.7) LDH değerlerinde artış saptadık 60 hastada ise (%46) Albumin değerinde artış saptadık. Yapılan istatistiksel çalışma sonucunda konjestif kalp yeterliğinin evresi ile AST, ALT, ALP, GGT, LDH, ALBUMİN düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik saptanmadı. (Tablo 39-40-41-42-43-44). Hastaların karaciğer fonksiyon testleri ile eksitus oranları karşılaştırıldı. AST, ALT, ALP, GGT, LDH, ALBUMİN düzeyleri ile hastane içi mortalite üzerine anlamlı bir birliktelik saptanmadı. (Tablo 12-13-14-15-16-17). Karaciğer fonksiyon testlerinin hastanede kalış süresi arasındaki bağlantı araştırıldı ve AST, ALT, ALP, GGT, LDH, ALBUMİN düzeyleri ile hastanede kalış süreleri arasında anlamlı bir birliktelik saptanmadı (Tablo 26-27-28-29-30-31). Hastalarımızın ek hastalık sıklıkları (AF, Kardiyomyopati, HT, KBY, DM, iskemik kalp hastalığı) araştırıldı (Tablo 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10). Hastalarımızın ek hastalıkları ile hastane içi mortalite

oranları arasında anlamlı bir birliktelik saptanamadı. (Tablo18-19-20-21-22-23-24). Hastalarımızın ek hastalıkları ile hastanede kalış süreleri arasında anlamlı bir birliktelik saptanamadı.(Tablo 26-27-28-29-30-31) ve biz çalışmamızın sonucunda karaciğer fonksiyon testlerindeki değişikliklerle konjestif kalp yetmezliği arasında spesifik bir ilişki olmadığı sonucuna vardık.

Konjestif kalp yetersizliği olan hastalardaki hepatik laboratuvar değişiklikleri ve klinik bulguları araştıran Luiz Antonio Arruda ve arkadaşları 2002 yılında konjestif kalp yetersizliği tanımlı 50 hastadaki alanin aminotransferase(ALT), aspartat aminotransferaz(AST) ,alkalane fosfatase(ALP), gama glutamil transpeptidase(GGT), billuribin ve koagülasyon testlerini incelemişler. Hastalar bu çalışmada kalp yetmezliği evresine göre ayrılmış ve herhangi bir etyoloji sonucu oluşmuş hepatopatolojisi olan hastalar bu çalışmaya alınmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda transaminaz seviyelerinde sadece evre 4 kalp yetersizlikli hastalarda anlamlı bir artış saptanmıştır. Fakat hastalarda iskemik hepatit profilindeki gibi normalin 10-20 katında transaminaz artışı saptanmamıştır. Evre 1,2,3 kalp yetersizlikli hastalarda konjesyon ve azalmış hepatic perfüzyon hepatosite hasarına yol açıp belirgin transaminaz yüksekliğine neden olmamıştır. Alkalen fosfataz ve gama glutamil transferaz seviyelerinde ise kalp yetersizliği evresi ile paralel bir artış saptanmıştır. Evre 1 ve evre 2 hastalardan hiçbirinde eksitus saptanmazken evre 3 hastaların 2'sinde (%11.11) ve evre 4 hastaların 4'ünde (%31.35) eksitus saptanmıştır(kaynak no 13). Biz çalışmamızda retrospektif olarak taradığımız SB Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Servisine yatırılarak izlenmiş 140(yükükkırk) olguda KKY evreleri ile mortalite oranları arasında anlamlı bir ilişki saptamadık (p=0,342) Hastalarımızın AST, ALT, alkalen fosfataze, GGT, albumin ,LDH degerleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptamadık Hastaların AST, ALT, ,GGT, Albumin, LDH degerleri ile hastaların hastanede kalış süreleri arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

K.sesikala ve arkadaşları konjestif kalp yetersizlikli hastaları yaşa göre grup 1 (45-54) ve grup 2 (>55) olarak veda cinsiyetleri dikkate alınarak gruplandırmışlar. Çalışmanın sonucunda sadece grup 1 bayan hastalar dışında serum transaminaze seviyelerinde anlamlı bir artış saptanmamıştır(kaynak no 11). Bizim yaptığımız çalışmada 140 olgunun 68'i (% 48,6) erkek, 72'si (% 51,4) kadındır. Çalışmaya alınan 140 olgunun 53'ü (% 37,85) 65 yaş altında, 87'si (% 62,14) 65 yaş üstünde olgulardı. Çalışma sonucunda cinsiyet ile hastane içi mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(tablo11). Cinsiyet ile hastanede yatış süresi arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır(tablo 25).

Murin J ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konjestif kalp yetersizliği nedeniyle interne edilen 131 hastadan 17'si ex olmuş (eksitus oranı %12). Ex olan hastalarla ex olmayan hastalar iki gruba ayrılmış ve bu iki grup arasında serum transaminazalarında anlamlı bir fark saptanmış(kaynak no 8). Bizim yaptığımız çalışmada eksitus oranı %5.7 olarak saptanmıştır. AST, ALT, alkalene fosfatase, LDH, GGT, albumin

değerleri ile mortalite arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Sm Richman ve arkadaşları 175 konjestif kalp yetersizlikli hastada karaciğer fonksiyon anomalilerini araştırmışlar ve olguların %42'sinde AST, %10'unda alkalen fosfataz , %38 olguda albumin değerinde artış saptamışlar ve karaciğer fonksiyon testlerinde orta derecede artış olduğunu ve de tedavi ile kısa sürede normal seviyelere indiğini göstermişlerdir(kaynak no12). Bizim yaptığımız çalışmada hastaların %15.2'sinde yükselmiş ALT seviyeleri %6 hastada >83mg/dl saptanmıştır. Hastaların %17.6'sinde artmış AST, %2.2 hastada >191mg/dl AST değerleri saptanmıştır. Hastaların %11'inde artmış alkalen fosfatase, %32.2'sinde artmış GGT seviyeleri saptanmıştır. Hastaların %41.7'inde LDH seviyeleri %46'sında albumin seviyeleri artmış ölçarak saptanmıştır. Karaciğer fonksiyon testlerindeki artışlar ile konjestif kalp yetersizliği evresi arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Karaciger fonksyon testlerindeki bu değişikliklerin mortalite ve hastanede yatış süresi ile bir korelasyonu saptanmamıştır.

Tomas Killip ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum SGOT'si >500 olan kalp yetersizlikli 17 hastayı incelemişler. Hiçbir hastada primer karaciger ve safra kesesinde patoloji rastlanmamış. (Hastaya yapılan otopsi sonucu 4'ünde karaciğer ve kardiak, 4'ünde ise sadece karaciğer nekrozu saptanmış). Sonuç olarak SGOT>500 olan kardiak yetersizlikli hastalarda kardiak outputun ve hepatic kan akımının düşmesine sekonder akut hepatic santral nekroz gözlenmiş. Akut dolaşım değişikliklerinin hepatic nekroza sekonder SGOT seviyesinde artışa neden olduğu saptanmıştır.(kaynak no 4)

Loredo ML ve arkadaşlarının yaptığı vaka çalışmasında 20 yaşında hipertrofik kardiomyopati ve pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği konjestif kalp yetersizlikli vaka incelenmiştir. Hasta 6 yıl boyunca izlenmiş ve hastanın AST ve ALT seviyelerinde 7 katına varan artış saptanmış. Hasta 2 yıl aralarla yapılan karaciğer biopsilerinde konjestif kalp yetersizliğine sekonder artan karaciğer hasarı saptamışlar. Bu vaka artmış AST ve ALT değerleri de konjestif kalp yetersizliğine sekonder oluşan karaciğer hasarının önemini göstermektedir.(kaynak no 15)

RD Johnson ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile yüksek serum AST degerlerinin etyolojisi ve mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya alınan 56 hastanın 29' unda akut hipotansiyon saptanmış ve %76 mortalite oranı belirlenmiş.. 7 hastada ilacın tetiklediği hepatit saptanmıştır.(Mortalite %43). 4 hastada karaciger travması saptanmış (Mortalite %50), 4 hastada viral hepatit saptanmış. 3 hastada metastatik karaciger ca saptanmış(Mortalite%64). 2 hastada ise rbdomyoliz saptanmış (%0 mortalite), 3 hastada ise kalp yetersizliği saptanmış (%33 mortalite oranı saptanmış)(kaynak no 16). Bizim çalışmamızda ise incelenen kalp yetersizligi olan 140 hastadan 8 eksitus saptandı. Mortalite oranı ise %5.7 saptanmıştır.Karaciğer fonksyon değerlerindeki değişiklikler ile mortalite arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Hickman ve Potter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AST>100mg/dl olan 52 hastada yapılan çalışmada 29 hastada iskemik hepatit(%59) saptanmış ve iskemik hepatit saptanan hastaların mortalitesi %56 saptanmış ve de bu yüksek mortalite oranı karaciğer yetersizliği dışında iskemik hepatit yapan diğer etkenlere bağlamıştır.(kaynak no 18)

Hawkes ND yaptıkları çalışmada artmış AST'nin nedenlerini araştırmışlar ve %50 neden hepatik hipoksi, %24 pankreatikobilier hastalıklar, %24 ilaca sekonder sebepler olduğunu saptamışlardır. Hepatik hipoksi ve pankreatikobilier hastalıklarda tedavi ile AST değerlerinin normale döndüğünü göstermişlerdir.

Amin A.Nanji ve arkadaşları yaptıkları çalışmada AST>8000 olan konjestif kalp yetersizlikli iki vaka bildirmişler. Bu iki vakada da billuribin artışı belirgin imiş.ve her iki vakada da artmış enzim aktivitesi dolaşım paterninin düzelmesi ile normal seviyelere gerilememiş. Bu iki hastadaki artmış karaciğer enzimlerinin sebebinin daha çok viral veya ilacın tetiklediği hepatit olabileceği düşünülmüştür. Eğer AST'deki yükselişin sebebi konjestif kalp yetersizliği ise yüksek AST degerinin dolaşım paterninin normale dönmesinden birkaç gün sonra normale dönmesini bekleriz. Virus veya ilacın tetiklediği hepatit sonucu gelişen AST yükseklikleri dolaşım paterninin normale dönmesinden bağımsız olarak yüksek seyretmeye devam eder. Konjestif kalp yeterliğindeki AST yüksekliğinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber AST'deki yükselişin venöz konjesyon derecesine paralel olduğu ve ileri evre konjestif kalp yetersizlikli hastalardaki azalmış kan akımı sonucu AST yüksekliklerinin olduğu gözlenmiştir.(kaynak no 14)

KUBOSSH ve arkadaşlarının karaciğer fonksiyonları ve kardiyak output arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Hastaları kardiyak output oranlarına göre 3 gruba ayırmışlardır. AST ve ALT'deki ciddi ve anlamlı artış sadece en düşük kardiyak outputlu grupta saptanmıştır(<1.5L/mm/). Kardiyak fonksiyon bozuldukca serum AST, ALT , GGT , alkalin fosfataz değerlerinde artış olduğu gözlenmiştir.(kaynak no 17)

ÖZET

Son yıllarda tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen konjestif kalp yetersizliğinin prognozu hala kötüdür. Konjestif kalp yetersizliğinde yaşam kalitesi ve sürviyi kötü yönde etkileyecek faktörlerin belirlenmesi bize sadece prognozu tahmin etmemize yardımcı olmakla kalmayacak hatta yeni terapotik stratejilerin geliştirilmesine de katkıda bulunacaktır. Bizim çalışmamızdaki hastaların %15.2 'sinde ALT, %17.6'sında AST, %11.2'sinde ALP, %32.2'sinde GGT, %41.7'sinde LDH, %46'sında albumin oranlarında artış saptadık. Ancak karaciğer fonksiyon testlerindeki bu yüksekliklerle konjestif kalp yetersizliği evresi arasında bir korelasyon saptayamadık. Yaptığımız çalışma sonucunda karaciğer fonksiyon testleri ile hastane içi mortalite ve hastanede kalış süresi arasında da anlamlı bir bağlantı saptanamadı. Çalışmamızın sonucunda konjestif kalp yetersizliği ile karaciğer fonksiyon testleri arasında anlamlı bir bağlantı saptamadık. Yapılan çalışmalar sonucunda konjestif kalp yetersizlikli hastalardaki hepatik laboratuvar değişiklikleri konusunda henüz bir konsensus sağlanamamıştır.

KISALTMALAR

KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği

ALT:Alanine Aminotransferase

AST:Aspartate Aminotransferase

AP:Alkaline Phosphatase

GGT:Gama Glutamil Transpeptidase

LDH:Laktat Dehidrogenase

LV : Left Ventrikül (sol ventrikül)

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

KY : Kalp Yetmezliği

LVH : Left Ventrikül Hipertrofisi

PND : Paroksizmal Noktürnal Dispne

KK : Kırmızı Küre

Hb : Hemoglobin

Hct : Hematokrit

NYHA: New York Heart Association

KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

MCV : Mean Corpusküler Volum

CABG : Koroner Arter By Pass Graft Operasyonu

AF : Atriyal Fibrilasyon

DM : Diyabetes Melitus

IKH : İskemik Kalp Hastalığı

HT : Hipertansiyon

KAYNAKLAR

- 1 Arq Bras Cardiolojy Clinical evaluation and hepatic laboratory assesment in individuals with conjestive heart failure 2007 may 88(5):590-5
- 2 Japanese Circulation journal Liver function in conjestive eart failure vol.53 no.2(19890220)pp165-174
- 3 Shibayama Y.1987 Hepatic Failure secondary to conjestive heart failure J.Patol. 151:133-158
- 4 Killip T and Payne.M. High transaminase activity in heart disease circulation 21:646-660
- 5 Field R and MEYERG.W.hepatic disfunction in conjestive heart failure Med J 71:221-222
- 6 Dunn G.D Hayes.P.Breen.K The liver in conjestive heart failure J Med265:174-189
- 7 Cohen .J .and Caplan.M.Hearth failure as hepatitis Gastroenterolojy 74:583-587
- 8 Moultain J.S. Miller B.L.Hepatic conjestion in heart failure AJR ISI:133-158
- 9 Department of health and human services NDA 20-297(5-011
- 10 Int.J.Hum.Genetic Conjestive heart failure –Hematological biochemical and citogenetic study 3(3):165-168(2003)
- 11 Kubo S.H.Walter.B.Liver function anormalities arch in medicine 147:1227-1230
- 12 Richman S.M Delman A.J.Liver functin in conjestive heart failure J Med 30:211-225
- 13 Luiz Antonio Brito arruda,Luiz Felipe Bachur Clinical evaluation and hepatic laboratory assesment in individuals with kongestive heart failure 554504/6
- 14 Amin a. Nanji markedly increased serum AST activity in konjestif heart failure.554506/3
- 15 Konjestive Heart failure a heamatoloğical, biochemical, and cytogenetic study. Int J Hum Genet 3(3);165-168(2003)
- 16 R.D.Johnson, M.D MichealL. Ekstreml serum elevations of ASTthe American journal of gastroenterology 0002-9270/95/9008

- 17 Kubo et al konjestif kalp yetmezliginde kardiyak outpuuttaki değişiklikler Arch Int Med 147:1227-1230
- 18 Hickman PE Potter JM Mortality associated with iskemik hepatit J Med 1990;20:32-4
- 19 Kubo S.H Walter B.A Liver Function abnormalities in heart failure Arch Int Med 147:1227-1230
- 20 Benedict CR, Francis GS, Shelton B, et al. Effect of longterm enalapril therapy on neurohormones in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. AN J Cardiol 1995 Jun 1: 75(16):1151-57
- 21 Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. J mol cardiol 1985; 17: 291-306.
- 22 Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G IV. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. Circulation 1992; 85: 790-804
- 23 Francis GS, Goldsmith SR, Levine B, et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure. Ann Intern Med 1984; 101: 307-377
- 24 Kunis R, Greenberg H, Yoh CB, et al. Coronary revascularisation for recurrent pulmonary edema in elderly patients with ischemic heart disease and preserved ventricular function. N Engl J Med 1985; 313: 1207-1210
- 25 Eichorn EJ, Willard J, Alvarez L, et al. Atrial contraction and relaxation coupled in patients with congestive heart failure? Circulation 1992; 85: 2132-2139
- 26 Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, et al. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Circulation 1994; 90:2772-2779
- 27 Cohen GI, Bietrolungo JF, Thomas DJ, Klein AL. A Practical guide to assessment of ventricular diastolic dysfunction using doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1753-1760
- 28 Douglas PS. Diastolic dysfunction: Old dog new tricks. Am Heart J 1999; 137:777-778
- 29 Lindenfeld J, Krause-Steinraif H, Salerno J. Where are all the women with heart failure? J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1417-1419
- 30 McDowell P, Karla PA, O'Donoghue GJ, et al. Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure, Lancet 1998; 352:13-16
- 31 Grossman W, McLaurin LP, Rollet EL. Alteration in left ventricular relaxation and diastolic compliance in congestive cardiomyopathy. Cardiovasc Res 1979;13:514-522

- 32 Kelly DT future society : A global challenge. *Circulation* 1997; 95: 2459-2469
- 33 Katz AM. Cardiomyopathy of overload: A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 322: 100-110
- 34 Haris P. Evolution of the cardiac patient. *Cardiovasc res* 1983; 17 (6-8): 313-319, 373-378, 437-445
- 35 Kajstura J, Leri A, Finato N, et al. Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8801-8805
- 36 Swynghdauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol reviews* 1999; 79 (1): 215-262
- 37 Onedera T, Tamura T, Said S, et al. Maladaptive remodeling of cardiac myocyte shape begins long before failure in hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 753-755
- 38 Francis GS, Medolant KM. Left ventricular hypertrophy: An initial response to myocardial injury. *Am J Cardiol* 1992; 69: 3G-9 G.
- 39 Francis GS, Medolant KM, Cohn JN, Neurohumoral activation in preclinical heart failure. *Circulation* 1993; 87 (5): IV 90-IV 96
- 40 Francis GS, Carlyle WC Hypothetical pathways of cardiac myocyte hypertrophy response to myocardial injury, *Eur heart J* 1993; 14 (suppl): 49-56
- 41 Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1978; 41: 233-243
- 42 Gerdes AM, Kellerman SE, Moore JA, et al. Structural remodeling of cardiac myocytes in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 86: 426-430.
- 43 Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999; 341 (17): 1276-1283.
- 44 Lorell BH. Transition from hypertrophy to failure. *Circulation* 1997; 96: 3824-3827.
- 45 Klain I, Lewy GS. New perspectives on catecholamines and the heart. *Am J Med* 1984; 76: 167-172
- 46 Kelly RA, Balligant JL, Smith TW. Nitric oxide and cardiac function. *Circ Res* 1996; 79: 363-380.
- 47 Dirxler H. Nitric oxide synthases in the failing human heart: A double edged sword. *Circulation* 1999;

99: 2972-2975.

48 Haywood GA, Tsao PS, Wonderlayend HE, et al. Expression inducible nitric oxide syntease in human heart failure. *Circulation* 1996; 93: 1087-1094

49 Recchia RA, Mc Connell PI, Benstain RD, et al. Reduced nitricoxide production and altered myocardial metabolism during the decompanation of pacing-induced heart failure in the consious dog. *Circ Res* 1998; 83: 969-979

50 Massie BM. Excercise tolerance in congestive heart failure: Role of cardiac function peripheral blood flow, and muscle metabolism and effect of treatment *Am J Med* 1998; 84: 75-82

51 Massie BM, Simonini A, Sahgal P, et al. Relation of systemic and local muscle excercise capacity to skeletal muscle characteristics in men with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 140-145

52Hambrecht R, Adams W, Gielen F, et al. Exercise intolerance in patients with chronc heart failure and increased expression of inducible nitricoxide synthase in the skeletal muscle. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 174-179

53 Adams B, Jang H, Yu J, et al. Studies on the use of thyroid hormone and thyroid analogue in the treatment of congestive heart failure. *Ann thoracs Surg* 1993; 56(1)-54

54 Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, et al. Activity of the sympatic nervous system an reninangiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1659-1666.

55 Leinbach WN, Wallin G, Victor RG, et al. Direct evidence from intraneural recordings for increased central symphatetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 1986; 73(5): 914919.

56 Hasking GJ, Esler MD, Jeniings GL, et al. Norepinephrine spillover to plasma in patients withcongestive herat failure evdence of increased overall and cardiorenal sympatetic nervous activity.*Circulation* 1986; 73: 615-621. Rundqvist B, Elam M, Bergman-siverosidotir Y, et al. Increased cardiac adrenergic drive precedesgeneralize sympatetic activation in human heart failure. *Circulation* 1997; 95: 169-175.

57 Chon JN, Lewine TB, Olivary MT, et al. Plasma norepinephrin as a guide to prognosis in patients withchronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-823

58 Gafney T, Braunwalt E, Importance of the adrenergic nervous system in the support of circulatory

function in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1963; 34: 320-324.

59 Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, et al. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1554-1561.

60 Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: A new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996; 94(9): 2285-2296.

61 Keton TK, Campbell WB. The pharmacologic alteration of renin release. *Pharmacol rev* 1981; 31:81-227.

62 Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circ res* 1998; 83: 1182-1191.

63 Tristani F, Hughes CV, Archibald DG, et al. Safety of graded symptom limited exercise testing in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1987; 76: 51-54.

64 Myers Y, Foelicher VF. Hemodynamic determinates of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1991; 115: 377-386.

65 Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83(3):778-786.

66 Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 345-352.

67 Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1780-1786

68 Besman JD. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Patho* 1983; 80:322.

69 Ghali JK. Anemia and poor prognosis in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:2204.

70 . Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4: 681-686.

71 Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood

vessels. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15 Suppl 3: 14-18

72 Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 223-225.

73 Androne AS, Katz SD, Lund L et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 226-229.

74 Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1780-1786

75 Mancini DM, Katz SD, Lang CC et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 294-299

76 Ritz E, Dikow R, Adamczak M et al. Congestive heart failure due to systolic dysfunction: the Cinderella of cardiovascular management in dialysis patients. *Semin Dial*. 2002; 15: 135-140.

77 Levin A, Stevens L, McCullough PA. Cardiovascular disease and the kidney. Tracking a killer in chronic kidney disease. *Postgrad Med*. 2002; 111: 53-60.

78 Elwood PC. Evaluation of the clinical importance of anemia. *Am J Clin Nutr*. 1973; 26: 958-964.

79 Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anaemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalisations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1737-44

80 Ghali. JK. Anemia and poor prognosis in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 2204.

81 . Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002; 4: 681-686.

82 Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15 Suppl 3: 14-18

83 Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. *Circulation*. 2003; 107: 223-225

- 84 Ezekowitz JA, McAlister FA vd., a.g.e., s. 224
- 85 Ezekowitz JA, McAlister FA vd., a.g.e., s. 224
- 86 Ezekowitz JA, McAlister FA, vd., a.g.e, s. 224
- 87 Lipschitz D Medical and functional consequences of anemia in the elderly. J Am Geriatr Soc. 2003;51: 10-13
- 88 Ezekowitz JA, McAlister FA, vd., a.g.e, s. 225
- 89 Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol. 2002; 39: 1780–1786
- 90 Wexler D, Silverbeg DS, Sheps D, Iana A. The importance of correction of anemia with erythropoietin and intravenous iron in severe resistant congestive heart failure. Europa J Heart Fail 2003; Suppl 2/2 :225-230
- 91 Ritz E, Dikow R, Adamczak M et al. Congestive heart failure due to systolic dysfunction: the Cinderella of cardiovascular management in dialysis patients. Semin Dial. 2002; 15: 135-140.
- 92 . Levin A, Stevens L, McCullough PA. Cardiovascular disease and the kidney. Tracking a killer in chronic kidney disease. Postgrad Med. 2002; 111: 53-60.
- 93 Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation 1991; 83(3):778-786.
- 94 Elwood PC. Evaluation of the clinical importance of anemia. Am J Clin Nutr. 1973; 26: 958-964.
- 95 Valentin Fuster, R.W. Alexander, R. O'Rourke, "Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi ve Tanısı", Hurst's The Heart, 2002; 2.Cilt: 655-680
- 96 Eichna LW. The George E. Brown Memorial Lecture: Circulatory congestion and heart failure. Circulation 1960; 22:864-886
- 97 Cowie MR, Mosterd A, Wood Da, et al. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J 1997; 18: 208-225.
- 98 Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure.

Ann Intern Med 1992; 117: 502-510

99 Cohn JN, Janson G. Heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 1990; 81 (suppl II): III48-III-53

100 Anversa P, Loud AV, Levicky V, Guideri G. Left ventricular failure induced by myocardial infarction. *Am J Physiol* 1985; 248 (17): H883-H889

101 Braunwald E, Chidsey CA, Pool PE, et al. Congestive heart failure: Biochemical and physiological consideration. *Ann Intern Med* 1966; 64: 904-941

102 Vassan RS, Benjamin EJ, Levi D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function. *Arch Intern Med* 1996; 156: 146-157

103 Vassan RS, Benjamin EJ, Levi D. Prevalence clinical features and prognosis of diastolic heart failure: An epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26 (7): 1565-1574

104 Braunwald E: Normal and abnormal myocardial function In: Ed. Fauci AS et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. McGraw Hill, 1998: 1297.

105 Cohn JN. Structural basis for heart failure: ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995; 91:2504-07