

T.C.

S.B. ANKARA NUMUNE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

Kardiyoloji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu

Uzm. Dr. Feridun Vasfi Ulusoy

**AKUT KARDİYOJENİK PULMONER ÖDEM HASTALARINDA,
PLATELET / LENFOSİT ORANININ MORTALİTEYİ ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ**

Dr. Mevlüt DEMİR

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2016





T.C.

**S.B. ANKARA NUMUNE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

Kardiyoloji Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu

Uzm. Dr. Feridun Vasfi Ulusoy

**AKUT KARDİYOJENİK PULMONER ÖDEM HASTALARINDA,
PLATELET / LENFOSİT ORANININ MORTALİTEYİ
ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Mevlüt DEMİR

DANIŞMAN: Doç. Dr. Ümit GÜRAY

ANKARA

YIL (2016)

TEŞEKKÜR

Hocamız ve klinik şefimiz Uzm. Dr. Feridun Vasfi Ulusoy'a ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bize aktaran değerli hocalarımız Doç.Dr. Ümit Güray, Doç.Dr. Mehmet İleri, Doç.Dr. Özgül Uçar Elalmış'a,

Asistanlığımın ilk gününden son gününe kadar eğitimim basta olmak üzere her konuda emek ve desteğini gördüğüm, samimiyetini her zaman hissettiğim Uzm. Dr. Deniz Şahin ve Uzm. Dr. Havva Tuğba Gürsoy'a,

Tezimi oluşturmamda ve eğitimim sürecinde her an desteğini hissettiğim Uzm. Dr. Pınar Türker Duyuler'e,

Yine asistanlığım süresince gece gündüz demeden, bilgi ve birikimlerini aktarmaktan yorulmayan diğer tüm uzman doktorlarımıza,

Birlikte hep iyi hatıralarla hatırlayacağım ve birlikte çalışmayı hep özleyeceğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatta hep güç bulduğum, yaşattığım tüm zorlu süreçlerde bana katlanan ve desteğini hiç esirgemeyen canım eşim Rumeysa Demir'e ve bana en büyük armağanı olan hayat güneşimiz, canım çocuklarım Hüseyin Kağan Demir ve Yağız Eren Demir'e,

Asistanlık sürecinde tüm yükümüzü omuzlayan kayınvalidem Ümmügülsüm Gökmen ve kayınpederim Adem Gökmen'e

Üzerimdeki çabalarını sonsuza kadar ödeyemeyeceğim, canım annem Sabriye Demir, canım babam Hüseyin Demir ve ağabeyim Mehmet Demir'e,

Sonsuz teşekkür ederim..

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	VII
Tablo ve Şekil Listesi.....	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
KALP YETMEZLİĞİ.....	3
TANIM.....	3
EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ.....	3
KALP YETMEZLİĞİ SINIFLANDIRMALARI.....	4
Akut/Kronik Kalp Yetmezliği.....	6
Sağ /Sol Kalp Yetmezliği.....	6
Düşük/Yüksek Debili Kalp Yetmezliği.....	6
Sistolik/Diyastolik Kalp Yetmezliği.....	6
İskemik/Noniskemik Kalp Yetmezliği.....	7
PATOFİZYOLOJİ.....	8
Fonksiyonel Değişiklikler:	9
Nörohormonal Sistem Aktivasyonu	10
Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu.....	10
Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS):	11
İnflamatuvar Sitokinler	12
Natriüretik Peptidler.....	12
BELİRTİ VE BULGULAR.....	15
Fizik muayene	16
TANISAL DEĞERLENDİRME.....	18
Elektrokardiyografi ve Holter Monitorizasyonu.....	18
Telekardiyografi	18
Laboratuvar testleri.....	19
Ekokardiyografi.....	20
Kardiyak Magnetik Rezonans Görüntüleme.....	21
Nükleer Görüntüleme.....	21
Koroner Angiografi	22
Sağ Kalp Kateterizasyonu.....	22

Kardiyopulmoner Egzersiz Testi.....	22
Endomiyokardiyal Biyopsi	23
Genetik Testler.....	23
Uyku incelemesi.....	23
TEDAVİ	24
Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB)	25
Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri	25
Diüretikler	25
Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri	26
Beta Blokerler	26
Vazodilatör Tedavi	26
Kardiyak Glikozitler.....	26
Antikoagülasyon ve Anti-aritmik	27
Pozitif İnotropik Tedavi.....	27
Mekanik Destek ve Cerrahi Tedavi	27
Diğer Seçenek Tedaviler	28
AKUT KARDİYOJENİK PULMONER ÖDEM	28
Lenfatiklerin Rolü.....	29
Etyoloji ve Tanı	29
Klinik Belirtiler	30
Astımdan Ayrımı.....	31
Pulmoner Kapiller Kama Basıncı.....	31
Elektrokardiyografik Değişiklikler	32
Prognoz.....	32
Ayırıcı Tanı.....	33
YENİ BİR İNFLAMATUVAR BİYOBELİRTEÇ P/L ORANI	36
GEREÇ VE YÖNTEMLER	39
BULGULAR	41
TARTIŞMA	51
SONUÇ	53
ÖZET	54
KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR

ADE:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ALT:	Alanin Amino Transferaz
AMI:	Akut Miyokard Enfarktüsü
ANP:	Atriyal Natriüretik Peptid
ARB:	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
AT:	Angiotensin
AVP:	Arginin vazopressin
BNP:	Brain Natriüretik Peptid
CNP:	C Tip Natriüretik Peptid
CRP:	C Reaktif Protein
DM:	Diyabetes Mellitus
DKY:	Diyastolik Kalp Yetmezliği
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HDL:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HT:	Hipertansiyon
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KY:	Kalp Yetmezliği
LDL:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LVEF:	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
NA:	Noradrenalin
NYHA:	New York Kalp Cemiyeti
PLO:	Platelet Lenfosit Oranı
RAAS:	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
SKY:	Sistolik Kalp Yetmezliği
SVO:	Serebrovasküler Olay
WBC:	Beyaz Küre Sayısı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kalp Yetmezliği Etiyolojileri

Tablo 2. New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflandırması:

Tablo 3. Kalp Yetmezliği'nin ACC/AHA Sınıflandırması

Tablo 4. Kalp Yetmezliği Belirti ve Bulguları

Tablo 5. Kardiyojenik Pulmoner Ödemin Nonkardiyojenik Pulmoner Ödemden Başlangıç Ayrımı

Tablo 6. Hastaların Genel Bilgileri

Tablo 7. Yaşayan ve Ölen Hastaların Karşılaştırılması

Tablo 8. Tek Değişkenli Sağkalım Analizi

Tablo 9. Çok Değişkenli Analiz Sonuçları (Cox Regresyon Analizi)

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Akut Kardiyojenik ve Nonkardiyojenik Akciğer Ödemi Fizyopatolojisi

Şekil 2. Çalışmaya Alınan Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Şekil 3. Hastaneye Başvuru Anındaki Kan Basıncı Değerleri

Şekil 4. Tüm Hastaların ek Kronik Hastalıkların Yüzdesi

Şekil 5. Tüm Takip Sürecinde Mortalite ve PLO Grupları Arasındaki Dağılım

Şekil 6. PLO' e göre Kaplan–Meier Sağ Kalım Eğrileri

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Akut kalp yetmezliği, fizyopatolojik özellikleri, klinik görünüşü, kronik veya yeni başlangıçlı olması, akut koroner sendromlarla ilişkili olması gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak tanımlanan ve acil tedavi gerektiren heterojen bir sendromdur(1). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl bir milyondan fazla hasta, hastane başvurusu yapmakta ve yine bu tanı ile çoğunluğu yoğun bakım üniteleri olmak üzere yaklaşık 6,5 milyon hastane yatış gününe neden olmaktadır(2,3). Akut kardiyojenik pulmoner ödem ise, akut kalp yetmezliği sendromlarının yaklaşık %10-20'sini oluşturan, sol kalp yetmezliğinin en dramatik semptomudur (4,15). Sıklıkla yeni başlayan şiddetli nefes darlığı epizodu ve hipoksi ($SpO_2 < 90$) tablosu ile acil servis başvurusu gerçekleşmektedir(16). Özellikle akut koroner sendrom ile ilişkili olduğunda daha fazla olmak üzere, %10-20 gibi yüksek mortaliteye neden olabilmektedir(5).

Lökositler, akut veya kronik inflamatuvar süreçte çok önemli bir role sahiptir ve beyaz kan hücresi (WBC) sayımı ile alt tipleri de KAH tanısı olan ya da olmayan hastalarda kardiyovasküler sonuçları öngördürmede bir inflamatuvar biyogösterge olarak çalışılmıştır (17-22). Lenfositlerin de aterosklerozda ve kalp yetmezliği patofizyolojisinde, akut veya kronik inflamasyonda rol aldığı gösterilmiştir (7,24).

Platelet / lenfosit oranı (PLO), periferik vasküler hastalıklar, bazı jinekolojik ve hepatobiliyer maligniteler, tiroid hastalıkları, esansiyel hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi birçok hastalıkta olduğu gibi, kardiyovasküler hastalıklarda da yüksek bulunmuş ve bu durum kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(6-8,23). PLO, koroner arter hastalığında da inflamasyon ve trombozis süreçlerindeki rolü nedeniyle yeni bir belirteç olarak belirlenmiştir. Artmış platelet / lenfosit oranının akut koroner sendromda olumsuz sonuç ve düşük sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9,10). Yine yapılmış olan çalışmalarda trombosit / lenfosit oranının ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) hastalarında artmış hastane içi

mortalite, koroner arter hastalığının ciddiyeti, STEMI hastalarında no-reflow ve kalp yetmezliği gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11-14).

Bu araştırmada da Akut Kardiyojenik Pulmoner Ödem tanısı konularak hastaneye yatırılan hastalarda, mortalite ile platelet / lenfosit oranı ilişkisi araştırılacaktır.



2-GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETMEZLİĞİ

2.1.1. TANIM

Kalp yetmezliği (KY), miyokardın sistolik veya diyastolik performansının bozulması, renal ve kardiyovasküler sistemlerin uygunsuz nöro hormonal aktivasyonu sonucu gelişen dolaşım yetmezliği ve konjesyon ile karakterize, sistemik kompleks bir klinik sendromdur(27).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ

KY'nin,ülke nüfuslarının yaklaşık olarak %2'sinde görüldüğü tahmin edilmekte ve dünyadayaklaşık 15 milyon insanı etkilediği belirtilmektedir. Sıklığı yaşla birlikte artmaktadır,50-60 yaş arası grupta sıklığı % 1-2 iken, 75 yaş üzerinde %10'lara kadar ulaştığı bildirilmiştir (26).

65 yaş ve üzerindeki kişiler,tüm kalp yetersizliklerinin ortalama %80'ini oluşturmaktadır.Erken müdahale ve gelişen tedavi yöntemleri nedeniyle, KAH sahip kişilerde sağ kalım oranlarının artması, kalp yetmezlikli hastaların sayısını da giderek arttırmıştır (27,28). 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 yetmezliği saptanmış ve erkeklerde sıklığının daha fazla olduğu belirtilmiştir(27,28). Kalp yetmezliği hastaları akut olarak hastaneye başvuranların %5'ini oluşturmakta ve hastane yataklarının %10'unu işgal etmektedir.Hastalığın tedavi, takip ve önlenmesi için, her yıl ülke bütçelerinin yaklaşık %1-2'si harcanmaktadır(29).

Ülkemizde ise görülme sıklığı ve hızı ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte, her yıl yaklaşık 70.000 ile 350.000 arasında hastanın kalp yetmezliği tanısı aldığı vetoplamda yaklaşık bir milyon vatandaşımızı etkilediği düşünülebilir(30).

Günümüzde, beyaz kadın ve erkeklerde kalp yetmezliğinin en sık sebebi iskemik kalp hastalığıdır. Afrika-Amerikan kadın ve erkeklerde ise en sık sebebi halen hipertansiyon oluşturmakta ve koroner arter hastalığı ikinci

sırada yer almaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise akut romatizmal ateşe bağlı valvüler hastalıklar nadir değildir. Bununla beraber kadınlarda valvüler kalp hastalığına bağlı olan kalp yetmezliği daha çok izlenirken, koroner kalp hastalığına bağlı kalp yetmezliği erkeklere göre daha az izlenir (31,32).

Kalp yetmezliğinin etyolojisinin belirlenmesi, tedavi, prognoz ve takip açısından önemli bilgiler sağlaması nedeni ile son derece önemlidir (32). KY'nin sebepleri arasında birçok durum bulunabilir. (Tablo 1)

2.1.3. KALP YETMEZLİĞİ SINIFLANDIRMALARI:

Kalp yetmezliği sebep ve sonuçlar ile değerlendirilerek çeşitli alt gruplarda incelenebilir.

Bunlar:

1. Akut / Kronik
2. Sağ / Sol
3. Düşük Debili / Yüksek Debili
4. Sistolik / Diyastolik
5. İskemik / Noniskemik Kalp Yetmezliği olarak sınıflandırılabilir (28).

Tablo 1. Kalp Yetmezliği Etyolojileri

- Dilate kardiyomiyopati
 - İdiyopatik
 - Ailesel
- Hipertrofik kardiyomiyopati
- Restriktif kardiyomiyopati
- Sınıflanamayan kardiyomiyopati
 - Fibroelastoz
 - Mitokondriyal kardiyomiyopati
 - Noncompaction kardiyomiyopati
- Spesifik kardiyomiyopatiler
 - İskemik kardiyomiyopati
 - Kapak darlığı veya yetmezliği
 - Hipertansif
 - İnflamatuvar (*İenfositik, eozinofilik, dev hücreli miyokardit*)
 - Enfeksiyöz (*Chagas hastalığı, HIV, enterovirüs, adenovirüs, CMV, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar*)
- Metabolik
 - Endokrin (*tiroid hastalıkları, adrenal yetmezlik, feokromasitoma, akromegali, diyabetes mellitus*)
 - Ailevi depo hastalıkları (*hemokromatozis, glikojen depo hastalıkları,*
Hurler sendromu, Fabry – Anderson sendromları)
 - Elektrolit bozuklukları (*hipokalemi, hipomagnezemi vs..*)
 - Beslenme bozuklukları (*kwashiorkor, anemi, beriberi , karnitin ve selenyum eksiklikleri*)
 - Amiloid
 - Ailevi Akdeniz Ateşı
- Sistemik hastalıklar
 - Bağ dokusu hastalıkları (*SLE, poliarteritis nodoza, romatoid artrit, skleroderma, dermatomiyozit, polimiyozit, sarkoidoz, ankilozan spondilit*)
 - Muskuler distrofiler (*Duchenne, Becker, miyotonik distrofi*)
 - Nöromüsküler (*Friedrich ataksisi, Noonan hastalığı*)
 - Toksinler (*alkol, katekolaminler, kokain, antrasiklin ve diğer kemoterapötikler, radyasyon, kurşun*)
 - Pulmoner hastalıklar (*kor pulmonale, KOAH*)
- Peripartum kardiyomiyopati
- Taşikardi ve artimi ilişkili kardiyomiyopati

a- Akut/Kronik Kalp Yetmezliği:

Akut KY, yeni başlayan nefes darlığı, dolaşım yetersizliği veya kronik KY'nin dekompanse olması olarak tanımlanmaktadır. Hastalar akciğer ödemi veya periferik ödem, periferik kanlanmanın bozulması ile dolaşım yetesizliği tablosu içindedirler. Kardiyojenik akciğerödemi, kardiyojenik şok, sağ KY akut KY'nin klinik formlarıdır(33).

b- Sağ /Sol Kalp Yetmezliği:

Sağ ve sol KY sınıflandırması, hastalarda mevcut olan konjestif bulguların pulmoner veya sistemik venlerde olmasına göre tanımlanmaktadır.Sağ kalp yetmezliği pretibial ödem, asit, hepatomegali gibi bulgulara yol açarken, sol kalp yetmezliği de akciğerlerde konjesyona yol açarak dispne, ortopne, akciğerde dinlemekle raller gibi semptom ve fizik muayene bulgularına yol açar(32,34). Azalan kardiyak output GFR'yide azaltarak renin ve aldosteron salınımını artırır, gelişen venöz konjesyon ve azalmış kan akımı sonucu aldosteron metabolizması etkilenererek aldosteronun daha da artmasına neden olur. Bu da su ve tuz tutulumu ile sonuçlanır. Sağ KY'nin de ortaya çıkmasıyla birlikte ayak bileği ödemi, karaciğerde büyüme, asit ve plevra sıvısı oluşur (34).

c- Düşük/Yüksek Debili Kalp Yetmezliği:

Yüksek debili KY'nin en sık sebepleri tirotoksikoz,anemi, sepsis, karaciğer yetmezliği, arteriyovenöz şantlardır. Yapısal kalp hasarı olmaksızın kalbin debisine bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablolarda asıl yaklaşım sebebe yönelik olmakla birlikte, semptomlar bu yaklaşımla tamamen düzelebilmektedir (34).

d- Sistolik/Diyastolik Kalp Yetmezliği:

Kalp yetmezliği miyokardiyal kasılmayı etkileyen sistolik fonksiyonda bozulma veya doluşunu etkileyen diyastolik fonksiyonda bozulma sonucu oluşabilir. Klasik kalp yetmezliği sistolik fonksiyonlarda bozulma sonucu meydana gelir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu da, sol ventrikül relaksasyon sürecinin bozulması ve yüksek intrakardiyak basınçlar altında gerçekleşebilmesidir.

Diyastolik fonksiyon bozukluğu tek başına diyastolik KY anlamına gelmez, ventrikülün (pasif) genişleyebilme özelliğinin, doluş veya relaksasyonun bozulması anlamındadır (36). Diyastolik KY veya korunmuş sistolik fonksiyonlu KY içinekokardiyografik objektif kanıtlar ile birlikte kalp yetersizliğinin semptomlarının olması şarttır.Ejeksiyon fraksiyonu(EF)>%50 olması,kesin bir EF sınırı belirtilmemekle birlikte sol ventrikül fonksiyonları korunmuş kalp yetersizliği olarak tanımlanmaktadır, yalnız pek çok kalp yetersizliğinde sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu bir arada bulunmaktadır (34-36). Sol ventrikül fonksiyonlarının korunduğu diyastolik KY hastaları,düşük EF'li hastalara göre göre hipertansif, daha yaşlı ve daha çok kadınlardan oluşmaktadır. Mortalite ise her iki grupta da yüksek (SKY:%12, DKY:%10) saptanmıştır(37).

e- İskemik/Noniskemik Kalp Yetmezliği:

Toplumda kalp yetmezliğinin en sık sebebi koroner arter hastalığıdır. İskemi ve infarktüs sonucu oluşan miyokardiyal nekroz ile sağ-sol, akut-kronik, sistolik veya diyastolik kalp yetmezlikleri meydana gelebilir. Koroner arter hastalarında gelişen stunned ve hiberne miyokardda miyositlerin halen canlı olması nedeniyle, varlığının tespiti tedavi ile geri dönüşüm açısından önemlidir, reperfüzyonla fonksiyonel iyileşme göstermektedir. Diğer bir mekanizma iskemik kardiyomiyopatilerde görülen patolojik remodelling, ventrikülde anevrizma gelişimi, fibrozis, ventriküler ve atriyal aritmiler, papiller kas iskemisi veya anuler dilatasyon sonucu oluşan mitral yetersizliği, diğer mekanik komplikasyonlar ve nörohormonal aktivasyon gibi birçok faktör kardiyak dilatasyon ve kalp yetersizliğine doğru ilerlemeye sebep olur. İskemik kardiyomiyopati büyük epikardiyal koroner damarların sıklıkla aterosklerotik daralması sonucu gelişir (32,38). Ancak özellikle diyabetik hastalarda daha sıklıkla görülen diffüz küçük damar hastalığı da iskemiye yol açarak miyokard disfonksiyonuna sebep olabilir. İskemik ve noniskemik kalp yetersizliği takip ve tedavideki farklar nedeni ile birbirlerinden ayrılmalıdır. İskemik kalp yetmezliğinde sıklıkla anjiyografik olarak gösterilmiş epikardiyal damarlarda daralma, geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, angina pectoris, miyokard iskemisi ve infarktüsün elektrokardiyografik

bulguları,ekokardiyografik olarak tespit edilen duvar hareket bozuklukları ve tespit edilir. Sağkalım oranları,canlılık araştırması ile yapılan reperfüzyon ve patolojik remodellingin önlenmesine yönelik tedavi stratejileriyle yükselmektedir (38).

2.1.4. PATOFİZYOLOJİ

Kalp debisinin ihtiyaçları karşılayamayacak kadar azalması ve dolaşım yetersizliği temel problemidir. En sık rastlanan KY şekli kalp kasının kasılma bozukluğu nedeni ile gelişen pompa yetmezliğidir, bununla beraber kalbin gevşeme yetmezliği, kapaklar ve diğer kalp yapılarının yapısal ve işlevsel bozuklukları, ritm bozuklukları, damarsal ve hormonal hastalıklar da KY nedeni olabilirler. Sebepten bağımsız olarak, mevcut KY kalp ve kalp dışı dengeleme mekanizmaları ile düzeltilmeye çalışılır. Kalp uyum mekanizmaları ile asıl amaç sol ventrikül atım hacmini normal sınırlar içinde tutmaya yöneliktir. Miyokard, ani gelişen önyük ve ardyük artışlarına Frank-Starling mekanizması ile kontraktilesini artırarak yanıt verir. Kronik basınç yüklenmesi önce hipertrofiye neden olur, daha sonra dilatasyon eklenir ve dengelenme başlar. Kronik hacim yüklenmesinde ise ventrikül dilatasyonuönce meydana gelir ve ardından basınç yükü eklenerek ventrikül hipertrofiye uğrar. Önce kompanzatuvar olarak ventrikül performansını artıran bu süreç zamanla kalp performansını azaltır ve KY belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur(38,39,40).

LVEF'deki ve miyokard performansındaki ilerleyici azalma ile sistol ve diyastol sonu hacimde artış meydana gelir. Ventrikül hacimlerindeki artış da ventrikülün şeklinin değişmesine sebep olur ve bu ventriküler yeniden şekillenme olarak adlandırılır. Ventrikül dilate olması ile birlikte yeniden şekillenme atriyoventriküler halkada genişleme, papiller kasların pozisyonunda değişiklik ve kapak yetersizliklerinde artışa neden olarak kötü prognoz ve kalp performansında ileri derecede azalmaya neden olur. Akut miyokard enfarktüsü sonrası gelişenyeniden şekillenme, enfarkt alanından başlar. Günler ve aylar içinde enfarkt bölgesinde incelme ve dilatasyonbaşlar,

zaman içerisinde de tüm ventrikülde gözlenir. Hipertansif hastalarda yeniden şekillenme ise karşımıza, korunmuş sol ventrikül (SV) işlev ve kavitesi ile beraber, kalınlaşmış ventrikül duvarları (konsantrik hipertrofi) ile çıkmaktadır (39). Kalp dışı adaptasyon mekanizmaları damar içi hacim ve damar direncini değiştirerek, sempato-adrenal sistem, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), arginin-vasopresin, prostaglandinler, natriüretik peptidler, nitrik oksit ve sitokinler gibi birçok farklı mekanizma ile etkili olurlar (40). Günümüzde KY kliniğinin ve hastalığın prognozuna katkıda bulunan major bir patofizyolojik bileşen de nörohormonal aktivite artışı olarak kabul edilmektedir (41).

a- Fonksiyonel Değişiklikler:

Ventriküler önyükteki artış, ventrikülün gevşeme sonu hacmini ve basıncını yükseltir, diyastolik kas lifi uzunluğunu artırır ve bu da ventrikül performansında bir artış meydana getirir. Bu Frank-Starling mekanizması olarak tanımlanır. Kardiyak debiyi belli bir seviyede tutmaya yönelik olan diyastol sonu hacim artışı, uyum sağlamaya yönelik bir mekanizma olarak oluşurken, diğer taraftan diyastol sonu basıncını artırarak akciğer kapiller yatakta konjesyona neden olur. KY olan hastalardaki dispne yakınmasından primer sorumlu mekanizma bu durumdur. Yetmezlikte tablosunda bir kalp, önyük rezervini maksimum düzeyde kullanmaktadır. Bu ise ventrikül içi basıncı ve ventrikül çapını artırarak duvar gerilimini artırarak, kalp kasının oksijen tüketimini, dolayısıyla oksijen ihtiyacını artırmakta ve dispne yakınmasına neden olmaktadır(42,43). Aşırı basınç yüklenmesimiyositlerde konsantrik hipertrofiye yol açarken, aşırı hacim yüklenmesi ile de ekzantirik hipertrofiye yol açarak ventriküler genişlemeye neden olur. Bu hipertrofiler moleküler düzeyde farklılık göstermektedir. Ekzantirik hipertrofide miyositlerde uzama meydana gelirken, konsantrik hipertrofide ise miyositler kalınlaşır ve miyofibriller paralel çoğalır. Bu uyum mekanizması, bir noktadan sonra artık yeterli gelemeyen vebu fazda miyofibrillerde lizis, lizozom sayısında artış ve miyokard dokusunun fibröz dokuyla yer değiştirmesi gibi değişiklikler oluşur. Ventrikül genişlemesi ile mitral kapak halkasını gerilir ve sekonder mitral kapak yetmezliğine neden olabilir, bu da kalbe ek bir yük daha doğurur.

Bu durum KY ilerlemesine neden olan başka bir kısır döngüdür (43). Bazı hastalarda diyastolik kompliyans ileri derecede azalarak, ventriküler doluş ve diyastol sonu basınçların yükselmesine sebep olmuştur. Bu hastalarda diyastolde kalp kası lif uzunluğu, ejeksiyon fraksiyonu ve kalp debisi normal saptanabilir (42).

b- Nörohormonal Sistem Aktivasyonu

Günümüzde KY kliniğinin ve hastalığın gidişatına katkıda bulunan önemli bir patofizyolojik bileşeni nörohormonal aktivite artışı olarak kabul edilmektedir (41). Kalp debisi ve periferik arteriyel direnç, normalde olduğu gibi patolojik durumlarda da, böbrek sodyum ve su atılımını belirleyen esas faktörlerdir.

Arteriyel vazodilatasyon veya kalp debisindeki azalma, arteriyel dolaşımda azalmaya, diğer bir ifade ile arteriyel sistemin tam dolmamasına neden olur. Bu durum nörohormonal reflekslerin, sempatik sistemin, RAAS ve sitokinlerin aktivasyonuna yol açarak, vücutta sodyum ve su tutulmasına yol açar. Sol ventrikül, karotis sinus, arkus aorta ve böbreklerin afferent arteriyollerinde bu reseptörler bulunurlar. KY başlangıç fazında, istirahatte tüm organlara giden kan akımı normal olmasına rağmen stres, egzersiz, anemi yüksek debi ihtiyacı gelişen gibi durumlarda beyin ve kalp gibi yaşamsal organlara kan akımı azalır (44). Dolaşımsal ve nörohumoral mekanizmalar ile inotropik destek artırılırken uzun dönemde bir risk artışı da beraberinde gelişir. Kalp kasının enerji tüketimini artırır ve aritmik olaylara zemin hazırlayabilir. Kısa dönemde uyuma yardımcı olan nörohumoral mekanizmalar, uzun dönemde olumsuz etkilere neden olarak bir kısır döngüyü başlatır.

c- Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu:

Sempatik sinir sistemi, aorta ve karotislerdeki düşük ve yüksek baroreseptörler aracılığı ile aktive olur. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, kalp kasında kasılmayı artırır, taşikardi ve arteriyel vazokonstriksiyon ile ardyük artışını, venokonstriksiyon ile de önyük artışını meydana getirir. Ağır vakalarda, dolaşımdaki NE (norepinefrin) miktarı, normal kişilere oranla 2-3 misli artmış bulunur. Kalp yetmezliğinde, 24 saatlik idrarda NE atılımı da ileri

derecede yüksek saptanmıştır(45). Sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonu, özellikle miyokard iskemisi varlığında ani ölüm sebebi olabilir (46). KY'de plazma NE düzeyi artmasına rağmen, kalp dokusunda NE düzeyi azalır(47). Kompansatuvar bir mekanizma olan sempatik sinir sistemi aktivasyonu, uzun dönemde kronik adrenerjik aktivasyon nedeniyle olumsuz etkilere yol açarak,RAAS sistemini aktive eder, ardyükü artırır, artmış katekolamin düzeyleriventriküler aritmileri tetikler ve yüksek plazma katekolamin düzeylerimiyositler üzerine toksik etki oluşturur(48-50)

d- Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS):

RAAS böbrekten sodyum geri emilimini artırarak ve damarlarda vazokontrüksiyona neden olarak,kan basıncını düzenleyen olan bir sistemdir. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile birlikte efektif kan basıncınıve kalp debisini devam ettirmeye çalışır. Böbrekte yer alan jukstaglomerüler cisimdeki beta-1 adenoreseptörlerin uyarılması, KY'de renin salınımından asıl sorumlu mekanizmadır. Ayrıca, böbrek kan akımındaki bir yetersizlik, böbrek damarlarında bulunan baroreseptörlerin uyarılması ile renin salınımını artırır. KY tedavisindeki tuz kısıtlaması ve diüretik tedavisi de renin salınımını artırır. Plazma renin aktivitesi, orta ve ağır KY vakalarında yüksek NE düzeyine paralel olarak, renin ve aldosteron düzeyleri de yüksek bulunur, fakat hafif KY olan vakalarda normal bulunabilir. KY de plazma renin ve aldosteron düzeylerinin yüksek bulunması,yüksek NE düzeyleri gibi önemli bir prognostik faktördür.

Renin inaktif anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e çevirir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) de, anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye (AT-II) çevirir. AT-II'nin iki adet reseptörü vardır. AT-II reseptör 1 (AT1 reseptör) arteriyal vazokonstriksiyon, hücresel hipertrofi, apoptosiz, polidipsi, noradrenalin (NA) salınımı, kan damarlarında NA'ya duyarlılıkta artış, arginin-vazopresin (AVP) ve aldosteron salınımında primer rol alırken, AT-II reseptör 2 de (AT2 reseptör) vazodilatasyon ve yeniden oluşumu baskılar. RAAS'ın hormonal aktivite dışında, kalp-damar sistemi, beyin ve böbrek dokusunda otokrin ve parakrin aktiviteleride vardır (51).

Aldosteronun, böbrekten sodyum tutulumunu artırmasının yanısıra, hem damar yatağı hem de miyokard üzerine gösterilmiş doğrudan olumsuz etkileri vardır. Aldosteron tüm kardiyovasküler sistemde hipertrofi ve fibroza yol açarak azalmış damar kompliyansına ve ventriküler gevşeme bozukluğuna da sebep olur(52).

e- İnflamatuvar Sitokinler

Sitokinler, vücutta hücre içi iletişime aracılık eden küçük protein yapıda moleküllerdir. Hormonlar gibi özel bezlerde değil, çeşitli hücre ve dokularda üretilirler ve etkilerini çoğunlukla komşu hücrelerde ve üretici hücrelerde gösterirler. Bugüne kadar 100'ün üzerinde sitokin belirlenmiştir ve bunlardan bazıları KY'nin patogenezindeki rolleri ve tedavi hedefi olmaları nedeniyle dikkat çekmiştir. Fizyolojik sınırlarda yararlı etkiler gösterirken aşırı düzeyleri uyum mekanizmasını bozucu etki göstermektedir (55).

f- Natriüretik Peptidler:

İnsanda üç tip natriüretik peptid bulunmuştur. Bunlar, atriyal natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid (BNP) ve C- natriüretik peptid (CNP)' dir. ANP başlıca sağ atriyumda depolanır ve atriyum basıncında artışa cevaben salınır. ANP'nin vazodilatasyon ve natriürezis etkileri mevcuttur. RAAS, adrenerjik sistem ve vazopressinin su-tuz tutucu etkilerine karşı etki gösterir. BNP, başlıca ventriküler miyokardiyumda depolanır ve ventriküler basınçlardaki artışlara cevaben salınır. Kısaca ANP ve BNP peptid sentez ve salgılaması için temel uyarıcı, kardiyak duvarda gerginliğidir ve ayrıca aşırı hacim yüklenmesine ve artmış dolum basıncına cevap olarak da salınır (56). CNP ise, ANP ve BNP'nin aksine kardiyak dokularda bulunmaz ve ilk olarak santral sinir sistemi ve vasküler dokularda sentezlenir. CNP kardiyovasküler fizyolojide, vasküler düz kas çoğalmasının ve endotel hücre göçünün engellenmesinin yanı sıra güçlü bir vazodilatör olarak önemli rol oynar (57). KY'de, plazmada ANP, BNP ve CNP düzeyleri artar fakat ANP, BNP ve CNP'nin ventriküllerdeki miktarı yüksek seviyededir, plazmadaki natriüretik peptid düzeylerinin önemli bir kısmı BNP'ye aittir (53,54). Bu nedenle KY'de, plazmada BNP düzeyinin yüksek bulunması önemli bir tanı kriteridir.

Tablo 2. New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflandırması:

1. Kalp hastalığı olan ancak hastalığın fiziksel aktiviteyi kısıtlamadığı hastalar:

Olağan fiziksel aktivite aşırı yorgunluğa, çarpıntıya, dispneye ve anginal ağrıya yol açmaz.

2. Fiziksel aktiviteyi hafif olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar:

Bu hastalar istirahatte rahattır fakat sıradan fiziksel aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açar.

3. Fiziksel aktiviteyi belirgin olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar:

Bu hastalar istirahatte rahattır. Olağan fiziksel aktiviteden daha hafif aktiviteler bile yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal arıya yol açar.

4. Hiçbir fiziksel aktivitenin yakınma olmadan gerçekleştirilememesine neden olan kalp hastalığı bulunan hastalar:

Kalp yetersizliğinin veya anginal sendromun belirtileri istirahatte bile olabilmektedir, herhangi bir fiziksel aktiviteye girildiğinde artar.

Tablo 3. Kalp Yetmezliği'nin ACC/AHA Sınıflandırması

Evre A: Kalp yetmezliği(KY)'nin gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili komorbid durumların olmasından dolayı kalp yetmezliği riski olan hastalar: Bu hastalarda KY belirti ve bulguları yoktur. Kapaklarda veya ventriküllerde yapısal veya fonksiyonel bozukluk yoktur.

Örnek: Sistemik hipertansiyon, kalbe toksik ilaç kullanımı, koroner arter hastalığı

Evre B: Kalp yetmezliği gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olan, ancak KY belirtisi olmayan ve KY'nin bulgu veya belirtilerini hiç göstermemiş olan hastalar.

Örnek: Belirtisi olmayan kapak hastalığı, kalp hipertrofisi-fibrozis, kalp dilatasyonu, hipokontraktilite ve eski miyokard enfarktüsü.

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

Örnek: Nefes darlığı veya egzersiz intoleransı olan hastalar, belirti olmayıp geçmiş belirtileri için tedavi alan hastalar.

Evre D: Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin kalp yetmezliği semptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalar.

Örnek: Sık hastaneye yatan veya güvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, nakil adayları, yardımcı kalp cihazları olanlar.

2.1.4. BELİRTİ VE BULGULAR

Kalp yetmezliği belirti ve bulguları geniş bir spektrum oluşturur ve bu nedenle belirti ve bulgulardaki sübjektif değişiklikleri saptamak ise son derece zor olabilmektedir. KY dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile değerlendirilir, yardımcı laboratuvar yöntemleri ile desteklenir fakat tanısı, klinik bir tanıdır (27). Hastanın NYHA sınıflandırması ile saptanan fonksiyonel kapasite ile hastalığın prognozu hakkında bilgi edinilebilir(58).

Yakınması olan hastalar arasında, en sık ve erken semptom özellikle eforla olan nefes darlığıdır. Ortopne ise hastalığın daha ileri evreleri için tipik bir yakınmadır ve dekompanze kalp yetmezliğinde yüksek duyarlılığa (%90) ve spesifiteye sahiptir (%90). Hastanın yatışından birkaç dakika sonra nefes darlığı ve sıkıntı nedeni ile oturur duruma geçmesi olarak tanımlanır ve sol ventrikül diyastol sonu basıncı artışına bağlı pulmoner konjesyonun gelişmesine bağlıdır(58). Paroksizmal gece gelen nefes darlığı ise KY için daha özgündür ve SV diyastol sonu basınç artışıyla ortaya çıkar (58). Dekompanzasyonun daha ileri evrelerinde Cheyne-Stokes solunumu ile birlikte görülür(27).

Azalmış kardiyak debinin yansıması, yorgunluk ve düşük egzersiz toleransı olarak yansıyabilir ve hastalarının sık yakınmalarındandır. Nadiren sorgulanan ancak sık karşılaşılan diğer semptomlar ise gece öksürüğü, uyku bozukluğu ve depresif ruh halidir(27). KY olan hastalarda görülen öksürüğün nedeni pulmoner konjesyondur ve eforla gelişen kuru öksürük, nefes darlığının eşdeğeri olarak kabul edilir (58). Çarpıntı ve bayılma gelişmesi, altta yatan aritmi varlığında görülebilir ve acil değerlendirme gerektirir.

Anoreksi ve karın ağrısı, ileri sağ kalp yetmezliğinde daha sık olmak üzere her iki ventrikül yetmezliğinde de görülebilen diğer yakınmalardır.

2.1.4.1. Fizik muayene

Fizik muayenede, belirgin ancak kompanse sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda herhangi bir anormallik bulunmayabilir. Fizik bulgular sıklıkla kroniklik derecesine, kompanse durumuna ve tutulum yerine göre farklılık gösterir(59,60).

Kalp yetmezliğinin en önemli bulgusu sıvı yüküdür ve kilo artışı konjesyonun duyarlı bir belirtidir.

Sol atriyum basıncının yükselmesine bağlı olarak akciğer interstisyumunda ve alveollerde sıvı birikimi gerçekleşir, ortaya çıkan pulmoner raller akut kardiyojenik pulmoner ödem olarak tanımlanır. Kronik sistolik veya diyastolik kalp yetmezliğinin kompanse durumlarında ise raller duyulmayabilir (27).

Tablo 4. Kalp Yetmezliği Belirti ve Bulguları

Nefes darlığı	Akciğer dinleme bulguları (krepitan raller)
Ortopne	Hepatomegali
Eforla oluşan nefes darlığı	Taşikardi
İştahsızlık	S3 galo
Çarpıntı	Periferik ödem
Paroksizmal gece gelen nefes darlığı	Boyun ven dolgunluğu
Ayak bileği ödemi	Hepatojügüler reflü
Yorgunluk, halsizlik	Kardiyak üfürümler
Nörolojik yakınmalar (baş dönmesi, uykusuzluk, senkop ve konfüzyon)	Santral venöz basınçta artma
Öksürük	Pulsus alternans
	Kalp büyümesi

Juguler venöz dolgunluk sol taraflı doluş basınçlarını direkt olarak gösteremese de, takip edilmesi açısından son derece duyarlı (%70) ve spesifiktir (%70). JVD45 derecelik eğimle, boynun net bir şekilde görülebileceği şekilde

ölçülmelidir. JVD 'nin çok yüksek olduğu durumlarda ise iyi bir değerlendirme için hasta oturur pozisyona getirilebilir. Doğru ölçüm için sternal açıdan juguler venin üst noktasına yapılan vertikal ölçüme 5cm/su eklenmelidir. Sağ üst kadranın kompresyonu ile hepatojuguler reflü varlığının (JVP'de ≥ 4 cm sürekli artış olarak tanımlanır) gösterilmesi de, konjesyon tespitinin duyarlılığını arttıran bir bulgudur(27,28).

Pedal ödem venöz yetmezlik, siroz, nefrotik sendrom ve kalsiyum kanal blokörleri ve tiazolidinedionlar ile tedavi durumlarında da görülebileceği için non-spesifik bir bulgu olarak değerlendirilmekle birlikte, dekompanze kalp yetmezliği olan hastaların yaklaşık %30'nda görülmektedir (27,28).

Asit ve hepatomegali görülebilir. Palpe edilebilir pulsatil karaciğer ciddi triküspit yetersizliğini işareti olabilir (62).

Sol ventrikül genişlemesine bağlı, aksiller alana yayılabilen holosistolik mitral yetmezlik üfürümü duyulabilir. Üçüncü kalp sesi (S3 gallop) en iyi steteskopun çanı kısmı ile sol yan pozisyonda duyulur ve azalmış kasılma fonksiyonu olan hastalarda artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncının bir işaretidir (62).

Periferik dolaşım bozukluğunun silik bulguları sıklıkla gözardı edilmektedir. Pulsus alternans (alternan nabız) ve düşük amplitüdlü nabız alternatif bir açıklama yoksa kardiyak debide ciddi azalmaya, kardiyojenik şok tablosuna işaret edebilir. Yine taşikardi ve daralmış nabız basıncı kardiyak debideki azalmanın göstergesidir(27,28).

Letarji, solukluk, deride beneklenme, ekstremitelerde soğukluk ve zayıf kapiller doluş dolaşım yetmezliğinin tipik bulgulardandır.

Hipotansiyon kalp yetmezliğinde en önemli klinik bulgulardan birisi olup acil değerlendirme gerektirir. Sistolik kan basıncının <90 mmhg olmasının mortalite ve morbiditenin önemli belirteci olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (32).

2.1.6. TANISAL DEĞERLENDİRME

2.1.6.1. Elektrokardiyografi ve Holter Monitorizasyonu

Elektrokardiyogram (EKG) kalp yetersizliği olan hastalarda rutin değerlendirmenin bir parçasıdır. Normal elektrokardiyogram sol ventrikül sistolik işlev bozukluğunu dışlamada % 90 tanısal değere sahiptir(64). Hastalardaboşluk genişlemesi ve hipertrofi, geçirilmiş myokard enfarktüsü, iletim bozukluğu, supraventriküler veya ventriküler aritmi belirlemede önemli tanısal testtir (61-63).

EKG'nindikkatli değerlendirilmesi ile spesifik tanılarıakalanabilir. Klasik olarak amiodozda düşük voltaj ve anterior derivasyonlarda pseudoenfarktüs paterni ile kalınlaşmış duvarlarda benekli kontrast ve ARVD kardiyomiyopatisinde epsilon dalgaları veya sağ prekordiyal derivasyonlarda yerleşimli QRS komplekslerinin uzaması (>110ms) görülür (27,28).

EKG'desenkronizasyon bozukluğunun ölçülmesi önemlidir. Anlamlı birinci derece AV blok veya kalp pili bulunduğu durumlarda çok kısa AV gecikmesi bile atriyoventriküler senkronizasyon bozukluğuna katkıda bulunur ve hastada semptomlara yol açabilir. QRS süresinin >120ms'den daha uzun olması da interventriküler senkronizasyon bozukluğunu düşündürür (27-29).

Holter EKG, çarpıntıya neden olabilecek aritmilerin tespiti ve takibi için uygulanabilen bir yöntemdir (61).

2.1.6.2. Telekardiyografi

Kalp yetersizliği kliniği ile başvuran bir hastada ilk incelenmesi gereken tanısal yöntemdir ancak klinik bulgular ve elektrokardiyografik anormalliklerle birleştirildiği zaman tanısal değer taşır (65). Kalp boyutları, sınırları, akciğer dokusu, pulmoner damar yapıları ve anormal yoğunluklar sırayla değerlendirilmelidir. KY'nin en sık görülen bulgusu kardiyotorasik oranın artmasıdır ve bu telekardiyografide kardiyotorasik oranın 0,5'ten büyük olması ile ifade edilir. Pulmoner konjesyonda ise interlobar fissürlerde sıvı birikimi, Kerley B çizgileri, yalancı tümör görüntüsü görülebilir. Çoğunlukla iki taraflı ancak tek taraflı olduğunda genellikle sağ tarafta bulunan plevral

sıvıgörülebılır.İntertisiyel ve alveolar ödem de ciddi SV işlev bozukluğunun önemli ve güvenilir bir işaretidir (66).

2.1.6.3. Laboratuvar testleri

Laboratuvar testleri kalp yetmezliği sendromu ile ilişkili potansiyel geri döndürülebilir ve düzeltilebilir nedenleri tanımak, komorbiditeleri belirlemek tedavi öncesi ve sırasındaki anormallikleri izlemek ve düzeltmek ve hastalığın progresyonunubelirlemek için değerlendirilir(61,62).

Kapsamlı metabolik panel ilk klinik değerlendirmede mutlaka ölçülmeli ve verilen klinik kararlarda temel oluşturmalıdır. Özellikle kötü prognoz göstergesi olan hiponatremi konusunda dikkatli olunmalıdır. Hipokalemi diüretik tedaviye devam edenlerde yaygın görülür,hiperkalemi ise inhibitörleri veya aldosteron inhibitörleri ile tedaviden, potasyum desteğinin çok fazla verilmesinden veya diyabetik hastalarda tip 4 renal tübüler asidozdan dolayı görülebilir (27).Sağ kalp yetmezliği içeren olgularda karaciğer testlerinin bozukluğu,kolestatik paternde görülebilir (67).

Kalp yetmezliği hastalarının %40'ından fazlasında artmış mortalite ve fonksiyonel bozukluk ile ilişkili anemi görülür ve çoğu kronik hastalık ile ilişkili anemi olmasına rağmen tanısai değerlendirme yapılmalıdır (63,67).

B tipi natriüretik peptid (BNP) veya pro BNP bigi natriüretik peptidler, ventriküler duvarstresinden salgılanır. Kalp yetmezliği tanısı için normal bir aralık önerilmesine rağmen (BNP<100 pg/ml; proBNP <125pg/ml eğer yaş <75 ise ve <450 pg/ml eğer yaş >75) düzeyini değiştirebilecek ilişkili durumlar değerlendirilmelidir. İleri yaş ve kötüleşen böbrek fonksiyonları, düzeyinin artması ile ilişkilidir (27,28). Natriüretik peptid düzeyleri ve vücut kitle indeksi arasında ters ilişki vardır, obez hastalarda düşük olması yanıltıcı olabilir. BNP testi yüksek negatif öngördürücü değere sahiptir (yaklaşık %90) vesemptomların kardiyak nedenli olmadığını düşündürür (27).

C reaktif protein (CRP),eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen gibi akut faz reaktanları ve KY'de nörohormonal aktivasyonun belirteçleri olan ANP, BNP, CNP, endotelin-1, TNF-alfa, IL-6, adrenomedüllin, NE, renin ve anjiyotensin II

gibi nörohormonların kan değerleri, hastaların tedavi stratejilerinin seçiminde ve tedaviye yanıtı değerlendirmede önemli biyokimyasal parametrelerdir(61-63).

Tiroid fonksiyon testleri kalp yetmezliği tanısı alan hastalarda etyoloji açısından mutlaka bakılmalıdır. Hemokramatozis tanısı ve gizli demir eksikliği için, ferritin, serum demiri ve total demir bağlama kapasitesini içeren demir tetkikleri (transferrin saturasyon yüzdesinin hesaplanması ile beraber) yapılmalıdır. Standart değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörleri için özellikle dislipidemi ve serum glukozunu içeren laboratuvar taraması uygulanmalıdır(27).

2.1.6.4.Ekokardiyografi

Ekokardiyografi,kalp yetmezlikli hastaların değerlendirilmesinde en faydalı tetkiktir. Etiyoloji, prognoz ve tedavi yaklaşımıhakkında önemli bilgiler sağlar (32).KY ile başvuran hastaların ilk değerlendirilmesinde SVEF, SV boyutları, duvar kalınlıkları ve kapak yapılarını, konjenital patolojileri değerlendirmek amacıyla iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi yapılmalıdır(68).

İki boyutlu ekokardiyografi ile genel anlamda kalbin anatomik ve fonksiyonel durumu hakkında bilgi edinilir. Hastaların her iki ventrikül EF'si modifiye Simpson yöntemi ile ölçülmektedir. İstirahat SVEF değeri % 50'in üzerinde olanlar korunmuş SV sistolik işlevi olarak kabul edilir (76,77).

Bir koroner arter dağılım bölgesinde bölgesel hareket bozukluğu öncelikle iskemik kardiyomiyopatiyi düşündürür ancak bölgesel duvar hareket bozukluğu, noniskemik dilate kardiyomiyopati, stresin indüklediğikardiyomiyopati ve infiltratif kalp hastalıklarında (inferobazal duvarda hareket bozukluğu klasik olarak sarkoidozda görülür) da görülebilir (76-79).

Kalp yetmezliğinde transtorasik görüntülerin yetersiz olması(obezite, KOAH gibi ekojenitenin iyi olmadığı durumlar), doğumsal kalp hastalıklarının ileri tetkiki, AF'li olgularda sol atriyal apendikte trombüs şüphesi varlığı

gibidurumlarda ileri tetkik amacıyla transözefageal ekokardiyografi kullanılmaktadır(70).

Tetiklenebilen iskeminin varlığını ve yaygınlığını belirlemek ve kasılmayan miyokart dokusunun canlılığını değerlendirmek amacıyla egzersiz veya farmakolojik stres ekokardiyografi kullanılabilir (79). Bu teknik ek olarak, şüpheli ciddi aort darlığı, düşük EF ve düşük transvalvuler gradiyenti olan hastaların değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Diyastolik stres testi, fiziksel etkinlik sırasında KY belirtileri olan, EF'si normal ve istirahatte diyastolik işlev parametreleri tanı koydurucu olmayan hastalarda korunmuş sistolik fonksiyonlu kalp yetmezliği tanısında kullanılabilir(71).

2.1.6.5. Kardiyak Magnetik Rezonans Görüntüleme

Kardiyak magnetik görüntüleme, paralel olmayan miyokardiyal dokunun karakterizasyonunu sağlar. Miyokardiyal viabilite ölçümüne izin verir ve spesifik kardiyomiyopatilerin tanısından faydalı olup kullanımı günümüzde giderek artmaktadır. İskemik noniskemik etyolojisinin ayırımında gadelinyum skar dokusunun yeniden geç dağılımı fibrozisin faydalıdır. Kalp boşluklarının involümleri ve sağ-sol ventrikül sistolik fonksiyonları göstermede doğru bilgi sağlar ve istenen görüntüyü sağlar (72-75).

2.1.6.6. Nükleer Görüntüleme

SPECT ve PET miyokardiyal iskemi ve canlılığı dışlamak için kullanılan esas tetkiktir. Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi(SPECT), KAH'dan şüphelenildiği durumlarda iskemi ve canlılığın değerlendirilmesinde kullanışlı olabilir ve hem tanısal hem de prognostik bilgi sağlar (80). Gated SPECT de, ventrikül hacimleri ve işlevleri hakkında bilgi verir, ancak bu tetkikler hastaları iyonize radyasyona maruz bırakır.

Pozitron emisyon tomografi (PET)'in SPECT'e sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha üstün olduğuna, elde edilebildiği durumlarda sol ventrikül EF'si %35 olduğunda tercih edilmesine yönelik kanıtlar artmaktadır. Radyonüklid ventrikülografi doğru şekilde seri EF ölçümünde altın standart yöntemdir (80-82).

2.1.6.7. Koroner Angiografi

Amerikan Kalp Yetmezliği Cemiyeti altta yatan iskemik kalp hastalığı olma ihtimali yüksek olanlarda ve perkütan veya cerrahi revaskülarizasyon için aday olabilecek hastalarda koroner angiografiyi (KAG) önermektedir. En azından bu tanımı karşılayan hastalara bir takım noninvaziv tetkikler ile miyokardiyal iskemi taraması yapılmalıdır (84-86).

2.1.6.8. Sağ Kalp Kateterizasyonu

İnvaziv hemodinamik monitorizasyon kalp yetmezliği hastalarında tanı ve tedavi yönetiminde faydalıdır. Sağ kalp kateterizasyonu, hemodinamik etkilerini değerlendirmek için egzersiz testi, inotropik veya vazodilatör ajanların infüzyonu ile kombine edilir. Sağ kalp kateterizasyonu endikasyonları; akut kardiyojenik şokun kısa dönem yönetimi, hastaların kalp nakli veya mekanik dolaşım desteği için değerlendirilmesi, spesifik komorbiditeler bağlamında hemodinaminin sınıflandırması (sağ ventrikül infarktüsü veya MI'ın mekanik komplikasyonları düşünülüyorsa), tekrar eden veya dirençli semptomlarda tedavinin düzenlenmesi ve inotropik tedaviyi azaltmayı hızlandırmak için medikal tedavinin optimize edilmesidir.

2.1.6.9. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

Kalp yetmezlikli hastaların rutin değerlendirilmesinde önerilmemesine rağmen, nefes darlığının kardiyak ve pulmoner etyolojilerinin ayırımında, hastalığın ciddiyeti ile orantısız semptomların belirlenmesi veya kalp nakli veya mekanik dolaşım desteği adaylığını belirleme konusunda kullanımı dikkate alınmalıdır (27,28). Egzersiz testi, egzersiz kapasitesinin veefor ile gelen nefes darlığı ve yorgunluk gibi belirtilerin değerlendirilmesine imkantanır. Altı-dakikalık yürüme testi için, çeşitli treadmill ve bisiklet protokolleri mevcuttur. Gaz değişim analizi nefes darlığının kardiyak ve solunumsal nedenlerinin ayırımında yardımcıdır, anaerobik eşiğe ulaşılp ulaşılmadığını gösterir ve prognostik bilgi sağlar (Zirve oksijen tüketimi, kalp transplantasyonu adaylarının değerlendirilmesinin bir parçadır). Etkin tedavi almayan bir hastadasemptomatik KY tanısı normal egzersiz kapasitesi ile

dışlanır, ancak egzersiz kapasitesi ile EF ve istirahat hemodinamik ölçümleri arasında zayıf bir bağıntı olduğu unutulmamalıdır (87).

2.1.6.10. Endomiyokardiyal Biyopsi

Nedeni belirlenemeyen kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılabilen tanı yöntemlerindendir. Biyopsi ayrıca restriktif kardiyomiyopati ve konstriktif perikardit arasında ayırım yapılmasında da yardımcıdır (27). ACC/AHA kılavuzunda KY olan hastalarda rutin endomiyokardiyal biyopsi önerilmemekte fakatözgül ve tedaviyi etkileyebilecek bir nedenden kuşkulandığında endomiyokardiyal biyopsi uygulanması önerilmektedir (69).

2.1.6.11. Genetik Testler

Genetik testler,hipertrofik ve idiyopatik dilate kardiyomiyopatisi olan hastaları değerlendirmede önemlidir (88). Son zamanlarda, dilate kardiyomiyopati ve AV blok veya prematür beklenmeyen ani ölüm için aile öyküsü olan hastalarda, profilaktik bir implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (ICD) endike olabileceği için, önerilmektedir (27).

2.1.6.12. Uyku incelemesi

Obstrüktif uyku apnesi ve santral uyku apnesi sık eşlik eden komorbiditelerdir ve kalp yetmezlikli hastalarda prognozunu tedaviye yanıtını olumsuz etkiler. Uygun hastalar mutlaka değerlendirilmelidir (27).

2.1.5. TEDAVİ

Son 10 yılda kalp yetmezliği tedavisinde önemli değişiklikler olmuştur. Güncel tedavi sadece semptomatik düzelme ile ilgilenmez, asemptomatik kardiyak disfonksiyonun semptomatik kalp yetmezliğine ilerlemesini önlemeye, kalp yetmezliğinin progresyonunu yavaşlatmaya ve mortaliteyi azaltmaya odaklanmaktadır. Progresyonu yavaşlatmaya yönelik önleyici tedaviler, sıklıkla yavaş etkili, saf semptomatik tedaviler ise daha hızlı etkilidir. Bu nedenle kısa süreli ve uzun süreli amaçlar her hasta için belirlenmelidir. Önemli tedavi hedefleri nöroendokrin ve sitokin aktivasyonunu, kardiyak remodelingi, sıvı retansiyonu ve renal disfonksiyonu düzeltmeyi kapsar (89-93).

Genel önlemler:

- ✓ Tuz kısıtlaması: Evre C'den itibaren tuz kısıtlaması önerilir. (4 gr/gün, ileri evrelerde 2 gr/gün sodyum ile)
- ✓ Sıvı Kısıtlaması: İleri evrelerdeki kalp yetersizliği hastalarında hiponatremiden bağımsız sıvı alımı 1,2 - 2 lt/gün ile sınırlanmalıdır.
- ✓ Sigaranın bırakılması
- ✓ Alkol kullanımının kısıtlanması: Alkolik kardiyomyopati de kesin bırakılmalıdır.
- ✓ Fazla kilolardan kaçınılması
- ✓ Düzenli fiziksel egzersiz
- ✓ Kalp yetersizliğini arttıran ilaçların kesilmesi: Non-steroid anti-inflamatuarlar, sınıf I anti-aritmikler, kalsiyum antagonistleri (amlodipin ve felodipin dışında), trisiklik antidepresanlar, kortikosteroidler ve lityum kalp yetersizliğini ağırlaştırabilecek ilaçlardır (89).

İLAÇ TEDAVİSİ

2.1.5.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Mortalitenin ve kalp yetersizliği ilerlemesinin en önemli nedeni olan nörohormonal aktivasyonu baskılayan, vazgeçilmez ilaç gruplarından biridir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADE inhibitörleri),ESC'nin 2012 kılavuzunda semptomatik NYHA sınıf II-IV tüm hastalara önerilmektedir. Birçok çalışma ADE inhibitorlerinin mortaliteyi azalttığını, belirtileri iyileştirdiğini, egzersiz toleransını, yaşam kalitesini ve egzersiz performansını arttırdığını göstermektedir (94,95). Asemptomatik hastalarda da ADE inhibitörlerinin ölüm ve ölüm ve ya hastaneye yatışı azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Sıvı birikimi olan hastalara diüretik tedavi ile beraber, sıvı birikimi olmayanlara ise başlangıç tedavisi olarak verilmelidir. Hastalar için ADE inhibitörleri, düşük doz ile başlanmalı, çıkılabilen en yüksek doza kadar çıkılmalı ve hastaların klinik düzelmesine ve laboratuvar tetkiklerine göre doz ayarlanmalıdır (67,94,95).

2.1.5.2. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB)

Anjiyotensin II reseptör blokerleri, ADE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda, KY olan hastalarda ölüm ve sekeli azaltıcı özelliklerinin olması nedeniyle önerilmektedir. ARB ve ADE inhibitörleri miyokard enfarktüsü sonrası gelişen KY ve sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunda benzer etkilere sahiptir. Yeni çalışmaların sonuçları göz önüne alındığında ARB ile ADE inhibitörlerinin birlikte verilmesi önerilmemekte, mineralokortikoid reseptör blokörlerinin tedaviye eklenmesi kılavuzlarda daha çok tercih edilmektedir(90-93,96).

2.1.5.3. Diüretikler

Sıvı retansiyonun kontrol altına alınması,konjestif KY olan olguların tedavisinde ilk adımdır. Diüretik kullanımı, hastaların egzersiz toleransının artması ve nefes darlığının hızlı bir şekilde düzelmesi nedeniyle volüm yükü olan hastalara önerilmektedir (90-93).

2.1.5.4. Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri

ADE inhibitörü (veya ADE inhibitörü tolere edilemiyorsa ARB) ve bir beta-bloker tedavisine rağmen belirtileri devam eden (NHYA sınıf II-IV) ve EF $\leq$ %35 olan tüm hastalara, KY nedeniyle hastaneye yatışları ve mortaliteyi azaltmak için, bir mineralokortikoid reseptör antagonisti önerilir (67). Daha önceki yıllarda sadece spironolakton tedavisi önerilerken, eplerononun faydasının gösterilmesi ile (EPHESUS çalışması) miyokart enfarktüsü sonrası SV sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda bu ilaç da kılavuzlardaki yerini almıştır (69,96,97).

2.1.5.5. Beta Blokerler

Beta blokerler iskemik veya iskemik olmayan kardiyomiyopatisi ve sol ventrikül LVEF'si azalmış tüm hasta gruplarına diğer tedavilere ek olarak önerilmektedir. Bisoprolol, karvedilol, metoprolol ve nebivolol KY'nde önerilen beta blokerlerdir(83-86, 98,99).

2.1.5.6. Vazodilatör Tedavi

Direk vazodilatör tedavinin, bazı özel durumlar hariç özel bir rolü yoktur. Hidralazin/isosorbit dinitrat, ancak ADE inhibitörü ve ARB kullanılamayan durumlarda kullanılabilir. Nitratların tek başına kullanımı genellikle önerilmez iken, nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikayeti olan hastalarda yardımcı tedavi olarak kullanılabilir(83-86).

2.1.5.7. Kardiyak Glikozitler

Semptomatik KY ve AF'si olan hastalarda, öncelikle B-bloker veya kalsiyum kanal blokerleri tercih edilmesine rağmen, ventrikül hızını yavaşlatmak amacıyla digoksin tedaviye eklenebilir. Digoksin, SVEF $\leq$ %40 ve semptomatik KY olan sinus ritmindeki hastalarda kullanılabilir(100). Digoksinin hastanın şikayetlerini iyileştirebildiğini, hastane yatış sıklığını azalttığını ancak mortaliteyi azaltmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (67). Bradikardi, ikinci ve üçüncü derecede atriyoventriküler blok, hasta sinus sendromu, Wolff-Parkinson-White sendromu, hipertrofik obstruktif kardiyomiyopati, hipokalemi, hiperkalemi ve böbrek yetmezliği, kalp glikozidlerinin kullanılmaması gereken durumlardır (83-86, 100).

2.1.5.8. Antikoagölasyon ve Anti-aritmik Tedavi

Geçirilmiş embolik olay öyküsü, atriyal fibrilasyonu, sol ventrikülde hareketli trombüsü olan KY hastalarına antikoagölasyon önerilmektedir. Sınıf I anti-aritmik ilaçlar ölümü artırması,yeni aritmilereve hemodinamik bozukluğa neden olabildiğinden önerilmemektedir. Sınıf II antiaritmik olan beta blokerler, ani ölümü azaltması nedeniyle tek veya amiodarone ile kombine olarak kullanılması önerilmektedir. Amiodarone atriyal fibrilasyonda sinüs ritminin sağlanması ve devamlı veya devamsız ventriküler taşiaritmilerde kullanılabilir ancak KY’de aritmi yoksa rutin amiodarone tedavisi önerilmemektedir (83-86).

2.1.5.9. Pozitif İnotropik Tedavi

Tekrarlayıcı ya da uzun süreli oral pozitif inotropiklerle yapılan tedavi mortalite artışına neden olduğu gösterilmiştir ve önerilmemektedir. Pozitif inotropik olarak sık olarak kullanılan dobutamin tedavisinin prognoz üzerine olan etkisi net bilinmemektedir. Fosfodiesteraz inhibitör olan milrinon, beta bloker kullananlarda iyi bir tercih olabilir. Levosimendan etkisini kalsiyum duyarlılaştırıcı özelliği ile göstermektedir ve akut veya kronik başlangıçlı, semptomatik sistolik KY’nin dekompanzasyonunda kullanışlı bir tedavidir. (69).

2.1.5.10. Mekanik Destek ve Cerrahi Tedavi

Biventriküler pacemaker ve internal kardiyak defibrilatör ile ileri derecede semptomatik, NYHA evre III-IV KY olan, LVEF $\leq$ 35 ve QRS süresi >120 s olan hastalarda ölüm ve sekeli azaltmak amacıyla önerilmektedir. İnternal kardiyak defibrilatör tek başına ani kalbe bağlı ölüm öyküsü olan veya devamlı ventriküler taşikardi ile beraber LV sistolik fonksiyonu bozuk olan hastalara önerilmektedir. Kalp nakli ise uygun koşul ve verici varlığında son dönem KY’de uygun ilaç tedavisine rağmen semptomatik olan hastalara önerilmektedir. Miyosit ve gen replasman tedavisi gelecekteki umut verici tedavi yöntemleridir (83-86).

2.1.5.11. Diğer Seçenek Tedaviler

Sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı KY olan hastalarda kalsiyum kanal blokerleri kullanılması kesinlikle önerilmemektedir. Omega-3 poliansature yağ asitlerinin hastaneye yatış ve ölümden azalmaya neden olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (101). Statin kullanımının ise kalp yetmezliğinde ek yararı olmadığı bilinmektedir (102,103).

2.2 AKUT KARDİYOJENİK PULMONER ÖDEM

Akut kalp yetmezliği, fizyopatolojik özellikleri, klinik görünüşü, kronik veya yeni başlangıçlı olması, akut koroner sendromlarla ilişkili olması gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak tanımlanan, tanısı öncelikle semptom ve klinik bulgularla konulan, acil tedavi gerektiren heterojen bir sendromdur.

Kardiyogenik pulmoner ödem temel patofizyolojisi, önce atriya daha sonra pulmoner kapiller basınç artışına ikincil olarak, akciğerlere proteinden fakir sıvı transudasyonu ile karakterizedir. Alveoler-kapiller membran geçirgenliğinde ve bütünlüğünde değişiklik olmaksızın gerçekleşen bu transudasyon, yayılma kapasitesi azalması, hipoksemi ve nefes darlığı ile sonuçlanır (104, 108).

İlk sırada, sol atriyum basınç artışına sekonder olarak küçük pulmoner damarların genişlemesi ve katılımı akciğerdeki gaz değişimini arttırabilir ve karbondioksitin difüzyon kapasitesini hafif arttırabilir. Efor dispnesi bu anormalliklere eşlik eder ve kapalı havayollarının açılmasıyla ilişkili inspiratuar raller duyulabilir.

İkinci aşamaya geçilmesiyle, interstisyel boşluk içindeki artmış sıvıya bağlanabilen interstisyel ödem, pulmoner damar çizgilerinin normalde keskin olan radyolojik görünümünün kaybına, hilus gölgelerinin bulanıklaşmasına, sınır çizgisinin kaybına ve interlobüler septumların kalınlaşmasına (Kerley B çizgileri) neden olabilir. Damarlar, havayolları ve gevşek interstisyum içindeki artmış sıvının boşluk için yarışmasıyla, özellikle ilişkili küçük havayollarında açıklık bozulabilir ve refleks bronkokonstrüksiyon gelişebilir. Ventilasyon ve perfüzyon arasındaki uyumsuzluk, hipoksemi ve boşa giden ventilasyon

ile sonuçlanır. Akut miyokard infarktüsü koşullarında da, hipokseminin derecesi ile pulmoner kapiller kama basıncının yükselme derecesi orantılıdır. Taşipne, interstisyumdaki J tipi reseptörlerin veya gerilme reseptörlerinin uyarımına bağlı ortaya çıkar ve interstisyel ödemde sık karşılaşılan bir bulgudur. Solumayı uyaracak kadar yüksek şiddette hipokseminadir görülen bir tablodur (108,109).

Alveoler ödemin gelişimiyle, gaz alışverişi, şiddeti hipoksemi ve sıklıkla hipokapni ile birlikte oldukça anormaldir ve birçok havayolunu ekspektore edilebilen kanlı köpükle dolduracak kadar ileri dereceye ilerleyebilir. Sıvıyla dolu alveollerin perfüzyona sonucu, sağdan sola intrapulmoner şant gelişir. Her ne kadar hipokapni kural olsa da, daha şiddetli olgularda veya kronik obstrüktif akciğer hastalığının eşlik ettiği hastalarda akut solunumsal asidemi ile birlikte hiperkapni olabilir ve bu durumlarda morfin, solunumu baskılayıcı etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (108-110).

2.2.1. Lenfatiklerin Rolü

Akciğer sıvısının birikme hızı, belirli bir pulmoner kapiller basınç yükselmesine karşı, fazla sıvıyı uzaklaştıran pulmoner lenfatik damarların fonksiyonel kapasitesi ile ilişkilidir. Pulmoner kapiller basınçtaki hızlı artışlarda, akciğerlerdeki lenfatik damarlar sıvıyı hızla uzaklaştırmada yetersiz kalır ve akut kalp yetmezliği hastalarında, 18mmHg kadar düşük pulmoner kapiller basınçlarda pulmoner ödem gelişir. Kronik kalp yetmezliği hastalarında ise sıklıkla, lenfatik kapasitenin artması nedeni ile pulmoner kapiller basınçlar 25mmHg ve üzerine çıkana kadar pulmoner ödem gelişmez (104).

2.2.2. Etyoloji ve Tanı

Akut kardiyojenik pulmoner ödem, sol kalp yetmezliğinin en dramatik tablosudur (104). Sol ventrikül ve sol atriyum dışakımına engel durumlarda, sol ventrikül kasılma ve gevşeme bozukluğunda, sol ventrikül aşırı hacim yüklenmesiyle oluşabilir. Sol atriyum ve pulmoner kapiller kama basınçlarının yükselmesi kardiyojenik pulmoner ödem ile sonuçlanır ve akciğerlerdeki

oksijen transferi engellenir ve arteriyel oksijen gerilimi baskılanır. Bu durum, göğüste tıkanıklık, sıkıntı hissi ve korku uyandırırken, kalp hızını yükseltir ve ventrikül dolumunu daha da sınırlar. Artan rahatsızlık ve solunum hızı, kalp üzerindeki yükü artırır ve kardiyak fonksiyon hipoksi ile daha fazla baskılanır ve bu döngü engellenmezse hızla ölüme yol açabilir (108-110).

2.2.3. Klinik Belirtiler

Akut kardiyojenik pulmoner ödem, ortopneden ve noktürnal dispneden, daha hızlı ve aşırı pulmoner kapiller basınç gelişimi açısından farklılık gösterir. Şiddetli solunum güçlüğü sıklıkla aniden ortaya çıkar ve hasta aşırı derecede korku ve endişe içerisinde, öksürük ve boğulma hissiyle pembe köpüklü sıvı çıkarır. Hasta oturmaya veya ayakta durmaya çalışır, ciddi hava açlığı çeker ve nefes olmak için çırpınır(110,111).Burun kanatları açılmış solunum sayısı artmıştır, interkostal boşluklarda ve supraklavikular çukurda inspiratuar çekilmeler olur. Bu bulgu inspirasyon için gerekli yüksek negatif intraplevral basınçların göstergesidir. Hastasık sık yatağın kenar demirlerine tutunarak aksesuar solunum kaslarını kullanmaya çalışır. Solunum gürültülü ve sıklıkla yaygın gürültülü inspiratuar ve ekspiratuar solunum sesleri duyulur. Deri genellikle terli, soğuk, kül rengi ve siyanotiktir ve bu durum düşük kardiyak debiyi ve artmış sempatik yanıtın göstergesidir. (104, 112-114)

Oskültasyonda, başlangıçta akciğer tabanlarında, ödem ilerledikçe apekslere yayılan kaba raller, hışıltılı solunum, yaş ve ince krepitan raller duyulur. Kalp oskültasyonu, gürültülü solunum sesleri nedeniyle zor olabilir, sıklıkla üçüncü kalp sesi ve ikinci kalp sesinin belirgin pulmoner bileşeni duyulur. İskemik kalp hastalığı olan hastalarda, kalp apeksine veya koltuk altına yayılan, mitral yetmezliğin holosistolik üfürümü de duyulabilir.

Akut miyokard infarktüsüne sekonder pulmoner ödem durumunda ise hasta yoğun prekordiyal ödem çekebilir. Kardiyojenik şok dışı durumlarda, arteriyel basınç genellikle, anksiyete ve rahatsızlığın oluşturduğu adrenerejik aracılı vazokonstriksiyon nedeni ile başlangıç değerinin üzerine çıkar(112-114).

2.2.4. Astımdan Ayrımı

Her iki rahatsızlığın da şiddetli dispne, pulsus paradoksus, dik durma gereksinimi ve kalp oskültasyonunu engelleyen yaygın hışıltılı solunum ile birlikte olması nedeni ile şiddetli astım ile akut pulmoner ödem ayırt etmek zor olabilir. Astımda genellikle hastanın benzer atak öyküsü vardır ve tanının farkındadır. Astım hastası genellikle akut atak sırasında yoğun terlemez ve arteriyel hipoksemi genellikle siyanoza neden olarak kadar şiddetli değildir. Astımda aşırı genişlemiş ve aşırı titreşimli bir göğüs vardır veekspirasyon sırasında aksesuar kasların kullanımı çok belirgin değildir. Astımda hışıltılı solunum yüksek vurumlu ve pulmoner ödemde olduğundan daha müzikaldir fakat spesifik değildir (104,108).

Akut kardiyojenik pulmoner ödemli hastalar genellikle yoğun terler, azalmış kutanöz kan akımı vearteriyel kanın desatürasyonuna bağlı olarak sıklıkla siyanotik görünümde(104). Göğüsteaşırı genişleme yoktur,perküsyonla mat ses alınır,hışıltılı solunuma ek olarak yaş, kabarcıklı raller ve ronküsler duyulur ve aksesuar kaslar astımda olduğundan daha az belirgindir. Akciğer grafisinde interstisyel veya alveolar ödem görülür ve klinik düzeldikçe pulmoner ödemin radyolojik görünümü genellikle yükselmiş pulmoner kapiller kama basıncından daha yavaş düzelir (108,109).

Bu şartlarda diğer tanı testleri de değerlendirilebilir. Acil servise dispne ile başvuran hastalarda akut kardiyojenik pulmoner ödem şiddetli astımdan ayırmada plazma BNP seviyelerininölçümüyardım edebilir. Alternatif olarak, non-spesifik radyolojik bulguları,ara BNP seviyeleribulunan hastalarda, doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen mitral kapak içakımının “kısıtlayıcı” tarzı kalp yetmezliğini düşündürebilir(115,116).

2.2.5. Pulmoner Kapiller Kama Basıncı

Starling kuvvetlerinin dengesizliğine sekonder pulmoner ödem (kardiyojenik pulmoner ödem) ile alveoler kapiller bariyerin değişikliklerine sekonder pulmoner ödem arasında ayırım yapmak için,pulmoner kapiller kama basıncının akım yönlendirmeli kateterle ölçümü önemli olabilir. Önceden

pulmoner kapiller basınç yükselmesi olmayan ve klinik olarak pulmoner ödem özellikleri gösteren bir hastada, 20mmhg'nin üzerindeki bir pulmoner kapiller kama basıncı veya pulmoner arter diyastolik basıncı, kuvvetli bir şekilde ödemin kardiyojenik kökenli olduğunu düşündürür. Pulmoner kapiller kama basıncını ölçmek için pulmoner arter kateteri kullanımı genellikle hastanede dekompanze kalp yetmezliği nedeni ile yatan hastalar için rezerve edilir. Hastaların çoğunda sol kalp basınçlarının hesaplanması için sadece invaziv olmayan yöntemler kullanılır ve bu yöntemler kronik sistolik kalp yetmezliği hastalarının rutin klinik değerlendirmesi, sol atriyum basıncının doğru değerlendirmesi için gerekli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir. Doppler doku görüntüleme ve pulmoner venöz akım ölçümü gibi yeni ekokardiyografik teknikler, torasik biyoimpedans ve invaziv olmayan valsava yanıtı kaydedici de invaziv olmayan tetkikler arasında değerlendirilebilir(104,117).

2.2.6. Elektrokardiyografik Değişiklikler

Akut kardiyojenik pulmoner ödemli hastalardaki ekg değişiklikleri sıklıkla miyokard enfarktüsü veya iskemiyeye aittir. Hipertansif kriz gözlenen hastalarda elektrokardiyogram, şiddetlenen “zorlanma” paterni ile sol ventrikül hipertrofisini gösterebilir (104). Kardiyojenik fakat iskemik olmayan pulmoner ödemli hastalarda birlikte ters dönmüş büyük T dalgaları ile belirgin QT uzaması, klinik stabilizasyon sonraki 24 saat içerisinde gelişebilir ve sıklıkla 1 hafta içerisinde düzelebilir. Bu noniskemik değişikliklerin nedeni bilinmemektedir fakat kardiyak sempatik aktivitede akut artış, artmış duvar stresi, metabolik değişiklikler veya katekolaminler tarafından şiddeti artmış elektriksel heterojenite ile ilişkili subendokardiyal iskemik olabilir(114).

2.2.7. Prognoz

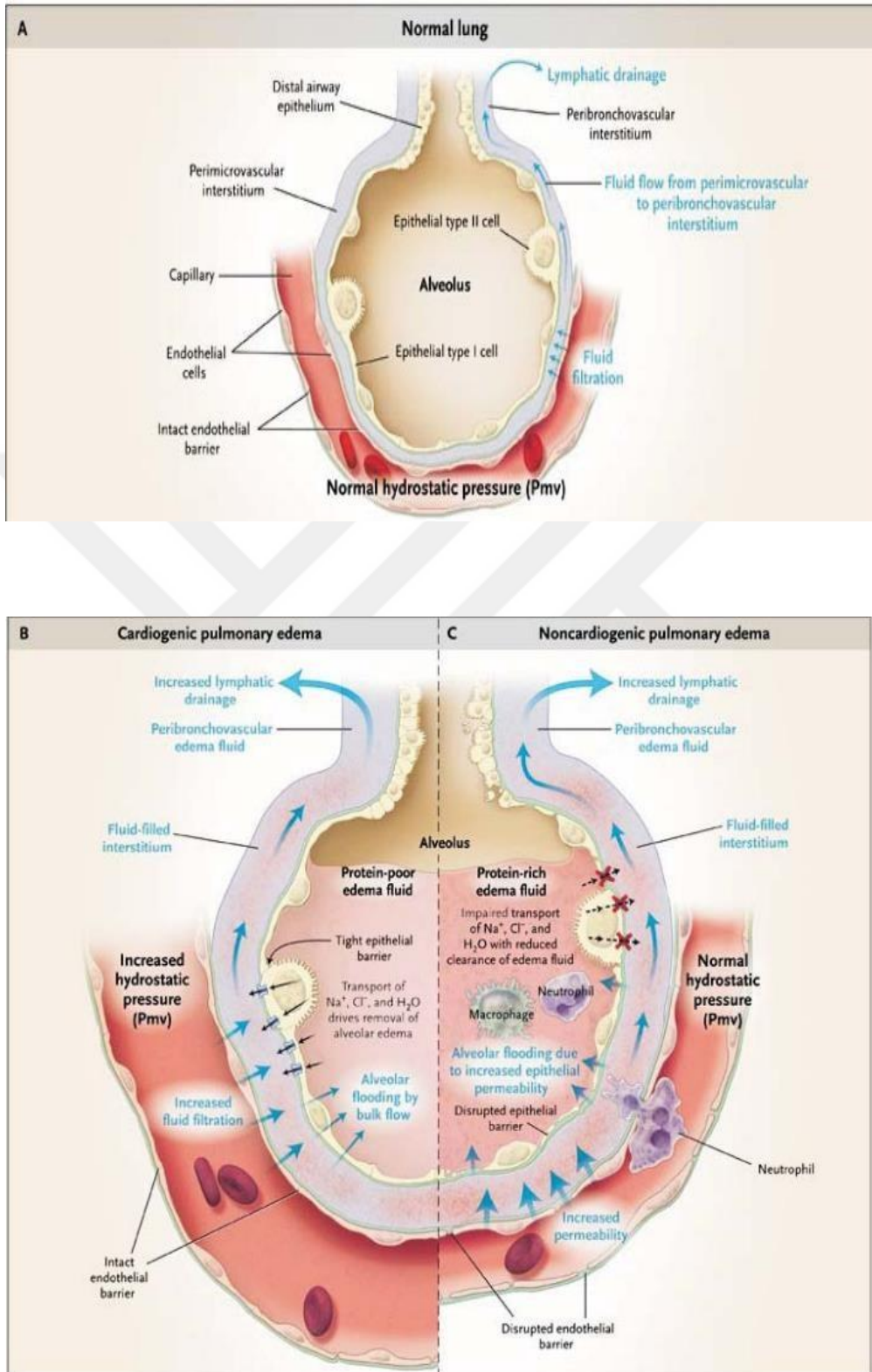
Pulmoner ödemin etkili tedavisinden sonra hastalar sıklıkla hızlı bir şekilde rahatlarlar ve ataktan önceki durumlarına dönerler. Genellikle yorgunluk bitkinlik hissi devam eder. Pulmoner ödem atakları arasında kalp yetmezliğine ait az sayıda semptom ve belirtiler devam edebilir. Bir akut pulmoner ödem atağından sonraki uzun süreli prognoz, diyabet veya son evre böbrek hastalığı gibi komorbiditelerin varlığına ve pulmoner ödemin

altında yatan nedenine (örneğin akut miyokard enfarktüsü) bağlıdır. Diyabet, sol ventrikül disfonksiyonu, hipotansiyon veya şok ve mekanik ventilasyon gereksinimi, hastane içi mortalitenin belirleyicileri arasında yer alır(108-110).

2.2.8. Ayırıcı Tanı

Pulmoner ödemin iki temel formu (kardiyojenik ve nonkardiyojenik (alveoler-kapiller membran değişiklikleri neden olur)) arasındaki ayrım klinik tablonun ayrıntılı değerlendirilmesi ile yapılabilir(Tablo 5). Her ne kadar bu yaklaşım tablolardan birine yönlendirse de, klinik pratikte böyle olmayabilir (104). Bir primer hemodinamik olay, alveoler-kapiller bariyerin “gerilme yetersizliğine” neden olabilir. Örneğin intravasküler basınçtaki hızlı ve büyük artışlar kapiller ve alveoler membranları bozarak interstisyel ödeme ve kalp dışı nedenlerle daha fazla uyumlu bir ödeme sıvısı yaratan alveoler yüklenmeye yol açabilir. Bunun yanı sıra, alveoler-kapiller hasar varlığında kapiller hidrostatik basınçlardaki hafif yükselmeler ödeme oluşum derecesinde ve hızında bir artışa neden olabilir. Sonuç olarak, geçirgenliğin artmasında ve devamında hemodinamik faktörler rol oynayabilir (104,108,109).

Şekil 1. Akut Kardiyojenik ve Nonkardiyojenik Akciğer Ödemi Fizyopatolojisi



Tablo 5. Kardiyojenik Pulmoner Ödemin Nonkardiyojenik Pulmoner Ödemden Başlangıç Ayrımı

Parametreler	Kardiyojenik Pulmoner Ödem	Nonkardiyojenik Pulmoner Ödem
Akut kardiyak olay	Sıklıkla var	Nadiren
Kardiyak debi	Düşük akım(<i>soğuk perifer</i>)	Yüksek akım (<i>sıcak perifer</i>)
S3 galo	Var	Yok
Juguler venöz genişleme	Var	Yok
Raller	Yaş	Kuru
Altta yatan nonkardiyak hastalık (<i>sepsis</i>)	Genellikle yok	Var
EKG	İskemi/infarktüs	Genellikle normal
Akciğer grafisi	Perihiler dağılım	Periferik dağılım
Kardiyak enzimler	Yükselebilir	Genellikle normal
Pulmoner kapiller kama basıncı	≥ 18 mmhg	<18mmhg
İntrapulmoner şant	Küçük	Geniş
Ödem sıvısı/serum proteini	<0,5	>0,7

2.3. YENİ BİR İNFLAMATUVAR BİYOBELİRTEÇ PLATELET / LENFOSİT ORANI

İnflamasyon, organizmamızı koruyucu araçların en güçlü olanıdır. Uyarının neden olduğu hücresel yaralanmayı tamir etmek, hücre ve yabancı cisim atıklarını temizlemek, bakteri ve/veya uyarıyı sınırlandırarak organizma üzerine olan zararlı etkileri engellemek inflamasyonun asıl amacıdır. İnflamatuvar yanıt için dokuda lökositlerin birikmesi gerekli bir olaydır. Lökositlerin damar dışına çıkmasının, üç farklı yapışma (adhezyon) reseptörü ailesi olan selektinler, integrinler ve immünoglobülin üyelerinin yer aldığı, bir seri çok basamaklı, ardışık lökosit-endotel hücre arası aktivasyonu gerektirir (117). Trombositler, lökosit birikimine de birçok yolla katılırlar. Dolaşımdaki lökositler, daha çok trombosit PSGL-1'in (P-selektin ile ana lökosit ligandı) interaksiyonu üzerinden aktive olmuş yapışkan trombositler üzerinde birikirler ve bunu sıkı adhezyon ve migrasyonlar izler. Trombositlerin bu etkileşimleri, daha önceden damarsal yaralanmaya cevap olarak biriktiği hemostatik tıkaçlara lökosit toplanması için moleküler mekanizmalar sağlar. Trombositlerin, muhtemelen yine trombositlerde gösterilen PSGL- 1 ile endotelial P-selektin arasındaki bir etkileşim yoluyla aktive edilmiş endotel hücreleri üzerinde toplanabildiği araştırmalarla saptanmıştır. Trombositlerin aktivasyonu ile sonuçlandırılan bu temas sonrası trombositler, sitokin, kemokin, eikosanoid prekürsörleri veya doku iyileşmesini uyaran büyüme faktörleri gibi proinflamatuvar mediatörler salgılayabilirler (117,125). Aktive edilmiş trombositler, adhezyon moleküllerine ek olarak yüzeylerinde iki önemli proinflamatuvar mediatör barındırır. Bunlar, platelet aktive edici faktör (PAF) ve CD40 ligandır (CD154). PAF makrofajlar, mast hücreleri, trombositler, nötrofiller, monositler ve endotelial hücreler tarafından üretilir ve trombositleri güçlü kümelenendirici bir fosfolipiddir. Platelet aktivasyonu sonrasında, PAF hızla sentezlenir ve endotel hücrelerinin plazma membranlarına yerleşir. Burada da nötrofillerdeki reseptörünü tanıyarak lökositlerin endotelial yüzeye integrinler aracılığı ile yapışmasına aracılık eder. Aynı şekilde PAF, yapışkan aktive trombositlerin yüzeyine

yerleştiğinde, P-selektin ile birlikte n6trofilleri bağlamak iin ortak hareket eder. CD40, TNF resept6r ailesinin bir 6yesidir. B h6creleri, monositler, makrofajlar, dendritik h6creler ve endotel h6crelerinde bulunurlar. CD40'ın ligandı olan CD154'6n ana kaynağıtrombositlerdir. Aktive trombositler 6zerindeki CD154'6n endotel h6creleri 6zerindeki CD40 ile etkileşimi ile endotelden aığan ıkan E-selektin, VCAM-1 (vask6ler h6cre adhezyon molek6l6), ICAM- 1 (intersell6ler adhezyon molek6l6), kemokin IL-8, MCP (monosit kemoatraktan protein)-1 gibi molek6ller proinflamatuvar reaksiyona sebep olur. Trombositler, monositler, makrofajlar, endotel h6creleri ve damar d6z kas h6creleri tarafından 6retilen PDGF, inflamatuvar yanıtı yardım eden makrofaj, konnektif doku h6creleri ve d6z kas h6creleri iin g6l6 bir mitojen ve kemoatraktan ajandır, doku tamiri ve yara iyileşmesinde de temel rol oynar(117,124,125).

İnflamatuvar s6rete v6cudumuzdaki beyaz kan h6creleri kilit rol oynamaktadır (121,122). N6trofiller kısa 6m6rl6 h6crelerdir veantijenle karşılaşmaları ile ilgili hafıza oluşturmazlar. Lenfositlerimm6n sistemin merkez h6creleridir ve dekatlar boyunca yaşayabilirler. N6trofillerin aksine,lenfosit repertuarı her bireye 6zel olarak oluşmuştur (118).İmmun cevabın uyarılmasıyla birlikte, klonal ayrışmagerekleşir ve ayrı ayrı efekt6r h6crelere farklılaşarak antijen ile ilgili hafıza oluştururlar(118-120). 6zg6l patojenlere ve tekrarlayan enfeksiyonlara karşı bağışıklık oluşturarak imm6n sistemin 6zg6l olmasını sağlamakta ve uyarlanmış bir imm6n sistemin oluşmasını sağlamaktadır. Başlıca B ve T lenfositler olmak 6zere iki fonksiyonel sınıfa ayrılmaktadırlar. Periferik kan lenfositlerinin %80 - %90'ı T lenfositlerden, kalanın b6y6k bir kısmı da B lenfositlerden, k66k bir oranı ise doğal 6ld6r6c6 h6crelerden (NK) oluşur(123). Kişisel lenfosit havuzu genetik, yaş, cinsiyet,enfeksiyonlar ve evresel fakt6rler ile şekillenmektedir (124). Lenfosit sayısının azaldığı (AIDS, posttransplant immunsupresyon veya atomik bomba maruziyeti sonrası gibi) immunsupresif hastalıklarda dakardiyovask6ler hastalıkların insidansında artış g6zlenmiştir ve bu hastalarda aterosklerotik s6rete hızlanma g6r6lmektedir (120).

Son yıllarda inflamasyonun ve inflamatuvar durumu yansıtan yeni biyobelirteçlerin birçok hastalıktaki ilişkisi araştırılmıştır. Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artışa ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan, bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır(126,127). Çalışmalar AMİ olan ve olmayan olgularda düşük lenfosit sayısı ve yüksek nötrofil/lenfosit oranının daha fazla kardiyovasküler sonuçlanımlarla ilişkili olduğu görülmüştür(128-130). Yine yeni bir inflamatuvar biyobelirteç olan platelet / lenfosit oranı da yeni çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarda kötü prognozla, KAH ciddiyeti ile, kalp yetmezliği ilişkisi ile karşılaştırılmış, anlamlı bulunmuştur(131-135). Kalp yetmezliği ile PLO ve nötrofil lenfosit oranı (NLO) karşılaştırıldığı bir çalışmada da, PLO ve NLO düzeylerinin kalp yetmezliğinin belirleyecisi olabileceği gösterilmiştir (132). Yine daha önce yapılan PLO ile STEMI, akut koroner sendrom ve ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü hastalarında mortalite ilişkisi değerlendirilmiş, yüksek PLO değerlerinin mortalitenin bir göstergesi olabileceği gösterilmiştir (134,135,158).

3- GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, hasta kayıt ve bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak Ocak 2010 ile Nisan 2015 tarihleri arasında, acil servise yeni başlangıçlı nefes darlığı ile başvuran toplam 1546 hasta tarandı. Bu hastalar tarandığında 256 hastaya akut kardiyojenik pulmoner ödem tanısı konulduğu ve bu hastalardan 115 tanesinin çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip olduğu görüldü.

Hastalar çalışmaya dahil edilirken ani başlangıçlı nefes darlığı ile başvuruları, Modifiye Borg Dispne Skalasına göre 10 puan almaları (0 puan: nefes darlığı yok- 10 puan: çok şiddetli nefes darlığı), fizik muayenesinde üst zonlara kadar yaygın krepitan raller bulunması, akciğer grafisinde yaygın konjesyon olması dikkate alındı. Akut koroner iskemisi olanlar, kronik akciğer hastalığı olanlar, konjenital kalp hastası olanlar, ciddi kapak bozukluğu olanlar, böbrek yetmezliği (GFR<30) olanlar, renal arter stenozu ve feokromasitoması olanlar, ciddi karaciğer yetmezliği olanlar, malign neoplazmlı hastalar ile enfeksiyon ve inflamatuvar hastalığı olan toplam 141 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara hastaneye yatışı sırasında rutin hemogram ve biyokimya analizi, arter kan gazı analizi, elektrokardiyografi, akciğer grafisine transtorasik ekokardiyografi yapılmıştı. Hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (LVEF) Modifiye Simpson tekniği kullanılarak hesaplanmıştı.

Hastaların yatışında rutin olarak periferik venöz kan örnekleri hematoloji laboratuvarında çalışılmış ve otomatik tam kan sayımı cihazı ile tam kan hücre parametreleri hesaplanmıştı. Tüm hastalardan rutin tam kan sayımı dışında biyokimya laboratuvarında üre, kreatin, GFR, alanin aminotransferaz (ALT) , aspartat aminotransferaz (AST), total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) , düşük dansiteli lipoprotein (LDL), total protein, troponin I, geliş kan şekeri düzeyleri hesaplanmıştı. Hastaneye yatış sırasında troponin I yükselmesi izlenen ve akut koroner iskemi öntanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilirken, ileri kardiyolojik tetkikler (KAG) ile koroner iskemi dışlanması göz önüne alındı.

Değerlendirmeye alınacak veriler Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi arşivinden, hasta dosyalarından ve hastane bilgisayar kayıt sisteminden elde edildi. Takip parametreleri için ayrıca hastalar telefon ile aranarak bilgi alındı. Tüm veriler olgu kayıt formu çerçevesinde düzenlendi.

Hasta populasyonu, geliş tam kan parametrelerinden hesaplanan platelet / lenfosit oranına (PLO) göre 3 gruba ayrıldı. En yüksek tertile ($PLO > 194.97$) sahip olan grup yüksek PLO grubu, en düşük tertile ($PLO < 98.3$) sahip olan grup düşük PLO grubu, orta tertile ($98.3-194.97$) sahip grup da orta PLO grubu olarak tanımlandı.

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için "SPSS 21.0 for Windows" programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, median [minimum – maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi ile araştırıldı. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro Wilks testi ile varyansların homojenliği ise Levenetesti ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından bağımsız gruplar arası farklılıklar; parametrik test varsayımlarının sağlanma durumuna göre bağımsız gruplarda t testi veya Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Sağkalım olasılıkları Kaplan Meier çarpım limit kestirim yöntemi ile elde edildi. Ölüm olasılığını etkileyen faktörler Cox oransal hazard regresyon analizi ile araştırıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4- BULGULAR

Ocak 2010 ile Nisan 2015 arasında akut kardiyojenik pulmoner ödem tanısı konularak hospitalize edilmiş hastalar tarandı ve çalışmaya 115 hasta alındı. Hastaların 50 tanesi (%43.5) kadın, 65 tanesi (%56.5)erkekti. Ortalama yaş 69.3 ± 11.8 (yıl) olarak hesaplandı. En kısa takip süresi hastane içi ölüm gerçekleşenlere aitti ve en uzun takip süresi ise 63 aydı, ortalama takip süresi de 20.8 ± 16.1 aydı.

Hastaların ek kronik hastalıkları incelendiğinde 93(%80.9) kişinin KAH, 88 kişinin(%76) HT, 46 kişinin (%40) DM, 49 kişinin (%42.6) hiperlipidemi, 10 kişinin (%8.7) geçirilmiş SVOöyküsü olduğu saptandı.

Hastaların hastaneye başvuru anında sistolik kan basıncı ortalaması 213.5 ± 24.4 (mmHg) olarak ve diyastolik kan basıncı ortalaması $111,1 \pm 11,3$ (mmHg)olarak saptandı.Hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (LVEF) Modifiye Simpson tekniği kullanılarak hesaplanmıştı. LVEF'leri ortalama değeri (%) 40.5 ± 14.5 olarak saptandı.

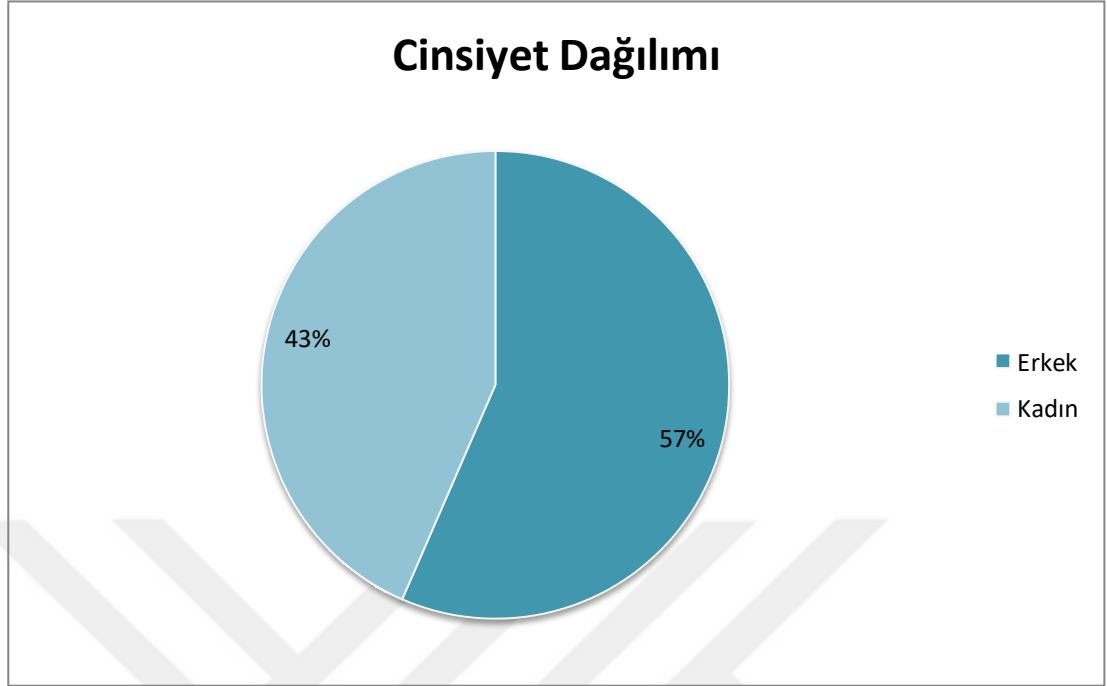
Hastaların en son kullandıkları ilaçlar kategorize edildi ve 72 kişi (%62.6) ADE inhibitörü, 29 kişi (%25.2) spironolakton, 73 kişi (%63.5) beta bloker, 45 kişi (%39.1) kalsiyum kanal blokeri, 76 kişi (%66.1) diüretik(furosemid) ve 40 kişi de (%34.8) statin tedavisi almaktaydı.Yaşayan ve ölen hastalar olarak, iki grup karşılaştırıldığında yaşayan hastalarda ADE inhibitörü kullanımının daha fazla olduğu (%55.8 ve%34.7,p:0.044) saptandı.

Tüm hastaların takiplerinde 10 hastada (%8.7) hastane içinde, 39 hastada da (%33.9) taburculuk sonrası ölüm gerçekleştiği izlendi.

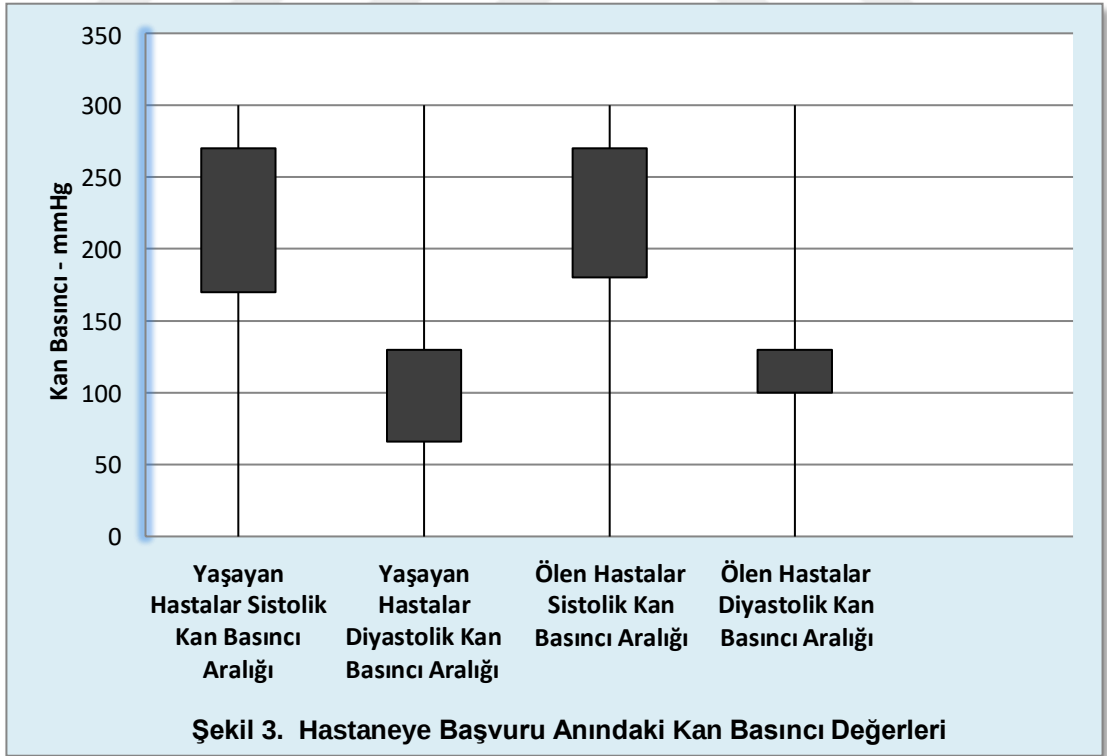
Hastaların demografik ve klinik bilgileri tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6. Hastaların Genel Bilgileri

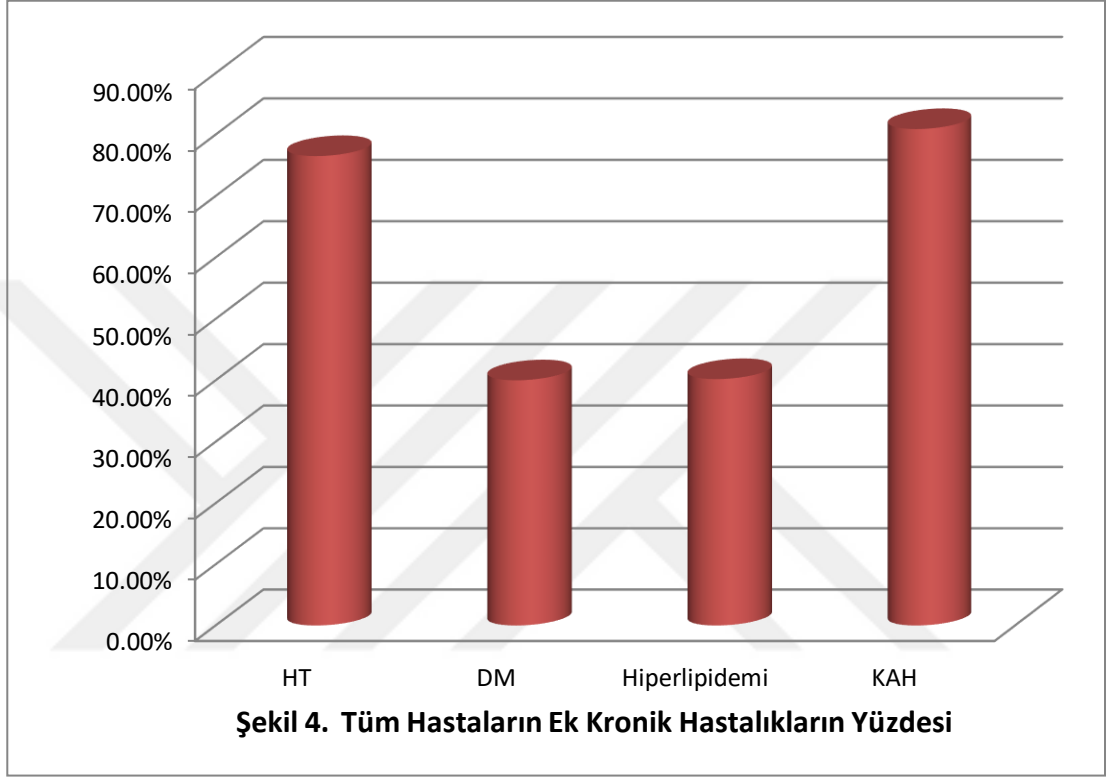
		Ort.±SS	Min – Maks
Yaş (yıl)		69.3±11.8	37 - 92
Takip süresi (ay)		20.8±16.1	0.1 - 63.0
Sistolik (mmHg)		213.5±24.4	170 - 270
Diastolik (mmHg)		111.1±11.3	66 - 130
LDL (mg/dl)		115.0±40.9	39 - 291
Total kolesterol (mg/dl)		182.3±50.3	82 - 371
HDL (mg/dl)		43.0±12.7	8 - 96
Trigliserit (mg/dl)		122.3±82.2	40 - 654
Troponin (ng/ml)		0.346±0.648	0 - 2.95
KŞ (mg/dl)		210.7±104.3	81 - 563
GFR		57.6±57.7	18 - 660
BK (10 ³ /μL)		12.4±4.6	3.7 - 29.8
Nötrofil(10 ³ /μL)		9.1±4.0	2.6 - 21.1
Lenfosit (10 ³ /μL)		2.4±2.4	0.2 - 15.3
Hb (g/dl)		13.1±2.0	9.1 - 18.0
Hct		40.1±6.3	27.1 - 53.7
Plt (10 ³ /μL)		248.6±88.0	28 - 603
Ekoef (%)		40.5±14.5	10 - 65
IVS kalınlık (mm)		1.15±0.21	0.7 - 2.0
Posterior kalınlık (mm)		1.08±0.17	0.7 - 1.7
Nötrofil/lenfosit		8.1±11.1	0.47 - 99.27
Platelet/lenfosit		191.3±164.0	11.0 - 850.0
		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	KADIN	50	43.5
	ERKEK	65	56.5
Hastane içi mortalite		10	8.7
Geç mortalite		39	33.9
Toplam mortalite		49	42.6
HT		88	76.5
DM		46	40.0
Hiperlipidemi		49	42.6
Sigara		4	3.5
SVO		10	8.7
ADE inh.		72	62.6
Spirolakton		29	25.2
Beta bloker		73	63.5
Kalsiyum kanal bloker		45	39.1
Diüretik		76	66.1
Statin		40	34.8
KAH Varlığı	Yok	22	19.1
	Var	93	80.9
ADE: anjiyotensin dönüştürücü enzim, BK: beyaz küre, DM: diyabetes melitus, EKOEF: ejeksiyon fraksiyonu, Hb: hemoglobin, HDL: High Dansity Lipoprotein, HT: hipertansiyon, IVS: interventriküler septum, KAH: koroner arter hastalığı, KŞ: kan şekeri, LDL: Low Dansity Lipoprotein, Plt: platelet, SVO: serebrovasküler olay			



Şekil 2. Çalışmaya Alınan Hastaların Cinsiyet Dağılımı



Şekil 3. Hastaneye Başvuru Anındaki Kan Basıncı Değerleri



Demografik ve klinik öykü parametreleri ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, erkek cinsiyet, sigara kullanım öyküsü, hipertansiyon öyküsü, dislipidemi, DM öyküsü olması ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. İki grup, yaşdeğerleri ile karşılaştırıldığı zaman, ölen hasta grubunun daha ileri yaşa sahip olduğu (66.2 ± 12.2 yıl ve 73.5 ± 10 yıl, $p:0.001$) saptandı (tablo.7). Yine iki grupta koroner arter hastalığı varlığı karşılaştırıldığı zaman, ölen hasta grubunda daha fazla olduğu saptandı (%13.6 ve %49.5 $p:0.005$) (tablo.7).

Hastaların başvuru bulguları ile karşılaştırıldığı zaman, ejeksiyon fraksiyonu ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Geliş kan basıncı verileri değerlendirildi ve ölen hasta grubunun daha yüksek geliş diyastolik kan basıncına sahip olduğu (110 mmHg [$66 - 130$] ve 110 mmHg [$100 - 130$] $p:0.011$) saptandı. Hastaların tam kan ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildi. Her iki grup arasında hemoglobin, lipid profili, geliş kan şekeri, troponin I, GFR değeri ve diğer biyokimyasal parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo 8 de tek değişkenli sağ kalım analizi yapılarak tüm mortalite öngördürücüleri gösterilmiştir.

Hastaların P/L oranları düşük ($PLO < 98.3$), orta ($98.3 - 194.97$) ve yüksek (> 194.97) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. PLO değerleri ile yaşayan-ölen hastalar karşılaştırıldı. Düşük PLO grubunda 9 (%23.7), orta PLO grubunda 17 (%43.6), yüksek PLO grubunda da 23 (%60.5) ölüm gerçekleşmiştir ($p < 0.05$). Kaplan meier eğrisi ile her üç PLO arasındasağkalım analizi yapıldığında en yüksek PLO grubunun diğer iki düşük PLO gruplarına göre anlamlı şekilde daha yüksek mortaliteye sahip olduğu saptandı.

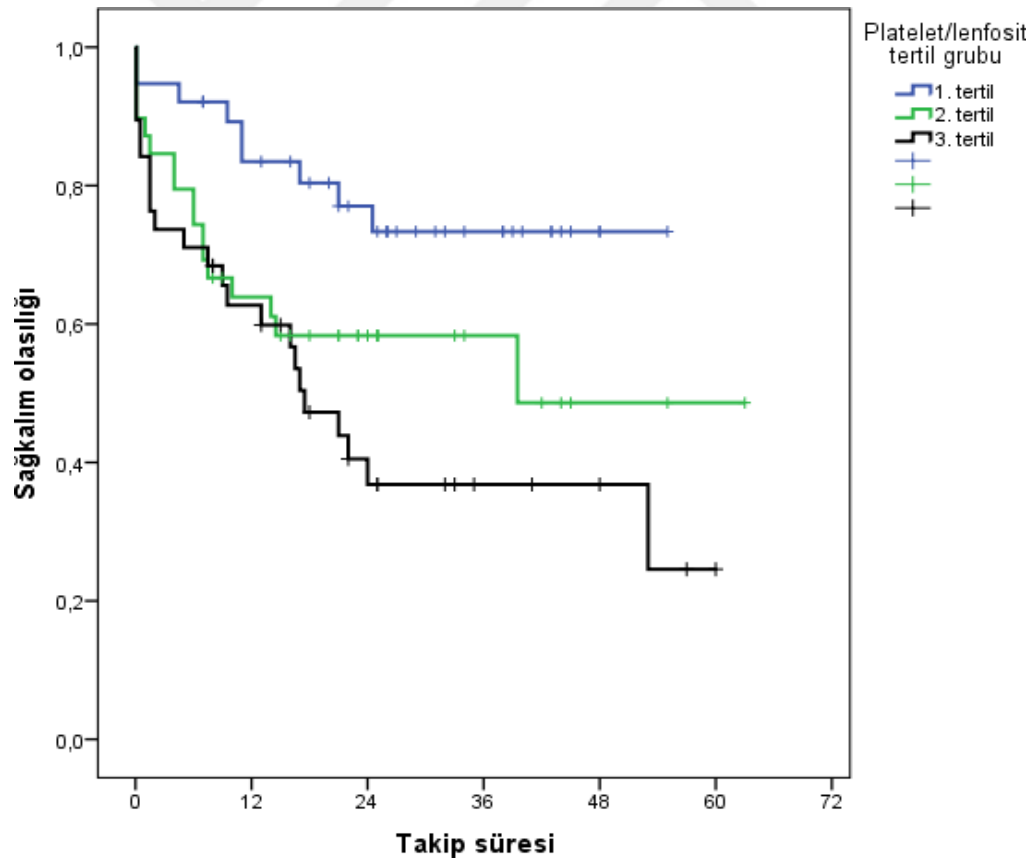
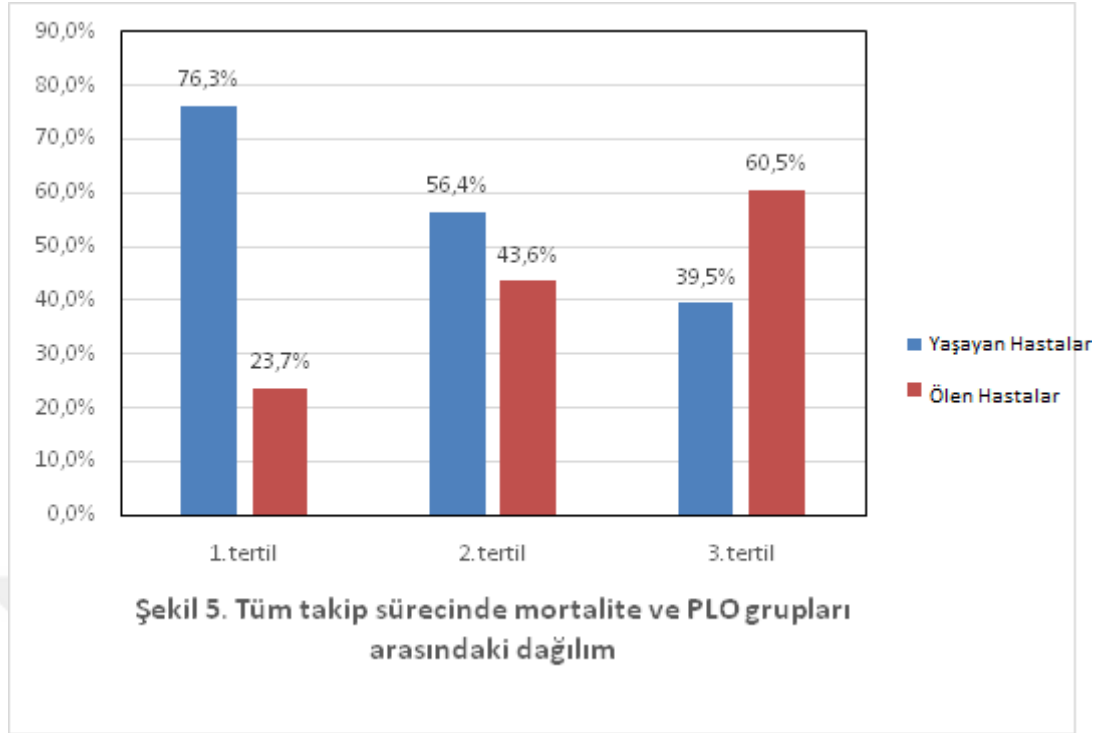
Yaş, ADE inhibitörü kullanımı, diyastolik kan basıncı, hemoglobin değeri, KAH varlığı, EF ve P/L oranının dahil edildiği çok değişkenli Cox regresyon analizi, P/L oranının mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösterdi (Tablo 9). Orta PLO grubundaki hastaların düşük PLO grubuna göre 2.73 kat ($1.198 - 6.221$ $p = 0.017$), yüksek PLO grubunun ise düşük PLO grubuna göre 5.65 kat daha yüksek mortaliteye sahip olduğu saptandı ($2.467 - 12.969$ $p < 0.001$).

Tablo 7. Yaşayan ve Ölen Hastaların Karşılaştırılması

		Yaşayan Hastalar (n=66)	Ölen hastalar (n=49)	p
Cinsiyet	<i>Kadın</i>	28 (%56)	22 (%44)	0.791
	<i>Erkek</i>	38 (%58.5)	27 (%41.5)	
HT	<i>Yok</i>	16 (%59.3)	11 (%40.7)	0.998
	<i>Var</i>	50 (%56.8)	38 (%43.2)	
DM	<i>Yok</i>	40 (%58)	29 (%42)	0.878
	<i>Var</i>	26 (%56.5)	20 (%43.5)	
Hiperlipidemi	<i>Yok</i>	38 (%57.6)	28 (%42.4)	1.000
	<i>Var</i>	28 (%57.1)	21 (%42.9)	
Sigara	<i>Yok</i>	65 (%58.6)	46 (%41.4)	0.311
	<i>Var</i>	1 (%25)	3 (%75)	
SVO	<i>Yok</i>	62 (%59)	43 (%41)	0.321
	<i>Var</i>	4 (%40)	6 (%60)	
ADE inh.	<i>Yok</i>	19 (%44.2)	24 (%55.8)	0.044
	<i>Var</i>	47 (%65.3)	25 (%34.7)	
Spironolakton	<i>Yok</i>	48 (%55.8)	38 (%44.2)	0.710
	<i>Var</i>	18 (%62.1)	11 (%37.9)	
Beta bloker	<i>Yok</i>	22 (%52.4)	20 (%47.6)	0.530
	<i>Var</i>	44 (%60.3)	29 (%39.7)	
Kalsiyum kanal blokeri	<i>Yok</i>	39 (%55.7)	31 (%44.3)	0.795
	<i>Var</i>	27 (%60)	18 (%40)	
Diüretik	<i>Yok</i>	19 (%48.7)	20 (%51.3)	0.251
	<i>Var</i>	47 (%61.8)	29 (%38.2)	
Statin	<i>Yok</i>	39 (%52)	36 (%48)	0.161
	<i>Var</i>	27 (%67.5)	13 (%32.5)	
KAH Varlığı	<i>Yok</i>	19 (%86.4)	3 (%13.6)	0.005
	<i>Var</i>	47 (%50.5)	46 (%49.5)	
Yaş (yıl)		66.2±12.2	73.5±10.0	0.001
Geliş sistolik basınç (mmHg)		210 [170 - 270]	210 [180 - 270]	0.236
Geliş diyastolik basınç (mmHg)		110 [66 - 130]	110 [100 - 130]	0.011
LDL (mg/dl)		111 [49 - 241]	104 [39 - 291]	0.494
Total kol (mg/dl)		175 [111 - 306]	168 [82 - 371]	0.583
HDL (mg/dl)		43 [24 - 83]	43 [8 - 96]	0.821
Trigliserit (mg/dl)		102 [49 - 654]	103 [40 - 325]	0.526
Troponin (ng/ml)		0.03 [0 - 2.54]	0.07 [0 - 2.95]	0.036
Hb (g/dl)		13.4±2.0	12.6±2.0	0.049
Kş (mg/dl)		193 [86 - 563]	178 [81 - 562]	0.623
Gfr		60 [29 - 60]	57 [18 - 660]	0.303
BK (10³/μL)		12.4 [5.7 - 29.8]	10.6 [3.7 - 23.4]	0.197
Nötrofil (10³/μL)		8.94 [3.16 - 21.1]	8.6 [2.6 - 19.8]	0.971
Lenfosit (10³/μL)		2.3 [0.3 - 15.3]	1.2 [0.15 - 8.3]	0.002
PLT (10³/μL)		240 [118 - 506]	246 [28 - 603]	0.703
ADE: anjiyotensin dönüştürücü enzim, BK: beyaz küre, DM: diyabetes melitus, EKOEF: ejeksiyon fraksiyonu, Hb: hemoglobin, HDL: High Dansity Lipoprotein, HT: hipertansiyon, IVS: interventriküler septum, KAH: koroner arter hastalığı, KŞ: kan şekeri, LDL: Low Dansity Lipoprotein, Plt: platelet, SVO: serebrovasküler olay				

Tablo 7.Yaşayan ve Ölen Hastaların Karşılaştırılması(devamı)

		Yaşayan Hastalar (n=66)	Ölen Hastalar (n=49)	p
Ekoef (%)		40 [15 - 65]	40 [10 - 65]	0.373
IVS kalınlık(mm)		1.1 [0.7 - 1.9]	1.1 [0.8 - 2.0]	0.936
Posterior duvar kalınlığı (mm)		1.0 [0.8 - 1.5]	1.0 [0.7 - 1.7]	0.661
Platelet/lenfosit		112.5 [20.3 - 748]	186.4 [11.0 - 850]	0.001
Platelet/lenfosit tertile	Düşük PLO (<98.3)	29 (%76.3)	9 (%23.7)	0.005
	Orta PLO (98.3-194.97)	22 (%56.4)	17 (%43.6)	
	Yüksek PLO (>194.97)	15 (%39.5)	23 (%60.5)	
ADE: anjiyotensin dönüştürücü enzim, BK: beyaz küre, DM: diyabetes melitus, EKOEF: ejeksiyon fraksiyonu, Hb: hemoglobin, HDL: High Dansity Lipoprotein, HT: hipertansiyon, IVS: interventriküler septum, KAH:koroner arter hastalığı, KŞ: kan şekeri, LDL: Low Dansity Lipoprotein, Plt: platelet,PLO: Platelet Lenfosit Oranı, SVO: serebrovasküler olay				



Şekil 6. PLO'ya göre Kaplan–Meier Sağ Kalım Eğrileri

Tablo8.Tek Değişkenli Sağkalım Analizi

	P
Cinsiyet	0.904
Yaş (yıl)	0.002
HT	0.803
DM	0.871
Hiperlipidemi	0.409
SVO	0.375
ADE inh.	0.002
Spironolakton	0.284
Beta bloker	0.175
Kalsiyum kanal bloker	0.420
Diüretik	0.073
Statin	0.155
Sistolik basınç (mmHg)	0.509
Diastolik basınç (mmHg)	0.014
LDL (mg/dl)	0.752
Total kol. (mg/dl)	0.847
HDL (mg/dl)	0.928
Trigliserit (mg/dl)	0.785
Troponin (ng/ml)	0.227
KŞ (mg/dl)	0.506
Gfr	0.329
BK (10³/μL)	0.204
Nötrofil (10³/μL)	0.622
Lenfosit (10³/μL)	0.010
Hb (g/dl)	0.067
Plt (10³/μL)	0.924
KAH Varlığı	0.001
Ekoef (%)	0.163
IVS kalınlık (mm)	0.825
Posterior duvar kalınlığı (mm)	0.618
Platelet/lenfosit	0.079
Platelet/lenfosit tertile	0.007
ADE: anjiyotensin dönüştürücü enzim, BK: beyaz küre, DM: diyabetes melitus, EKOEF: ejeksiyon fraksiyonu, Hb: hemoglobin, HDL: High Dansity Lipoprotein, HT: hipertansiyon, IVS: interventriküler septum, KAH: koroner arter hastalığı, KŞ: kan şekeri, LDL: Low Dansity Lipoprotein, Plt: platelet, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, SVO: serebrovasküler olay	

Tablo 9. Çok Değişkenli Analiz Sonuçları (Cox Regresyon Analizi)

Model	Anlamli çıkan faktörler	HR (%95 GA)	p
<i>Model 1: Alınan değişkenler</i> <i>Yaş, adeinh, beta bloker, diüretik, statin, diastolik basınç, hb, KAH varlığı, ekoef, Platelet/lenfosit</i>	Yaş (yıl)	1.043 (1.013 - 1.073)	0.004
	ADE inh. (kullanmak)	0.399 (0.219 - 0.728)	0.003
	Diyastolik kan basıncı(mmHg)	1.029 (1.001 - 1.057)	0.040
	KAH varlığı	0.248 (0.074 - 0.829)	0.024
	Ekoef (%)	0.972 (0.951 - 0.992)	0.008
	Platelet/lenfosit	1.002 (1.001 - 1.004)	0.003
<i>Model 2: Alınan değişkenler</i> <i>Yaş, adeinh, beta bloker, diüretik, statin, diastolik basınç, hb, KAH varlığı, ekoef, Platelet/lenfosit tertile</i>	Yaş (yıl)	1.048 (1.017 - 1.080)	0.002
	ADE inh. (kullanmak)	0.365 (0.202 - 0.660)	0.001
	Diyastolik kan basıncı(mmHg)	1.033 (1.005 - 1.061)	0.020
	KAH varlığı	0.226 (0.067 - 0.769)	0.017
	Ekoef (%)	0.972 (0.953 - 0.992)	0.006
	Orta PLO	2.730 (1.198 - 6.221)	0.017
	Yüksek PLO	5.657 (2.467-12.969)	<0.001
ADE: anjiyotensin dönüştürücü enzim, BK: beyaz küre, DM: diyabetes melitus, EKOEF: ejeksiyon fraksiyonu, Hb: hemoglobin, HDL: High Dansity Lipoprotein, HT: hipertansiyon, IVS: interventriküler septum, KAH: koroner arter hastalığı, KŞ: kan şekeri, LDL: Low Dansity Lipoprotein, Plt: platelet, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, SVO: serebrovasküler olay			

5- TARTIŞMA

Biz çalışmamızda, akut kardiyojenik pulmoner ödem tanısı ile hastaneye başvuran hastalarda, yüksek PLO değerinin, mortalite artışının bağımsız göstergesi olduğunu gösterdik. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, akut kardiyojenik pulmoner ödem hastalarında PLO değeri ile mortalite ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

Kardiyojenik akciğer ödemi, sıklıkla hızlı seyirli ciddi solunum güçlüğü, ortopne, takipne, hipoksi ($SO_2 < 90$), her iki akciğerde yaygın ralleri içeren, tanının semptom ve klinik bulgularla konulduğu, mortalitesi yüksek, kardiyolojik bir acil tablodur. Sıklıkla sistolik kalp yetmezliği, diyastolik kalp yetmezliği, kapak fonksiyon bozukluğu, akut koroner sendrom gibi nedenlerle, önce atriyal daha sonra pulmoner kapiller alanda basınç artışı gerçekleşir ve buna bağlı olarak vasküler alandan interstisyel alana hızlı sıvı geçişi ile meydana gelir (104,108). Ardından tetiklenen sempatik, nöro hormonal ve inflamatuvar sistem ile kardiyak dekompanzasyon hızlı bir şekilde gerçekleşir (27, 141-143).

İnflamasyon, akut koroner sendrom, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, konnektif doku hastalıkları, kanserler, kronik börek yetmezliği gibi çoğu hastalığın aktif sürecinde önemli rol oynamaktadır (136-140). Beyaz kan hücreleri ve alt tiplerinin majör rol aldığı artmış inflamasyon kardiyovasküler hastalıklarda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (144,145).

İnflamasyonun uyarılması ile lökositler tarafından bazı proteolitik enzimler ve IL-1, IL-6, TNF- α gibi birçok proinflamatuvar sitokinler salgılanmaktadır (146-149). İnflamasyonun artmasıyla, megakaryosit proliferasyonu artar ve göreceli trombositozu neden olur (154). Lökositlerin damar dışına çıkmasıyla gerçekleşen, üç farklı yapışma reseptörü ailesi olan selektinlerin, integrinlerin, immünoglobülin üyelerinin ve trombositlerin de birçok yolla katıldığı, ardışık lökosit-endotel hücre arası aktivasyonu, inflamasyonun gelişimine katkıda bulunur. Daha önceki çalışmalarda yüksek sitokin düzeylerinin ve artan inflamasyonun miyokardı deprese edici etkisinin olduğu, kardiyak aritmilere ve miyokardiyal

remodellinge yol açabileceği saptanmıştır(150-151). Bu konuda yapılan çalışmalarda artmış trombosit ve azalmış lenfosit sayısının olumsuz kardiyovasküler sonuçlara neden olduğu gösterilmiştir(155-157).Yine Kalp yetmezliği hastalarında yapılmış bazı çalışmalarda da lenfopeninin azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(152,153).

Birçok çalışmada beyaz küre tiplerinin ve sayısının kardiyovasküler sonuçları öngörmede önemli birer enflamatuvar gösterge olduğu gösterilmiştir(131-135). Yineson zamanlarda da kardiyovasküler hastalıklarla yeni bir inflamatuvar marker olan PLO ilişkisi değerlendirilmiştir(131-135).Daha önce yapılan çalışmalarda akut kalp yetmezliği hastalarından inflamasyon markerleri araştırılmıştır. CRP, IL-4 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokin düzeylerinin mortalite ile ve bu inflamatuvar belirteçlerin serum konsantrasyonları ile akut kalp yetmezliğinin ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (141-143).

PLO değeri rutin tam kan parametrelerinden kolayca değerlendirilebilen, diğer inflamatuvar markerlara göre de daha hızlı ulaşılabilir ve daha düşük maliyetli bir parametredir.

Durmuş E ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kalp yetmezliği ile PLO ve nötrofil lenfosit oranı (NLO) karşılaştırılmış, PLO ve NLO düzeylerinin kalp yetmezliğinin belirleyecisi olabileceği gösterilmiştir (132).

Yine Temiz A ve arkadaşlarının, ST elevasyonlu hastalarda PLO değeri ile hastane içi mortalitesini karşılaştırdığı çalışmaya 645 hasta dahil edilmiş ve yüksek PLO grubunda anlamlı şekilde erken mortalitenin yüksek olduğu gösterilmiştir. (135)

Akboğa M ve arkadaşlarının, stabil koroner arter hastalarında koroner aterosklerozun ciddiyeti ve inflamasyon ile PLO değerlerini karşılaştığı 1646 hastayı içeren çalışmada da, PLO değerleri ile koroner ateroskleroz ciddiyeti, CRP değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmış, multivaryant regresyon analizinde de PLO'nun koroner ateroskleroz ciddiyetinin göstermede bağımsız bir gösterge olduğu gösterilmiştir.

Daha önce yapılan diğer çalışmalarda daPLOile akut koroner sendrom ve ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü hastalarında mortalite ilişkisi

değerlendirilmiş, yüksek PLO değerlerinin mortalitenin göstergesi olabileceği gösterilmiştir (134,158).Bu çalışmalar göstermiştir ki, PLO değeri kardiyovasküler hastalıklarda bir inflamatuvar marker olarak kullanılabilir.

Çalışmamızın diğer bulgularında da, ölen hasta grubunun daha ileri yaşa sahip olduğu saptandı ve bu beklenen bir sonuçtur. ADE inhibitörü kullanan hastalarda da iki grup arasında anlamlı farklılık saptanması da, kalp yetmezliği hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilen ADE inhibitörü kullanımı ile uyumlu çıkmıştır (90-95).

6- KISITLILIKLAR:

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Retrospektif olması ve hasta sayısının az olması en önemli kısıtlılıklardır.Buna ek olarak PLO'nun,fibrinojen, interlökinler gibi diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte değerlendirilmesi,çalışmanınretrospektif olmasından dolayı yapılamamıştır. Bu konuda daha fazla hasta sayısına sahip, daha fazla inflamatuvar belirteçleri içeren, retrospektifçalışmaların yapılması gerekmektedir

7- SONUÇ:

Sonuç olarak bu çalışmamızda, akut kardiyojenik pulmoner ödem tanısı ile başvuran hastalarda, yüksek PLO değeri ile mortaliteilişkisi gösterilmiştir.PLO değeri butanı ilehastaneye başvuran hastalarda diğer inflamatuvar belirteç ve klinik bulgularla birlikte, kardiyak risk sınıflandırılmasına yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir.

ÖZET

Dr. Mevlüt DEMİR, AKUT KARDİYOJENİK PULMONER ÖDEM HASTALARINDA, PLATELET/LENFOSİT ORANININ MORTALİTEYİ ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ, 2016 Ankara

Amaç: Bu çalışmada akut kardiyojenik pulmoner ödem tanısı ile hastaneye başvuran hastalarda, platelet/lenfosit oranı ile mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2010 ile Nisan 2015 arasında akut kardiyojenik pulmoner ödem tanısı konularak hospitalize edilmiş hastalar tarandı ve çalışmaya 115 hasta alındı. Hastalar çalışmaya dahil edilirken ani başlangıçlı nefes darlığı ile başvurmaları, Modifiye Borg Dispne Skalasına göre 10 puan almaları (0 puan: nefes darlığı yok- 10 puan: çok şiddetli nefes darlığı), fizik muayenesinde üst zonlara kadar yaygın krepitan raller bulunması, akciğer grafisinde yaygın konjesyon olması dikkate alındı. Akut koroner iskemisi olanlar, kronik akciğer hastalığı olanlar, konjenital kalp hastası olanlar, ciddi kapak bozukluğu olanlar, böbrek yetmezliği (GFR<30) olanlar, renal arter stenozu ve feokromasitoması olanlar, ciddi karaciğer yetmezliği olanlar, malign neoplazmlı hastalar ile enfeksiyon ve inflamatuvar hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yatışında rutin olarak periferik venöz kan örnekleri hematoloji laboratuvarında çalışılmış ve otomatik tam kan sayımı cihazı ile tam kan hücre parametreleri hesaplanmıştı. Hasta popülasyonu, geliş tam kan parametrelerinden hesaplanan PLO değerlerine göre 3 gruba ayrıldı. En yüksek tertile (PLO>194.97) sahip olan grup yüksek PLO grubu, en düşük tertile (PLO< 98.3) sahip olan grup düşük PLO grubu, orta tertile (98.3-194.97) sahip grup da orta PLO grubu olarak tanımlandı.

Bulgular: Ölen ve yaşayan hasta grupları karşılaştırıldığında, ölen hastaların anlamlı olarak daha ileri yaşa sahip olduğu saptandı. Yaşayan hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla ADE inhibitörü kullanımı olduğu

saptandı. Kaplan meier eğrisi ile her üç PLO arasında sağkalım analizi yapıldığında en yüksek PLO grubunun diğer iki düşük PLO gruplarına göre anlamlı şekilde daha yüksek mortaliteye sahip olduğu saptandı. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise, P/L oranının mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösterdi. Orta PLO grubundaki hastaların düşük PLO grubuna göre 2.73 kat (1.198 – 6.221 p= 0.017), yüksek PLO grubunun ise düşük PLO grubuna göre 5.65 kat daha yüksek mortaliteye sahip olduğu saptandı (2.467 – 12.969 p<0.001).

Sonuç: Akut kardiyojenik pulmoner ödem tanısı ile başvuran hastalarda, yüksek PLO değeri ile mortalite ilişkisi gösterilmiştir. PLO değeri butanı ile hastaneye başvuran hastalarda diğer inflamatuvar belirteç ve klinik bulgularla birlikte, kardiyak risk sınıflandırılmasına yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: kalp yetmezliği, inflamasyon, platelet lenfosit oranı

ABSTRACT

Dr Mevlüt DEMİR, THE VALUE OF PLATELET TO LYMPHOCYTE RATIO FOR PREDICTING IN PATIENTS WITH ACUTE CARDIOGENIC PULMONARY EDEMA 2016 Ankara

Aim: In this study, we investigated the correlation between platelet to lymphocyte ratio (PLR) and mortality in patients that admitted to hospital with the prediagnosis of acute cardiogenic pulmonary edema.

Material and Methods: The patients prediagnosed with acute cardiogenic pulmonary edema and hospitalized between January 2010 and April 2015 were searched for, and 115 patients were included in the study. Admission with sudden-onset dyspnea, obtaining a score of 10 from Modified Borg Dyspnea Scale (0: no dyspnea, 10: severe dyspnea), presence of extensive crepitant rales up to upper zones on physical examination, and presence of excessive congestion on chest X-ray were taken into consideration to include the patients into study. Exclusion criteria were presence of acute coronary ischemia, chronic lung disease, congenital heart disease, severe valve disorders, renal failure (GFR<30), renal artery stenosis, pheochromocytoma, severe liver failure, malignant neoplasms, infection, and inflammatory diseases. The peripheral blood samples of the patients were analyzed in the hematology laboratory on their hospitalization, and their complete blood count parameters were determined by means of an auto analyzer. The patients were divided into 3 groups in relation with their admission PLR values. The patients in the highest tertile (PLR >194.97) were considered as the high PLR group, the patients in the lowest tertile (PLR < 98.3) were considered as the low PLR group, and the patients in the intermediate tertile (98.3-194.97) were defined as the intermediate PLR group.

Results: Comparison of the living and dead patients revealed that the dead ones were significantly older. There was significantly more ADE inhibitor use in the living group. Survival analysis with Kaplan Meier curve among 3 groups showed that the group with the highest PLR had a significantly higher mortality rate compared to other two groups with lower PLR. Multivariate Cox

regression analysis indicated that PLR was independently correlated with mortality. The patients in the intermediate PLR group had 2.73 fold (1.198 – 6.221 $p= 0.017$) higher mortality risk compared to the low PLR group, and the high PLR group had 5.65 fold (2.467 – 12.969 $p<0.001$) higher mortality risk compared to the low PLR group.

Conclusion: We showed correlation of PLR and mortality in patients that admitted with the diagnosis of acute cardiogenic pulmonary edema. In those patients, PLR may be used as an auxiliary parameter for cardiac risk stratification together with other inflammatory markers and clinical findings.

Key Words: heart failure, inflammation, platelet lymphocyte ratio

KAYNAKLAR

1. Gray A, Schlosshan D, Elliott MW. NIV for cardiogenic pulmonary oedema. *Eur Respir Mon* 2008;41:72-93.
2. Zannad F, Adamopoulos C, Mebazaa A, Gheorghiade M. The challenge of acute decompensated heart failure. *Heart Fail Rev* 2006;11:135-9.
3. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005; 112:3958-68.
4. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725-36.
5. Girou E, Brun-Buisson C, Taillé S, Lemaire F, Brochard L. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA* 2003;290:2985-91.
6. Ege M, Güray U, Güray Y, Açıkgoz S, Demirkan B. Platelet distribution width and saphenous vein disease in patients after CABG. *Herz* 2013; 38: 197-201
7. Akpınar I, Sayın MR, Gürsoy YC, Karabağ T, Küçük E, Büyükuysal MC, et al. Plateletcrit. A platelet marker associated with saphenous vein graft disease. *Herz* 2014; 39: 142-8.
8. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al; Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1638-43
9. Açar G, Kalkan ME, Avcı A, Alizade E, Tabakcı MM, Toprak C, et al. The relation of platelet-lymphocyte ratio and coronary collateral circulation in patients with stable angina pectoris and chronic total occlusion. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21(5):462-8.
10. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn Jr JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-STelevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 34: 326-34

11. Temiz A, Gazi E, Güngör Ö, Barutçu A, Altun B, Bekler A, et al. Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Med Sci Monit* 2014; 20: 660-5.
12. Oylumlu M, Yıldız A, Oylumlu M, Yüksel M, Polat N, Bilik MZ, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of in-hospital mortality patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol* 2015;15(4):277-83.
13. Yüksel M, Yıldız A, Oylumlu M, Akyüz A, Aydın M, Kaya H, et al. The association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity. *Anatol J Cardiol* 2015.
14. Yıldız A, Yüksel M, Oylumlu M, Polat N, Akyüz A, Acet H, et al. The utility of the platelet-lymphocyte ratio for predicting no reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;12(3):223-8.
15. Mann DL. Pathophysiology of heart failure. In: Libby P, Bonow RO, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th ed. Philadelphia, PA:WB Saunders; 2011:541-561.
16. Cotter G, Moshkovitz Y, Milovanov O, et al. Acute heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment. *Eur J Heart Fail* 2002;4:227-34.
17. Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tcheng JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Jia G, Topol EJ. Impact of preprocedural hite blood cell count on long term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and PISTENT trials. *Heart* 2003;89:1200- 1204.
18. Gurm HS, Bhatt DL, Gupta R, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Preprocedural white blood cell count and death after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;146:692- 698. 70
19. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2005;15:266 -271.

20. Margolis KL, Manson JE, Greenland P, Rodabough RJ, Bray PF, Safford M, Grimm RH Jr, Howard BV, Assaf AR, rentice R, for the Women's Health Initiative Research G. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and ortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2005;165:500 -508.
21. Tsai JC, Sheu SH, Chiu HC, Chung FM, Chang DM, Chen MP, Shin SJ, Lee YJ. Association of peripheral total and differential leukocyte counts with metabolic syndrome and risk of ischemic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:111-118.
22. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 005;45:1638 -1643.
23. Lai Q, Lerut J: Reply to 'neutrophil and platelet-to-lymphocyte ratio: new predictors of dropout and recurrence after liver transplantation for hepatocellular cancer?' *Transpl Int* 2014; 27:e34-e35.
24. Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. Neutrophil-to Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2015 Dec;105(6):606-13. doi: 10.5935/abc.20150126. Epub 2015 Nov 3.
25. Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine 7th Edition Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow. Chapter page 19-26: 457-652.
26. Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow. Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine 7th Edition Chapter page 19-26: 457-652.
27. Manuel of Cardiovascular Medicine. Eric J. Topol. Lippincott Williams and Wilkins 2004. second ed. Heart Failure and Transplantation Page: 101-175.

28. Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine 7th Edition Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow. Chapter page 19-26: 457-652.
29. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2008 ESC Kılavuzu (European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehn309)
30. Ulusal kalp sağlığı politikası. www.tkd-online.org adresinden (2006).
31. Cohn JN, A.D., Franciosa SA, et al., Effects of vazodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: A results of a Veterans Affairs Cooperative Study (V HeF). N Eng J Med, 1986. 314: 1547.
32. The Heart a Textbook of Cardiovascular Medicine 13th Edition Walsh, Richard; Fuster, Valentin; Harrington, Robert; Chapter 11:739-747.
33. Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic heart failure. N Engl J Med 2004; 351: 1097-105.
34. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail. 2008;10(10):933-89.
35. Lam CS, B.J.J., Costello-Boerrigter L, Rodeheffer RJ, Redfield MM, Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. J Am Coll Cardiol, 2007. 49(11):1193-202.
36. Chatterjee K, M.B., Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. J Card Fail., 2007. 13(7):569-76.
37. Lenzen MJ, S.o.R.W., Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Komajda M, Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. Eur Heart J., 2004. 25(14):1214-20.

38. Baig K, M.N., McKenna W, The Pathophysiology Advanced Heart Failure. Am Heart J., 1998. 135:216-30.
39. Szabo T, Doehner W, Anker SD. Systolic heart failure. N Engl J Med. 2010 Apr 22; 362 (16):1545-6.
40. Özenci M. Kalp Yetmezliği: Klinik ve Tedavi. Klinik Kardiyoloji, MN Medikal-Nobel. 2004; 285-321.
41. Stevenson LW. Inotropic therapy for heart failure. N Eng J Med 1998; 339: 1948-1950.
42. Spann JF, Mason DT, Zelis RF. Recent advances in the understanding of congestive heart failure II. Mod Concepts Cardiovasc Dis.1970; 39 (2): 79-84.
43. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. J Am Coll Cardiol 2000; 35 (3): 569-582.
44. Francis GS, Goldsmith SR, Emine TB, Olivari MT, Chonn JN. The neurohormonal axis in congestive heart failure Ann Intern Med. 1984; 101 (3): 370- 377.
45. Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, Evers C, Curan D, Parmley WW, et al. Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure. Relation to the severity of hemodynamic abnormalities. Ann J Med 1985; 78 (3): 455-460.
46. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1984; 311 (13): 819- 823.
47. Elliott P. Cardiomyopathy diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. Heart 2000;84: 106-112.
48. Hiroka Y, Imaizumi T, Tagawa T, Shiramoto M, Endo T, Ando S, et al. Effects of L-arginine on impaired acetylcholine induced and ischemic vasodilation of the forearm in patients with heart failure. Circulation 1994; 90: 658-668.
49. Zelis R, Mason DT, Braunwald E. Partition of blood flow to the cutaneous and muscular beds of the forearm at rest and during leg exercise in normal subjects and in patients with heart failure. Circ Res 1969; 24 (6): 799-806.

50. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82 (5):1724-1729.
51. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon AB, Cohn JN. Activity of the sympathetic nervous system and rennin- angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am j Cardiol* .1982; 49 (7): 1659- 1666.
52. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1689-1697.
53. Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88 (3): 1004-1009.
54. Mc Donagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9- 13.
55. Desval A, Petersen NJ, Feldman AM, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An Analysis of the Cytokine Database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation*, 2001; 103: 2055-9.
56. Wu AHB, Smith A. Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. *The European Journal of Heart Failure*. 2004; 6: 355-8.
57. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *The European Journal of Heart Failure* 2004; 6, 261-8
58. Micheal MG, W.S., Eugene Braunwald, *Clinical Aspects of Heart Failure; Pulmonary Edema, High-Output Failure Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* 7th edition. Douglas PZ, Peter L, Robert OB, Eugene B, Philadelphia W.B. Saunders Company 2005:539-568.

59. Mayers J, Foelicher VF. Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1991;115:377-386.
60. Harlan WR, Oberman A, Grimm R, et al. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med* 1977;86:133,138.
61. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011; 124: 2865-2873.
62. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006; 11: 95-107.
63. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011; 32: 670-679.
64. Rihal CS, D.K., Kennedy JW, Gersh BJ, The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function *Am J Cardiol*, 1995. 75:220-3.
65. Gillespie ND, M.G., Pringle T, Ogston S, Struthers AD, Pringle SD, Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. *BMJ* 1997. 314:936-40
66. Harlan WR, O.A., Grimm R, Rosati RA, Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Me*, 1977. 86:133-8.
67. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 1012 ESC Kılavuzu. . *European Heart Journal* 2012. 33, 1787-1847 doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
68. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to

Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardio 2005;46:1-82

69. ESC GUIDELINES: Authors/Task Force Members, Karl Swedberg Writing Committee: Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth O.A, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, Sendon J.L.L, Nieminen M.S, Piérard L, Willem J. Remme Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. European Heart Journal 2005; 26:1115-1140.

70. Shah AM, M.D., In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. Lancet 2011. 378:704-712.

71. Nagueh SF, A.C., Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A, Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur J Echocardiogr., 2009. 10:165-193.

72. Schwitter J. Extending the frontiers of cardiac magnetic resonance. Circulation 2008. 118:109- 112. 1840 ESC Guidelines.

73. Raman SV, S.O., The CMR examination in heart failure. Heart Fail Clin., 2009. 5:283-300, v.

74. Schwitter J, A.A., Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. Eur Heart J 2011. 32:799-809.

75. Kilner PJ, G.T., Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD, Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2010. 31:794-805.

76. Rihal CS, D.K., Kennedy JW, Gersh BJ, The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function Am J Cardiol, 1995. 75:220-3.

77. Silverman ME, P.M., Brackett JC, Lauria SS, Gold MR, Gottlieb SS, Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged

QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995. 75:460-4.

78. Wheeldon NM, M.T., Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD, Investigation of putative cardiac beta 3-adrenoceptors in man. *Q J Med*, 1993. 86:255-61

79. Sicari R, N.P., Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL, Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr.*, 2008. 9:415-437.

80. Beller GA, H.R.,SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res* 2011. 4:416-424.

81. Sheikine Y, D.C.M.,Integrated PET/CT in the assessment of etiology and viability in ischemic heart failure. *Curr Heart Fail Rep*, 2008. 5:136-142.

82. Beanlands RS, N.G., Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, Gulenchyn KY, Garrard L, deKemp R, Guo A, Ruddy TD, Benard F, Lamy A, Iwanochko RM, F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007. 50:2002-2012.

83. McMurray J, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K,et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012 Jul; 33 (14): 1787-847

84. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in

CollaborationWith the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Am Coll Cardiol. 2009 Apr 14;53 (15): e1-e90.

85. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Katz SD, Klapholz M, Moser DK, Rogers JG, Starling RC, Stevenson WG, Tang WH, Teerlink JR, Walsh MN. Heart Failure Society of America (HFSA) 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail. 2010 Jun;16 (6): e1-194.

86. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, Heckman GA, Costigan J, Ducharme A, Estrella-Holder E, Giannetti N, Grzeslo A, Harkness K, Howlett JG, Kouz S, Leblanc K, Mann E, Nigam A, O'Meara E, Rajda M, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. Can J Cardiol. 2013 Feb; 29 (2): 168-81.

87. Arena R, M.J., Guazzi M, Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. Congest Heart Fail 2011. 17:115-119.

88. Ackerman MJ, P.S., Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hersberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP, HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Heart Rhythm, 2011. 8:1308-1339.

89. Good CB, McDermott L, McCloskey B. Diet and serum potassium inpatients on ACEinhibitors. JAMA 1995; 274: 538.

90. McMurray J, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012 Jul; 33 (14): 1787-847

91. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 14;53 (15): e1-e90.
92. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Katz SD, Klapholz M, Moser DK, Rogers JG, Starling RC, Stevenson WG, Tang WH, Teerlink JR, Walsh MN. Heart Failure Society of America (HFSA) 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2010 Jun;16 (6): e1-194.
93. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, Heckman GA, Costigan J, Ducharme A, Estrella-Holder E, Giannetti N, Grzeslo A, Harkness K, Howlett JG, Kouz S, Leblanc K, Mann E, Nigam A, O'Meara E, Rajda M, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol*. 2013 Feb; 29 (2): 168-81.
94. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987. 316:1429-1435.
95. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*, 1991. 325:293-302.
96. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21.
97. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.

98. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
99. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
100. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med*, 1997. 336:525-533
- Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
101. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223-1230.
102. Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-2261.
103. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-1239.
104. Mann DL. Pathophysiology of heart failure. In : Libby P, Bonnow RO, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th ed. Philadelphia, PA:WB Saunders; 2011: 539-568.
105. Zannad F, Adamopoulos C, Mebazaa A, Gheorghiade M. The challenge of acute decompensated heart failure. *Heart Fail Rev* 2006;11:135-9.
106. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725-36
107. Girou E, Brun-Buisson C, Taillé S, Lemaire F, Brochard L. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA* 2003;290:2985-91.

108. Alwi I. Diagnosis and management of cardiogenic pulmonary edema. *Acta Med Indones.* 2010 Jul;42(3):176-84
109. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 2005; 353:2788.
110. Gropper MA, Wiener-Kronish JP, Hashimoto S. Acute cardiogenic pulmonary edema. *Clin Chest Med* 1994; 15:501.
111. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2010; 16:e1.
112. Shah PM, Gramiak R, Kramer DH, Yu PN. Determinants of atrial (S4) and ventricular (S3) gallop sounds in primary myocardial disease. *N Engl J Med.* 1968;278:753-8.
113. Patel R, Bushnell DL, Sobotka PA. Implications of an audible third heart sound in evaluating cardiac function. *West J Med.* 1993;158:606-9.
114. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol.* 1995;75:220-3.
115. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:161-7.
116. Chen AA, Wood MJ, Krauser DG, et al. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. *Eur Heart J.* 2006;27:839-45.
117. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of The ESC (HFA) and endorsed by The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM).

117. Dinçel A.S, Sepici V. İnflamasyonun labaratuvar değ erlendirilmesi.  ev. Edt. Arasıl T. KelleyRomatoloji. 7. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006, 720-725
118. J.J. Goronzy, C.M. Weyand Immunosuppression in atherosclerosis Circulation, 114 (2006), pp. 1901- 1904
119. G. Caliguri, A. Nicoletti Lymphocytes responses in acute coronary syndromes: lack of regulation spawns deviant behaviour Eur Heart J, 27 (2006), pp. 2485-2486.
120. D. Ducloux, B. Challier, P. Saas et al. CD4 cell lymphopenia and atherosclerosis in renal transplant recipients J Am Soc Nephrol, 14 (2003), pp. 767-772.
121. Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil induced parenchymal injury. J Leukoc Biol 1997;61:647-53.
122. Tapper H. The secretion of preformed granules by macrophages and neutrophils. J Leukoc Biol 1996;59:613-22.
123. Coates T, Baehner R; Leukocytosis and leukopenia. In Benz J, Cohen HJ, Furie B, et al: Heamatology: Basic Principles and Practice. New York: Churchill Livingstone, 1994,pp 769-784
124. R.S. Hotchkiss, I.E. Karl The pathophysiology and treatment of sepsis N Engl J Med, 348 (2003), pp. 138-150.
125. Klinger MH¹, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. J Interferon Cytokine Res. 2002 Sep;22(9):913-22
126. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:857-63.
127. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy 2001;102:5-14.,
128. R. Dragu, R. Zuckerman, M. Suleiman et al. Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction Atherosclerosis, 196 (2008), pp. 405-412.

129. B.D. Horne, J.L. Anderson, J.M. John et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*, 45 (2005), pp. 1638-1643.
130. J. Nunez, E. Nunez, V. Bodi, J. Sanchis, G. Minana, L. Mainar, E. Santas, P. Merlos, E. Rumiz, H. Darmofal, A.M. Heatta, A. Llacer Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction *Am J Cardiol*, 101 (2008), pp. 747-752.
131. Demircelik MB, Kurtul A, Ocek H, Cakmak M, Ureyen C, Eryonucu B. Association between Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome *Cardiorenal ed.* 2015 Apr;5(2):96-104. doi: 10.1159/000371496. Epub 2015 Feb 7
132. Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2015 Dec;105(6):606-13. doi: 10.5935/abc.20150126. Epub 2015 Nov 3. English, Portuguese
133. Akboga MK, Canpolat U, Yayla C, Ozcan F, Ozeke O, Topaloglu S, Aras D. Association of Platelet to Lymphocyte Ratio With Inflammation and Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Angiology.* 2016 Jan;67(1):89-95. doi: 10.1177/0003319715583186. Epub 2015 Apr 27.
134. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2012 Oct;34(3):326-34.
135. Temiz A, Gazi E, Güngör Ö, Barutçu A, Altun B, Bekler A, Binnetoğlu E, Şen H, Güneş F, Gazi S. Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Med Sci Monit.* 2014 Apr 22;20:660-5. doi: 10.12659/MSM.890152.

136. Lee S, Choe JW, Kim HK, Sung J. High-sensitivity C-reactive protein and cancer. *J Epidemiol.* 2011;21(3):161-8.
137. Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, Skoumas Y, Chrysoshoou C, Nomikos T, et al. Association between low-grade systemic inflammation and type 2 Diabetes Mellitus among men and women from the ATTICA study. *Rev Diabet Stud.* 2007;4(2):98-104.
138. Okyay GU, Inal S, Oneç K, Er RE, Paşaoğlu O, Paşaoğlu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2013;35(1):29-36.
139. Rasouli M, Nesarhosseini V, Kiasari AM, Arab S, Shariati R, Kazemi D, et al. The multiplicative interactions of leukocyte counts with some other risk factors enhance the prognostic value for coronary artery disease. *Cardiol J.* 2011;18(3):246-53.
140. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med.* 2012; 5(1): 2.
141. Thomas Peschela, Martin Scho“nauera, Holger Thielea, Stefan Ankerb, Gerhard Schulera,Josef Niebauera,* Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines inpatients with acute heart failure. *The European Journal of Heart Failure* 5 (2003) 609-614
142. YUKWToSATO, YOSHIK~TAKATSU,KAZKUAATKAIO KA,TASUKUYAMADA,OJITANIGUCM, SHIGErAKE SA SAYAMA, A mMA l”l’UMORI, Serial Circulating Concentrations of C-Reactive Protein, Interleukin (IL)-4, andIL-6 in Patients with Acute Left Heart Decompensation. *Clin. Cardiol.* 22,811-813 (1999)
143. Christian Mueller, MD, Kirsten Laule-Kilian, BSc, Andreas Christ, MD, Hans Peter Brunner-La Rocca, MD, and Andre´ P. Perruchoud, Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure.*Am Heart J.* 2006 Apr;151(4):845-50.

144. Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure: the whys and wherefores. *Heart Fail Rev.* 2006;11(1):83-92.
145. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart.* 2004;90(4):464-70.
146. Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure: recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest.* 1994;105(3):897-904.
147. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(5):1201-6.
148. Reichlin T, Socrates T, Egli P, Potocki M, Breidthardt T, Arenja N, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem.* 2010;56(6):944-51.
149. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;108(12):1440-5.
150. Prabhu SD. Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circ Res.* 2004;95(2):1140-53.
151. Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, Goudevenos J. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit.* 2003;9(9):RA225-9
152. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Thomson SP, Gibbons RJ. Predictive power of the relative lymphocyte count in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 1998;97(1):19-22.
153. Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, Müller SA, Follath F. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med.* 2006;24(4):451-4.
154. Ferroni P, Vazzana N, Riondino S, Cuccurullo C, Guadagni F, Davì G. Platelet function in health and disease: from molecular mechanisms, redox

considerations to novel therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2012; 17: 1447-85.

155. Acet H, Ertaş F, Akıl MA, Oylumlu M, Polat N, Yıldız A, et al. New inflammatory predictors for non-valvular atrial fibrillation: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014; 30: 81-9.

156. Yıldız A, Yüksel M, Oylumlu M, Polat N, Akıl MA, Acet H. The association between the neutrophil/lymphocyte ratio and functional capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Anatol J Cardiol* 2015; 15: 13-7.

157. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, Birati EY, Revivo M, Zuzut M, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis* 2012; 225: 456-60

158. Mustafa Oylumlu, Abdülkadir Yıldız, Muhammed Oylumlu¹, Murat Yüksel, Nihat Polat, Mehmet Zihni Bilik, Abdurrahman Akyüz, Mesut Aydın, Halit Acet, Serdar Soyding. Platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of in-hospital mortality patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2015 Apr;15(4):277-83. doi: 10.5152/akd.2014.5366. Epub 2014 Apr 8.

HASTA KABUL NO	
YATIŞ TARİHİ	
CİNSİYET	
TAKİP SÜRESİ	
YAŞ	
TAM KAN PARAMETRELERİ	
SİGARA	
LVEF	
Troponin I	
LDL, HDL, TG, Total Kolesterol,	
AKŞ, Kreatin	
ALT, GGT	
GELİŞ TANSİYON	
EXİTUS ZAMANI	



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu
Tez Başvuru Değerlendirme Formu



Başvuru Numarası: 1075/2016

Araştırma Protokolü Adı: Akut kardiyojenik pulmoner ödem hastalarında platelet/lenfosit oranının mortaliteyi öngörmedeki değeri

Tez danışmanı: Doç. Dr. Ümit Güray

Tez sahibi: Dr. Mevlüt Demir

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	VAR	YOK
	Klinik eğitim ve idari sorumlusu onaylı ön yazı	☒	☐
	Bilimsel Araştırma Başvuru Formu	☒	☐
	Araştırma protokolü	☒	☐
	İlgili diğer klinikler için birimler onayı	NA	☐
	Hasta ve kontrol grubu için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	NA	☐
	İKU Kılavuzunun okunduğuna dair imzalanmış belge	☒	☐
	Tez çalışması veya tez dışı klinik araştırma bütçe formu	☒	☐
	Hasta Takip Formu	☒	☐
	Helsinki Deklarasyonu'nun imzalanmış kopyası	☒	☐
	Sorumlu araştırmacı ile yardımcı araştırmacıların özgeçmişleri	☒	☐

KARAR BİLGİLERİ	Tarih: 20/01/2016	Karar No: 2016-1075
	Hastanemiz Kardiyoloji Kliniği asistanı Dr. Mevlüt Demir'in sorumluluğunda yapılması planlanan, yukarıda başvuru bilgileri verilen 1075/2016 no'lu araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler incelenmiştir. Araştırmanın bilimsel açıdan uygulanabilir olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.	

Prof. Dr. Hürrem BODUR
 (Başkan)

Prof. Dr. Adil ERYILMAZ
 (Başkan yrd.)

Prof. Dr. Ahmet Deniz BELEN
 (Üye)

Prof. Dr. Adem ÖZKARA
 (Üye)

Doç. Dr. Sezer KULAÇOĞLU
 (Üye)

Doç. Dr. Altuğ TUNCEL
 (Üye)