



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA TEDAVİ  
PROFİLİNİN BELİRLENMESİ VE STATİNLERİN  
İNFLAMASYON VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Ecz. PIRIL KARATAŞ  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMAKOLOJİ ANA BİLİM DALI  
KLİNİK ECZACILIK BİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. FİKRET VEHBİ İZZETTİN

İSTANBUL-2010





T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA TEDAVİ  
PROFİLİNİN BELİRLENMESİ VE STATİNLERİN  
İNFLAMASYON VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Ecz. PIRIL KARATAŞ  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMAKOLOJİ ANA BİLİM DALI  
KLİNİK ECZACILIK BİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. FİKRET VEHBİ İZZETTİN

İSTANBUL-2010

## TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans (x) Doktora ( )

Anabilim Dalı : Farmakoloji Anabilim Dalı, Klinik Eczacılık Bilim Dalı

Tez Sahibi : Ecz. Pırıl KARATAŞ

Tez Başlığı : Kalp Yetersizliği Hastalarında Tedavi Profilinin Belirlenmesi ve Statinlerin İnflamasyon ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Sınav Yeri : Klinik Eczacılık Bilim Dalı

Sınav Tarihi : 09 Şubat 2010

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

### Danışman

Prof. Dr. Fikret Vehbi İZETTİN M.Ü. Klinik Eczacılık B.D.

### Kurumu

### İmza

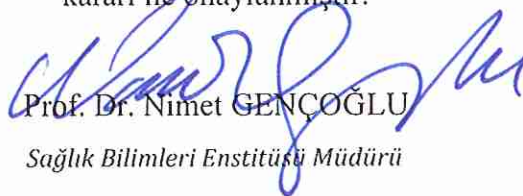
### Sınav Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Gül Dülger M.Ü. Farmakoloji A.B.D.

AYANOĞLU

Prof. Dr. Osman YEŞİLDAĞ M.Ü. Kardiyoloji A.B.D.

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun 26/02/2010 tarih ve 34 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. Nimet GENÇOĞLU  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

09.02.2010

Pırıl KARATAŞ

## TEŞEKKÜR

*Eğitimimde ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı danışmanım 'Klinik Eczacılık Bilim Dalı Kurucusu ve Başkanı' Prof. Dr. Fikret Vehbi İzzettin'e,*

*Hastanenin tüm imkânlarını sunan, tez çalışmam sırasında değerli deneyim ve bilgilerinden faydalandığım 'Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi' Prof. Dr. Osman Yeşildağ'a,*

*'Klinik Eczacılık' eğitiminin ülkemizdeki gelişmesine katkıda bulunan değerli hocalarım 'Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı' Prof. Dr. Fikriye Uras'a, Prof. Dr. Turay Yardımcı'ya ve 'Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı' Prof. Dr. Gül Dülger'e,*

*Eğitimim ve tezimin tüm aşamalarında bilgisini, yardımını ve manevi desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Yard. Doç. Dr. Mesut Sancar'a ve Yard. Doç. Dr. Şule Apikoğlu Rabuş'a,*

*Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam sırasında her konuda içtenlikle yardımcı olan Uzm. Ecz. Betül Okuyan'a, Uzm. Ecz. Başak Soydeğer Carlı'ya ve sevgili arkadaşım Ecz. Elçin Yörükoğlu'na,*

*Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Beste Özben Sadıç, Uzm. Dr. Ahmet Altuğ Çinçin'e ve veri toplama aşamasında beni aralarına kabul eden Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği tüm doktorlarına,*

*Yüksek lisans eğitimimde desteklerini esirgemeyen Dr. Ecz. Puran Çinici Deşen, Ecz. Aysen Yum, Ecz. Kamile Evsan'a ve ÜEAH Eczanesi Eczacıları Uzm. Ecz. Nermin Cellat, Ecz. Şeyda Çinkılıç ve Ecz. Sibel Yıldırım'a,*

*Klinik Eczacılık Bilim Dalı'ndaki çalışma arkadaşlarım Uzm. Ecz. Yasemin Varol, Uzm. Ecz. Pelin Sarıca, Uzm. Ecz. Songül Butur, Uzm. Ecz. Yasemin Şirinoğlu, Ecz. Esra Yıldırım, Ecz. Meltem Şero ve Ecz. Nihal Çöl'e,*

*Yüksek lisans eğitimim boyunca destekleri için TÜBİTAK-BİDEB'e,*

*Bugüne kadar bana sonsuz emeği geçen, desteklerini, yardımlarını ve sevgilerini hiçbir zaman benden esirgemeyen ilk öğretmenim canım anneme, babama ve abime*

*... sonsuz teşekkürler.*

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	iii
<b>İÇİNDEKİLER</b>	iv
<b>KISALTMALAR</b>	vii
<b>1. ÖZET</b>	<b>1</b>
<b>2. SUMMARY</b>	<b>2</b>
<b>3. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>3</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b>	<b>5</b>
4.1. Kalp Yetersizliği	5
4.1.1. Tanım	5
4.1.2. Kalp Yetersizliğinde Tanımlayıcı Terimler	5
4.1.3. Epidemiyoloji	6
4.1.3.1. Mortalite	6
4.1.3.2. Prevelans ve Morbidite	7
4.1.3.3. İnsidans	8
4.1.3.4. Türkiye Verileri	9
4.1.4. Etiyoloji	10
4.1.5. Risk Faktörleri	11
4.1.6. Fiziopatoloji	13
4.1.7. Kalp Yetersizliği Semptom ve Bulguları	14
4.1.8. Kalp Yetersizliğinde Tanı	16
4.1.9. Doğal Seyir ve Prognoz	16
4.1.10. Kalp Yetersizliğinde Tedavi	17
4.1.10.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi	17
4.1.10.2. Farmakolojik Tedavi	21
4.1.10.3. Kalp Yetersizliği Tedavisinde Kullanılan Diğer İlaçlar	30
4.1.10.4. Normal Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarında Tedavi	30
4.2. Statinler	31
4.2.1. Statinlerin İnflamasyon Üzerine Etkileri	32
4.2.2. Statinlerin Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri	35

4.2.3. Statinlerin Altı-Dakika Yürüme Mesafesi Üzerine Etkileri	37
4.3. Kalp Yetersizliği Hastalığında Eczacının Rolü	38
<b>5. GEREÇ ve YÖNTEMLER</b>	<b>43</b>
5.1. Denekler	43
5.2. Araçlar	43
5.3. Yöntem	43
5.3.1. Kan Örneklerinin Toplanması ve Serum hs-CRP ve Albümin Düzeyi Analizi	44
5.3.2. SF-36 Ölçümü	45
5.3.3. Altı-Dakika Yürüme Mesafesi ile Egzersiz Kapasitesi Ölçümü	45
5.3.4. Tedaviye Uyum Ölçümü	47
5.3.5. Farmasötik Bakım İhtiyaçlarının Belirlenmesi	47
5.4. Çalışmaya Alınma Kriterleri	47
5.5. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	47
5.6. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri	48
5.7. İstatistiksel Analizler	48
<b>6. BULGULAR</b>	<b>49</b>
6.1. Çalışmada Yer Alan Hastaların Genel Özellikleri	49
6.2. Çalışmada Yer Alan Hastaların Tedavi Profilleri	54
6.3. Çalışmada Yer Alan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Albümin ve hs-CRP Değerlerinin Karşılaştırılması	58
6.4. Çalışmada Yer Alan Hastaların Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi	59
6.5. Çalışmada Yer Alan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Yaşam Kalitesi Skorlarının Değerlendirilmesi	60
6.6. Çalışmada Yer Alan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Altı-Dakika Yürüme Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması	62
6.7. Çalışmada Yer Alan Hastaların Tedavi Uyuncunun Değerlendirilmesi	63
6.8. Çalışmada Yer Alan Hastaların Farmasötik Bakım İhtiyaçlarının Değerlendirilmesi	65
<b>7. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	<b>70</b>
7.1. Kalp Yetersizliği Hastalarında Tedavi Profili	70
7.2. Kalp Yetersizliği Hastalarında İnflamasyonun Değerlendirilmesi	70

7.3. Kalp Yetersizliği Hastalarında Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi	76
7.4. Kalp Yetersizliği Hastalarında Altı-Dakika Yürüme Mesafelerinin Değerlendirilmesi	77
7.5. Kalp Yetersizliği Hastalarında Tedavi Uyuncu	79
7.6. Kalp Yetersizliği Hastalarında Değerlendirilen Farmasötik Bakım İhtiyaçları	80
<b>8. EKLER</b>	<b>82</b>
8.1. “Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu” Raporu	83
8.2. Hasta Profil Kaydı	84
8.3. SF-36 Yaşam Kalitesi Anketi	86
8.4. Farmasötik Bakım Anketi	88
8.5. Morisky Tedaviye Uyunc Ölçeği	89
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>90</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>107</b>

## KISALTMALAR

<b>6-MWT</b>	6-Minutes Walking Test
<b>ACC</b>	Amerika Kardiyoloji Topluluğu
<b>ADE</b>	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
<b>ADEİ</b>	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
<b>AHA</b>	Amerika Kalp Birliği
<b>ARB</b>	Anjiyotensin Reseptör Blokörü
<b>CDC</b>	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
<b>EF</b>	Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>ESC</b>	Avrupa Kardiyoloji Derneği
<b>FHS</b>	Framingham Kalp Çalışması
<b>HDL</b>	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>HFPEF</b>	Ejeksiyon Fraksiyonunun Korunduğu Kalp Yetersizliği
<b>HFSA</b>	Amerika Kalp Yetersizliği Derneği
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>HL</b>	Hiperlipidemi
<b>HMG-KoA</b>	3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A
<b>IDF</b>	Uluslararası Diyabet Federasyonu
<b>hs-CRP</b>	Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein
<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>KY</b>	Kalp Yetersizliği
<b>LDL</b>	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>LVEF</b>	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>MS</b>	Metabolik Sendrom
<b>NHLBI</b>	Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü
<b>NYHA</b>	New York Kalp Cemiyeti
<b>Ort ± SH</b>	Ortalama ± Standart Hata
<b>RAAS</b>	Renin-anjiyotensin-aldosteron Sistemi
<b>RAS</b>	Renin-anjiyotensin Sistemi

<b>RKÇ</b>	Randomize Kontrollü Çalışma
<b>SF-36</b>	Short Form-36
<b>SYK</b>	Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi
<b>YK</b>	Yaşam Kalitesi

## 1. ÖZET

Çalışmamızda, kalp yetersizliği hastalarında tedavi profilini ve statinlerin inflamasyon üzerine olan etkisini belirlemeyi amaçladık. Bu amaç doğrultusunda iki aylık statin tedavisinin inflamasyon belirteçlerinden hassas C-reaktif protein (hs-CRP) ve serum albümin düzeyleri üzerine etkileri değerlendirilmesi planlandı. Ayrıca, statin tedavisinin fonksiyonel veya egzersiz kapasitesi üzerine etkisini belirlemek için hastaların 6-dakika yürüme mesafelerinin ve yaşam kalitesi üzerine etkisini belirlemek için SF-36 (Short-Form 36) yaşam kalitesi anketi sonuçlarının değerlendirilmesi planlandı. Toplam 19 kalp yetersizliği hastası takip edildi. İki aylık statin tedavisi dönemi sonunda serum hs-CRP düzeylerinde anlamlı bir azalma (%32.73,  $p<0.05$ ); serum albümin düzeylerinde ise anlamlı bir artış (%4.49,  $p<0.05$ ) görüldü. İki aylık statin tedavisi dönemi sonunda, başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında, yaşam kalitesi anketinin altı skalasında (fiziksel rol, ağrı, genel sağlık, enerji, emosyonel rol, mental sağlık) artış görülmüştür (sırasıyla %50, %17.9, %13.6, %18, %44.2, 23.1). Bu artıştan sadece “fiziksel rol” ve “mental sağlık” skalaları skorlarında gözlenen artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ; her ikisi için). İki aylık statin tedavisi dönemi sonunda, 6-dakika yürüme testine katılan 7 hastanın yürüme mesafesi ile tanımlanan egzersiz kapasitelerinde anlamlı artış görülmüştür (%25.5,  $p<0.05$ ). Sonuç olarak kalp yetersizliği hastalarında mevcut tedaviye eklenen statin tedavisinin inflamatuvar süreç, sağlıklı-ilişkili yaşam kalitesi ve yürüme mesafesi ile tanımlanan egzersiz kapasitesinde olumlu iyileşmelerle sonuçlanabileceği ve klinik eczacıların kalp yetersizliği hastalarının izleminde aktif rol alabilecekleri düşünülmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Altı-Dakika Yürüme Mesafesi, İnflamasyon, Kalp Yetersizliği, Klinik Eczacılık, Yaşam Kalitesi,

## 2. SUMMARY

### **The Determination of Drug Utilization Profiles in Patients with Heart Failure and Assessment of Statins' Impact on Inflammation and Quality of Life**

The aim of the study was to determine the drug utilization profiles and also assess statins' impact on inflammation in patients with heart failure. The impact of two-month statin treatment on inflammatory markers was assessed by measurement of serum albumin and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels. The other objectives of this study were to determine the functional or exercise capacity of the patients by use of 6-minute walk test (6-mwt) and to assess the patients' quality of life status by means of the Short-Form-36 (SF-36) health survey. Nineteen patients with heart failure were followed. After two-month statin treatment, a significant decrease in serum hs-CRP levels (32,73 %) and a significant increase in serum albumin levels (4,49 %) were observed ( $p < 0.05$ ; for both). After the two-month statin treatment period, it was observed that scores of six components of the SF-36 scale (role-physical, bodily pain, general health, vitality, role-emotional, mental health) increased when compared with the baseline scores (50 % 17,9 %, 13,6 %, 18 %, 44,2 %, 23.1% respectively) . This increase was significant for the scores of the "role-physical" and "mental health" domains of the SF-36 survey. It was also observed that, after the two-month statin treatment period, seven patients who participated in the 6-minute walk test displayed significant improvement in the exercise capacity determined by walking distance (25,5 %). The results of this study suggest that statin treatment added to the present pharmacotherapy of the heart failure patients, may improve the inflammatory process, health-related quality of life and exercise capacity (predicted by 6-minute walk test); and clinical pharmacists may have an active role in pharmacotherapy monitoring of heart failure patients.

**Key Words:** Clinical Pharmacy, Heart Failure, Inflammation, Quality of Life, Six-Minutes Walk Test

### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

Kalp yetersizliği (KY), kardiyak fonksiyonun bir anormalliğine bağlı olarak kalbin, metabolizmasını sürdüren dokuların gereksinimleri olan kanı pompalayamaması ve/veya bunu ancak normal dışı yükselmiş diyastolik hacim ile sağlayabildiği patofizyolojik bir durumdur (Braunwald ve ark 2004).

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 400.000'den daha fazla yeni KY vakasına tan konulmaktadır. KY'de yıllık ölüm sayısı 200.000'e yaklaşmaktadır ve hastaneden taburcu edilen, 65 yaşından daha büyük hastalarda KY önde gelen tanıdır (Murphy and Lloyd 2006).

Kalp yetersizliğinin en önemli belirtileri arasında dispne, yorgunluk ve sıvı tutulumu vardır. Sıvı tutulumu, hastalarda periferik ve pulmoner ödem olarak görülmektedir. Dispne ve yorgunluk ile beraber hastaların egzersiz kapasitesinde azalma vardır. Bu semptomlar ile birlikte hastaların yaşam kalitelerinde ve fonksiyonel kapasitelerinde düşme gözlenir (Hunter et al 2001). KY hastalarında fiziksel fonksiyon kaybı, yavaş seyretmektedir ve akut medikal sorunlara, tekrarlayan hastane başvurularına neden olmaktadır. Ayrıca bu kayıp fizikososyal, sosyoekonomik ve duygusal sorunlara da yol açmaktadır. Tüm bu süreç hastanın yaşam kalitesini etkilemektedir (Bosworth et al 2004). Sınırlı efor toleransı, KY'nin ilk ve en önemli bulgularından biridir ve kardiyak fonksiyonlardaki azalmanın, refleks, metabolik, vasküler ve kas iskelet sistemi fonksiyonlarının değişiminin bir göstergesidir. 6-dakika yürüme testinde hastanın eforu, günlük fiziksel aktivitesi üzerinden ölçülmektedir ve hastalığın prognozunu göstermektedir (Guimarães, Carvalho and Bocchi 2008). Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda hastaların yaşam kalitelerini ve 6-dakika yürüme mesafelerini ölçmeyi planladık.

Kalp yetersizliğinde, mortalite ve morbidite, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, beta-blokörler, aldosteron antagonistleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) ile yapılan tedavilere rağmen hala yüksektir. Bundan dolayı, tedaviye eklendiği zaman hastalığın seyrini iyileştirecek ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Statin grubu ilaçların bu ilaçlardan biri olduğu düşünülmektedir (Kjekshus 2005). Statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak

gözlemlenen, pleotrofik etkileri olarak adlandırılan, endotelial fonksiyonu güçlendirici, aterosklerotik plakları stabilize edici, oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltıcı, tromboz oluşumunu inhibe edici etkileri vardır (Liao and Laufs 2005).

Kalp yetersizliğinin inflamatuvar bir sağlık sorunu olduğu bilinmektedir. KY hastalarının yaklaşık %70'inde inflamasyon belirteci olan C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur (May et al 2006).

Hipoalbuminemi, KY hastalarının üçte birinde gözlenen hemodilüzyon, malnütrisyon, infeksiyon, proteinüri, kronik inflamasyon ve diğer sebeplerden dolayı gelişen, yaygın bir sağlık sorunudur ve kötü prognoz belirteçlerinden biridir. Plazma albumin konsantrasyonu inflamatuvar durumlarda azalmaktadır. Son evre böbrek yetmezliği, diyaliz ve ilerlemiş kanser gibi kronik hastalıklarda hipalbuminemi yaygındır ve inflamatuvar mediatörlerin yükselmesiyle yakından ilişkilidir (Horwich, Kalantar-Zadeh, McLellan and Fonarow 2008).

Bu bilgilere dayanarak KY hastalarının tedavi profillerini ve yaşam kalitelerini belirlenmeyi amaçladık. Ayrıca, egzersiz toleransını ve yaşam kalitesini arttırmak amacıyla kullanılan ilaç gruplarından biri olan statinlerin, inflamasyon, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi üzerine olan etkilerini incelemeyi planladık.

## **4. GENEL BİLGİLER**

### **4.1. Kalp Yetersizliği**

#### **4.1.1. Tanım**

Kalp yetersizliği (KY), etiyolojisindeki, klinik bulgu ve belirtilerindeki çeşitlilik nedeni ile tanımlanması zor bir hastalıktır (Coronel, de Groot and van Lieshout 2001).

Kalp yetersizliği, 2005 yılında Amerika Kardiyoloji Topluluğu (ACC, The American College of Cardiology) ve Amerika Kalp Birliği (AHA, The American Heart Association) tarafından güncellenen “Yetişkinler için Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisi” kılavuzunda, herhangi yapısal veya fonksiyonel bozukluk sonucu oluşan, ventrikülün kan ile dolması ya da kan pompalaması yeteneğinde bozulma ile karakterize kompleks klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (Hunt et al 2005).

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC, European Society of Cardiology) tarafından 2008 yılında yayınlanan “Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisi” kılavuzunda ise KY Tablo 4.1.1.’de verilen bulguların görüldüğu bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (Dickstein ve ark. 2008).

#### **4.1.2. Kalp yetersizliğinde tanımlayıcı terimler**

Kalp yetersizliği, ventrikülün dolabilme veya kan ejekte edebilme yeteneğindeki azalma ile progresif nöroendokrin sistem aktivasyonu sonucu gelişen dolaşım yetersizliği ile karakterize kompleks klinik sendromdur. Sıvı konjesyonuna bağlı semptom ve fizik muayene bulguları KY kliniğinin geneline hakim olsa da ilk başvuruda veya iyi tedavi edilmiş olgularda sıvı konjesyonunun bir şart olmaması eski terim olan “Konjestif Kalp Yetersizliği” yerine “Kalp Yetersizliği” teriminin daha fazla kabul görmesini sağlamıştır (Hunt et al 2005).

**Tablo 4.1.1.** Avrupa Kardiyoloji Derneği klavuzuna göre kalp yetersizliği tanımı

<b>Kalp yetersizliği, hastalarda Şu özelliklerin görüldüğü bir klinik sendromdur:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tipik kalp yetersizliği semptomları: Dinlenme ya da egzersiz sırasında nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, ayak bileklerinde ödem</li></ul>
<b>ve</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kalp yetersizliği bulguları: Taşikardi, taŐıpne, pulmoner raller, plevral efüzyon, juguler venöz basınç artışı, periferik ödem, hepatomegali</li></ul>
<b>ve</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel anormalliğe ilişkin objektif kanıt: Kardiyomegali, üçüncü kalp sesi, kalp üfürümleri, ekokardiyografide anormallikler, natriüretik peptid yoğunluğuunda artış</li></ul>

Dickstein ve ark. 2008

### **4.1.3. Epidemiyoloji**

#### **4.1.3.1. Mortalite**

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre koroner kalp hastalıkları dünyada 1. sıradaki ölüm nedeni, kalp krizi ve diğer serebrovasküler hastalıklar ise 2. sıradaki ölüm nedenidir (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>, Erişim tarihi: 23 Ocak 2010).

Kalp yetersizliği nedenli mortalite 2002 yılında 286.700'dür. Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI, National Heart, Lung, and Blood Institute)' nün 44 yıl izlemli Framingham Kalp Çalışması (FHS, Framingham Heart Study)'na göre; 65 yaş altındaki erkeklerin %80'i ve kadınların %70'i kalp yetersizliği nedeniyle 8 yıl içinde kaybedilmektedir. KY tanısı konulduktan sonra sağkalım erkeklerde kadınlara oranla daha azdır; ancak kadınların %15'inden daha azı 8-12 yıldan daha uzun süre sağ kalmaktadır. KY'de bir yıllık mortalite oranı yüksektir. Tanı konan her

5 kişiden 1'i bir yıl içinde ölmektedir. Kalp yetersizliği tanımlı hastaların ani kardiyak ölüm ile kaybedilme riski normal genel popülasyona göre 6 ila 9 kat daha fazladır (The American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee 2007).

Bazı ülkelerde KY'ye bağlı yaşa göre düzeltilmiş mortalite, hiç değilse bir kısım modern tedavi yaklaşımları sayesinde giderek düşmektedir (Dickstein et al 2008).

Sonlanım genellikle olumsuzdur; ancak bazı hastalar uzun yıllar yaşayabilir. Genelde hastaların %50'si dört yıl içinde ölmektedir. KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %40'ı bir yıl içinde ölmekte ya da yeniden hastaneye yatırılmaktadır (Dickstein et al 2008).

#### **4.1.3.2. Prevalans ve morbidite**

Kalp yetersizliği, yaygın bir durumdur. Genel popülasyonda prevalans % 0.3 ile %2 arasında değişmektedir. 65 yaşından büyük olan popülasyonda prevalans %3-5; 75 yaşından büyük olan popülasyonda %8-16 arasında seyretmektedir (Hudson, McAnaw and Reid 2007).

Kalp yetersizliği epidemiyolojisi konusunda çok bilgi vardır. ESC'nin temsil ettiği ülkelerde toplam nüfus 900 milyonun üzerinde üzerindedir ve bu 51 ülkede KY'li en az 15 milyon hasta bulunmaktadır. Asemptomatik ventriküler işlev bozukluğu da benzer düzeydedir; dolayısıyla nüfusun yaklaşık %4'ünde KY ya da asemptomatik ventriküler işlev bozukluğu vardır. KY prevalansı %2 ile %3 arasında değişmekte ve 75 yaş dolaylarında birden yükselerek 70-80 yaş arasındaki nüfusta prevalansı %10-20'ye ulaşmaktadır. Daha genç yaş gruplarında KY erkekler arasında daha yaygındır; bunun nedeni en yaygın etmen olan koroner kalp hastalığının erkeklerde daha erken yaşlarda gelişmesidir. Yaşlılarda her iki cinsiyetteki prevalans eşitlenmektedir (Dickstein et al 2008).

Nüfusun yaşlanması, koroner olay gelişen hastalarda sağkalımı uzatmada kaydedilen başarılar ve yüksek risk altındaki kişilerde ya da ilk olayı atlatacak sağ kalan hastalarda (ikincil korunmayla) koroner olayları ertelemede kaydedilen başarılar nedeniyle toplam KY prevalansı yükselmektedir. Gelişmiş ülkelerde KY

bulunan hastalarda yaş ortalaması 75'tir. Ejeksiyon fraksiyonunun korunduğu kalp yetersizliği (HFPEF, Heart Failure with Preserved Ejection Fraction), yaşlılarda, kadınlarda, hipertansiyonu ve diyabeti olan kişilerde daha yaygındır. KY, akut hastaneye yatışların %5'ini oluşturmaktadır, hastanede yatan hastaların %10'unda vardır ve çoğu hastaneye yatış maliyetleri olmak üzere sağlık harcamalarının yaklaşık %2'sinden sorumludur. Önemli boyutlardaki eksik bildirimler hekimlerin etiyojik tanıları (örn. aort stenozu) ya da eşlik eden majör hastalıkları (örn. diyabet) tercih etmelerine bağlı olabilir (Dickstein et al 2008).

FHS, NHLBI'nın değerlendirmesine göre, 40 yaşında ve KY bulunmayan insanların tüm yaşamları boyunca KY geliştirme riski erkekler için %21; kadınlar için ise %20.3'dür. 80 yaş için bulunan KY geliştirme riski erkekler için %20.2; kadınlar için %19.3'dür. 40 yaş için yaşam boyu KY geliştirme riski miyokard infarktüsü (Mİ) öyküsü yokluğunda erkekler için %11.4; kadınlar için ise 15.4'tür (The American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee 2007).

#### **4.1.3.3. İnsidans**

Kalp yetersizliğinin toplumdaki insidansı %0,3 civarındadır. Gerek prevalans gerekse insidans yaşla birlikte belirgin olarak artmaktadır. Bir yıl içinde ortaya çıkan yeni KY olgularının insidansı 45 yaşın altında 1/1000 (%0.1) iken, 65 yaşın üzerinde 10/1000'e (%1) ve 85 yaşın üzerinde 30/1000 (%3)'e yükselmektedir. KY prevalansı ve insidansı erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek ise de kadınlarda prognoz daha iyi olduğu için olguların yaklaşık olarak yarısı kadınlardan oluşmaktadır (İlerigelen 2008).

Kalp yetersizliği insidansı giderek artmaktadır. Bunun başlıca dört nedeni vardır. Birincisi; KY riskini arttıran hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet gibi durumların görülme sıklığındaki artışlar. İkincisi; KY'nin önde gelen nedenleri olan koroner arter hastalığı (özellikle akut Mİ) ve hipertansiyon tedavisinde giderek daha iyi sonuçların alınması ve buna bağlı olarak yaşam süresinin uzaması ve KY oluşan hasta sayısının artmasıdır. Üçüncüsü; tanıda önemli yer tutan ekokardiyografinin

daha yaygın kullanımıyla KY tanısı konulan hasta sayısındaki artıştır. Dördüncüsü ise yaşlı nüfusun giderek artmasıdır (İlerigelen 2008).

NHLBI' nın 44 yıl izlediği FHS' sine göre;

- 65 yaşından sonra KY insidansı 1000 kişilik popülasyonda 10'a ulaşmaktadır.
- Kalp yetersizliği vakalarının %75'inin geçmiş öykülerinde hipertansiyon vardır.
- Mİ geçiren erkeklerin yaklaşık %22'si ve kadınların yaklaşık %46'sı 6 yıl içinde KY nedeniyle malül olacaktırlar. (The American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee 2007).

#### 4.1.3.4. Türkiye verileri

Ülkemizde koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT) ve hiperlipidemi (HL) gibi konularda veri tabanı oluşturacak çalışmalar yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir. Oysa kalp yetersizliği alanında verimiz bulunmamaktadır (<http://www.tkd.org.tr/pages.asp?pg=%7C142>, Erişim tarihi: 11 Ocak 2010).

Türkiye'de KY'nin prevalansı ve insidansı ile ilgili yayımlanmış bir veri henüz yoktur. Bununla birlikte ülkemizde kalp hastalıklarının epidemiyolojisi konusunda yapılmış en büyük çalışma olan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının ön verilerine göre Türkiye popülasyonunda kalp yetersizliği prevalansı 60 yaş altı %0.24, 60 yaş üstü %4.4'dür. KY prevalansı ve insidansının Batı ülkeleri kadar olmamakla birlikte ülkemizde de giderek artış gösterdiğini düşünebiliriz. Zira ülkemizde de yaşlı nüfus artışı kaydedilmektedir. Son 15 yılda yaşlı nüfusumuz ( $\geq 65$  yaş) yaklaşık %135 oranında artmıştır. İçişleri Bakanlığı Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü'nün tahminlerine göre 2015 yılında nüfusumuz 83 milyon, 65 yaş ve üzeri nüfusumuz 9.5 milyon olacaktır (İlerigelen 2008).

Türkiye'de KY etiyolojisi ile ilgili bilgilerimiz, halen 2001 yılında toplam 513 hasta ile yapılan çok merkezli TÜRKAY çalışmasının sonuçlarına dayanmaktadır. Bu sonuçlara göre iskemik kalp hastalığı %54'lük oranla ilk sırada yer alırken sistemik hipertansiyon %14, diğer nedenler %32 oranla sorumlu bulunmuştur

(idiyopatik olanların oranı %13) (<http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/64/6412.pdf>, Erişim tarihi: 11 Ocak 2010).

#### 4.1.4. Etiyoloji

Kalp yetersizliği kalp kasılabilirliğini (sistolik fonksiyon) ve gevşeyebilirliğini (diyastolik fonksiyon) etkileyen herhangi bir hastalık sonucu oluşabilir. Tablo 4.1.2.'de genel KY nedenleri gösterilmektedir (Parker, Patterson and Johnson 2005).

**Tablo 4.1.2.** Kalp yetersizliği nedenleri

<b>Sistolik Disfonksiyon (Kasılabilirlik azalmıştır)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kas kütlelerinde azalma (Mİ)</li><li>• Dilate kardiyomyopatiler</li><li>• Ventriküler hipertrofi<ul style="list-style-type: none"><li>○ Basınç artışı (sistemik veya pulmoner hipertansiyon, aort ve pulmoner kapak stenozu)</li><li>○ Hacim artışı ( kapak regürjitasyonu, şantlar)</li></ul></li></ul>
<b>Diyastolik Disfonksiyon ( Ventriküler dolulukta sınırlama)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ventriküler sertlikte artış</li><li>• Ventriküler hipertrofi (hipertrofik kardiyomyopati)</li><li>• İnfiltratif miyokardiyal hastalıklar (amloidosis, sarkoidosis, endomiyokardiyal fibrosis)</li><li>• Miyokardiyal iskemi ve enfarktüs</li><li>• Mitral ve triküspit kapak stenozları</li><li>• Perikardiyal hastalıklar ( örn: perikardit)</li></ul>

Parker et al 2005

Sistolik KY klasik ve daha çok tanınmış olan hastalık formudur, fakat bugünkü fikirler, KY hastalarının %20-50'sinin sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının korunduğunu ve diastolik disfonksiyondan yakındıklarını ileri sürmektedir. Genellikle geçmişte yaşanmış Mİ sonucu oluşan sistolik KY'nin aksine; diastolik KY hastaları tipik olarak yaşlı, kadın ve HT ve DM hastasıdır. Bununla birlikte çoğu kez sistolik ve diastolik disfonksiyon birlikte bulunur. Mİ ve HT gibi yaygın görülen kardiyovasküler hastalıklar hem sistolik hem de diastolik disfonksiyon oluşturabilir; bu yüzden birçok hasta miyokard kasılabilirliğinde azalma ve normal olmayan ventrikül dolumu sonucu KY geliştirir (Parker et al 2005).

Koroner arter hastalığı en yaygın miyokart hastalığı nedenidir ve KY bulunan hastaların yaklaşık %70'inde başlatıcı nedendir (Murdoch et al 1998, Fox et al 2001). Hastaların %10'unda kapak hastalığı, %10'unda ise kardiyomiyopati vardır (Hunt et al 2005, Dickstein et al 2008).

#### **4.1.5. Risk faktörleri**

Yapılmış birçok çalışma KY için potansiyel risk faktörlerini belirlemiştir. İleri yaş, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, obezite, diyabet ve kalp kapak hastalıkları risk faktörleri arasındadır (Abdel-Qadir and Lee 2007).

Literatürde dislipidemi ve sigara içimi ile KY daha az ilişkilendirilmiştir. KY risk faktörlerinin belirlenmesinde obezite hızla büyüyen pandemik bir hastalık olduğu için özel bir ilgi gerektirir. Son zamanlarda HT ve HL kontrolünde ilerlemeler olduğu için obezite ve insülin direnci gibi faktörler ileride kardiyovasküler olay gelişmesinde daha önemli roller oynayacaktır. Sistemik inflamasyon ve mikroalbüminüri, son zamanlarda KY risk faktörleri arasına alınmıştır. Bu metabolik risk faktörleri metabolik sendromun (MS) bir parçası olarak toplanmıştır. MS abdominal obezite, hipertansiyon, glukoz metabolizması bozukluğu, lipid düzensizliği ve albüminürinin bir kısmının veya hepsinin beraber bulunması olarak tanımlanmaktadır. MS sol ventrikül disfonksiyonu ve diğer kardiyovasküler olaylar ile ilişkilendirilmiştir (Bahrami et al 2008).

En sık kullanılan MS tanı kriterleri Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (The National Cholesterol Education Program-NCEP) tarafından tanımlanan Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (Adult Treatment Protocol III, ATP III)'dir (National Cholesterol Education Program, NCEP 2001). Diğer bir tanımlama da AHA tarafından yenilenen ATP-III A (Adapted Adult Treatment Protocol III)'dir (Grundy, Brewer, Cleeman, Smith and Lenfant 2004). Hem ATP-III hem de ATP-III A tanımlamalarında MS için 5 ölçüt belirlenmiş ve bunlardan herhangi üçünün birlikte bulunması MS olarak tanımlanmıştır. Her iki tanımlama arasındaki tek fark açlık kan glukozu sınırının ATP-III ölçütlerine göre 110 mg/dL, ATP-III A ölçütlerine göre 100 mg/dL olarak kabul edilmesidir. En son tanımlama ise Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation-IDF) tarafından yapılmıştır ([http://www.idf.org/metabolic\\_syndrome](http://www.idf.org/metabolic_syndrome), Erişim Tarihi: 23 Ocak 2010). Bu tanımlamada da MS tanısı için 5 ölçüt belirlenmiştir. Bel çevresi uzunluğu daha aşağı çekilmiş ve tanı için bu ölçüt pozitif olmak kaydıyla ek 2 ölçütün daha pozitif olması koşulu aranmıştır. Bunun yanında tüm tanımlamalar için, antihipertansif tedavi alıyorsa kan basıncıyla ilgili ölçüt, insülin ya da hipoglisemik tedavi alıyorsa kan şekeri ile ilgili ölçüt pozitif olarak kabul edilmektedir (Cerit, Özten ve Yıldız 2008). Metabolik sendromun ATP-III, ATP-III A ve IDF'e göre tanı kriterleri Tablo 4.1.3.'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.3.** Metabolik sendromun ATP-III, ATP-III A ve IDF'e göre tanı kriterleri

Metabolik parametreler	ATP-III	ATP III A	IDF
Bel çevresi (cm)	Erkek>102 Kadın>88	Erkek>102 Kadın>88	Erkek≥94 Kadın≥80
Kan basıncı (mm/Hg)	≥130/85	≥130/85	≥130/85
HDL* kolesterol (mm/dL)	Erkek <40 Kadın <50	Erkek <40 Kadın <50	Erkek <40 Kadın <50
Trigliserid (mg/dL)	≥150	≥150	≥150
Açlık kan şekeri (mg/dL)	≥110	≥100	≥100

\*HDL= Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

Köksal 2008

Obez ve obez olmayan KY hastalarında diyabet ve insülin direnci aynı anda sıkça görülen ko-morbid hastalıklardır (Bahrami et al 2008).

#### **4.1.6. Fizyopatoloji**

Kalp yetersizliği patogenezini tam olarak açıklamak kolay değildir. Temel sorun, kardiyak debinin ihtiyaçları karşılayamayacak kadar azalmasıdır. En sık rastlanan KY şekli miyokardın kasılma bozukluğu nedeni ile meydana gelen pompa yetersizliği durumudur. Bununla beraber kalbin gevşeme ve genişleyebilme yetersizliği, kapaklar ve diğer kalp yapılarının yapısal ve işlevsel bozuklukları, vasküler ve endokrin hastalıklar KY nedeni olabilirler. Hangi nedenle meydana gelirse gelsin mevcut KY kardiyak ve ekstra kardiyak dengeleme mekanizmaları ile düzeltilmeye çalışılır (Yıldırım 2008).

Kardiyak adaptasyon mekanizmaları sol ventrikül atım hacmini normal sınırlar içinde tutmaya yöneliktir. Miyokard akut önyük ve ardyük artışına Frank-Starling mekanizması ile kontraktilitesini artırarak yanıt verir (Braunwald et al 2004). Kronik basınç yüklenmesi önce hipertrofiye neden olur ve daha sonra dilatasyon eklendiğinde dengelenme başlar. Kronik hacim yüklenmesinde ise ventrikül dilatasyonu meydana gelir ve ilerleyen dönemde basınç yükü eklenerek ventrikül hipertrofiye uğrar. Başlangıçta ventrikül performansını artıran bu patofizyolojik süreç zamanla kardiyak performansta azalma ve KY belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (Yıldırım 2008).

Miyokard performansı ve ejeksiyon fraksiyonun (EF)'daki ilerleyici azalma ile sistol ve diyastol sonu hacimde artış meydana gelir. Ventrikül hacimlerindeki artış ise ventrikülün koniden küresel bir geometriye gidişine neden olur ve bu ventriküler yeniden şekillenme (remodeling) olarak isimlendirilir (Cohn 1995). Akut Mİ sonrası yeniden şekillenme enfarkt alanından başlar. Günler ve aylar içinde enfarkt bölgesinde başlayan incelmeye ve dilatasyon zamanla tüm ventrikülde gözlenir. Hipertansif hastalarda yeniden şekillenme ise, korunmuş sol ventrikül işlev ve sol ventrikül kavitesi ile beraber kalınlaşmış ventrikül duvarları ile karşımıza çıkmaktadır (Jessup and Brozena 2003).

Kalp dışı adaptasyon mekanizmaları intravasküler hacim ve vasküler direnci değiştirir ve sempato-adrenal sistem, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), natriüretik peptitler, arginin-vasopresin, prostaglandinler, nitrik oksit ve sitokinler gibi birçok farklı mekanizma ile etkili olur (Tan, Jalil, Pick, Janicki and Weber 1991, Mann, Kent, Parsons and Cooper 1992).

#### 4.1.7. Kalp yetersizliği semptom ve bulguları

Kalp yetersizliği semptomları Tablo 4.1.4.'de listelenmiştir. Sistolik ve diyastolik ventrikül disfonksiyonu için semptomlar benzerdir. Egzersiz sırasında dispnenin ortaya çıkması ve yorgunluk KY'nin erken ama özgül olmayan semptomlarıdır. Pulmoner hastalık, obezite, kondisyon kaybı ve ileri yaş da bu semptomlara neden olabilmektedir. Ödem de özgül değildir. Paroksizmal noktürnal dispne ve gerçek ortopne KY için daha özgüldür ama göreceli olarak duyarlı olmayan göstergelerdir. İlerlemiş ventrikül semptomları olan hastalar KY için tipik olan belirti ve bulguların çok az bir kısmına sahip olabilirler (Miller and Olson 2006).

**Tablo 4.1.4.** Konjestif kalp yetersizliği semptomları

Aseptomatik (Gerçekten aseptomatik veya sedenter yaşam tarzı nedeni ile aseptomatik)
Egzersiz sırasında dispne
Azalmış egzersiz toleransı
Ortopne
Paroksizmal noktürnal dispne
Yorgunluk
Ödem
Karın ağrısı ve distansiyon
Çarpıntı
Senkop ve presenkop
Embolik olaylar (merkezi sinir sistemi, periferel)

Kalp yetersizliği hastalarında ortaya çıkan semptomların kökeni tam olarak anlaşılammakla beraber, KY'den şüphelenilen hastada kardiyak işlev bozukluğu derecesi ile semptomatoloji arasında ancak zayıf bir ilişki söz konusudur (Lipkin, Canepa-Anson, Stephens and Poole-Wilson 1986, Poole-Wilson 1993). Tedavi sonrasında ise semptom mevcudiyeti ile prognoz ilişkisi nispeten daha kuvvetlidir. KY şiddetini belirlemede daha yaygın olarak iki sınıflandırma sistemine başvurulmaktadır (Tablo 4.1.5.) (Dickstein et al 2008). Halen randomize çalışmaların çoğunda kullanılmakta olan New York Kalp Cemiyeti (New York Heart Association, NYHA) işlevsel sınıflandırmasında semptomlar ve egzersiz kapasitesi temel alınır. Klinik kullanımda etkin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Diğeri ise nispeten daha yeni bir sınıflandırma sistemi olup KY'yi yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayırmaktadır (Çinçin 2009).

**Tablo 4.1.5.** Kalp yetersizliğinin yapısal anormalliğe göre (ACC/AHA) ya da işlevsel kapasiteyle ilişkili semptomlara göre (NYHA) sınıflandırılması

ACC/AHA Kalp Yetersizliği Evreleri		NYHA İşlevsel Sınıflandırması	
Kalp kasının yapısı ya da hasarı temelinde kalp yetersizliği evreleri		Semptomları ve fiziksel aktiviteyi temel alan kalp yetersizliği evreleri	
<b>Evre A</b>	Kalp yetersizliği gelişme riski yüksektir. Yapısal veya işlevsel anormallik bulunmaz. Semptom veya bulgu yoktur.	<b>Sınıf I</b>	Olağan fiziksel etkinlik ile halsizlik, çarpıntı ya da dispne yoktur.
<b>Evre B</b>	Kalp yetersizliği gelişmesiyle yakından bağlantılı yapısal kalp hastalığı var, ancak semptom veya bulgu yok.	<b>Sınıf II</b>	Olağan fiziksel etkinlik ile halsizlik, çarpıntı ya da dispne vardır.
<b>Evre C</b>	Semptomatik kalp hastalığı ve altta yatan yapısal kalp hastalığı vardır.	<b>Sınıf III</b>	Olağan düzeyin altında fiziksel aktivite ile dahi halsizlik çarpıntı ya da dispne vardır.
<b>Evre D</b>	Maksimum tıbbi tedaviye rağmen gelişmiş yapısal kalp hastalığı ve dinlenme halinde saptanmış kalp yetersizliği semptomları vardır.	<b>Sınıf IV</b>	Rahatsızlık duyulmadan herhangi bir fiziksel etkinlik yapılamaz. Dinlenme sırasında dahi semptomlar vardır.

#### 4.1.8. Kalp yetersizliğinde tanı

Kalp yetersizliği tanısında yararlı olan Framingham kıstasları Tablo 4.1.6.'de gösterilmektedir. Bu kriterlere göre KY tanısı koyabilmek için iki ya da bir majör ve iki minör kriter yeterlidir (Ho, Anderson, Kannel, Grossman and Levy 1993).

**Tablo 4.1.6.** Konjestif kalp yetersizliği tanısı için Framingham kıstasları

<b>Minör Kriterler</b>	<b>Majör Kriterler</b>
Ekstremitte ödeme	Paroksizmal nokturnal dispne
Gece öksürüğü	Boyun ven dolgunluğu
Efor dispnesi	Raller
Hepatomegali	Kardiyomegali
Plevral effüzyon	Akut akciğer ödemi
Vital kapasitenin normalden üçte bir azalması	S3 gallop
Taşikardi ( $\geq 120$ bpm)	Artmış ven basıncı ( $>16$ cm H <sub>2</sub> O)
	Pozitif hepatojügüler reflü
<b>Majör veya Minör Kriterler</b>	
Beş günlük tedaviden sonra $\geq 4.5$ kg kilo kaybı	

#### 4.1.9. Doğal seyir ve prognoz

Kalp yetersizliğinde prognozun belirlenmesi karmaşık bir süreçtir. Çeşitli etiyolojiler, yaş, eşlik eden yaygın hastalıklar, bireysel tablonun ilerleme süreçleri arasındaki farklılıklar (KY'ye bağlı ani ölüm ya da ilerleyici hastalık sonucu ölüm) üzerinde durulmalıdır (Dickstein ve ark 2008).

Ventrikül disfonksiyonunda kötü prognozu işaret eden faktörler Tablo 4.1.7.'de listelenmiştir. EF ve semptomatik sınıf benzer olduğunda, çoğu araştırmada koroner arter hastalığına bağlı ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda, "iskemik olmayan" ventrikül disfonksiyonu olan hastalara göre, daha kötü sağ kalım tespit edilmiştir. Çoğu araştırmada KY'de, ileri yaşın kötü bir prognostik faktör olduğu rapor edilmiştir. Semptomları yakın zamanda başlamış hastalarda, sistolik fonksiyonun daha iyi hale getirilebilme olasılığı muhtemelen daha yüksektir ve bu nedenle de

daha iyi prognoza sahiptirler. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu KY’de güçlü ve bağımsız bir prognostik faktördür. İlerlemiş KY’ye sahip çoğu hastada EF % 20’inin altındadır ve orandaki ek azalmalar prognostik değeri çok fazla etkilemez. Ek olarak % 20’inin altında ejeksiyon fraksiyonu olan hastalar arasında semptomlar ve prognoz büyük oranda farklılık gösterebilmektedir. Birkaç araştırmada sağ ventrikül fonksiyonun kötüleşmesi durumunda semptomların ve prognozun belirgin şekilde daha da kötüleştiği ve bu nedenle, bu bulgunun çok kötü sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda yararlı bir prognostik faktör olabileceğine dair bilgiler sunulmuştur. Tedavinin optimizasyonundan sonra ölçülen hemodinamik değerlerin prognozun belirlenmesinde bir dereceye kadar yeri vardır. Benzer şekilde birkaç araştırmada, Doppler ekokardiyografi ile gösterilen diyastolik fonksiyondaki anormalliklerin prognostik değerinin olduğu rapor edilmiştir (Murphy and Lloyd 2006).

#### **4.1.10. Kalp yetersizliğinde tedavi**

##### **4.1.10.1. Farmakolojik olmayan tedavi**

Kişisel bakım KY tedavisinin ayrılmaz bir parçası olup; bunun semptomlar, morbidite ve prognoz üzerine dahi etkili olduğu bilinmektedir. Kişisel bakım fiziksel stabiliteyi sürdürme, tabloyu ağırlaştıracak davranışlardan kaçınma ve ağırlaşmaya işaret edecek semptomları erken tanıma amaçları olarak tanımlanmıştır (Jaarsma, Strömberd, Martensson and Dracup 2003).

##### ***Tedaviye uyum***

Avrupa Kalp Yetersizliği Çalışması sonuçlarına göre hastaların önemli bir bölümü gerek diyet gerekse ilaç tedavisi konusunda bildirilen talimatları ya yanlış anlamakta ya da hatırlamakta güçlük çekmektedirler (Lainscak et al 2007). Benzer çalışmalardan elde edilen veriler hastaların sadece %20 ila %60’ının önerilen farmakolojik ve nonfarmakolojik tedaviye uyum sağladığını göstermiştir (Van der Wal, Jaarsma and van Veldhuisen 2005).

**Tablo 4.1.7.** Ventrikül difonksiyonunda kötü prognostik faktörler

<b>İskemik etioloji*</b>
<b>İleri yaş</b>
<b>Semptomların süresi</b>
<b>Ejeksiyon fraksiyonu</b>
Sol ventrikül < % 25*
Sağ ventrikül < % 35
<b>Hemodinamik</b>
Düşük kardiyak indeks
Yüksek pulmoner kapiller kama basıncı, pulmoner arter sistolik basıncı
Doppler ekokardiyografide “restriktif” dolum paterninin görülmesi
<b>Fonksiyonel</b>
NYHA fonksiyonel sınıf III-IV*
Azalmış egzersiz süresi
Pik oksijen tüketiminin < 14 ml/kg/dk olması*
6 dakikalık yürüme mesafesinin 350 m'nin altında olması
<b>Nörohumoral faktörler-şu faktörlerin düzeylerinin yükselmesi:</b>
Norepinefrin
Plazma renin aktivitesi
Aldosteron
Angiyotensin II
Atriyal veya beyin natriüretik faktör
Arginin vazopressin
Endotelin
Tümör nekrozan faktör
<b>Aritmiler</b>
Ani ölüm ve semptomatik ventriküler taşikardisi*
Asemptomatik prematür ventrikül kontraksiyonu ve süreklilik göstermeyen ventrikül taşikardisi

\*Güçlü tahmin göstergesi

### ***Semptomların tanınması***

Kalp yetersizliği hastalarında semptomlar dinamiktir. Hasta ve/veya aile bireyleri olası semptom değişiklikleri açısından bilgilendirilmeli ve ne zaman bir hekime ihtiyaçları olduğu konusunda bir öngörü sahibi olmaları sağlanmalıdır. Uygun hastalarda semptomların objektif takibi ile, esnek diüretik dozları ile hastaneye yatış sayıları azaltılabilir. Hastalara günlük kilo takibi önerilmesi hem hasta uyumunu arttıran hem de hastalık kötüleşmesinin objektif takibinde fayda sağlayan bir yöntemdir (Ekman et al 2005).

### ***Diyet ve beslenme***

Semptomatik KY hastaları tuz kısıtlaması ve sıvı alımı konusunda bilgilendirilmelidir. Sıvı kısıtlaması günlük 1.5-2 litre aralığından düşük olmamak kaydı ile özellikle hiponatremi ile seyreden olgularda ve orta/şiddetli KY olguları için rezerve edilmelidir. Maksimum alkol tüketim miktarının 10-20 mg'ı geçmemesi ve (1-2 bardak şaraba eşdeğer) olası negatif inotropik ve aritminojenik etkisi nedeniyle aşırı alkol tüketiminden kaçınılması önerilir (Dickstein et al 2008).

Obez KY olgularında hedef vücut kitle indeksi  $30 \text{ kg/m}^2$ 'nin altıdır. Orta/şiddetli KY hastalarında ise kilo kaybı ve anoreksi sık karşılaşılan ciddi bir problemdir. Hastada belirgin sıvı retansiyonu olmaksızın son 6 ayda %6 kilo kaybı kardiyak kaşeksi olarak değerlendirilir ve diğer sebeplerden bağımsız olarak mortalitenin prediktörüdür (Dickstein et al 2008, Payne-Emerson and Lennie 2008). Hastalar bireysel olarak değerlendirilmeksizin rutin kilo verdirilmesi önerilmemelidir.

### ***Egzersiz***

Küçük çaplı çalışmaların meta analizinden elde edilmiş verilere dayanarak, düzenli egzersizin mortalite ve hastane yatışları üzerine olumlu etkisi olduğu, egzersiz toleransını geliştirdiği ve yaşam kalitesini düzelttiği bilinmektedir (Piepoli, Flather and Coats 1998, Smart and Marwick 2004, Graham et al 2007). Özellikle semptomatik KY hastalarında fiziksel aktiviteden kaçınma engellenmelidir. KY tanısını da içeren hastane yatışları sonrasında kardiyak rehabilitasyon programları uygulanmalıdır (Rees, Taylor, Singh, Coats and Ebrahim 2004, Dickstein et al 2008).

### ***Cinsel etkinlik***

Gerek kullanılan ilaçlar (B-blokerler), gerekse efor kapasitesinde azalma, depresyon gibi sebeplerle KY hastalarında cinsel problemlere daha sık rastlanmaktadır. Literatürde sadece NYHA sınıf III ve IV hasta grubunda cinsel etkinlikle tetiklenen dekompanseasyon riskinde artış olduğuna dair kısıtlı kanıt bulunmaktadır (Kostis et al 2005). Cinsel aktivite sırasında orta derecede efor gerektiren egzersiz düzeyi ile dispne, çarpıntı ya da angina seyrekir. Şikâyeti olan hasta grubuna profilaktik nitrogliserin önerilebilir ancak; ilerlemiş KY hastalarında fosfodiesteraz 5 inhibitörü grubu ilaçlardan (örneğin, sildenafil, tadalafil, vardenafil) kaçınılmalıdır. Bu grubun nitrat türevi ilaçlarla birlikte kullanımı kontraendikedir ve konu ile ilgili olarak hastalar bilgilendirilmelidir (Hunt et al 2005, Dickstein et al 2008).

### ***Gebelik ve Kontrasepsiyon***

Gebelik, kan hacmindeki, kardiyak outputdaki ve ekstrasvasküler sıvı hacmindeki artış sebebi ile KY'de kötüleşmeye sebep olabilir. Daha da önemlisi KY kullanılan birçok ilacın gebelikte kullanımı kontrendikedir. Bu hastalara potansiyel riskler hakkında yeterli bilgilendirme yapılmalı ve gebelikten korunma veya gebeliğe yönelik bireysel değerlendirme sonunda kararlar verilmelidir (Asghar and Kokab 2005, Dickstein et al 2008).

### ***Sigara***

Sigara kardiyovasküler hastalık için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Yapılan gözlemsel çalışmalarda sigaranın bırakılmasıyla morbidite ve mortalite azalması arasında ilişki olduğu saptanmıştır (Evangelista, Doering and Dracup 2000, Suskin, Sheth, Negassa and Yusuf 2001).

### ***Uyku problemleri***

Özellikle semptomatik KY hastalarında uyku ile ilişkili solunum bozuklukları sıklığı artmıştır ve bu sorunların morbidite, mortalite artışı ile birlikteliği bilinmektedir. Kilo kaybı, alkol tüketiminin azaltılması, sigarayı bırakma gibi

önlemler sorunları azaltsa da uyku-apne sendromu hastalarından klasik önlemlere cevap vermeyenlerde sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisi uygulanmalıdır (Naughton 2005, Corra et al 2006).

### ***Aşılama***

Semptomatik KY hastalarına, özellikle de yaşlı popülasyona her yıl grip aşısı ve bir kereye mahsus pnömokok aşısı yapılması tavsiye edilmektedir (Nichol et al 2003).

### ***Depresyon***

KY hastalarında depresyon morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili olup prevalansı %20 seviyelerindedir. İleri evre alt gruplarda depresyon sıklığının daha da arttığı bilinmektedir (Rutledge, Reis, Linke, Greenberg and Mills 2006). Depresyonla uyumlu şikâyet sergileyen hastalar uygun taramalara ve gerekli ise farmakolojik tedaviye yönlendirilmelidir (Dickstein ve ark 2008).

#### **4.1.10.2. Farmakolojik tedavi**

##### ***Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri***

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ), KY sırasında gelişen renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi hiperaktivitesini anjiyotensin II ve aldosteron oluşumunu azaltarak normale döndürür. Böylece anjiyotensinin yaptığı yaygın vazokonstrüksiyonu ve aşırı aldosterona bağlı su ve tuz tutulmasını ortadan kaldırırlar. KY olgularının yaklaşık  $\frac{1}{4}$ ' ünde plazmada renin, anjiyotensin ve aldosteron etkinliği yükselmemiştir. Bununla birlikte olguların çoğunda yükselme vardır. ADEİ ilaçlar bu son gruptaki hastalarda daha belirgin terapötik yarar sağlar. Kalp debisi ve EF üzerinde yaptıkları artma orta derecededir. Egzersiz toleransı arttırırlar ve solunum zorluğunu düzeltirler. Hastaneye yatırma gereksinimini azaltırlar. Kompleks ventriküler aritmilerin sıklığını azaltabilirler. Miyokarda ve arteriol çeperinde, hipertansiyon ve konjestif yetersizliğe bağlı olarak gelişen hipertrofiyi düzelttikleri gösterilmiştir (Kayaalp 2005).

Randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ)'dan elde edilen bilgilere dayanarak semptom varlığından bağımsız olarak EF'si %40'ın altında, kontrendikasyonu veya tolerans problemi olmayan tüm hastalara ADEİ başlanmalıdır. Anjiyoödem, bilateral böbrek arteri stenozu veya ileri aort stenozu olan hastalara ADEİ başlanmamalıdır. Yine serum kreatinin değeri 2.5 mg/dl'nin veya serum potasyum değeri 5.0 mmol/L'nin üzerinde olan hastalara ADEİ tedavisi başlanmamalıdır. Tedavi ile semptomatik hipotansiyon ve/veya öksürük gelişeceği unutulmamalıdır (Dickstein ve ark 2008).

#### *Düşük ejeksiyon fraksiyonlu semptomatik hastalarda ADEİ kullanımı*

Bu grupta yapılmış olan en önemli iki çalışma olan “*CONSENSUS*” ve “*SOLVD-Treatment*” randomize kontrollü çalışmalarında toplam 2800 hastaya rutin KY tedavisinin yanı sıra enalapril veya plasebo uygulanmış, mortalitede sırasıyla %27 ve %16'lık azalmalar sağlanmıştır. Bu iki çalışmanın en önemli kısıtlılığı ise rutin tedavide B-blokör kullanımının %10'unun altında kalmış olmasıdır. Daha küçük çaplı çalışmaların meta-analizinden elde edilen bilgilerde bu grupta ADEİ kullanımının 3 aylık mortalite, semptomlarda azalma, egzersiz toleransında artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir (The CONSENSUS Trial Study Group 1997, The SOLVD Investigators 1991, McAlister, Stewart, Ferrua and McMurray 2004). Kullanılan ADEİ dozu ile ilgili olarak yapılmış olan ATLAS çalışmasında düşük doz lisinopril ile karşılaştırıldığında yüksek doz lisinopril grubunda %15 rölatif risk azalması sağlanmıştır (Packer et al 1999).

#### *Düşük ejeksiyon fraksiyonlu asemptomatik hastalarda ADEİ kullanımı*

Sadece asemptomatik sol ventrikül işlev bozukluğu olan 4228 hastayı kapsayan SOLVD-Prevention RKÇ'sından ve geçirilmiş Mİ ardından sol ventrikül işlev bozukluğu veya KY semptomları olan hastalarda yapılmış olan SAVE, AIRE ve TRACE plasebo kontrollü RKÇ'sından elde edilen bilgiler asemptomatik sol ventrikül işlev bozukluğu olan hastalarda da ADEİ kullanımını desteklemektedir (McMurray et al 2005).

### *Normal ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda ADEİ kullanımı*

Literatürde korunmuş EF'li KY hastalarında morbidite ve mortaliteyi ciddi anlamda azaltan hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Diüretiklerle yapılacak semptomatik tedavinin, yeterli antihipertansif, antiiskemik ve atrial fibrilasyon (AF) hastalarında ventrikül hızı kontrolünün önemine değinilmektedir. CHARM-Preserved RKC'sinde son noktayı oluşturan birincil riskte (kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm ya da KY ile hastaneye yatış) anlamlı bir azalma gösterilememiş, ancak araştırmacı tarafından bildirilen KY nedeniyle hastaneye yatışlarda anlamlı bir azalma görülmüştür (Yusuf et al 2003).

Kalp yetersizliğindeki terapötik yararlarında, ADEİ'lerin anjiyotensin oluşumunu azaltmalarından ve anjiyotensin reseptör blokörlerinin anjiyotensin etkisini antagonize etmelerinden doğan çeşitli temel etkilerinin rolü vardır. Arterioller ve daha az derecede olmak üzere venülleri genişlettiklerinden kalbin hem ön-yükünü (postşarjını) ve hem de art-yükünü (preşarjını) azaltırlar. Anjiyotensinin salıverilmesi üzerindeki fasilitatör etkisinin ve vazopresin salıverici etkisinin kısmen ortadan kalkması da vazodilatör etkiye katkıda bulunabilir. Ayrıca aldosteron salgılanmasını azaltmak, KY olgularının büyükçe bir bölümünde gelişen sekonder aldosteronizmi düzeltmek ve renal kan akımını artırmak suretiyle dolaylı diüretik ve natriüretik etki yaparlar; hipervolemiyi azaltırlar. Yetmezlikli hastalarda kalp debisini arttırırlar; hipotansiyona bağlı refleks taşikardi yapmazlar. İkili çarpımı (kan basıncı x kalp hızı) azaltarak, göreceli olarak tükenmiş ve iskemik durumdaki kalbin oksijen gereksinimini azaltırlar. Hastanın egzersiz kapasitesini arttırırlar. Böbrek kan akımını arttırmalarına karşın glomerüler filtrasyon hızını bazen azaltabilirler. KY sırasında, özellikle Mİ'dan sonra, kalp kasında gelişen "remodelling"i ve bu arada miyokard dilatasyonunu önlerler (Kayaalp 2005).

Her ne kadar ADEİ ile ilgili kuvvetli yararlar ispatlanmışsa da sağlam kanıtlar bu grup ilaçların beklenen yaygınlıkta ve dozda kullanılmadığına işaret etmektedir. Bu veriler önemli sayıda KY hastasının ADEİ almadığını ve büyük bir kısmının da kullanılması gereken dozdan daha az kullandığını göstermektedir. Bu durumun yaygın nedeni özellikle böbrek disfonksiyonu veya hipotansiyonu olan hastalarda görülen yan etkilerdir (Parker et al 2005).

### ***Anjiyotensin reseptör blokörleri***

Bu grup ilaçların farmakolojik etkileri, ADEİ'lerine benzer. ADEİ'leri gibi dokuda bradikinin ve diğer iltihap mediyatörü kininlerin yıkımını azaltıp bunların dokudaki düzeyini arttırmamaları nedeniyle öksürük yapmazlar (Kayaalp 2005).

Yapılmış CHARM (The Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) çalışması, semptomatik KY olan hastalarda kandesartan ile plaseboyu karşılaştıran 3 çalışma olarak dizyn edilmiştir (Tablo 4.1.8.) (Parker et al 2005).

**Tablo 4.1.8.** Üç farklı çalışma olarak dizayn edilmiş CHARM çalışması verileri

Çalışma	İlaç	Hasta popülasyonu	Sonlanım	Sonuç (%)		p değeri
				İlaç	Plasebo	
CHARM-Added	Kandesartan-Plasebo	Semptomatik KY ve EF≤%40, ADEİ kullanan	Kardiyovasküler nedenli ölüm veya KY ile hastaneye başvuru	37.9	42.3	0.01
CHARM-Alternative	Kandesartan-Plasebo	Semptomatik KY ve EF≤%40, ADEİ tolere edemeyenler	Kardiyovasküler nedenli ölüm veya KY ile hastaneye başvuru	33.0	40.0	<0.0001
CHARM-Preserved	Kandesartan-Plasebo	Semptomatik KY ve EF≥%40	Kardiyovasküler nedenli ölüm veya KY ile hastaneye başvuru	22.0	24.3	0.051
CHARM-Overall	Kandesartan-Plasebo	3 çalışmanın toplamı	Tüm ölümler	23.0	25	0.032

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri tedavisini tolere edemeyen hastalara aynı endikasyonlarla anjiyotensin reseptör blokör (ARB) tedavisi önerilmektedir. CHARM-Alternative EF≤%40 olan ADEİ tedavisini tolere edemeyen 228 hastaya başlanan kandesartan tedavisi ile %23'lük rölatif risk azalması sağlanmıştır (Granger et al 2003). ARB'ler EF'si %40'ın altındaki hastalarda ADEİ ile benzer şekilde gerek mortalite gerek morbidite ile ilgili sonlanım

noktalarında olumlu yönde etki ederler. Konu İle ilgili iki büyük RKÇ'de (VALIANT ve OPTIMAAL) ARB ile tedavinin ADEİ ile tedaviden daha başarısız olmadığı gösterilmiştir (Dickstein and Kjekshus 2002, Pfeffer et al 2003, McMurray, Pfeffer, Swedberg and Dzau 2004)

Kontrendikasyon veya tolerans problemi olmayan hastalarda optimum ADEİ ve B-blokör tedavisine rağmen semptomlarda azalma sağlanamayan düşük EF'li hastalarda, bir aldesteron antagonisti kullanmıyor olmak kaydı ile tedavilerine ARB eklenmesi tavsiye edilir. Kombine tedaviye değerlendiren VAL-HEFT ve CHARM-Added RKÇ'lerinde toplam 7600 hastanın almakta olduğu ADEİ tedavisine ek olarak ARB eklenmiştir. Her iki çalışmada da KY nedeni ile hastaneye yatışlarda anlamlı fayda sağlanmış; ancak tüm nedenlerden hastaneye yatışlarda herhangi bir değişiklik olmamıştır. CHARM-Added çalışmasında kardiyovasküler nedenlerle ölümden %16 rölatif risk azalması sağlanmıştır (Cohn and Tognoni 2001, McMurray 2003).

Yakın zamanda yayınlanmış olan I-PRESERVE çalışmasında korunmuş EF'ye (EF>%45) sahip 4128 KY hastası 300 mg irbesartan veya plasebo gruplarına randomize edilmiş, primer sonlanım noktası olarak herhangi bir sebepten ölüm veya kardiyovasküler sebeple hastaneye yatış oranları takip edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı farka ulaşılamamıştır. Korunmuş EF'ye sahip KY hastalarına renin-anjiyotensin sistem blokörü olarak ARB verilmesi kanıta dayalı bir seçim değildir (Massie et al 2008).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve aldesteron inhibitörü tedavilerini birlikte kullanan hastalara ek ARB başlanması kontrendikedir. ADEİ tedavisi için kontraendike olan anjiyoödem hikâyesi ARB için kontrendikasyon oluşturmaz. Öksürük dışında tüm istenmeyen etkileri ADEİ tedavisi ile benzer olup benzer şekilde böbrek fonksiyon testi ve elektrolit takibi yapılmalıdır (Dickstein et al 2008).

### ***β-blokörler***

Kontrendikasyon veya tolerans problemi olmayan, EF'si %40'ın altındaki tüm hastalara β-blokör tedavisi uygulanmalıdır. Konu ile ilgili en önemli 3 RKÇ'da

(CIBIS II, COPERNICUS ve MERIT-HF) toplam 9000 hastaya uygun KY tedavisinin yanı sıra plasebo veya bisoprolol/karvedilol/metoprolol süksinat uygulanmıştır. Bu çalışmalar birlikte ele alındığında bir yıllık mortalitede %34 ve KY nedeni ile hospitalizasyonda %28-36 rölatif risk azalması sağlanmıştır (Dickstein et al 2008).

Beta-blokörlerin güvenli kullanımlarındaki en önemli konu tedavinin başlangıç doz ile başlatılması ve ilacın az miktarlarda arttırılarak titre edilmesidir. Kılavuzlar tedavinin başlaması için en uygun zamanın hastanın birkaç haftadır stabil olduğu dönem olduğunu belirtmektedir. Başlangıç dozu, hedef dozunun 1/10 – 1/20 ‘sidir ve doz en az 2 haftada bir iki katına çıkarılarak arttırılır. KY tedavisinde kullanılan  $\beta$ -blokör ilaçların başlangıç ve hedef dozları Tablo 4.1.9.’de gösterilmektedir (Parker et al 2005).

**Tablo 4.1.9.** Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan  $\beta$ -blokör ilaçların başlangıç ve hedef dozları

İlaç	Başlangıç dozu	Hedef doz
Bisoprolol	1.25 mg bid*	10 mg günde bir kez
Karvedilol	3.125 bid*	25 mg bid*
Metoprolol süksinat CR/XL	12.5-25 mg günde bir kez	200 mg günde bir kez

\*bid: Günde iki kez

Beta-blokörlerin KY’ni düzeltebilmelerinin hücresele, moleküler ve farmakodinamik düzeydeki mekanizmaları son yıllarda kısmen deney hayvanları üzerindeki denemelerle aydınlatılmaya başlanmıştır. Başlıca mekanizmalar şunlardır:

- Aşırı sempatik stimilasyona ve yetmezlik halindeki miyokarttaki kolaylaştırıcı faktörlere bağlı olarak meydana gelen ve öldürücü olabilen tehlikeli ventriküler aritmilerin önlenmesi.
- Miyokard dokusunda KY oluşması sırasında gelişen ve ventrikül hipertrofisi gelişmesine yol açan yeniden yapılanma (remodelling)’nin önlenmesi ve ventrikül hacminin küçültülebilmesi.

- Miyokard hücrelerinde enerji üretilmesindeki bozukluğu düzeltmeleri ve oksidatif stresi azaltmaları (Kayaalp 2005).

Astım (kronik obstruktif akciğer hastalığı kontrendikasyon olmamakla beraber), ikinci ya da üçüncü dereceden kalp blokları, hasta sinus sendromu ve sinüs bradikardisi  $\beta$ -bloker tedavisi için kontrendikasyondur (Dickstein et al 2008).

### ***Aldesteron antagonistleri***

Kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa sol ventrikül EF  $\leq$ %35 olan ve semptomatik KY bulunan, bir başka deyişle NYHA işlevsel sınıf III ya da IV olan ve hiperpotasemi ya da önemli boyutlarda böbrek işlev bozukluğu bulunmayan bütün hastaların tedavisine düşük doz aldosteron antagonisti eklenmelidir. Bir ADEİ'yi de kapsayan mevcut tedaviye eklendiğinde aldosteron antagonistleri ağırlaşan KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltır ve sağkalımı olumlu etkiler. Hastaneye yatırılmış bu koşullara uygun hastalarda, aldosteron antagonisti tedavisine hasta taburcu edilmeden önce başlanmalıdır (Dickstein et al 2008).

RALES araştırması ağır KY ve %35'ten düşük EF'si olan, bir ADEİ, kıvrım diüretiği ve bazı durumlarda digoksin ile tedavi edilen 1633 hastada spironolakton kullanımına yönelik yapılmış randomize bir çalışmadır. Spironolakton mortaliteyi azaltmıştır (plasebo grubunda %46 iken; spironolakton grubunda %35,  $p<0.001$ ). Spironolakton grubunda olan hastalardaki mortalitede görülen bu %30'luk azalma progresif KY ve ani ölüme bağlı ölüm riskinde azalmadan kaynaklanmıştır. KY'nin kötüleşmesine bağlı hastaneye yatış sıklığı spironolakton grubunda %35 daha az çıkmıştır. Ek olarak spironolakton alan hastalarda, NYHA fonksiyonel sınıfa göre değerlendirilen KY semptomlarında anlamlı iyileşme olmuştur ( $p<0.001$ ) (Hudson et al 2007).

Aldesteron antagonistleri de renin-anjiyotensin sistem (RAS) blokerleri ile benzer şekilde böbrek fonksiyonlarında bozulmaya veya hiperpotasemiye yol açabilir (Dickstein et al 2008). Tedaviye aldosteron antagonistlerinin eklenmesi ciddi hiperkalemiye neden olabilmektedir ve tedavinin başlangıcında serum potasyum seviyeleri dikkatli bir şekilde takip edilmelidir (Hudson et al 2007).

### ***Hidralazin ve izosorbid-dinitrat (H-ISDN)***

Oral vazodilatörler ile KY'nin tedavisi yaklaşık 25 yıldır yapılan bir uygulamadır. Bu tedavinin yararı ABD'de 642 erkek hastada yapılan "Vasodilatör Kalp Yetersizliği Çalışması" adlı 3 yıl süren bir çalışmada incelenmiştir. Sınıf II ve III KY hastalarında hidralazin (günde 300 mg) ve izosorbid dinitrat (günde 160 mg) kombinasyonu ile yapılan tedavinin sol ventrikül EF'sini belirgin şekilde arttırdığı ve 2. ve 3. yıllar arasındaki mortalitenin plasebo alan gruba göre yaklaşık %35 kadar azaldığı bulunmuştur. Ancak, prazosin (20 mg/gün) alan grupta EF ve mortalitedeki değişme plasebo grubundakinden farklı olmamıştır. Bu denemede bütün gruplardaki hastalar sözü edilen ilaçlar yanında diüretik ve digoksin kombinasyonu almışlardır (Kayaalp 2005).

Sol ventrikül EF'si  $\leq$  %40 olup RAS blokör tedavilerinden herhangi birini tolere edemeyen hastalarda, alternatif olarak H-ISDN kombinasyon tedavisi kullanılabilir. RAS blokörü de içeren optimal KY tedavisine rağmen halen semptomatik olan hastalarda tedaviye H-ISDN eklenmesinin egzersiz kapasitesi ve hastaneye yatış sayısı üzerine olumlu etki ettiği bilinmektedir. Ülkemizde kullanılmayan bu kombine preparatın en sık görülen yan etkisi baş ağrısı, sersemlik hali, hipotansiyon ve bulantıdır. Artralji ve uzun süreli antinükleer antikor (ANA) pozitifliği ender de olsa bilinmektedir. Semptomatik hipotansiyon, lupus sendromu ve şiddetli böbrek yetersizliği hastalarında kullanılması önerilmemektedir (Dickstein at al 2008).

### ***Digoksin***

Sinüs ritminde ve  $EF \leq$  %40 olan semptomatik KY hastalarında optimal tedaviye eklenen digoksin tedavisi genel sağlık durumunu düzelterip hastaneye yatış sayısını azaltmakta, ancak sağkalıma etki etmemektedir (The Digitalis Investigation Group 1997). AF ritmindeki hastalarda ise B-bloköre ek olarak veya uygun hastalar için B-blokör öncesinde kalp hızını denetim altına almak amacıyla kullanımı önerilmektedir. Digoksinin özellikle hipopotasemi ile birlikteliğinde atriyal ve ventriküler aritmilere yol açabileceği bilinmelidir. İkinci ya da üçüncü derece kalp bloğu olan, hasta sinüs sendromundan kuşku edilen, bilinen pre-eksitasyonu olan ya

da daha önce digoksini tolere edemediği bilinen hastalara kullanılmamalıdır (Hunt et al 2005).

### ***Diüretikler***

Kalp yetersizliğinde kullanılan ilaçlar, ödemi tek başlarına ortadan kaldıracılar; ancak terapötik etkinliklerini arttırmak için çoğu zaman bir diüretikle birlikte kullanılırlar. Diüretikler KY'de gelişen hipervolemiyi düzeltirler. Böylece kalbin art-yükünü (preşarj, preload) azaltırlar ve sol ventrikül dolma basıncını düşürürler. Arteriyel kan basıncını düşürebilmeleri nedeniyle yetersizlik halindeki kalbin ön-yükünü (postşarj, afterload) düşürebilirler. Kapiler hidrostatik basıncı azaltmaları da periferik ödemin ve akciğerdeki konjesyonun ortadan kalkmasına katkıda bulunur. Furosemid direkt vazodilatör etkisiyle venöz kapasitansı artırarak kalbin art-yükünü ve akciğer basıncını düşürür. Akut akciğer ödeminde iv yoldan etkisi güçlü ve çabuk başlayan furosemid verilir. Akut dönem geçtikten sonra, ambulatuar hastalarda ödemi önlemek için ağızdan tiazidlerle idame tedavisi yapılabilir (Kayaalp 2005).

Ajan ve dozaj seçilirken bireysel gereksinimler göz önünde bulundurulmalı ve özellikle hafif semptomları olan hastalarda RAS aktivasyonuna neden olacaklarından tercihen bir ADEİ/ARB ile birlikte kullanılmalıdırlar. Tedavi sırasında elektrolit ve böbrek fonksiyon testlerinin takibi son derece önemlidir. Aşırı diürez sonucu hipopotasemi, hiponatremi veya hipovolemi, böbrek yetersizliği görülebilir. Özellikle ileri semptomlar tarifleyen hastalarda kıvrım diüretikleri daha ön planda tercih edilirler. Böbrek yetersizliği ve dehidratasyon riskini azaltmak için önerilen “kuru vücut ağırlığı” na ulaşıldıktan sonra dozun tekrar ayarlanmasıdır. Eğer hasta ve/veya bakıcısı ile yeterli kooperasyon sağlanabiliyor ise günlük kilo ve sıvı retansiyonu bulgularının takibi ile diüretik dozlarının evde ayarlanması teşvik edilmelidir (Dickstein et al 2008).

#### **4.1.10.3. Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar**

##### ***Antikoagulanlar***

Kalp yetersizliği ile birlikte kalıcı inatçı ya da paroksizmal AF bulunan hastalarda, antikoagölasyon kontrendike değilse varfarin (ya da alternatif bir oral antikoagöl) uygulanması tavsiye edilmektedir. Ayarlanmış dozda antikoagölasyon, inme dahil tromboembolik komplikasyon riskini azaltmaktadır (Dickstein et al 2008).

Atrial fibrilasyon hastalarında tromboembolileri azaltmada antikoagölünlerin etkili olduğunu gösteren kanıtlar ACC/AHA/ESC ortak kılavuzunda özetlenmiştir (Fuster et al 2006).

##### ***Antitrombositer ilaçlar***

Atrial fibrilasyonu bulunan hastalarda antitrombositer ilaçlar tromboembolileri önlemede varfarin kadar etkili değildir.

KY hastalarında varfarin ile aspirinin karşılaştırıldığı küçük çaplı iki çalışmanın bir araya getirilmiş verilerinin incelendiği bir analizde, aspirin tedavisi uygulanan hastalarda KY nedeniyle hastaneye yatış riskinin varfarin tedavisi uygulananlardan anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Cleland et al 2004).

##### ***HMG CoA redüktaz inhibitörleri***

İskemik etiyolojiye sahip olmayan KY hastalarında statinlerin etkili olup olmadığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (Dickstein et al 2008).

#### **4.1.10.4. Normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında tedavi**

Bu hasta grubunda mortalite ve morbiditeyi belirgin bir biçimde azalttığına dair kanıt gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Diüretikler semptomatik tedavide başarılı ajanlardır. HT, miyokard iskemisi ve AF hastalarında hızlı ventrikül cevabının düzeltilmesinin önemli olduğu düşünölmektedir. Konu ile ilgili yapılmış

olan CHARM-Preserved RKÇ'sinde ADEİ kullanımı ile araştırmacı tarafından bildirilen hastaneye yatışlarda azalma saptanırken hakem kurulu tarafından saptanan hastane yatışlarında veya mortalitede anlamlı fayda sağlanamamıştır (Yusuf et al 2003).

#### 4.2. Statinler

3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-KoA) redüktaz, insanda hepatik ve ekstrahepatik kolesterol biyosentezinde hız-kısıtlayıcı basamağı oluşturan HMG-KoA'nın mevalonat'a dönüşmesi olayını katalize eder. *Pennicillium citrinum*'dan elde edilen mevastatin, *Aspergillus terreus*'tan elde edilen lovastatin ile *Nocardia autotrophica*'dan elde edilen simvastatin fungal kaynaklı doğal maddelerdir; daha sonra pravastatin, atorvastatin ve benzerleri gibi yarı-sentetik türevleri yapılmıştır (Kayaalp 2005).

Statinler, üzerinde en fazla çalışılan lipid düşürücü ajanlardır. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL, Low-density lipoprotein) kolesterolü en fazla düşüren ilaçlar statinlerdir. Statinler, LDL kolesterolü ve total kolesterolü %20-%50 oranında düşürürken, trigliserit düzeyini %10-%40 oranında düşürürler. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL, High-density lipoprotein) kolesterolü ise %5-%15 oranında arttırmalıdır. Statinler ile ilgili yapılan birçok çalışma, LDL kolesterol düzeyindeki ~%1'lik düşmenin, kardiyovasküler olay gelişme riskini %1 oranında azalttığını göstermiştir (Mora and Ridker 2006).

Statinlerin ispatlanmış kolesterol düşürücü etkileri dışında, bu etkisinden bağımsız olarak antiinflamatuvar etkinliğini de kapsayan pleiotropik etkileri vardır. Bir ilacın pleiotropik etkisi, o ilacın geliştirilme amacı haricinde görülen etkisidir (Enders 2006, Shanes, Minadeo, Moret, Groner and Tabaie 2007).

Pek çok hekim, statinleri, KAH'ın önlenmesinde birincil ve ikincil etkili olan plazma kolesterol düzeylerini düşürmek için yazmakla birlikte, in vitro, in vivo, deneysel ve klinik çalışmalar, statinlerin, endotel disfonksiyonunu azaltmak, inflamatuvar yanıtı baskılamak, aterosklerotik plağı stabilize etmek, prokoagülan aktivite ve trombosit fonksiyonlarını düzenlemek gibi pleiotropik etkilerinin

olduğunu göstermiştir. Tüm bu pleiotropik etkiler, hem kardiyovasküler hem de kardiyovasküler dışı pek çok hastalığın tedavisinde yararlı olabilir (Calabro and Yeh 2004). Pek çok klinik çalışmadan elde edilen sonuç, statin tedavisinin yararlı etkilerinin, kolesterol düşürücü etkiden daha önce ortaya çıktığını düşündürmektedir (Sever et al 2003, Cannon et al 2004, Colhoun et al 2004, Nissen et al 2004, LaRosa et al 2005). Ayrıca, güncel çalışmalar, statinlerle yoğun lipid düşürücü tedavinin, standart bir tedaviye kıyasla hastayı ölüm ya da önemli kardiyovasküler olaya karşı daha iyi koruduğunu göstermiştir (Cannon et al 2004, LaRosa et al 2005).

#### **4.2.2. Statinlerin inflamasyon üzerine etkileri**

Son 10 yılda KY fizyopatolojisinde ve tedavi stratejilerinde önemli değişiklikler olmuştur. Geleneksel diüretik, vasodilatator ve inotropik ilaçlarla tedavi fonksiyonel durum ve semptomlarda düzelme meydana getirmekle birlikte uzun dönemde mortaliteyi azaltmamıştır. Buna karşılık, KY durumunda aktive olan güçlü nörohumoral etkinin ADEİ'ler, aldosteron antagonistleri,  $\beta$ -blokör tedavisi gibi ilaçlar ve bazı cihazlar ile baskılanmasıyla morbidite ve mortalitede önemli oranda azalmalar meydana gelmiştir. Bununla birlikte, günümüz bilgi ve tecrübelerine rağmen KY'de morbidite ve mortalitenin hala yüksek olması, tam olarak açıklanamamış önemli patolojik mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir. Persistan immün sistem aktivasyonu ve inflamasyonun sorumlu olabileceği düşüncesiyle, dikkatler immün sistem ve inflamatuvar sitokinlere odaklanmıştır (Özmen, Cebeci ve Kardeşoğlu 2006).

Kalp yetersizliği hastalarının klinik kötüleşmesinde vasküler inflamasyonun rolünü destekleyen kanıtların sayısı son 10 yılda giderek artmaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde ve salınımında artış, kompleman sistem aktivasyonu, otoantikör üretimi ve inflamasyonun devamlılığını sağlayan vasküler hücresel adhezyon moleküllerinin aktivasyonu KY'de görülebilen inflamatuvar durumlardır (Blum 2009).

Son yıllarda ateroskleroz ve inflamasyon arasındaki ilişkinin net olarak aydınlatılması, dolaşımdaki bazı inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay gelişme riskini belirlemede yol gösterici olarak kullanılabileceği düşüncesini

doğurmuştur. Kardiyovasküler hastalıklar başlığı altında toplanan KAH, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı endüstrileşmiş ülkelerde önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir (Yıldırım 2005). Statinler, vasküler hastalığı olmayan hastalarda da kardiyovasküler riski azaltırlar (Ky and Rader 2005).

Ateroskleroz, ateromlarda monosit, makrofaj ve T lenfositlerin varlığı ile karakterize, karmaşık bir inflamatuvar süreçtir (Ross 1999). Statinlerin, aterosklerotik plaklardaki inflamatuvar hücrelerin sayısını azaltarak anti-inflamatuvar etki gösterdikleri bildirilmiştir (Vaughan, Gotto and Basson 2000). Mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, intersellüler adhezyon molekülü-1 gibi adhezyon moleküllerinin, P-selektin sentezinin ve lökosit adhezyonunun azaltılması bu antienflamatuvar süreçte etkili olabilir (Scalia 2005).

Statinler, bir inflamasyon belirteci olan yüksek duyarlılık C-reaktif protein (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) düzeyini düşürürler (Lipinski, Abbate, Fuster and Vetrovec 2007). CRP, lezyon oluşumu ve plak kırılma katkısına katkıda bulunarak ateroskleroz ve inflamasyonu uyarıcı etki gösterir. Ayrıca, CRP, aterosklerotik plaklardaki LDL kolesterole bağlanarak ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunabilir. Bağlanan CRP, aterosklerotik lezyonları tetikleyici etkisi olduğu bildirilen komplemanı aktifleyerek etkili olur. CRP'nin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, kompleman aktivasyonu ve hücre adezyon moleküllerini arttırdığı, endotel nitrik oksit sentetaz (eNOS) sentezini azalttığı, bu şekilde tromboz, inflamasyon ve endotel disfonksiyonuna meyil oluşturduğu gösterilmiştir (Yeh 2004).

Yüksek duyarlılık CRP, bir klinik inflamasyon belirtecidir (Ridker, Rifai, Clearfield et al 2001). Yapılan çalışmalarda, sağlıklı kişilerin %90'ında CRP konsantrasyonu 3 mg/L'nin altında saptanmıştır. CRP ölçümü için kullanılan mevcut yöntemlerin en alt saptama sınırı 3-5 mg/L ile sınırlı iken, yeni geliştirilen hs-CRP ölçüm yöntemleri 0.007 mg/L'ye kadar olan CRP düzeylerini saptayabilme olanağı sağlamaktadır. hs-CRP ölçümü, kronik, hafif inflamasyon varlığının saptanmasına olanak sağlamaktadır. 10 mg/L'nin üzerindeki değerlerin aktif KAH ile ilişkisi bilinmekle birlikte, kronik hafif inflamasyonun KAH patogenezindeki rolü nedeniyle, referans aralığındaki (0.01-10 mg/L) CRP konsantrasyonları da KAH riskini değerlendirme açısından anlamlı bulunmuştur. Sağlıklı kişiler CRP

düzelelerine göre gruplara ayrıldığında 2 mg/L'nin üzerinde CRP düzeyine sahip olanların, CRP düzeyi 0.5 mg/L olanlara nazaran 5 yıllık izlem sonucunda, Mİ, iskemik şok ve periferal damar hastalığı bakımından 2-3 kat daha fazla riske sahip oldukları gösterilmiştir (Aytekin ve Önvural 2004).

C-reaktif protein ile ilgili henüz aydınlatılamayan nokta insanlardaki üretimin kaynağıdır. Bugüne kadar, CRP'nin sadece karaciğerde, mikrobik infeksiyon, doku hasarı ve otoimmün hastalıklara yanıt olarak sentezlendiği varsayılıyordu. Ancak, güncel çalışmalar, CRP sentezleyen başka hücrelerin de bulunduğunu göstermiştir. İnsan koroner arter düz kas hücreleri, inflamatuvar sitokinlerle uyarıldıklarında CRP sentezleyebilir; ancak umbilikal ven endotel hücrelerinde CRP sentezi gösterilememiştir (Calabro, Willerson and Yeh 2003).

Statinlerin, hiperkolesterolemik hastalarda da hs-CRP düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir (Ridker, Rifai, Clearfield et al 2001). İnfarkt sonrasında pravastatinle uzun dönem tedavi CRP düzeylerini düşürmüştür (Ridker, Pfeffer, Sacks and Braunwald 1999). Bu çalışmada, tedavi öncesi CRP düzeyleri açısından pravastatin ve plasebo alan gruplar arasında fark görülmezken, 5 yıl sonra pravastatin grubunun CRP düzeylerinin, plasebodan %21.6 oranında daha düşük olduğu görülmüştür ( $p=0.007$ ). Üstelik pravastatin alanlarda görülen CRP'deki bu düşüşün LDL kolesterol düzeylerindeki düşüşle ilişkili olmadığı gözlenmiştir. Bu bulgu, daha güncel çalışmalarda da doğrulanmıştır (Albert, Danielson, Rifai and Ridker 2001, Cannon et al 2004). İnsan adipozitlerinin de in vitro sistemde ve inflamatuvar koşullarda CRP salgılayabildiği ve bunun statinlerle düzenlenebileceği gösterilmiştir (Calabro, Chang, Willerson and Yeh 2005). Bu durum, statinlerin kardiyovasküler sistem üzerine olan olumlu etkilerini kısmen açıklayabilmektedir (Calabro and Yeh 2004).

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkazi (Center for Disease Control and Prevention, CDC) ve AHA'nın birlikte yaptıkları çalışmada, hs-CRP düzeyi ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişki belirlenmiş ve hs-CRP düzeyi kardiyovasküler risk açısından bağımsız faktör olduğu saptanmıştır. hs-CRP düzeyinin 1 mg/L altında olması düşük risk; 3 mg/L üzerinde olması ise yüksek risk olarak tanımlanmıştır (Mora and Ridker 2006).

Statinlerin, hs-CRP düzeylerini azaltıcı etkilerinin lipid düşürücü etkileri ile bağlantılı olup olmadığını söyleyebilmek için daha fazla klinik çalışma gerekmektedir.

Hipoalbuminemi, KY hastalarının üçte birinde gözlenen hemodilüsyon, malnütrisyon, enfeksiyon, proteinüri, kronik inflamasyon ve diğer sebeplerden dolayı gelişen, yaygın bir sağlık sorunudur ve kötü prognoz belirteçlerinden biridir. Albümin, karaciğerde sentez edilir ve plazma albümin konsantrasyonu, albüminin üretim, dağılım, yıkım ve kayıp oranlarına bağlı olarak dengede tutulur. Albümin sentezi, yetersiz besin alımı ve sistemik inflamasyon durumlarında bozulabilmektedir. Plazma albümin konsantrasyonu inflamatuvar durumlarda azalmaktadır. Son evre böbrek yetmezliği, diyaliz ve ilerlemiş kanser gibi kronik hastalıklarda hipalbuminemi yaygındır ve inflamatuvar mediatörlerin yükselmesiyle yakından ilişkilidir (Horwich et al 2008).

Sistolik KY hastaları ile yapılan (n=1726), tek merkezli bir çalışmada, hs-CRP ile düşük plazma albümin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, KY hastalarındaki hipalbuminemi nedeninin inflamasyon olduğu ileri sürülmektedir (Horwich et al 2008).

#### **4.2.3. Statinlerin sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine etkileri**

Yaşam kalitesi (YK), mutlu olma ve yaşamdan hoşnut olmayı içeren, genel olarak iyi olma durumu olarak kullanılan bir terimdir. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (SYK), bir bireyin ve grubun bedensel ve ruhsal sağlık algısıdır. (Eser 2006).

Güncel farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi yaklaşımları, yaşam süresini uzatmalı, semptomları gidermeli, fonksiyonel kapasiteyi arttırmalı ve bunlara ek olarak hastaların yaşam kalitesini de arttırmalıdır. Bu nedenle, alternatif tedavi seçeneklerinin hastalıklar üzerindeki olumlu etkilerini değerlendirirken geleneksel ölçütler yanında algılanan yaşam kalitesinin de önemli sağlık çıktılarından biri olması gerekir (Şekuri 2006).

Kalp yetersizliği, karmaşık bir hastalık tablosudur. Kalp yetersizliğinde herhangi yapısal veya fonksiyonel bir kardiyak düzensizlik sonucu ventriküllerin dolumu

ve/veya ejeksiyonu bozulmaktadır. Kalp yetersizliğinin en önemli belirtileri arasında dispne, yorgunluk ve sıvı tutulumu vardır. Dispne ve yorgunluk ile beraber hastaların egzersiz kapasitesinde azalma görülmektedir. Sıvı tutulumu, periferik ve pulmoner ödem olarak hastalarda görülmektedir. Bu semptomlar ile birlikte hastaların yaşam kalitelerinde ve fonksiyonel kapasitelerinde düşme gözlenir (Hunt et al 2001).

Kalp yetersizliğinde fiziksel fonksiyon kaybı da mevcuttur. KY hastalarında fiziksel fonksiyon kaybı yavaş seyretmektedir ve akut medikal sorunlara, tekrarlayan hastane başvurularına neden olmaktadır. Ayrıca bu kayıp fizikososyal, sosyo-ekonomik ve duygusal sorunlara da yol açmaktadır. Bu süreç hastanın yaşam kalitesini etkilemektedir (Bosworth et al 2004).

Yirmibeş KY hastası ile yürütülen bir çalışmada, hastalığa özel hazırlanmış yaşam kalitesi anketleri ile tespit edilmiş yüksek yaşam kalitelerinin hastaların klinik ve ruhsal durumları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Laederach-Hofmann, Roher-Gübeli, Messerli and Meyer 2007).

Yapılan çalışmalarla, rosuvastatinin ölümcül olmayan Mİ, inme ve pulmoner emboli riskini azalttığı gösterilmiştir. Statinlerin, vasküler dokuda endotel fonksiyonunu düzeltmek ve akut olay gelişme riskini azaltmak, sistolik KY hastası yaşlı popülasyonda kardiyovasküler nedenli hastane yatışlarını azaltmak gibi etkilerinin yanında yaşam kalitesini arttırdığı da gösterilmiştir. (Serebruany 2008).

Çalışmamızda da kullanılan kısa form-36 (short form-36, SF-36), yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla Rand Corporation tarafından geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur. Türkçe geçerlilik güvenilirliği Koçyiğit ve ark. tarafından kanıtlanmıştır. Jenerik ölçüt özelliğine sahip bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Sekiz boyutun ölçümünü sağlayan 36 maddeden oluşmaktadır: Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, ağrı, genel sağlık, sosyal fonksiyon, emosyonel rol, enerji ve mental sağlık Alt ölçekler sağlığı 0-100 arasında değerlendirir; 0 kötü sağlık durumu, 100 iyi sağlık durumunu gösterir (Karapolat, Durmaz, Nalbantgil ve Durmaz 2006).

#### 4.2.3. Statinlerin altı-dakika yürüme mesafesi üzerine etkileri

Kalp yetersizliği hastalarında inflamatuvar belirteçler yüksektir (Targonski, Salczynska, Sadowski and Cichowski 2008). İnflamasyon, periferel kasların yıkımına sebep olabilir. Bundan dolayı; statin tedavisinin antiinflamatuvar etkinliğinden yararlanarak egzersiz toleransını arttırmak üzerinde çalışılan savlardandır (Lee, Lin and Chang 2008). Yapılan çalışmalarda, maksimum yürüme mesafesinde en yüksek artış lipid düşürücü ajanlarla elde edilmiştir (Momsen et al 2009).

Kalp yetersizliği olan hastalarda, efor kısıtlılığı hastalığın şiddetini gösteren en önemli bulgulardan biridir; fakat semptom ile fonksiyonel kapasite arasında kuvvetli korelasyon bulunmamaktadır (Terzi 2004). Genel olarak fonksiyonel kapasiteyi saptamak için NYHA fonksiyonel sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflama hekimin hastayı sorgulamasıyla elde ettiği, her iki taraf için de subjektif olan bir ölçüttür (Çiftçi 2006). Bu nedenle fonksiyonel kapasitenin belirlenmesinde daha objektif ölçümlerin kullanılması gerekmektedir Bu açıdan kardiyopulmoner egzersiz testi, fonksiyonel kapasitenin belirlenmesinde objektif ölçümlere dayanan standart metod olarak kabul edilmiştir (Terzi 2004). Değişik protokollerle uygulanan bu test yöntemleriyle elde edilen pik oksijen alımı (pikVO<sub>2</sub>) değeri ve diğer gaz ölçüm değerlerinden elde edilen parametreler, KY tedavi ve takibinde öngörücü olarak kullanılmaktadır (Kaşıkçıoğlu 2007).

Kardiyopulmoner egzersiz testleri sağlıklı bireylerde ve hastalarda yaygın uygulama alanlarına sahiptir. Bu testler, fiziksel kondüsyonun değerlendirilmesinde, hastalıkların tanısında, kardiyopulmoner rehabilitasyon amacıyla egzersiz reçete edilmesinde, çeşitli kalp ve akciğer hastalıklarında prognozu ve tedavinin takibinde klinik uygulamada giderek daha fazla kullanım alanı bulmaktadır (Kaşıkçıoğlu 2004).

Egzersiz testlerinin başında maksimal oksijen tüketimi (pik VO<sub>2</sub>) gibi objektif ölçütler gelmektedir. Fakat pik VO<sub>2</sub>, özellikle KY'li hastalarda test sırasında tolere edilmesi güç bir efor sarfını gerektiren, tolere edilemediği zaman da amacına ulaşamayan bir parametredir. Ülkemiz toplumundaki sedanter yaşantı alışkanlığı ve ileri yaş göz önüne alındığında hedef kalp hızına ulaşamayanlarda pik VO<sub>2</sub> gerçekten

ölçülemeyecektir. Ayrıca yine ülkemiz koşullarını göz önüne alırsak yazarların vurguladığı gibi özel ölçüm aleti ve eğitimli personel gerektirmesi diğer sakıncalıdır. Pik VO<sub>2</sub> ölçümünün zor olması nedeniyle basit, uygulanabilir, submaksimal yürüyüş testleri geliştirilmiştir. Başlıcaları 2 dakika yürüme testi, 6 dakika yürüme testi ve 10 metre mekik yürüme testidir (Çiftçi 2006). 2 dakika yürüme testi ise, 6 dakika yürüme testinden daha kısa, pratik ve basit bir test olup, bu iki testin birbiri ile korele olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Kaşıkçıoğlu 2007).

Egzersiz testi, egzersiz kapasitesinin ve dispne ve halsizlik gibi egzersize bağlı semptomların objektif değerlendirmesinde yararlıdır. Altı dakikalık yürüyüş testi, maksimum düzeyin altında işlevsel kapasitenin ve girişime yanıtın değerlendirmesinde sık kullanılan basit, tekrarlanabilir, kolayca erişilebilir bir araçtır (Dickstein et al 2008).

Altı dakika yürüme testi, uygulama kolaylığı, iyi tolere edilebilirliği nedeniyle ve günlük aktiviteleri diğer yürüme testleri ile kıyasandığında daha iyi gösterdiği için tercih edilir. Altı dakika yürüme testi endikasyonları Tablo 4.2.1.'de gösterilmektedir. Bunlardan en önemlisi; kalp ve akciğer hastalarında tedaviden önce ve sonraki verilerin değerlendirilmesidir. Altı dakika yürüme testi ayrıca fonksiyonel durumu ölçmek ve epidemiyolojik veriler için uygulanabilir. Altı dakika yürüme mesafesi kalp ve akciğer hastalıkları kaynaklı morbidite ve mortalitenin önemli göstergelerindedir (Enright 2003).

### **4.3. Kalp Yetersizliği Hastalığında Eczacının Rolü**

Kronik hastalıklar, genellikle daha karmaşık bir tedavi rejimi gerektirir. Dolayısıyla hastanın tedaviye uyum oranı düşük olur, ilaç kaynaklı yan etkiler görülebilir, hastaneye yatış oranları artabilir, sağlık masrafları çoğalabilir, morbidite ve mortalite oranları artabilir. İlaç kaynaklı olaylar, kısmen de olsa, eczacının profesyonel yaklaşımını gerektirir ve eczacının sağlık hizmetlerinde ve özellikle farmasotik bakımda önemli bir rolü olduğunu gösterir (Soydeğer 2008).

**Tablo 4.2.1.** Altı-dakika yürüme testi endikasyonları

<b>Tedavi önce-sonra kıyaslamaları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Akciğer transplantasyonu veya akciğer rezeksiyonu</li><li>• Akciğer hacim azaltıcı cerrahi</li><li>• Pulmoner rekabilitasyon</li><li>• Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tedavisi</li><li>• Pulmoner hipertansiyon</li><li>• Kalp yetersizliği</li></ul>
<b>Fonksiyonel durum ölçümleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik obstrüktif akciğer hastalığı</li><li>• Kistik fibrozis</li><li>• Kalp yetersizliği</li><li>• Periferik vasküler hastalıklar</li><li>• Yaşlı hastalar</li></ul>
<b>Hastaneye başvuru ve mortalite öngörmeleri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kalp yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon kaynaklı</li></ul>

Eczacılar, sağlık ekibinin önemli bir üyesidir. HT, DM, HL ve antikoagülan tedavisi gibi birçok hastalığın tedavisinde, klinik eczacıların tedavideki rolleri çalışmalarda kanıtlanmıştır. Eczacının KY tedavisindeki rolü çok faktörlüdür. Sadece KY göz önüne alındığında dahi bu hastalar en az 4 ilaç kullanmaktadırlar. Birçok KY hastasının beraberinde iskemik kalp hastası olduğu ve başka komorbiditeleri olduğu düşünülünce bu sayı 10 ve fazlasına çıkabilmektedir. Reçete edilen ilaç miktarı arttıkça, ilaç etkileşimi, toksik etki ve diğer yan etkilerin riski artmaktadır. Almış oldukları pratik ağırlıklı eğitim, klinik eczacıların tedavi rejimlerini, etkileşim ve uygun doz seçimi açısından inceleyebilmelerine olanak sağlar. Hastanın yaşına, böbrek fonksiyonuna, hepatik fonksiyonuna, kullandığı diğer ilaçlara ve ilacın farmakokinetiğine bakarak tedaviye karar verilir (Gattis, Hasselblad, Whellan and O'Connor 1999).

Kalp yetersizliği tedavisine yaklaşım bütünsel olarak geliştirilmelidir. Hem farmakolojik hem de non-farmakolojik müdahaleler, yaşam kalitesini ve KY semptom kontrolünü iyileştirebilmektedir. Tedavi iyileştirilmesinde birincil amaç farmakolojik tedavinin optimize edilmesi ve hastanın ilaç tedavisine ve yaşam şekli tavsiyelerine uyumunun arttırılmasıdır. Farmakolojik perspektiften bakıldığında ADEİ'ler, diüretikler,  $\beta$ -blokörler ve vazodilatör ilaçlar sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini arttırmaktadır. Çalışmalar, hastaların ilaçlarını kabul etmede karmaşa yaşadıklarını ve KY'yi anlayamadığını göstermektedir. KY hastalarında fiziksel ve mental enerji eksikliği olabilmektedir. Bu durum hastaların tedaviye olan inancını düşürebilir. Eczacılar tedavinin optimize olduğundan emin olmalı ve hastalara kişisel bakımı öğretmelidir (Sadik, Yousif and McElnay 2005).

Kalp yetersizliği tedavisi ile yapılmış çalışmaları ilaç tedavisine odaklanmaktadır. Çok disiplinli çalışmalardan çıkan sonuçlara göre ilaç bilgilendirme ve hasta eğitimi ile tedaviye müdahaleler hastane başvurularını ve mortaliteyi düşürmektedir (Weinberger et al 2002). Çok disiplinli müdahaleler ile yaşam kalitesinde belirgin bir artış ve tüm medikal tedavi giderlerinde azalma görüldüğü AHCRP (The Agency for Health Care Policy and Research) kılavuzunda belirtilmektedir (Rich et al 1995).

Ayrıca, klinik eczacılar, kanıta dayalı tedavi bilgileri ile doktorlara uygun ve maliyet etkin ilaç önerebilir ve tedaviyi optimize etmede onlara yardımcı olabilir (Gattis et al 1999).

Eczacılar hasta ve ilaç tedavisi izleminde rol alabilirler. KY hastalarının yakın izlemi, tedaviye cevabın değerlendirilebilmesi, tedaviye yeni eklenen ilaçların etkileşim ve kontrendikasyon açasından incelenebilmesi için son derece önemlidir (Gattis et al 1999).

İlaç tedavisine zayıf uyunç yaygın bir problemdir, kronik bir hastalık için reçete edilmiş ilaç kullanan hastaların yaklaşık %50'si bir yıl sonra ilaçlarını almayı bırakmaktadır (Eraker, Kirscht and Becker 1984, Fradette, Bungard, Simpson and Tsuyuki 2004). KY hasta popülasyonunda yapılmış ilaç uyuncu çalışmalarının sayısı azdır. Hastaneye yatış için en yaygın neden olarak farmakolojik ve non-farmakolojik

tedaviye uyunçsuzluk gösterilmektedir. Yapılan son çalışmalar, KY alevlenmelerinin en önemli nedenini artmış tuz alımı olarak göstermektedir (Fradette et al 2004).

Eczacılar, KY hastalarının yaşam kalitelerinde iyileşme sağlayabilmektedir. Etkili bir ilaç tedavisinin uygulanmasını sağlayarak ve yaşam tarzı değişimlerine, farmakolojik müdahalelere uyuncu arttırarak tedaviye yardım edebilmektedir (Fradette et al 2004).

Kalp yetersizliği hastaları genellikle, KAH ve/veya HT gibi komorbiteleri olan yaşlı hastalardır. Böbrek işlev bozukluğu, polifarmasi, ve reçete edilmiş ilaç tedavisine uyunçsuzluk diğer komplikasyonlar arasındadır. Böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda böbrekten değişmeden atılan ilaç kullanımına dikkat edilmelidir. KY hastaları sıvı ve elektrolit dengesizliği, yan etki ve ilaç etkileşimleri açısından risklidir (Hudson et al 2007).

Eczacıların hasta eğitmeni olarak önemli rolleri vardır. Hasta eğitimi KY tedavisinin önemli bir bileşenidir ve ilaç uyuncunu destekler (Gattis et al 1999). Eczacılar tarafından verilen hasta eğitimi ve danışmanlığı ile hastaların diyetle sodyum ve tuz kısıtlamasına, ilaç tedavisine veya her ikisine birden uynçları arttırılabilir ve böylece KY alevlenmeleri önlenir. Ayrıca eczacı, uygun olmayan KT tedavisini, kontrol edilemeyen HT'yi ve negatif inotropik, kardiyotoksik veya soydum tutucu ilaçların kullanımlarını tespit edebilmelidir. KY'yi kötüleştirecek spesifik ilaç örnekleri Tablo 4.3.1.'de gösterilmektedir. Güncel kılavuzlar bu ilaçların NYHA sınıf III ve IV KY hastalarında kullanılmamalarını önermektedir. Uyunç bozukluğuna, uygun ya da yeterli olmayan tedavi almalarına, kontrol edilemeyen HT'ye bağlı gelişen alevlenmeler, eczacı müdahalesi ile önlenir (Parker et al 2005).

**Tablo 4.3.1.** Kalp yetersizliğine neden olabilecek veya şiddetlendirebilecek ilaçlar

<b>Negatif İnotropik Etki</b> Antiarritmikler B-blokörler (propranolol, metoprolol, atenolol ve diğerleri) Kalsiyum kanal blokörleri (verapamil ve diğerleri) İtrakonazol Terbinafin
<b>Kardiyotoksik İlaçlar</b> Doksarubisin Daunomisin Siklofosfamid
<b>Sodyum ve Su Tutulumu Yapan İlaçlar</b> NSAİ ilaçlar COX-2 inhibitörleri Roziglitazon ve pioglitazon Androjen Östrojen Salisilatlar (yüksek doz) Sodyum içeren ilaçlar (karbenisilin disodyum, tikarsilin disodyum ve diğer)

## **5. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **5.1. Denekler**

Çalışmanın hasta popülasyonu, çalışmayla ilgili bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul ederek “onay formu” nu imzalayan Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde KY tanısıyla takip edilen 40 KY hastasıdır.

MAR-YÇ-2008-0207 protokol numaralı çalışmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından 10.10.2008 tarih ve B.30.2. MAR.0.01.02/AEK/701 sayılı karar ile onaylanmış (Ek 1) ve 01.12.2008-01.04.2009 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

### **5.2. Araçlar**

Hasta Profil Kaydı (Ek 2)  
hs-CRP Ölçüm Kiti (Roche)  
Albümin Ölçüm Kiti (Roche)  
Cobas Integra 400 Plus Cihazı (Roche)  
Santrifüj Aleti  
SF-36 Yaşam Kalitesi Anketi (Ek 3)  
Farmasötik Bakım Anketi (Ek 4)  
Morisky Tedaviye Uyunç Ölçeği (Ek 5)

### **5.3. Yöntem**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine müracaat eden, bir kurum veya doktor tarafından KY tanısı konmuş, statin kullanmaya başlaması uygun görülen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 40 hastadan ad, adres, telefon numarası, yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, boy, kilo, sigara kullanımı, KY etiyolojisi, semptomları, ACC/AHA’ya göre KY evreleri,

NYHA'ya göre işlevsel sınıfı, ejeksiyon fraksiyonu, eşlik eden hastalıkları, KY için kullandığı ilaçlar gibi veriler hasta profil kaydı (Ek 2) yardımıyla toplandı.

Ondokuz hastadan serum hs-CRP ve albümin düzeyleri ölçümü için sabah açlık kan örnekleri alındı. Kan, pıhtı oluşturuvcu ve jelli (kırmızı-sarı kapaklı) tüplere alındı. Tüp, kan alındıktan sonra 30 dakika içinde santifürüj edildi. Serumun bir kısmı analize kadar -80°C'de saklandı (Mozaffarian et al 2005).

Hastalara yaşam kalitelerini ölçmek üzere SF-36 (Ek 3) anketi uygulandı.

Hastaların egzersiz kapasitelerinin ölçümü için doktor kontrolünde 6-dakika yürüme testi uygulandı.

Kalp yetersizliği hastalarının bazı farmasötik bakım ihtiyaçlarının değerlendirilmesi için anket (Ek 4) uygulandı.

Hastaların ilaç tedavisine uyunçlarının ölçümü için 4 soruluk Morisky Tedaviye Uyunç Ölçeği (Ek 5) uygulandı.

Hastalar ilk görüşmeden 8 hafta sonrasına randevu verildi. 19 çalışma hastadan serum hs-CRP ve albümin düzeyleri ölçümü için sabah açlık kan örnekleri alındı. Kan, pıhtı oluşturuvcu ve jelli (kırmızı-sarı kapaklı) tüplere alınarak yukarıda bahsedilen işleme tabi tutuldu (Mozaffarian et al 2005). Hastalara yaşam kalitelerini ölçmek üzere SF-36 (Ek 3) anketi uygulandı. Anket formları, çalışmaya katılan hastalar ile karşılıklı görüşme sonunda bireyin kendi ifadelerinden yararlanılarak dolduruldu.

### **5.3.1. Kan örneklerinin toplanması ve serum hs-CRP ve albümin düzeyi analizi**

Ondokuz hastadan ilacı en az 2 ay süresince kullanmamış olmaları koşuluyla sabah açlık venöz kan örnekleri pıhtı oluşturuvcu ve jelli tüplere alındı. Tüp, kan alındıktan sonra 30 dakika içinde yaklaşık 4000 devirde 10 dakika çevrildi, üst faz (serum) pipetle alınarak eppendorflara aktarıldı. Eppendorflar analize kadar -80°C'de saklandı. İkinci randevuya gelen ve 2 aydır statin tedavisi alan hastalardan sabah açlık venöz kan örnekleri pıhtı oluşturuvcu ve jelli tüplere alındı. Tüp yukarıda bahsedilen işlemlere tabii tutuldu. Analiz öncesinde örnekler dondurucudan çıkarıldı,

tüplere aktarıldı. Bu tüp kullanılan cihaz ile aynı adı taşıyan kit ile analiz edildi. Albümin düzeyleri, albümin boya bağlama yöntemiyle (modifiye edilmiş bromkresol yeşil boya bağlama yöntemi) Roche firmasına ait Cobas İntegra 400 Plus cihazında çalışıldı. hs-CRP düzeyleri ise partikül yüzeyi geliştirilmiş türbidimetrik yöntemle yine Cobas Integra 400 Plus cihazında ölçüldü. Albümin için referans değeri 3.50-5.00 g/dL; hs-CRP için ise 0.00-3.00 mg/L olarak değerlendirildi.

### **5.3.2. SF-36 ölçümü**

SF-36 sekiz boyutun ölçümünü sağlayan 36 maddeden oluşmaktadır. Bu boyutlar iki ana grup; fiziksel ve mental komponentleri içermektedir. Bu sekiz alt skala için en düşük ham puan ve olası ham puan belirlenmiştir.

Ölçeğin puanının hesaplanması:

$$\frac{\text{Elde edilen ham puan} - \text{en düşük ham puan} \times 100}{\text{Olası ham puan}}$$

Alt ölçeklerin puanları 0 ile 100 arasında değişmektedir ve yüksek puan iyi sağlık durumunu göstermektedir. Ölçeğin toplam puanının hesaplanması söz konusu değildir. Alt ölçeklerde puanların ne anlama geldikleri Tablo 5.3.1’de verilmiştir. Ölçeğin değişiminin ölçmede duyarlı olduğu da gösterilmiştir.

### **5.3.3. Altı-dakika yürüme mesafesi ile egzersiz kapasitesi ölçümü**

Hastaların egzersiz kapasiteleri, 6 dakika yürüme testi ile değerlendirildi. Test, doktor kontrolünde gerçekleştirildi. Hasta, testin gerçekleştirileceği alana bulunduğu yerden uzaksa tekerlekli sandalye ile götürüldü. Düz bir koridorda 25 metre uzunluğunda bir mesafe işaretlendi. Bu mesafenin her iki ucuna birer sandalye konuldu. Hastanın bu mesafeyi gitmesi ve geri dönmesi istendi. Eğer hasta yürümesine yardımcı bir araç kullanıyorsa test sırasında da kullanmasına izin verildi. Her 2 dakika geçişinde hasta süre konusunda bilgilendirildi. 30 saniyede bir standart bir şekilde hasta cesaretlendirdi. Hasta 6 dakikalık süre zarfı içinde yavaşlayabildi, durabildi veya oturabildi (O’Keeffe, Lye, Donnellan and Carmichael 1998 ).

**Tablo 5.3.1.** SF-36'nın alt ölçeklerinin puanlamasının anlamı

<b>Alt Ölçekler</b>	<b>Düşük Puan</b>	<b>Yüksek Puan</b>
<b>Fiziksel Fonksiyon</b>	Yıkanma ve giyinme dahil tüm fiziksel etkinlikleri yerine getirmede kısıtlılık	En zor olanlar dahil tüm fiziksel etkinlikleri herhangi bir kısıtlılık olmaksızın yerine getirebilme
<b>Rol kısıtlılıkları-Fiziksel</b>	Fiziksel sağlığın bozulmasının sonucu olarak işte ya da diğer günlük etkinliklerde sorunlar	Fiziksel sağlık olarak işte ya da diğer günlük etkinliklerde sorun olmaması
<b>Sosyal Fonksiyon</b>	Fiziksel ve emosyonel sorunlara bağlı olağan toplumsal etkinliklerde aşırı ve sık kesinti olması	Fiziksel ya da emosyonel sorunlara bağlı kesinti olmaksızın olağan toplumsal etkinlikleri yürütme
<b>Ağrı</b>	Aşırı şiddetli ve kısıtlayıcı ağrı	Ağrı olmaması ya da ağrıya bağlı kısıtlılık olmaması
<b>Mental Sağlık</b>	Sürekli sinirlilik ya da depresyon duyguları	Sürekli sakin, mutlu ve rahat hissetme
<b>Rol kısıtlılıkları-Emosyonel</b>	Emosyonel sorunların sonucu işte ya da diğer günlük etkinliklerde sorunlar	Emosyonel sorunlara bağlı işte ya da diğer günlük etkinliklerde sorun olmaması
<b>Enerji</b>	Sürekli yorgun ve bitkin hissetme	Sürekli canlı ve enerjik hissetme
<b>Sağlığın Genel Algılanması</b>	Sağlığının kötü olduğuna ve giderek kötüleşeceğine inanma	Sağlığının mükemmel olduğuna inanma

Soydeğer 2008

#### **5.3.4. Tedaviye uyum ölçümü**

Çalışmaya katılan hastaların tedavi uyunçları Morisky ve arkadaşları tarafından geliştirilen 4 evet/hayır sorulu ölçek ile değerlendirildi (Morisky, Green and Levine 1986). Değerlendirme hasta ile ilk karşılaşmada yapıldı ve herhangi bir eğitim uygulanamadı. Ölçekteki skorlar 0 dan 4 e kadar sıralanmış olup yüksek skorlar kötü uyuncun göstergesi olarak kabul edilmektedir (Vik et al 2005).

#### **5.3.5. Farmasötik bakım ihtiyaçlarının belirlenmesi**

Çalışmaya katılan hastaların bazı farmasötik bakım ihtiyaçları anket (Ek 3) yardımı ile belirlendi.

#### **5.4. Çalışmaya Alınma Kriterleri**

- Yazılı onay formu veren hastalar
- Bir kurum veya doktor tarafından KY tanısı konmuş ve statin tedavisine yeni başlayacak hastalar
- $\geq 18$  yaşında olan hastalar
- Okur-yazar olan hastalar

#### **5.5. Çalışmaya Alınmama Kriterleri**

- Aktif enfeksiyonu, malignitesi veya inflamatuvar hastalığı olan hastalar
- Kognitif fonksiyonları yetersiz olan hastalar
- Psikiyatrik hastalığı olan hastalar
- İleri derecede görme bozukluğu olan hastalar
- Önceki iki ay boyunca statin tedavisi alan hastalar
- Karaciğer hastalığı olan hastalar
- Yüksek kreatin fosfokinaz ölçümü olan hastalar
- Statinlere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar

## 5.6. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- Kullanılan ilaçlarla ilgili yan etki görülmesi
- Hastanın çalışmadan çıkma talebinin olması
- Çalışma sırasında, hastada çalışmanın sonuçlarını etkileyecek ek sorunların çıkması

## 5.7. İstatistiksel Analizler

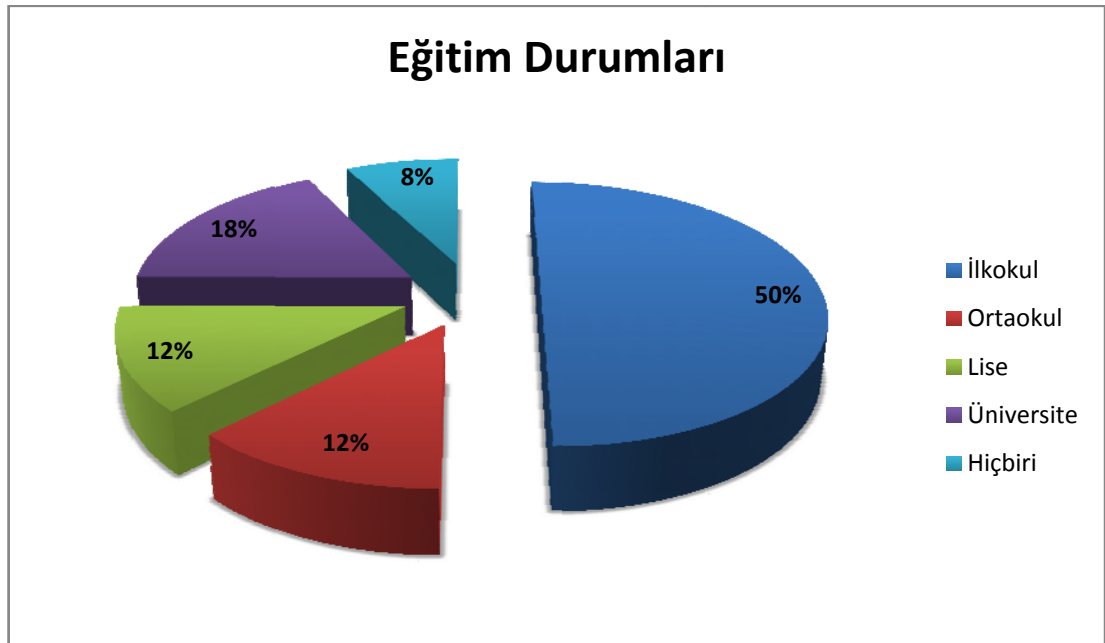
İstatistiksel analizler için “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 11.0 for Windows, Amerika” yazılımı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak tanımlandı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma şeklinde belirtildi. Sayısal değişkenlerin bağımlı gruplar arasında karşılaştırılmasında “Bağımlı Gruplarda T Testi” (farkın dağılımı normal olan parametreler için) ve “Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi” (farkın dağılım normal olmayan parametreler için) kullanıldı. Elde edilen bağımlı verilerin dağılımının normal olup olmadığı “Shapiro-Wilk testi” (örneklem sayısı <30) ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  kabul edildi.

## 6. BULGULAR

### 6.1. Çalışmada Yer Alan Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmada yer alan 40 KY hastasının yaş ortalaması  $57.45 \pm 10.65$  (39-85) yıl olup; kadın/erkek oranı 20/20 (%50-%50)'dir. Kadın hasta grubunun yaş ortalaması  $60.40 \pm 9.49$  (44-77) yıl ve erkek hasta grubunun yaş ortalaması  $54.50 \pm 11.15$  (39-85) yıl idi.

Tüm olguların %50'sinin ilkokul, %12.50'sinin ortaokul, %12.50'sinin lise, %17.5'inin üniversite mezunu olduğu ve %7.5'inin okur-yazar olmadığı saptandı. Olguların eğitim durumları ile ilgili bilgiler Şekil 6.1.1.'de verilmektedir.



Şekil 6.1.1. Çalışmada yer alan hastaların eğitim durumları

Hastaların %47.5 (n=19)'inde sigara içme öyküsü saptandı. Bu hastaların %35'ini sigarayı bırakmış ve %5'ini ise halen kullanmakta olan hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların sigara alışkanlıkları bakımından dağılımı Tablo 6.1.1.'de gösterilmektedir.

**Tablo 6.1.1.** Çalışmada yer alan hastaların sigara alışkanlıkları

Sigara Kullanımı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hiç içmemiş	21	52.5
Bırakmış	14	35
Halen kullanıyor	5	12.5

Hasta dosyaları ve sağlık raporlarından alınan verilere göre tümünde en az bir komorbid hastalık bulunmakla birlikte en çok görülen iki komorbid hastalığın hiperlipidemi (%75) ve hipertansiyon (%72.5) olduğu saptandı. Çalışmaya katılan 1 hastada serebrovasküler olay, başka bir hastada miyokard infarktüsü hikâyesi olduğu görüldü. Hastaların KY dışındaki diğer hastalık dağılımı Tablo 6.1.2.'de gösterilmektedir.

**Tablo 6.1.2.** Çalışmada yer alan hastaların komorbid hastalıkları

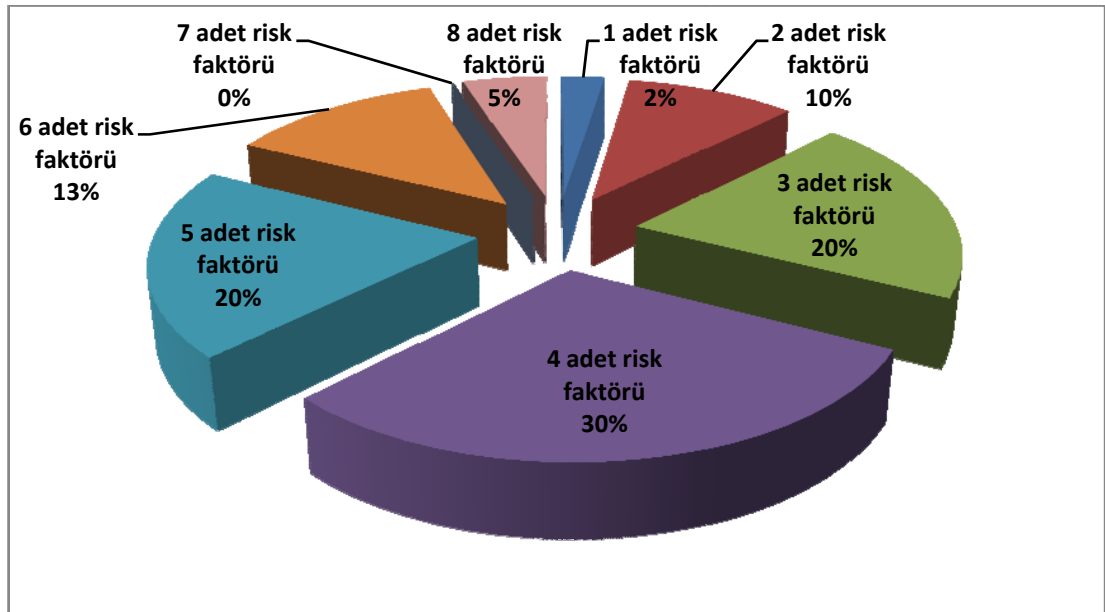
Komorbid Hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hiperlipidemi	30	75
Hipertansiyon	29	72.5
Diabetes Mellitus	11	27.5
Koroner Arter Hastalığı	10	25
Astım	5	12.5
Atrial Fibrilasyon	4	10
Osteoporoz	4	10
Peptik Ülser	2	5
Reflü	2	5
Guatr	1	2.5
Hipotiroidi	1	2.5
Kalp Kapak Hastalığı	1	2.5
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	1	2.5
Migren	1	2.5
Pulmoner Hipertansiyon	1	2.5

Hasta dosyalarına ve hastalardan alınan bilgilere dayanılarak hastaların KY risk faktörleri dağılımı Tablo 6.1.3.'de gösterilmektedir (Adams et al 2006).

**Tablo 6.1.3.** Hastaların KY risk faktörleri dağılımı

Risk Faktörleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hiperlipidemi	30	75.0
Obezite	30	75.0
Hipertansiyon	29	72.5
Metabolik sendrom	24	60.0
Ailesel yatkınlık	19	47.5
Sigara	19	47.5
Diabetes mellitus	11	27.5
Fiziki hareketsizlik	7	17.5

Üç risk faktörünü ve 4 risk faktörünü bir arada bulunduran hastaların toplamı tüm grubun %50'sini oluşturmaktadır. Sadece 1 adet risk faktörü olan 1 hasta varken; 8 risk faktörünü de birden bulunduran 2 hasta bulunmaktadır. Hastaların KY risk faktörlerinin sayısal olarak dağılımı Şekil 6.1.2.'de gösterilmektedir.

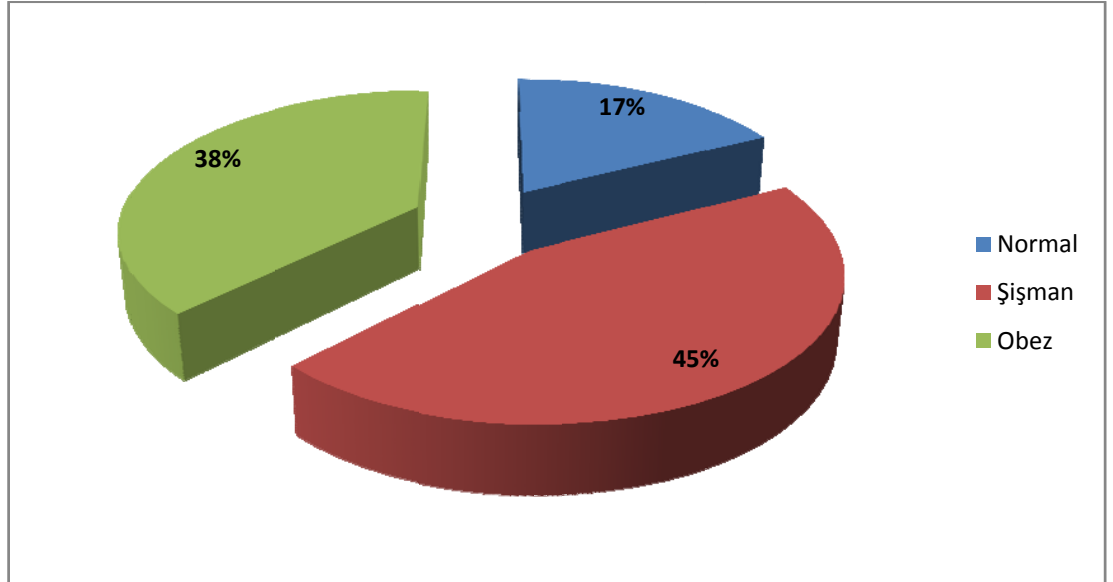


**Şekil 6.1.2.** Hastaların KY risk faktörlerinin sayısal dağılımı

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü'nde (NHLBI) (<http://nhlbisupport.com>; 2007) yer alan vücut kitle indeksi skalası Tablo 6.1.4.'de gösterilmektedir. Bu skalaya göre hastaların vücut kitle indeksleri dağılımı Şekil 6.1.3.'te yer almaktadır. Hastaların hiçbirinin vücut kitle indeksine göre zayıf olmadığı ve sadece %17'sinin normal sınırlarda olduğu saptandı.

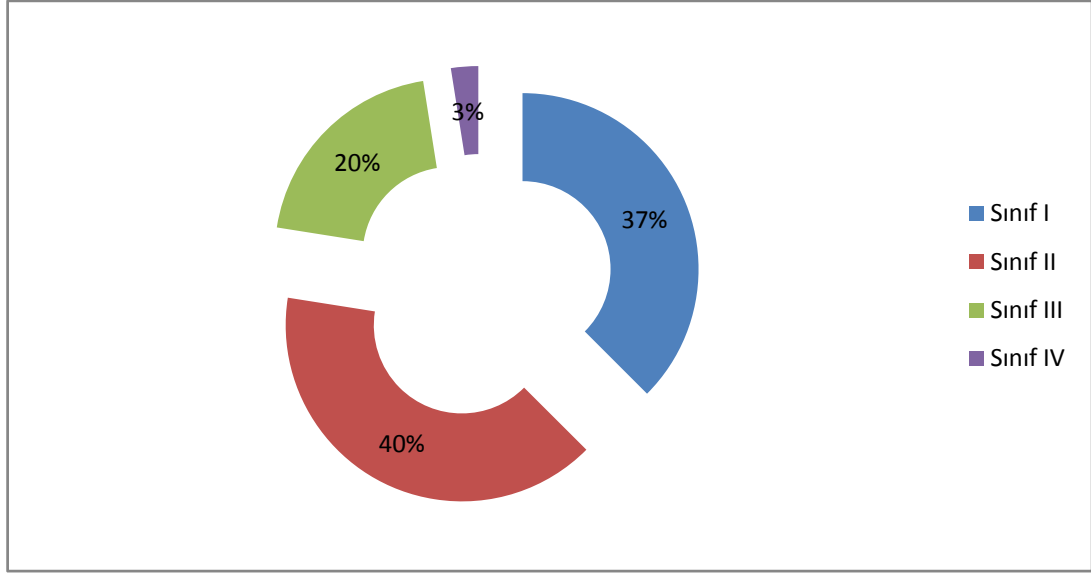
**Tablo 6.1.4.** Vücut Kitle İndeksi Skalası

Vücut Kitle İndeksi = $\text{Boy}^2 \text{ (m}^2\text{)} / \text{Kilo (Kg)}$			
ZAYIF = < 18.5	NORMAL = 18.5-24.9	ŞİŞMAN = 25-29.9	OBEZ = $\geq 30$



**Şekil 6.1.3.** Hastaların vücut kitle indeksi dağılımı

Çalışmaya katılan hastaların dosyalarından alınan bilgilere dayanarak NYHA'ya göre kalp yetersizliği işlevsel sınıfları Şekil 6.1.4.'de gösterilmektedir.



**Şekil 6.1.4.** Çalışmada yer alan hastaların NYHA'ya göre kalp yetersizliği işlevsel sınıfları

Çalışmaya katılan hastaların dosyalarından alınan bilgilere dayanarak ACC/AHA'ya göre kalp yetersizliği evreleri Tablo 6.1.5.' de gösterilmektedir.

**Tablo 6.1.5.** Çalışmada yer alan hastaların ACC/AHA'ya göre kalp yetersizliği evreleri

Evre	Sayı (n)	Yüzde (%)
Evre A	16	40
Evre B	3	7.5
Evre C	9	22.5
Evre D	12	30

Hastaların %40 (n=16)'ında KY etiolojisinin hipertansiyon, %37.5 (n=15)'inde iskemik olduğu saptandı. Hastaların KY etiolojileri Tablo 6.1.6.'de gösterilmektedir (Alonso-Martinez et al 2002).

**Tablo 6.1.6.** Çalışmada yer alan hastaların KY etiyojileri

<b>Etiyoloji</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Hipertansiyon	17	42.5
İskemik	15	37.5
İdiyopatik	6	15
Romatizmal	1	2.5
Kalp Kapak Hastalığı	1	2.5

Çalışmaya katılan hastaların dosyalarından alınan bilgilere dayanarak ejeksiyon fraksiyonları ortalamasının  $53,68 \pm 12,74$  (%20-%65) olduğu saptandı. Hastaların %20 (n=8)'sinin EF'leri  $\leq 40$  idi.

Çalışmaya katılan hastaların ilk görüşmede ölçülen kan basıncı ve nabız değerleri Tablo 6.1.7.'de gösterilmektedir.

**Tablo 6.1.7.** Çalışmada yer alan hastaların kan basıncı ve nabız değerleri

	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>Ortalama</b>
<b>Sistolik Kan Basıncı</b>	111	190	$146,5 \pm 19,41$
<b>Diastolik Kan Basıncı</b>	60	110	$84,08 \pm 12,38$
<b>Nabız</b>	55	140	$83,05 \pm 15,29$

## **6.2. Çalışmada Yer Alan Hastaların Tedavi Profilleri**

Hasta dosyalarından ve en son yazılan reçetelerinden, tedavi profil kaydı yardımıyla toplanan bilgiler doğrultusunda çalışmaya katılan hastaların ilaç kullanım profilleri Tablo 6.2.1.'de detaylandırılmıştır.

**Tablo 6.2.1.** Hastaların kullandıkları ilaçlar ve kullanım yüzdeleri

<b>Etken madde</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Ezetimip 10 mg	1	2.5
Fenofibrat 250 mg	4	10
<b>Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri</b>		
Ramipril 2,5 mg	14	35
Lisinopril	6	15
Perindopril	2	5
<b>Anjiyotensin reseptör blokörleri</b>		
Valsartan 160 mg	4	10
Valsartan 80 mg	1	2.5
Olmesartan medoksomil 10 mg	1	2.5
Kandesartan sileksetil 16 mg	1	2.5
<b>B-blokörler</b>		
Metoprolol tartarat 50 mg	6	15
Metoprolol tartarat 25 mg	5	12.5
Karvedilol 6,25 mg	2	5
Metoprolol tartarat 100 mg	1	2.5
Bisoprolol hemifumarat 5 mg	1	2.5
Atenolol 50 mg	1	2.5
<b>Diüretikler</b>		
Hidroklorotiazid 12,5 mg	10	25
Furosemid 40 mg	8	20
Spironolakton 2,5 mg (aldosteron antagonisti)	3	7.5
<b>Kalsiyum kanal blokörü</b>		
Amlodipin	7	17.5
Nifedipin 30 mg	2	5
Lerkanidipin HCl 10 mg	1	2.5
Diltiazem 90 mg	1	2.5
<b>Diğer Kardiyak İlaçlar</b>		
Trimetazidin 20 mg	1	2.5
<b>Antitrombositer ilaçlar</b>		
Klopidogrel 75 mg	9	22.5

**Tablo 6.2.1.** Hastaların kullandıkları ilaçlar ve kullanım yüzdeleri (devam)

Etken madde	Sayı (n)	Yüzde (%)
Asetilsalisilik asit (ASA)		
ASA 100 mg	20	50
ASA 300 mg	6	15
ASA 150 mg	1	2.5
Antikoagülanlar		
Enoksaparin sodyum	8	20
Varfarin sodyum	2	5
Organik nitratlar		
Isosorbid – 5 – mononitrat	6	15
Nitrogliserin 50 mg	1	2.5
Insülin	4	10
Diğoksin	2	5
Proton Pompa İnhibitörleri		
Lansoprazol 30 mg	5	12.5
H2 reseptör antagonisti		
Famotidin 40 mg	7	17.5
Ranitidin 150 mg	2	5
Diğer		
Alprazolam 0,5 mg	2	5
Levotiroksin sodyum	2	5
Flutikazon propiyonat 100 mcg, salmeterol ksinofoat 50 mcg	2	5
Sitalopram 20 mg	1	2.5
Pirasetam 1200 mg	1	2.5
Metformin 1000 mg	1	2.5
Budesonid	1	2.5
İpratropium bromür 0,5 mg, salbutamol 2,5 mg	1	2.5
Alendronat 70 mg	1	2.5
Kalsiyum debesilat 500 mg	1	2.5

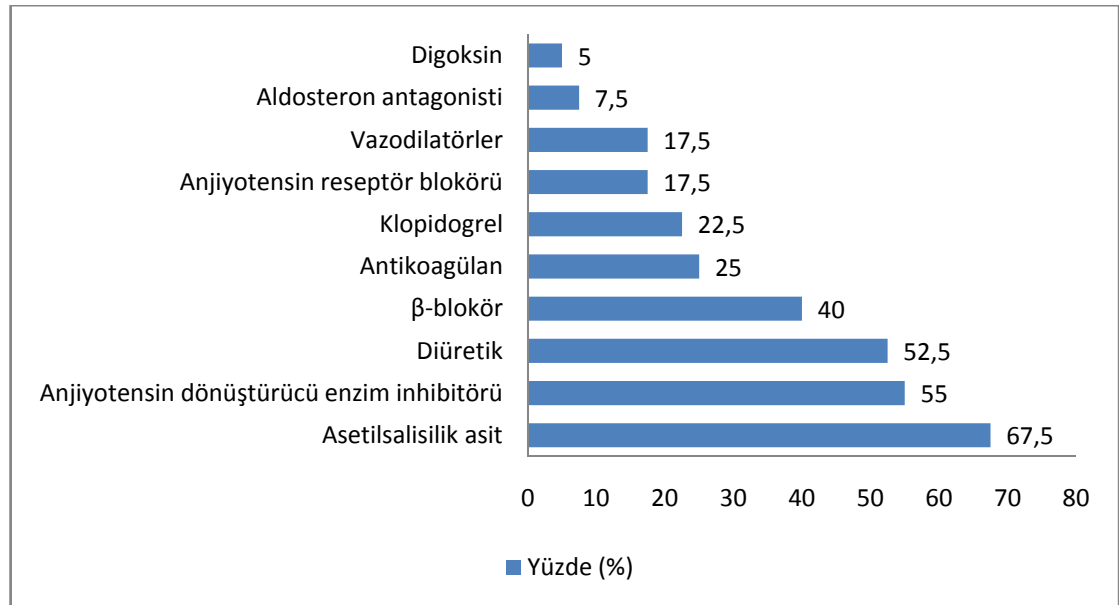
En son yazılan reçetelerinden, tedavi profil kaydı yardımıyla toplanan bilgiler doğrultusunda çalışmaya katılan hastalara başlanan statinlerin dozları ile birlikte

kullanım sayı ve yüzdeleri Tablo 6.2.2.'de verilmektedir. Doktorlar, hastaların %77.5'ine atorvastatin (10, 20 veya 40 mg) başlanmasını uygun görmüştür.

**Tablo 6.2.2.** Tedaviye eklenen statin grubu ilaçların hasta sayısına göre kullanım yüzdeleri

Etken madde (Statinler)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Atorvastatin 20 mg	17	42.5
Atorvastatin 40 mg	10	25
Atorvastatin 10 mg	4	10
Fluvastatin 80 mg	4	10
Simvastatin 10 mg	3	7.5
Rosuvastatin 20 mg	2	5

Hastaların tedavi profilleri, KY tedavisi göz önüne alınarak incelendiğinde; hastaların %55'inin ADEİ, %40'ı  $\beta$ -blokör, %27'sinin ASA, %25'inin antikoagülan ajan, %21'inin diüretik, %17.5'inin ARB, %17.5'inin vazodilatör, %9'unun klopidogrel, %7.5'inin aldosteron antagonisti (spironolakton) ve %5'inin digoksin kullandığı görüldü. İlaçların kullanım yüzdeleri Şekil 6.2.1.'de sunulmaktadır.



**Şekil 6.2.1.** KHK tedavisi için kullanılan ilaçların hasta sayısına göre kullanım yüzdeleri

### 6.3. Çalışmada Yer Alan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Albümin ve hs-CRP Değerlerinin Karşılaştırılması

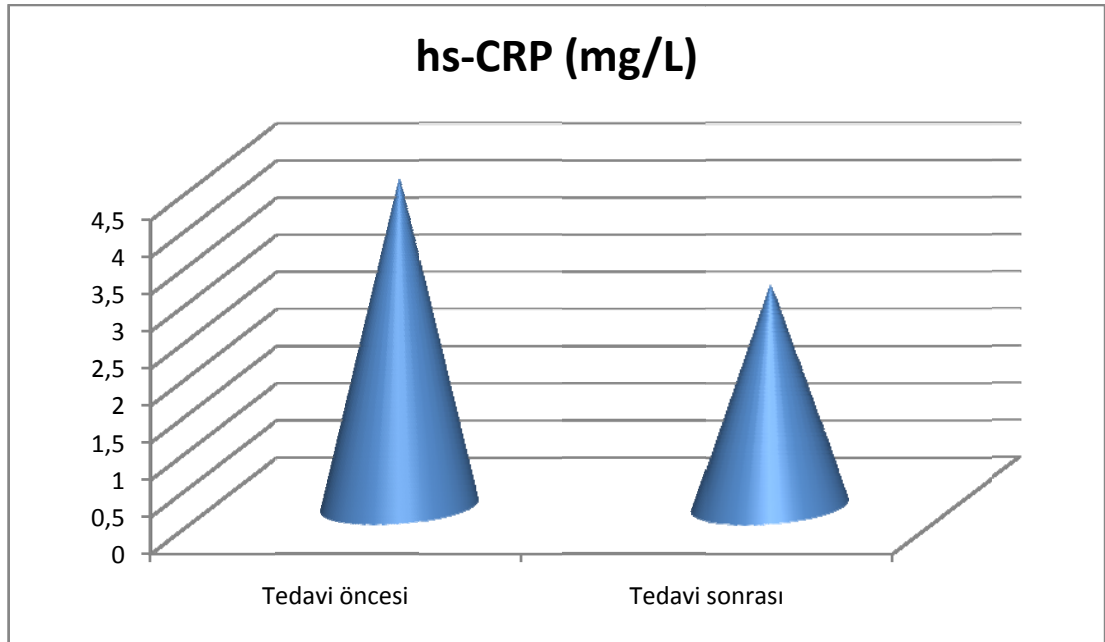
Çalışmaya katılan 19 hastanın tedavi öncesi ve sonrası sabah açlık kan örneklerinden elde edilen serum albümin ve hs-CRP değerleri Tablo 6.3.1.'de gösterilmektedir.

**Tablo 6.3.1.** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası albümin ve hs-CRP değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SH)

	Tedavi öncesi (n=19)	Tedavi sonrası (n=19)	p
Albümin (g/dL)	4.45±0.90	4.61±0.85	0.014*
hs-CRP(mg/L)	4.40±1.12	2.96±0.55	0.028*

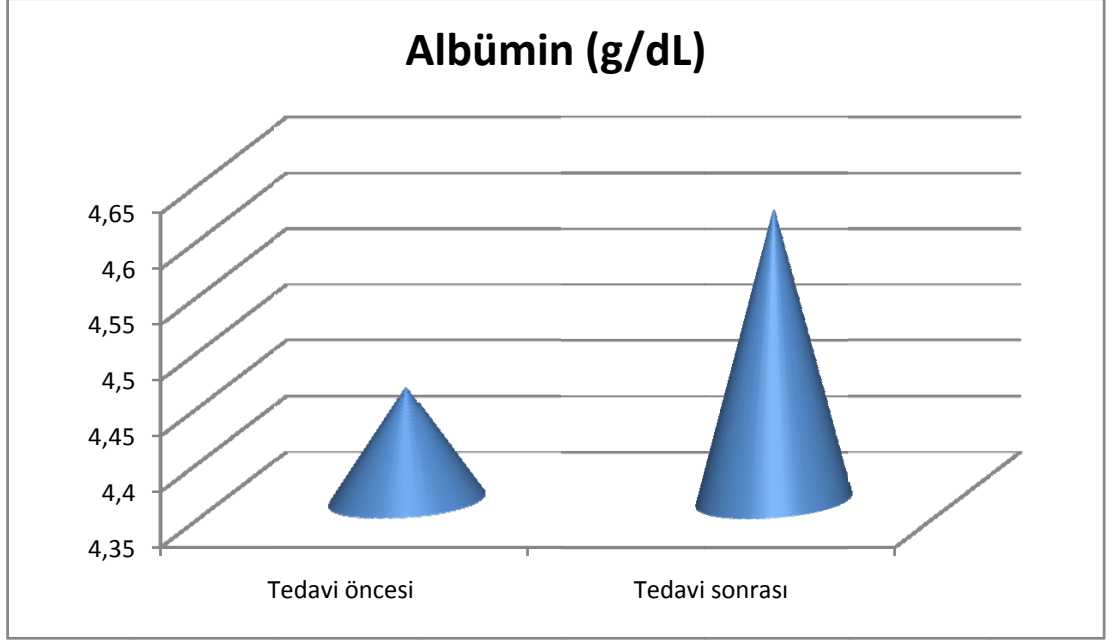
\* İstatistiksel anlamlılık %95 güven aralığında  $p<0,05$  olarak ifade edilmiştir. SH= Standart hata

Çalışmaya katılan hastaların serum hs-CRP değerleri tedavi sonrasında azalmıştır (%32,73). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan hs-CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p<0,05$ ) (Şekil 6.3.1.).



#### 6.3.1. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hs-CRP değerleri karşılaştırılması

Çalışmaya katılan hastaların kan albümin değerleri tedavisinden sonra  $0.17 \pm 0.26$  g/dL (%4.49) artmıştır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan albümin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p < 0,05$ ) (Şekil 6.3.2.).



### 6.3.2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası albümin değerleri karşılaştırılması

## 6.4. Çalışmada Yer Alan Hastaların Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi

Hastalara uygulanan genel yaşam kalitesi ölçüm anketi (SF-36) sonuçları Tablo 6.4.1.'de sunulmaktadır. SF-36'nın sekiz skalasına bakıldığında hastaların fiziksel rol ve emosyonel rol skalalarının düşük olduğu saptandı. Tablo 6.4.1.'den de anlaşıldığı gibi fiziksel fonksiyon ve sosyal fonksiyon skalaları dışındaki, tüm skala skorları normale göre yarı düzeydedir. Fiziksel fonksiyon ve sosyal fonksiyon skalalarının ise normale göre yarıdan fazla olduğu saptandı.

**Tablo 6.4.1.** SF-36 yaşam kalitesi anketi sonuçları

SF-36	n	Ort±SH	Minimum	Maksimum
Genel sağlık	40	47.58±26.91	0	92
Fiziksel fonksiyon	40	69.13±30.19	0	100
Fiziksel rol	40	36.88±38.39	0	100
Emosyonel rol	40	38.32±34.22	0	100
Sosyal fonksiyon	40	72.81±34.66	0	100
Ağrı	40	56.80±29.38	0	100
Enerji	40	50.63±28.22	0	95
Mental sağlık	40	52.22±22.40	0	84

Yüksek puanlar daha iyi yaşam kalitesini göstermektedir. Ort.± SH: ortalama±standart hata

### 6.5. Çalışmada Yer Alan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Yaşam Kalitesi Skorlarının Değerlendirilmesi

Tedavi başlangıcında ve tedaviden 2 ay sonra yapılan yaşam kalitesi anketi sonuçları ve karşılaştırmaları Tablo 6.5.1.'de gösterilmektedir.

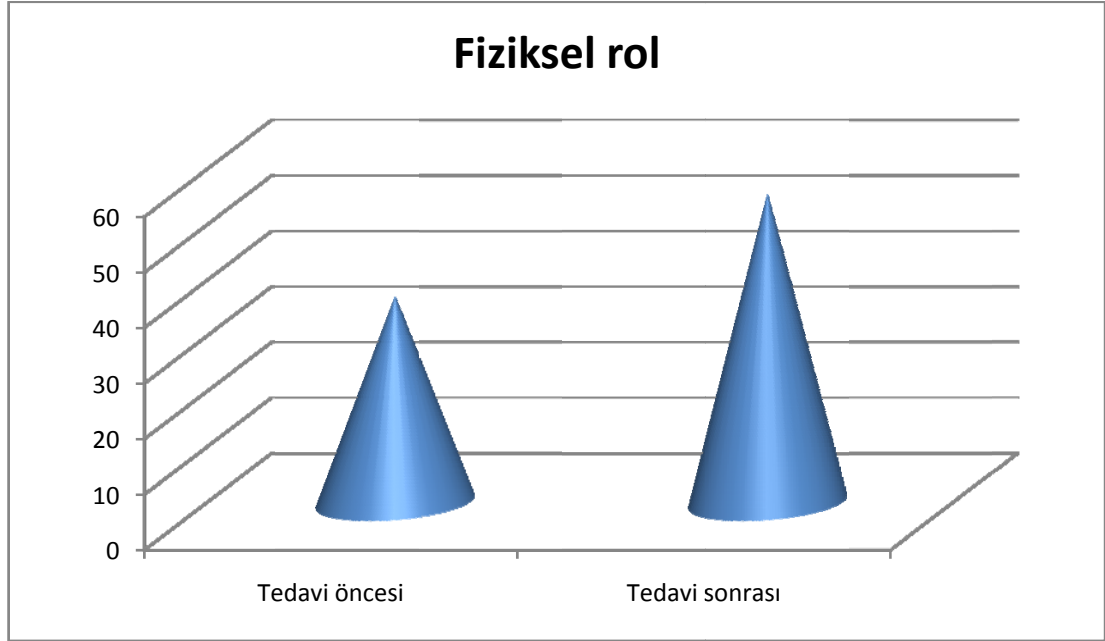
**Tablo 6.5.1** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası yaşam kalitesi anketi sonuçlarının karşılaştırılması (n=19)

	Tedavi öncesi Ort±SH	Tedavi sonrası Ort±SH	P
Genel sağlık	45.00±25.08	51.11±27.04	0.146
Fiziksel fonksiyon	68.42±30.82	64.47±30.68	0.305
Fiziksel rol	36.84±38.52	55.26±35.92	0.026*
Emosyonel rol	35.07±34.20	50.56±38,97	0.105
Sosyal fonksiyon	71.71±36.76	69.74±37.11	0.765
Ağrı	57.00±29.56	67.21±30.90	0.113
Enerji	46.84±23.46	55.26±26.59	0.104
Mental sağlık	51.83±19.65	63.79±19.25	0.002*

\* istatistiksel anlamlılık %95 güven aralığında  $p < 0,05$  olarak ifade edilmiştir.

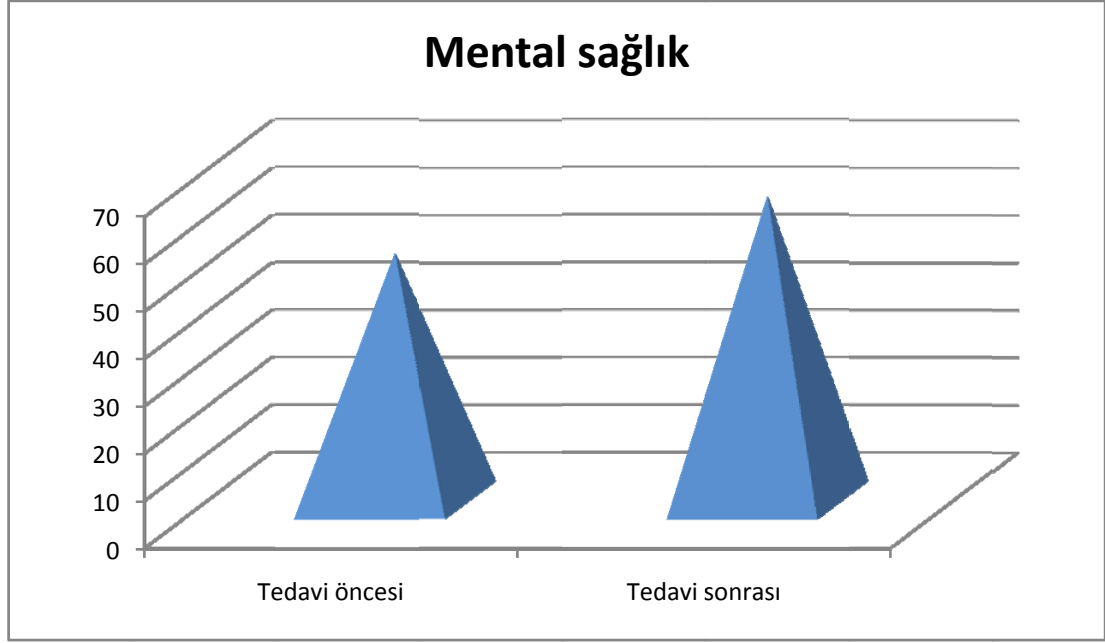
Ort.±SH=ortalama±standart hata

Fiziksel rol skoru 2 ay tedavi sonrası  $18.42 \pm 33.17$  birim artmıştır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası yaşam kalitesi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p < 0.05$ ) (Şekil 6.5.1.).



**Şekil 6.5.1.** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası fiziksel rol skorlarının karşılaştırılması

Mental sağlık skoru 2 ay tedavi sonrası  $11.96 \pm 14.57$  birim artmıştır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası yaşam kalitesi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Şekil 6.5.2.).



**Şekil 6.5.2** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası enerji skorlarının karşılaştırılması

### 6.6. Çalışmada Yer Alan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Altı-Dakika Yürüme Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması

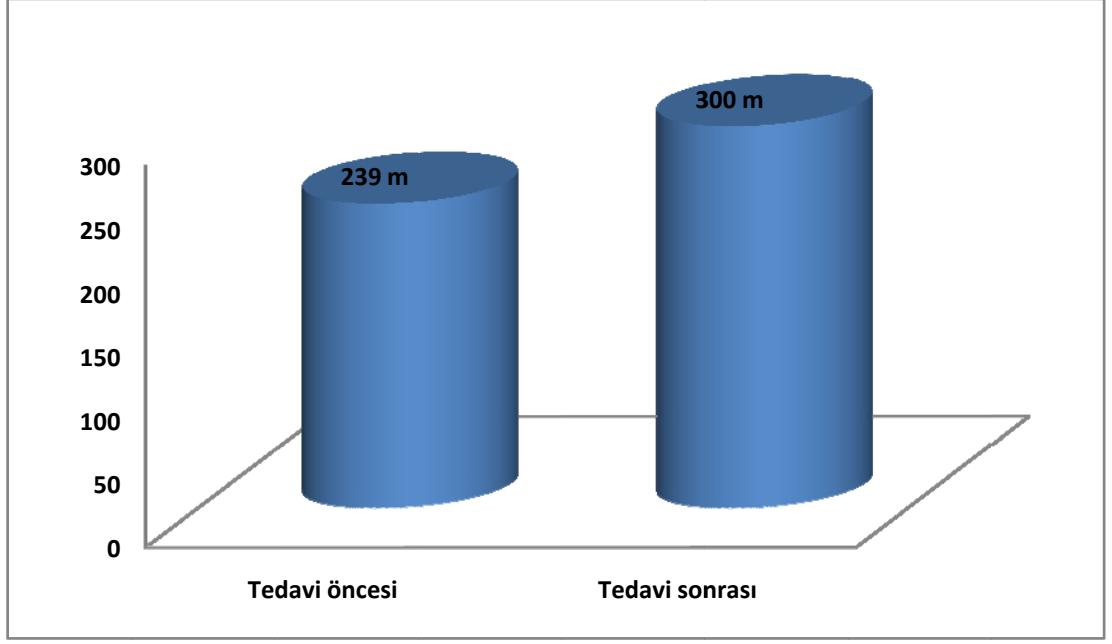
Çalışmaya katılan hastaların 7'sine tedavi öncesi ve sonrası 6-dakika yürüme testi uygulandı. Takip edilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası 6-dakika yürüme mesafeleri Tablo 6.6.1.' de gösterilmektedir.

**Tablo 6.6.1** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6-dakika yürüme mesafelerinin karşılaştırılması (ort±SH)

	Tedavi öncesi (n=7)	Tedavi sonrası (n=7)	p
<b>Yürüme mesafesi</b>			
<b>Ort (m)±SH</b>	239±81.44	300±34,16	0.020*

\* İstatistiksel anlamlılık %95 güven aralığında  $p < 0,05$  olarak ifade edilmiştir. SH= Standart hata

Çalışmaya katılan hastaların 6-dakika yürüme mesafeleri tedavi sonrası  $61 \pm 51.08$  m artmıştır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6-dakika yürüme mesafesi ile tanımlanan egzersiz kapasiteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $p < 0,05$ ) (Şekil 6.6.1.).



#### 6.6.1 Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6-dakika yürüme mesafelerinin karşılaştırılması

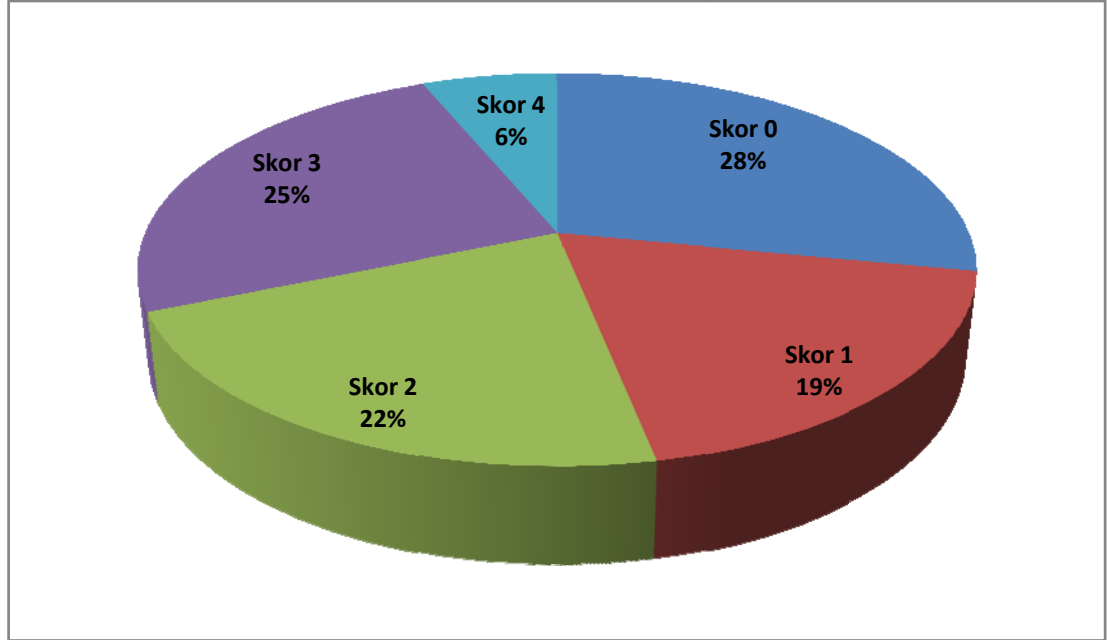
### 6.7. Çalışmada Yer Alan Hastaların Tedavi Uyuncunun Değerlendirilmesi

Morisky ve arkadaşlarının geliştirdiği 4 soruluk ölçek ile çalışmaya katılan 31 hastanın son 3 ay içerisindeki tedaviye uyunç durumları sorgulandı. Hastaların uyunçları çalışmaya alındıkları ilk gün sorgulandı ve herhangi bir eğitim verilmedi. Hastaların verdiği cevaplar Tablo 6.7.1.'de gösterilmektedir.

Çalışmaya katılan hastaların tedaviye uyunçları sorgulandı ve elde edilen skorların ortalamasını  $1.625 \pm 1,3137$  olarak belirlendi. Hastaların %28.1'i tedaviye tam uyunç gösteren, skoru "0" olan hastalardır. Tedavi uyuncu çok az olan, skoru "4" olan hasta oranı ise %6.3'dür. Hastaların tedavi uyunç ölçeği skorları dağılımı Şekil 6.7.1.'de gösterilmektedir.

**Tablo 6.7.1.** Çalışmaya katılan hastaların Morisky ölçeğine verdiği cevapların dağılımı

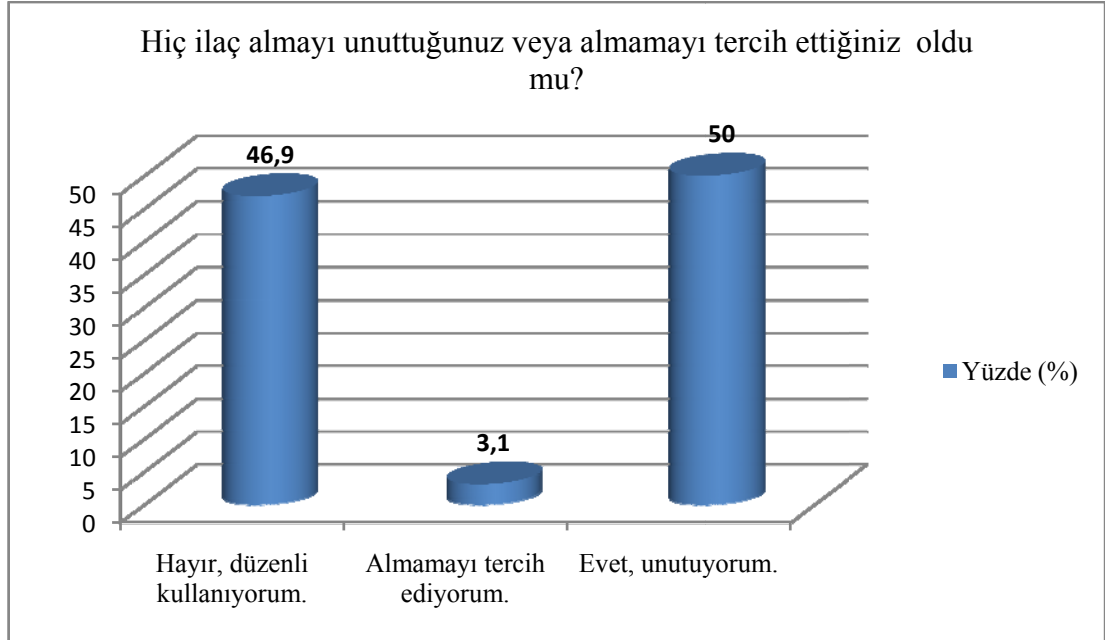
Soru	Yüzde (sayı)	
	Hayır (0)	Evet (1)
Sağlık durumunuzun daha iyileştiğini veya daha kötüleştiğini düşünerek hiç ilaç almayı bıraktınız mı?	67.7 (21)	32.3 (10)
Hiç ilacınızı almayı unuttunuz mu?	41.9 (13)	58.1 (18)
Hiç ilacınızı almak konusunda ilgisiz, ihmalkâr davrandınız mı?	58.1 (18)	41.9 (13)
Kendinizi daha iyi veya kötü hissettiğiniz için doktorunuzun söylediği adetten daha az aldınız mı?	67.7 (21)	32.3 (10)



**Şekil 6.7.1.** Hastaların “Tedavi Uyunc Ölçeği” skor dağılımı

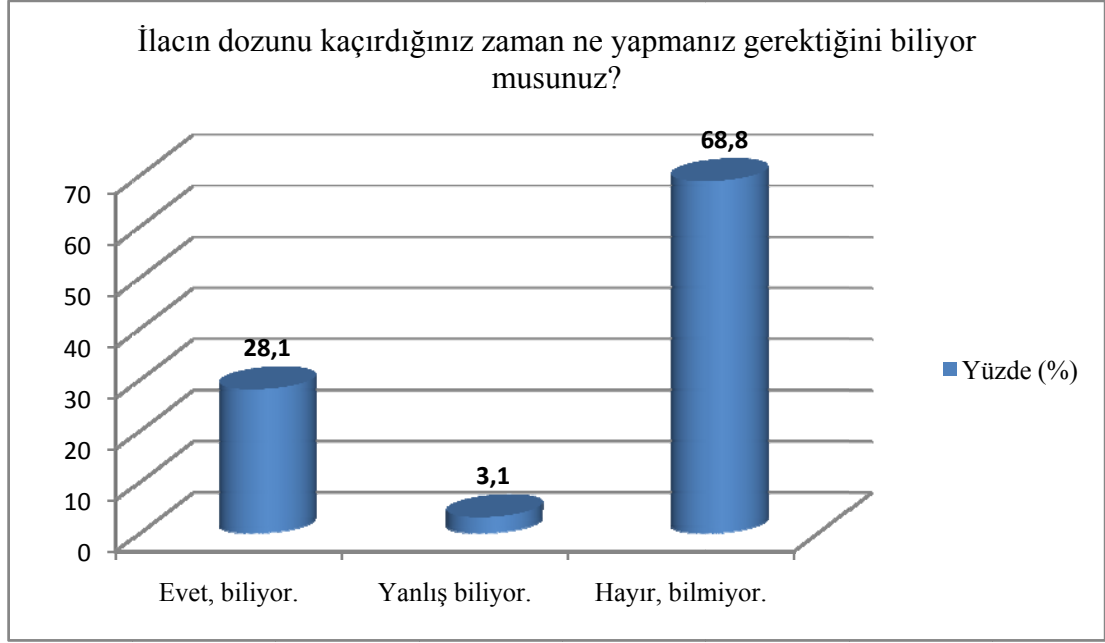
## 6.8. Çalışmada Yer Alan Hastaların Bazı Farmasötik Bakım İhtiyaçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan hastaların 32'sinin ilk görüşmede bazı farmasötik bakım ihtiyaçları değerlendirildi. Anketi cevaplayan hastaların 15 (%46.9)'ünün ilaçlarını düzenli kullanırken; 1(%3.1)'inin ilaçlarını bilerek kullanmadığı ve 16 (%50)'sının ilaçlarını almayı unuttuğu belirlendi. Bu hastaların ayda ortalama  $2,64 \pm 4,81$  kez ilaç almayı unuttuğu belirlendi. Hastaların ilaçları düzenli kullanma oranları Şekil 6.8.1.'de gösterilmektedir.



Şekil 6.8.1. Hastaların ilaç almayı unutma veya tercih etmeme oranları

Anketi cevaplayan 32 hastanın 22 (%68.8)'sinin ilacın dozunu kaçırdığı zaman yapması gerekeni bilmediği saptandı. 1 hasta, yapması gerekeni bildiğini belirtti, sorgulandığında yanlış bildiği tespit edildi. Çalışmaya katılan hastaların 9 (%28,1)'unun ilacın dozunu kaçırdığı zaman yapması gerekeni bildiği saptandı. Bu duruma ilişkin veriler Şekil 6.8.2.'de gösterilmektedir.



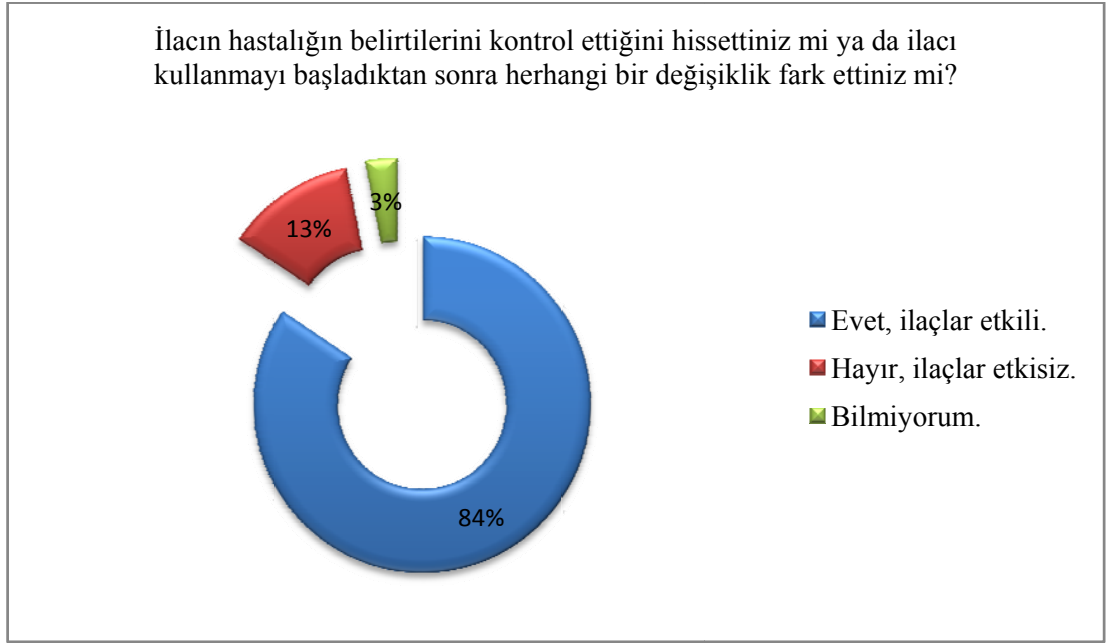
**Şekil 6.8.2.** Hastaların ilaç dozlarını almayı unuttuklarında ne yaptıklarının sorgulanması

Çalışmaya katılan 32 hastanın 22 (%68,8)'sinin çalışmaya kadar kullandıkları ilaçlardan ötürü herhangi bir yan etki görmediği, 10 (%31,3)'ünün ise gördüğü saptandı. Hastalardan 4'ü mide bulantısı, 2'si ayak bileklerinde ödem, 1'i deri döküntüsü, pullanma, 1'i baş ağrısı ve 1'i ADEİ kaynaklı öksürük sorunu yaşadığını bildirmiştir. İlaç kaynaklı yan etki görülme oranları Şekil 6.8.3.'de gösterilmektedir.



**Şekil 6.8.3.** Hastaların çalışmaya kadar kullandıkları ilaçlardan kaynaklanan yan etkiler

Anketi yanıtlayan hastaların, kullandıkları ilaçların tedavilerine olan etkileriyle ilgili düşünceleri sorgulandı. 1 (%3.1) hasta bu konuda bilgisi olmadığını beyan etti. Anketi yanıtlayan hastaların 27 (%84.4)'si, ilaçların hastalık belirtilerini kontrol ettiğine inandıklarını beyan etti. Bu hastalar ilaçla tedavi sonrası sağlıklarında iyi yönde değişim fark ettiklerini bildirdi. Hastaların 4 (%12.5)'ü, kullandıkları ilaçların, hastalık belirtilerini kontrol edemediğini ve tedavi sonrası sağlık durumlarında değişim hissetmediklerini bildirdi (Şekil 6.8.4.).



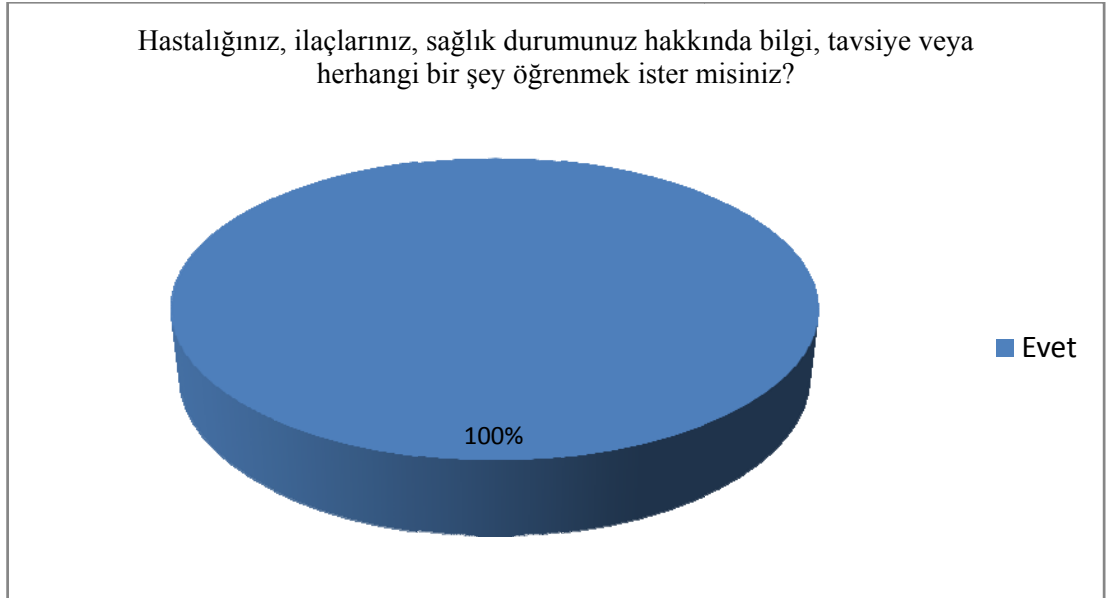
**Şekil 6.8.4.** Hastaların kullandıkları ilaçların tedavilerine olan etkileri hakkındaki düşünceleri

Anketi cevaplayan hastaların 22 (%68.8)'si kan testlerini düzenli yaptırdıklarını, kan testinin ne sıklıkta yapılması gerektiğini bildiklerini ve test sonuçlarını bildiklerini belirtti. Hastaların 10 (%31.3)'ü düzenli kan testi yaptırmadıklarını bildirdi (Şekil 6.8.5.).



**Şekil 6.8.5.** Hastaların, düzenli kan testleriyle ilgili tutumları

Çalışmaya katılan hastaların 32 (%100)'si hastalıkları, ilaçları, sağlık durumları hakkında bilgi, tavsiye veya herhangi bir şey öğrenmek istediklerini beyan ettiler (Şekil 6.8.6.).



**Şekil 6.8.6.** Hastaların, hastalıkları, ilaçları, sağlık durumları hakkında bilgi, tavsiye veya herhangi bir şey öğrenme istekleri

Çalışmaya katılan hastaların 4 (%12.5)'ünün sigara kullandığı 28 (%87.5)'inin ise kullanmadığı saptandı.

Hastaların, kalp yetersizliğine yönelik 5 soruya verdikleri cevaplar Tablo 6.8.1.'de gösterilmiştir. Çalışma hastalarının %50'sinden fazlasında bileklerde şişlik, mevcut şişliğin artması, egzersiz sırasında ve gece uykudayken nefes darlığı veya mevcut nefes darlığının artması saptanmıştır. Birkaç kez görülen kilo artışı ve prodüktif öksürük hastaların %50'sinden azında saptanmıştır.

**Tablo 6.8.1.** Hastaların spesifik kalp yetersizliği sorularına verdikleri cevaplar

Spesifik kalp yetersizliği sorularına verilen cevaplar								
Spesifik kalp yetersizliği soruları	Evet		Hayır		Bilmiyorum		Toplam	
	Kişi sayısı (n)	Yüzde (%)	Kişi sayısı (n)	Yüzde (%)	Kişi sayısı (n)	Yüzde (%)	Kişi sayısı (n)	Yüzde (%)
Birçok kez gözlenen kilo artışı	9	28.1	22	68.8	1	3.1	32	100
Bileklerde şişlik oluşması veya mevcut şişliğin artması	17	53.1	15	46.9	-	-	32	100
Egzersiz sırasında nefes darlığı görülmesi ya da mevcut nefes darlığının kötüleşmesi	20	62.5	12	37.5	-	-	32	100
Gece uykudayken nefes darlığı görülmesi ya da mevcut nefes darlığının kötüleşmesi	16	50	16	50	-	-	32	100
Prodüktif öksürük gelişmesi	11	34.4	21	65.6	-	-	32	100

## 7. TARTIŞMA ve SONUÇ

### 7.1. Kalp Yetersizliği Hastalarında Tedavi Profili

Çalışmamıza katılan hastaların tedavi profilleri, KY tedavisi göz önüne alınarak incelendiğinde; hastaların %55'i ADEİ, %40'ı β-blokör, %27'si ASA, %25'i antikoagulan ajan, %21'i diüretik, %17.5'i ARB, %9'u klopidogrol, %7.5'i aldosteron antagonisti (spironolakton) ve %5'i digoksin kullanmaktaydı.

Windram ve ark. (Windram et al 2007) İngiltere'de yaptıkları çalışmada hastaların %70'inin ADEİ/ARB, %51'inin β-blokör kullandığı belirlemiştir.

Folkinga ve ark. (Folkinga et al 2006) Hollanda'da yürüttükleri çalışmalarında KY hastalarının %69'unun nitrat, %68'inin ADEİ ve β-blokör, %52'sinin kalsiyum antagonisti, %35'inin diüretik, %35'inin spironolakton, %20'sinin dijital, %10'unun statin kullandığını belirlemiştir.

Horwich ve ark. (Horwich et al 2008) ABD'de KY hastaları ile yaptıkları çalışmada ilaç kullanım oranlarını ADEİ veya ARB için %84.5, β-blokörler için %40, statinler için %32.4 ve aldosteron antagonisti için %25.6 olarak bulmuşlardır.

Aoyagi ve ark. (Aoyagi, Nakamura, Tomaru and Toyo-Oka 2008) Japonya'da yaptıkları çalışmada, KY hastalarının %52'sinin ARB, %39'unun β-blokör, %39'unun kalsiyum kanal blokörü, %39'unun diüretik, %35'inin nitrat, %13'ünün ADEİ ve %9'unun digoksin kullandığını görmüşlerdir.

Sola ve ark. (Sola et al 2005) ABD'de yaptıkları çalışmada, çalışmaya katılan hastaların %90'ının ADEİ veya ARB, %72'sinin β-blokör, %64'ünün diüretik ve %11'inin aldosteron antagonisti kullandığını belirlemiştir.

### 7.2. Kalp Yetersizliği Hastalarında İnflamasyonun Değerlendirilmesi

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, β-adrenerjik reseptör blokörleri ve diüretik ile yoğun tedavilere rağmen, KY hala önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır. Bu durum KY tedavisinin iyileştirilmesi için yeni stratejiler geliştirilmesi gerekliliğine yol açmıştır. Bu stratejilerden birisi statin

tedavisidir. Deneysel veriler, statinlerin KY tedavisinde lipid düşürücü etkileri ve damarsal etkileri dışında da yararlı etkileri olduğunu öne sürmektedir (Folkeringa et al 2006).

Akut faz reaktanı olan CRP, hassas fakat spesifik olmayan bir inflamasyon belirteçidir (Gotto 2007). KY'nin inflamatuvar bir sağlık sorunu olduğu bilinmektedir (May et al 2006). Diğer inflamatuvar belirteçlerle karşılaştırıldığında CRP'nin kardiyovasküler risk saplamadaki yeri daha belirgindir. Ayrıca IL-6 ve benzeri sitokinlerde görülen sirkadiyen varyasyonlar veya fibrinojende görülen mevsimsel varyasyon CRP için geçerli değildir (Yıldırım 2005). KY hastalarının yaklaşık %70'inde CRP düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur (May et al 2006). Statin tedavisinin plazma hs-CRP düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir. Statinlerin faydalarının bir kısmının, inflamasyon azaltıcı etkisinden kaynaklandığı öne sürülmektedir (Sager et al 2005).

Çalışmamızda, KY hastalarında statin tedavisi başlangıcında ve 2 aylık tedavi sonrasında inflamasyon belirteçlerinden serum hs-CRP düzeyini izledik. Ayrıca serum albümin değerini izleyerek tedavinin inflamasyonu düşürücü etkilerini değerlendirdik. 2 aylık izlem sonrasında serum hs-CRP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve serum albümin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme görülmüştür ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası gözlenen bu değişiklik muhtemelen tedaviye eklenen statin kaynaklıdır. Statinlerin antiinflamatuvar etkinliklerini kanıtlayabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Statinlerin hs-CRP'yi azaltıcı etkisi farklı çalışmalarda atorvastatin, pravastatin, lovastatin ve serivastatin gibi farklı ajanlar ile gösterilmiştir (Yıldırım 2005). Çalışmaya katılmada statin türüne veya dozuna göre sınırlama yapılmamıştır. Çalışmaya katılan hastaların %77.5'ine değişen dozlarda atorvastatin, %10'una fluvastatin, %7.5'ine simvastatin ve %5'ine rosuvastatin başlanmıştır.

Sola ve ark. (Sola, Mir, Lerakis, Tandon and Khan 2006) 108 noniskemik KY hastası ile yaptıkları çift-kör çalışmada 12 hafta 20 mg/gün atorvastatin tedavisi ile serum hs-CRP düzeyinde  $2.0\pm 0.4$ 'den  $1.7\pm 0.2$ 'ye düşme görmüşlerdir. Plasebo alan grupta ise anlamlı bir değişiklik gözlememişlerdir ( $1.9\pm 0.4$ - $1.9\pm 0.3$ ).

Sola ve ark.'nın (Sola et al 2005) toplam 446 KY hastası ile yaptıkları 24 ay süreli gözlemsel çalışmada hastaların 255 (%57)'i statin tedavisi alırken; 191 (%43)'i almamıştır. Statin tedavisi alan hastaların hs-CRP düzeyleri  $1.5\pm 0.2$  mg/dl'den izlem sonunda  $1.1\pm 0.1$ 'e düşmüştür. Statin tedavisi almayan hastaların hs-CRP düzeyleri  $1.4\pm 0.2$  mg/dl'den izlem sonunda  $1.5\pm 0.1$ 'e yükselmiştir.

Laufs ve ark. (Laufs et al 2004) 15 KY hastası ile yaptıkları 20 hafta süreli çalışmada randomize olarak hastaları serivastatin ve plasebo olarak iki gruba ayırmışlardır. Statin grubunda plazma CRP düzeyinde düşme gözlenmiştir.

Mozaffarian ve ark. (Mozaffarian et al 2005) 16 hafta süreli tek merkezli randomize çapraz geçişli çalışma ile 10 mg atorvastatinin 22 KY hastasındaki serum inflamasyon markerları üzerine olan etkisini gözlemişlerdir. Statin tedavisinin CRP düzeyini anlamlı olarak düşürdüğü gözlenmiştir.

Avellone ve ark. (Avellone et al 2006) karotid arter hastalığı olan veya olmayan 102 ailesel heterozigot hiperkolesterolemi hastasında yaptıkları çalışmada 1 yıllık atorvastatin tedavisinin lipid ve inflamasyon parametrelerine etkisine bakmışlardır. Karotid arter hastalığı olan hastalarda 1 yıllık atorvastatin tedavisi sonrası ortalama hs-CRP düşüşü %38.2 iken; karotid arter hastalığı olmayan hastalarda %36.2'lik bir düşüş gözlenmiştir.

Kinlay ve ark. (Kinlay et al 2003) 2402 unstabl anjina veya Q-dalgasız Mİ hastaları ile yaptıkları 16 hafta izlem süreli randomize çalışmada 16 hafta yüksek doz atorvastatin (80 mg/gün) tedavisi ile plasebo grubunu karşılaştırdıklarında, atorvastatin ile CRP düzeylerinde daha fazla düşüş görmüşlerdir.

Ridker ve ark. (Ridker et al 2005) 3745 hasta ile yaptıkları çalışmada 30 gün statin tedavisi ile hs-CRP düzeylerinde düşüş gözlemişlerdir.

Nissen ve ark. (Nissen et al 2004) yaptıkları randomize çalışmada pravastatin (40 mg/gün) ve atorvastatin (80 mg/gün) tedavisini karşılaştırmışlardır. CRP düzeylerindeki düşme oranları arasında anlamlı fark bulmuşlardır. Pravastatin grubunda %5.2 düşme gözlemişken; atorvastatin grubunda %36.4'lük bir düşme gözlemişlerdir.

Karaca ve ark. (Karaca ve ark 2002) yaptıkları kontrollü çalışmada 4 haftalık tedavi sonunda, atorvastatin grubunda %46.79 (20.3 mg/dl'den 10.8 mg/dl'ye) oranında CRP düşüşü görmüşlerdir. Kontrol grubunda ise %24.88 (17 mg/dl'den 12.77 mg/dl'ye)'lik bir azalma gözlemişlerdir.

Ascer ve ark. (Ascer et al 2004) hiperkolesterolemik hastalarla yaptıkları çalışmada 8 hafta statin+diyet tedavisi ile 8 hafta diyet tedavisinin proinflatuar markerlar üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Atorvastatin+diyet grubunda CRP düzeyi 3 mg/dl üzerindeki oranı %25'den %6.7'ye ( $p<0.0001$ ) düşmüştür. Sadece diyet uygulayan grupta CRP azalması anlamlı bulunmamıştır.

Wiklund ve ark. (Wiklund, Mattsson-Hulten, Hurt-Camejo and Oscarsson 2002) yaptıkları çalışmada 47 hiperkolesterolemi hastasını randomize olarak iki gruba ayırmış ve şu tedavi rejimlerini uygulamışlardır: Simvastatin (S): 6 hafta 40 mg S – 6 hafta 80 mg S – 24 hafta 80 mg S ve Atorvastatin (A): 6 hafta 20 mg A – 6 hafta 40 mg A – 24 hafta 80 mg A. 0, 6, 12 ve 36. ayda kan örnekleri alınmıştır. Toplamda 6. hafta medyan CRP düşüşü  $0.12 \text{ mg/ml}^{-1}$  (%26), 12. hafta medyan CRP düşüşü  $0.21 \text{ mg/ml}^{-1}$  (%22) ve 36. hafta medyan CRP düşüşü  $0.33 \text{ mg/ml}^{-1}$  (%34) bulunmuştur. CRP düzeyindeki değişiklik sadece atorvastatin grubunda görülmüştür. Simvastatin grubunda anlamlı bir düşme gözlenmemiştir.

Jialal ve ark. (Jialal et al 2001) 22 kombine hiperkolesterolemi hastası ile yaptıkları 6 hafta takip süreli randomize, çift-kör ve çapraz geçişli çalışmada simvastatin (20 mg/gün), pravastatin (40 mg/gün) ve atorvastatinin (10 mg/gün) tedavisi ile hs-CRP düzeylerinde anlamlı düşme görmüşlerdir. Pravastatin, simvastatin ve atorvastatin ile görülen yüzde medyan hs-CRP düşüşleri arasında anlamlı bir fark görmemişlerdir (%20.3, %22.8 ve %28.3).

Ridker ve ark. (Ridker, Rifai and Lowenthal 2001) 785 hiperkolesterolemi hastası ile yaptıkları çalışmada 8 haftalık 0.4 mg veya 0.8 mg serivastatin tedavisi ile medyan CRP düzeyinde %13.3'lük ( $p<0.001$ ), ortalama CRP düzeyinde ise %24.5'lik ( $p<0.001$ ) bir düşme görmüşlerdir.

Ridker ve ark. (Ridker et al 2008) 17802 sağlıklı kadın ve erkekte yaptıkları ve ortalama 1.9 yıl takip süreli çalışmada 20 mg/gün rosuvastatin tedavisi ile hs-CRP düzeylerinde %37'lik bir düşme görmüşlerdir.

Chang ve ark. (Chang et al 2002) 62 hemodiyaliz hastası ile yaptıkları randomize çalışmada 8 haftalık simvastatin (20 mg/gün) tedavisi ile kontrol grubunda hs-CRP düzeylerinde herhangi bir değişme görmemişlerdir. Tedavi grubunda ise medyan hs-CRP düzeyinde 0.23 mg/dl'den, 0.12 mg/dl'ye düşme görmüşlerdir ( $p<0.01$ ).

Yapılmış bazı çalışmalarda statin tedavisi ile hs-CRP düzeyinde düşüş gözlenmemiştir. Gürgün ve ark. (Gürgün et al 2008) 40 KY hastasında (20 idiyopatik dilate kardiyomiyopati hastası, 20 iskemik kardiyomiyopati hastası) yaptıkları çalışmada 12 haftalık 80 mg/gün fluvastatin tedavisi öncesi ve sonrası inflamasyon markerlerine bakmışlardır. Her iki grupta da tedavi sonrası hs-CRP düzeyinde değişim görmemişlerdir. Bleske ve ark. (Bleske et al 2006) 15 noniskemik kardiyomiyopati hastası ile yaptıkları 12 haftalık çalışmada, hastaları 80 mg atorvastatin ile tedavi grubu ve plasebo ile tedavi grubu olarak iki gruba ayırmışlardır. Araştırmacılar, CRP düzeyi düşüşleri açısından 2 grup arasında fark görmemişlerdir ve bu durumun sebebi olarak örneklem grubunun sayıca az olmasını göstermişlerdir. Joukhadar ve ark. (Joukhadar et al 2001) 99 hiperkolesterolemik hasta ile yaptıkları kontrollü, randomize ve çift kör çalışmada 3 haftalık atorvastatin, simvastatin veya pravastatin tedavisi ile CRP düzeylerinde değişim gözlenmemişlerdir.

CRP düzeyinin, sağlıklı erkek ve kadınlarda yaşanabilecek MI ve inme için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğu, prospektif epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (Ridker 2001). MI'li hastaların katılımıyla gerçekleştirilmiş Kolesterol ve Tekrarlayan Olaylar (CARE, Cholesterol and Recurrent Event) çalışmasında (Sacks et al 1996) CRP düzeyleri yüksek olan hastaların, tekrarlayan koroner olay yaşama risklerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (Ridker et al 1998). 5 yıl takipli bu çalışmada, pravastatin tedavisi ile CRP düzeylerinde anlamlı bir düşüş görmüşlerdir (%37.8) (Ridker et al 1999). Bu çalışma retrospektiftir, başka bir amaçla toplanıp saklanmış plazma örneklerinin çalışılmasına dayanmaktadır. Albert ve ark. (Albert et al 2001) yaptıkları, Pravastatin İnflamasyon/CRP Değerlendirme (Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation, PRINCE) çalışmasını, özellikle geçmiş gözlemleri destekleyici veya reddedici kanıtlara ulaşmak için prospektif olarak tasarlamışlardır. Geçmiş kardiyovasküler

hastalık hikayesi olmayan kadın ve erkeklerde yapılan primer koruyucu kohortta, pravastatin (40mg/gün) grubunda 24. haftada ortalama CRP düşüşü %16.9 ( $p<0.001$ ) iken; plasebo tedavi alan grupta CRP düzeyinde hiçbir değişiklik gözlenmemişlerdir. Pravastatinin, bu etkisi en erken 12. haftada gözlenmiştir (%14.7,  $p<0.001$ ). Bu çalışmaya paralel olarak sürdürülen ve geçmiş Mİ, inme, arteriyel revaskülarizasyon hikayesi olan kadın ve erkeklerde yapılan sekonder koruyucu kohortta pravastatin (40mg/gün) tedavisi ile 12. haftada %14.3'lük ( $p<0.005$ ), 24. haftada ise %13.1'lük ( $p<0.005$ ) bir CRP düşüşü görmüşlerdir.

Ezetimib, biliyer ve diyet ile alınan kolesterolün ve fitosterollerin absorpsiyonun intestinal kanalda selektif olarak inhibe eden ilaçlardır. Statin tedavisine eklendiğinde ya da beraber kullanıldıklarında statin monoterapisine göre LDL kolesterol, apolipoprotein (apo) B, trigliserid ve hs-CRP düzeylerinde daha belirgin düşüş ve HDL kolesterol düzeyinde daha belirgin yükselme sağlamaktadırlar. Sager ve ark. (Sager et al 2005) 1089 hiperkolesterolemik hastada yaptıkları çalışmada 12 haftalık ezetimib-simvastatinin tedavisiyle sağlanan hs-CRP düşüşününün 12 hafta simvastatin monoterapisine göre 2 kat daha fazla olduğunu gözlemişlerdir (%33.3-%14.3,  $p<0.01$ ).

Statin ve fibrat tedavilerinin CRP düzeylerini çeşitli düzeylerde düşürdüğü gösterilmiştir. Muhlestein ve ark. (Muhlestein et al 2006) 300 tip II diyabet ve karma dislipidemi hastası ile yaptıkları 12 hafta takip süreli çalışmada simvastatin (20 mg/gün) monoterapisinin, fenofibrat (160 mg/gün) monoterapisinin ve simvastatin (20 mg/gün)-fenofibrat (160 mg/gün) kombine tedavisinin hs-CRP düzeyleri üzerine etkilerini araştırmışlardır. 12. haftada medyan hs-CRP düzeyinde %14.6'lık bir azalma görmüşlerdir. Tedaviler arasında düşüş yüzdeleri açısından farklılık görmemişlerdir.

Serum albümin, negatif akut faz reaktanlarından biridir (Chang et al 2002). Hipoalbüminemi, KY hastalarında, hemodilüsyon, malnutrisyon, kronik inflamasyon, enfeksiyon, proteinüri ve benzeri sebeplerle görülebilmektedir. İleri evre kanser hastalarında son evre böbrek yetersizliği veya diyaliz hastalarında hipoalbüminemi artmış inflamatuvar mediatörler ile ilişkilendirilmiştir (Kaysen et al 2004). KY sendromu CRP, dolaşımdaki sitokinler ve kemokinler gibi inflamatuvar

faktörlerin aktivasyonu ile karakterizedir (Aukrust et al 1998, Deswal et al 2001, Anand et al 2005). Çalışmamızda 2 ay statin tedavisinin inflamasyon üzerine etkisini serum hs-CRP düzeyini izleyerek değerlendirdik. Çalışmamızda hs-CRP düzeyinde muhtemelen statin kaynaklı istatistiksel olarak anlamlı düşme ve albümin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme gördük. Horwick ve ark. (Horwich et al 2008) 1726 sistolik KY hastasının katılımıyla gerçekleştirdikleri tek merkezli çalışmada, hs-CRP ile düşük albümin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görmüşlerdir. Bu çalışmada KY hastalarında görülen hipoalbüminemi nedeninin inflamasyon olduğu ileri sürülmüştür. Chang ve ark. (Chang et al 2002) 62 hemodiyaliz hastası ile yaptıkları randomize çalışmada 8 hafta simvastatin (20 mg/gün) tedavisi ile kontrol grubunda albumin düzeyinde değişme gözlememişlerdir. Tedavi grubunda ise serum albümin düzeyinde  $3.4\pm 0.3$  g/dl'den,  $3.6\pm 0.4$  g/dl'ye yükselme görmüşlerdir ( $p<0.001$ ).

### **7.3. Kalp Yetersizliği Hastalarında Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi**

Yaşam kalitesi, kronik hastalıklarda ilgi uyandıran konulardan biridir ve genellikle klinik ve gözlemsel çalışmalarda sonuç parametrelerinden biri olarak değerlendirmeye alınır. Yaşam kalitesi özellikle kronik hastalıklarda önemli bir sonuçtur çünkü kronik hastalıklarda tam iyileşme genellikle mümkün değildir. Tedavideki amaç mevcut klinik durumu ile hastanın yaşamını devam ettirmektir (Hopman et al 2009).

Çalışmamızda 2 ay tedavi sonrası genel sağlık, fiziksel rol, emosyonel rol, ağrı, enerji ve mental sağlık skorlarında yükselme; fiziksel fonksiyon ve sosyal fonksiyon skorlarında azalma görülmüştür. Sadece fiziksel rol ve mental sağlık skorlarındaki yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu yükselme muhtemelen tedavideki tek değişiklik olan statin tedavisi kaynaklıdır. Statinlerin, yaşam kalitesi üzerine etkisini inceleyen daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Laufs ve ark. (Laufs et al 2004) 15 non-iskemik dilate kardiyomiyopati kökenli NYHA II-III KY hastası ile yaptıkları çalışmada 20 hafta  $0.4$  mg/gün serivastatin tedavisi ile yaşam kalitelerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme görülürken; plasebo grubunda yükselme görülmemiştir.

Wojnicz ve ark. (Wojnicz et al 2006) 74 inflamatuvar dilate kardiyomiyopati kökenli KY hastası ile yaptıkları çalışmada 6 ay 40 mg/gün atorvastatin tedavisi ile yaşam kalitelerinde yükselme görülmüştür.

#### **7.4. Kalp Yetersizliği Hastalarında Altı-Dakika Yürüme Mesafelerinin Değerlendirilmesi**

Kalp yetersizliğinde görülen egzersiz toleransı bozulmasının birincil sebebi olarak, normal olmayan kardiyak fonksiyonlar gösterilmektedir. Kardiyak fonksiyonların bu konudaki rolü önemli olmakla birlikte çalışmalar egzersiz kısıtlamasında başka faktörlerin de rol aldığını göstermektedir. KY hastaları ile yapılmış birçok çalışmada uzuvlarda görülen kas disfonksiyonunun bu faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir. Egzersiz kısıtlamasında kas disfonksiyonu dışında solunumsal fonksiyonların da etkili olduğu savı ileri sürülmüştür. Egzersiz sırasında KY hastaları sağlıklı insanlara oranla inspirasyon kaslarında daha fazla basınç oluşturmak zorunda olduğu gözlenmiştir (Chauhan et al 2000).

Kalp yetersizliği hastalarında inflamatuvar belirteçler yüksektir (Targonski et al 2008). İnflamasyon, periferik kasların yıkımına sebep olabilir. Bundan dolayı; statin tedavisinin antiinflamatuvar etkinliğinden yararlanarak egzersiz toleransını arttırmak konulu çalışmalar yapılmaktadır (Lee et al 2008). Yapılan çalışmalarda, vazodilatör ajanlar, fosfodiesteraz inhibitörleri gibi birkaç ilaçla maksimum yürüme mesafesinde sınırlı miktarda bir artış gösterilmiştir. Maksimum yürüme mesafesinde en yüksek artış (160 metreye kadar) lipid düşürücü ajanlarla sağlanmıştır. Diğer ajanlarla artış çok daha azdır (50 metreye kadar) (Momsen et al 2009).

Kalp yetersizliği hastalarında altı dakika yürüme testi, günlük fiziksel aktiviteyi gerçekçi bir şekilde yansıtmaktadır. Bundan dolayı; egzersiz kapasitesi tayini, yaşam kalitesi tayininde,  $\beta$ -blokörler gibi terapötik ajanların etkinliklerinin ve fiziksel çalışma programlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Bununla birlikte, çalışmaların büyük bir kısmı küçük hasta gruplarında yapılmıştır, yürüme testinin prognostik değeri hala tartışmalıdır (Opasich et al 2001).

Çalışmamızda statin tedavisinin hastaların egzersiz kapasiteleri üzerine olan etkisini değerlendirmeyi planladık. 2 ay süreli tedavi sonrasında 6-dakika yürüme mesafelerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme görülmüştür. Bu yükselme muhtemelen tedavideki tek değişiklik olan statin tedavisi kaynaklıdır. Statinlerin, fonksiyonel kapasite üzerine etkisini inceleyen daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bielecka-Dabrova ve ark. (Bielecka-Dabrowa et al 2009) 68 dilate kardiyomiyopati hastası ile yaptıkları prospektif, randomize çalışmada toplam 6 hafta atorvastatin tedavisi ile 6-dakika yürüme mesafesinde artma görmüşlerdir ( $p<0.05$ ). Plasebo alan grupta ise 6-dakika yürüme mesafesinde azalma görmüşlerdir ( $p=0.0147$ ).

Lee ve ark. (Lee et al 2008) 125 klinik olarak stabil KOAH hastası ile yaptıkları randomize, çift-kör, paralel çalışmada 6 aylık 40 mg/gün pravastatin tedavisi ile yürüyüş bandı üzerindeki egzersiz sürelerinde %54'lük bir artış görmüşlerdir ( $p<0.0001$ ). Plasebo alan grupta ise egzersiz sürelerinde değişme görülmemiştir.

Laufs ve ark. (Laufs et al 2004) 15 non-iskemik dilate kardiyomiyopati NYHA II-III KY hastası ile yaptıkları çalışmada 20 hafta 0.4 mg/gün serivastatin tedavisi ile 6-dakika yürüme mesafelerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme görülürken; plasebo grubunda yükselme görülmemiştir.

Castro ve ark. (Castro et al 2008) 38 KY hastası ile yaptıkları çalışmada 4 hafta plasebo tedavisi sonrası 8 hafta 20 mg/gün atorvastatin tedavisi uygulanmıştır. Bu çalışmada atorvastatin tedavisi, akış-bağımlı brakial vazodilatasyonla ve 6-dakika yürüme mesafesi ile ölçülen egzersiz kapasitesindeki artışla ilişkilendirilmiştir.

Lee ve ark. (Lee, Chen, Shen and Chang 2009) pulmoner hipertansiyonu olan 53 KOAH hastası ile yaptıkları çalışmada 6 ay pravastatin tedavisi ile egzersiz süresi  $660\pm352$  s'den  $1006\pm316$  s'ye artarak %52 oranında uzadığı görülmüştür ( $p<0.0001$ ).

## 7.5. Kalp Yetersizliği Hastalarında Tedavi Uyuncu

Uyuncu, tedavide çok önemli bir faktördür. Son 30 yılda, daha fazla sayıda çalışma hastaların tedaviye uyuncuları üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmaların amacı; hasta popülasyonundaki uyuncusuzluğun özelliklerini belirleyerek mevcut uyuncu arttırmaktır. Bununla birlikte uyuncun ölçümünün zor olduğu kanıtlanmıştır. Hasta uyuncunu belirlemede kullanılan metotlar: kişisel bildirimler, doktor değerlendirmesi, reçete edilen ilaçların sayılması veya elektronik aletlerdir. Kişisel bildirimler hastanın samimiyetine ve hafızasına bağlı olduğu için diğer yaklaşımlar gibi problemlidir (Pratt et al 2001).

Her yıl 1.5 milyardan fazla ilaç reçete edilmektedir ve hastaların %50 'si reçete edilen bu ilaçları kullanmamaktadır. Tedavi rejimlerine uyuncusuzluk daha yüksek sağlık maliyetlerine, klinik verilerde ve bilimsel araştırmalarda yanlış sonuçlara sebep olmaktadır. Hastaların çoğu, unutkanlık veya tedaviyi yanlış anlama gibi istemeyerek yapılan hatalar sonucunda ilaçlarını kullanmamaktadır. Bununla birlikte literatür, istemeyerek yapılan hataların uzun süre tedavi gerektiren kronik hastalıklarda çok yaygın olduğunu göstermektedir (Willey et al 2000).

Çalışmamızda, 4 sorudan oluşan Morisky Tedavi Uyuncu ölçeği ile KY hastalarının tedavi uyuncularını belirlemeyi amaçladık.

Hastaların %58.1'inin ilaçlarını almayı unuttuklarını, %41.9'unun ilaçlarını almak konusunda ilgisiz davrandıklarını, %32.3'ünün iyileştiklerini düşündüklerinde ilaçlarını almayı bıraktıklarını, yine %32.3'ünün ise iyileştiklerini düşündüklerinde önerilen dozdan daha az aldıklarını belirledik. Çalışmaya katılan hastaların tedaviye uyuncu skorları ortalaması  $1.625 \pm 1.3137$  olarak belirlendi. Hastaların %28.1'i tedaviye tam uyuncu skoru olan "0" puan alırken; %6.3'ü uyuncusuzluk skoru olan "4" puan almıştır.

Shalansky ve ark. (Shalansky, Levy and Ignaszewski 2004) 2900 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların kardiyovasküler tedaviye uyuncularını Morisky ölçeği ile değerlendirmişlerdir. Hastaların sadece 12 (%3)'sinin uyuncusuzluk olarak nitelenebilecek 3 veya 4 puanı aldığı gösterilmiştir.

## 7.6. Kalp Yetersizliği Hastalarında Değerlendirilen Farmasötik Bakım İhtiyaçları

Farmasötik bakım; Hepler ve Strand tarafından 1990 yılında “Hastanın yaşam kalitesini yükseltmek için belirlenen sonuçlara ulaşmakla yükümlü ilaç tedavisinin hastaya sağlanması” şeklinde tanımlanmıştır. Farmasötik bakımın amacı; hastanın hastalık kaynaklı yaşam kalitesini yükseltmek, pozitif klinik sonuçlara ulaşmak ve bunları sağlarken gerçekçi ekonomik harcamalar yapmaktır (Nabıkoğlu 2006).

Çalışmamızda KY hastalarının bazı farmasötik bakım ihtiyaçlarını saptamayı planladık. 32 KY hastası anketi cevaplayarak çalışmamıza katıldı.

Hastaların 15 (%46.9)’inin ilaçlarını düzenli kullandığı; 1 (%3.1)’inin ilaçlarını bilerek kullanmadığı ve 16 (%50)’sının ilaçlarını almayı unuttuğu belirlendi. Bu hastaların ayda ortalama  $2.64 \pm 4.81$  kez ilaç almayı unuttuğu belirlendi. 32 hastanın 22 (%68.8)’sinin ilacın dozunu kaçırdığı zaman yapması gerekeni bilmediğı saptandı. 1 (%3.1) hasta, ilaç dozunu unuttuğunda yapması gerekeni bildiğini belirtti; fakat sorgulandığında bilgisinin doğru olmadığı saptandı. Çalışmaya katılan hastaların 9 (%28.1)’unun ilacın dozunu kaçırdığı zaman yapması gerekeni bildiğı saptandı.

Ankete cevap vererek çalışmaya katılan 32 hastanın 22 (%68.8)’sinin çalışmaya kadar ilaç kaynaklı herhangi bir yan etki yaşamadığı, 10 (%31.3)’unun ise yaşadığı saptandı. Bu hastalardan 4’ü mide bulantısı, 2’si ayaklarda ödem, 1’i deri döküntüsü/pullanma, 1’i baş ağrısı ve 1’i ADEI kaynaklı öksürük sorunu yaşadığı öğrenildi.

Anketi yanıtlayan hastaların, kullandıkları ilaçların tedavilerine olan etkileriyle ilgili inaçları, düşünceleri sorgulandı. Hastaların 1 (%3.1)’i bu konuda bilgisi olmadığını beyan etti. Anketi yanıtlayan hastaların 27 (%84.4)’si, ilaçların hastalık belirtilerini kontrol ettiğine inandıklarını belirtti. Bu hastalar ilaçla tedavi sonrası sağlıklarında iyi yönde değişim fark ettiklerini bildirdi. Hastaların 4 (%12.5)’ü, kullandıkları ilaçların, hastalık belirtilerini kontrol edemediğini ve tedavi sonrası sağlık durumlarında değişim hissetmediklerini bildirdi.

Anketi cevaplayan hastaların 22 (%68.8)'si kan testlerini düzenli yaptırdıklarını, kan testinin ne sıklıkta yapılması gerektiğini bildiklerini ve test sonuçlarını yorumlayabildiklerini belirtti. Hastaların 10 (%31.3)'u ise düzenli kan testi yaptırmadıklarını bildirdi.

Çalışmaya katılan hastaların 32 (%100)'si hastalıkları, ilaçları, sağlık durumları hakkında bilgi, tavsiye veya herhangi bir şey öğrenmek istediklerini beyan etti.

Çalışmaya katılan hastaların 4 (%12.5)'ünün sigara kullandığı 28 (%87.5)'inin ise kullanmadığı saptandı.

Çalışma hastalarının %50'sinden fazlasında bileklerde şişlik, mevcut şişliğin artması, egzersiz sırasında ve gece uykudayken nefes darlığı veya mevcut nefes darlığının artması saptandı. Birkaç kez görülen kilo artışı ve prodüktif öksürük hastaların %50'sinden azında gözlemlendi.

Sonuç olarak, kalp yetersizliği hastalarında mevcut tedaviye eklenen statin tedavisinin inflamatuvar süreç, sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesi ve yürüme mesafesi ile tanımlanan egzersiz kapasitesinde olumlu iyileşmelerle sonuçlanabileceğini ve klinik eczacıların kalp yetersizliği hastalarının izleminde aktif rol alabileceklerini düşünmekteyiz.

## **8. EKLER**

8.1. “Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu” Paporu

8.2. Hasta Profil Kaydı

8.3. SF-36 Yaşam Kalitesi Anketi

8.4. Farmasötik Bakım Anketi

8.5. Morisky Tedaviye Uyunc Ölçeği

**EK-1**



**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ARAŞTIRMA ETİK KURULU**

SAYI: B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/701  
İLGİ :

10.10.2008

Sayın : Prof.Dr. Fikret Vehbi İZZETTİN

MAR-YÇ-2008-0207 protokol nolu "Kalp yetersizliği olan hastalarda tedavi profilinin belirlenmesi statinlerin inflamasyon ve yaşam kalitesi üzerine etkilerinin incelenmesi " isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fikret İZZETTİN  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Araştırma Etik Kurul Başkanı

**EK-2**

<b>HASTA PROFİL KAYDI</b>	
<b>Hasta Adı ve Soyadı:</b> ..... <b>Yaş:</b> ..... 50 – 54 <input type="checkbox"/> 55 – 59 <input type="checkbox"/> 60 – 64 <input type="checkbox"/> 65 – 69 <input type="checkbox"/> 70 – 74 <input type="checkbox"/> ≥75 <input type="checkbox"/> <b>Cinsiyeti:</b> Kadın <input type="checkbox"/> Erkek <input type="checkbox"/> <b>Medeni Hali:</b> Bekar <input type="checkbox"/> Evli <input type="checkbox"/> Boşanmış veya Dul <input type="checkbox"/>	<b>Eğitim Durumu:</b> Okur – yazar <input type="checkbox"/> İlköğretim <input type="checkbox"/> Ortaokul <input type="checkbox"/> Lise <input type="checkbox"/> Üniversite <input type="checkbox"/> Yüksek lisans, doktora, v.b. <input type="checkbox"/> Hiçbiri <input type="checkbox"/> <b>Meslek :</b> ..... <b>Şehir:</b> ..... <b>İlçe</b> <b>(semt):</b> ..... <b>Tel:</b> .....
<b>Kilo:</b> ..... <b>Boy:</b> ..... <b>Vücut kütle indeksi:</b> ..... kg/ m <sup>2</sup> ≤ 18.5 Zayıf <input type="checkbox"/> 19 – 24.9 İdeal kilolu <input type="checkbox"/> 25 – 25.9 Fazla kilolu <input type="checkbox"/> ≥ 30 Obez <input type="checkbox"/>	<b>Risk faktörleri:</b> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Yüksek kan kolesterol ve lipid düzeyleri <input type="checkbox"/> Yüksek tansiyon <input type="checkbox"/> Metabolik sendrom <input type="checkbox"/> Aşırı kilo ve obezite <input type="checkbox"/> Fiziki hareketsizlik <input type="checkbox"/> Sigara içimi <input type="checkbox"/> Ailesel yatkınlık <input type="checkbox"/>
<b>Sigara kullanıyor mu?</b> <b>EVET</b> <input type="checkbox"/> ..... yıldır kullanıyor. Nadir <input type="checkbox"/> Günde 10 adet <input type="checkbox"/> Günde 1 paket <input type="checkbox"/> Günde 2 paket ve ↑ <input type="checkbox"/>	<b>HAYIR</b> <input type="checkbox"/> ..... yıldır kullanmıyor. <input type="checkbox"/> Hiç kullanmadı. <input type="checkbox"/> ..... yıl boyunca ..... paket içti.
<b>Alkol kullanıyor mu?</b> EVET <input type="checkbox"/> HAYIR <input type="checkbox"/>	<b>Cevabı evet ise:</b> ..... yıldır Nadir <input type="checkbox"/> Hergün <input type="checkbox"/>

<b>Hastanın diğer hastalıkları:</b>			
Hipertansiyon <input type="checkbox"/> Yıl: .....		Osteoporoz <input type="checkbox"/> Yıl: .....	
Hiperlipidemi <input type="checkbox"/> Yıl: .....		Koroner Arter Hastalığı <input type="checkbox"/> Yıl: .....	
Diyabet <input type="checkbox"/> Yıl: .....		Osteortrit <input type="checkbox"/> Yıl: .....	
Myokard İnfarktüsü <input type="checkbox"/> Yıl: .....		Artrit <input type="checkbox"/> Yıl: .....	
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı / Astım <input type="checkbox"/>		Psikiyatrik problemler <input type="checkbox"/> Yıl: .....	
Yıl: ...		Diğer <input type="checkbox"/> .....	
<b>Hastanın klinik özellikleri:</b>			
<b>Kalp yetmezliği etiyojisi</b>		<b>Sistolik kan basıncı:</b> ..... mm/Hg	
İskemik <input type="checkbox"/>		<b>Diastolik kan basıncı:</b> .....mm/Hg	
İdiyopatik <input type="checkbox"/>		<b>Nabız:</b> .....	
Hipertansiyon <input type="checkbox"/>		<b>LVEF (%):</b> .....	
Romatizma <input type="checkbox"/>		<b>RVEF (%):</b> .....	
Konjenital <input type="checkbox"/>		<b>NYHA:</b>	
Kalp kapağı bozuklukları <input type="checkbox"/>		<b>I</b> <input type="checkbox"/>	
		<b>II</b> <input type="checkbox"/>	
<b>Kalp yetmezliği ..... yıldır.</b>		<b>III</b> <input type="checkbox"/>	
		<b>IV</b> <input type="checkbox"/>	
<b>Hastanın kullandığı ilaçlar:</b>			
<b>İlacın Adı</b>	<b>Dozu</b>	<b>Veriliş Sıklığı</b>	<b>Kullanıldığı Süre</b>
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			

### EK-3

1. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

- a) Mükemmel b) Çok iyi c) İyi d) Orta e) Kötü

2. Bir yıl öncesine karşılaştığımızda, şimdi genel olarak sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?

- a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi  
b) Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi  
c) Bir yıl öncesine hemen hemen aynı  
d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü  
e) Bir yıl öncesinden çok daha kötü

3. Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız etkinliklerle ilgilidir. Sağlığınız şimdi bu etkinlikleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler			
Bir masayı çekmek, elektrik süpürmesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler			
Günlük alışverişte alınanları kaldırma veya taşıma			
Merdivenle çok sayıda kat çıkma			
Merdivenle bir kat çıkma			
Eğilme veya diz çökme			
Bir iki kilometre yürüme			
Birkaç sokak öteye yürüme			
Bir sokak öteye yürüme			
Kendi kendine banyo yapma veya giyinme			

4. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?		
İş veya diğer etkinliklerinizde kısıtlanma oldu mu?		
İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi? (örneğin daha fazla çaba gerektirmesi)		

5. Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?		
İşinizi veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?		

6. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi

- b) Biraz etkiledi
- c) Orta derecede etkiledi
- d) Oldukça etkiledi
- e) Aşırı etkiledi

7. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

- a) Hiç b) Çok hafif c) Hafif d) Orta e) Şiddetli f) Çok şiddetli.

8. Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem eviştirlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi
- b) Biraz etkiledi
- c) Orta derecede etkiledi
- d) Oldukça etkiledi
- e) Aşırı etkiledi

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını gözönüne alarak, seçiniz.

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?						
Çok sinirli bir insan olduğunuz mu?						
Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?						
Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?						
Kendinizi enerjik hissettiniz mi?						
Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?						
Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?						
Kendinizi mutlu hissettiniz mi?						
Kendinizi yorgun hissettiniz mi?						

10. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

- a) Her zaman b)Çoğu zaman c) Bazen d)Nadiren e) Hiçbir zaman

11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır?

Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim.					
Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım.					
Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum.					
Sağlığım mükemmel.					

#### **EK-4**

### KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA BAZI FARMASÖTİK BAKIM İHTİYAÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

---

Adı, Soyadı	Tarih
-------------	-------

---

1. Mevcut sağlık sorunlarınızı öğrenebilir miyim?

2. Bu sağlık sorunlarınız için kullandığınız ilaç/ilaçlar nelerdir ve bu ilaçları nasıl alıyorsunuz?

Doz

Sıklık

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

3. Hiç ilacınızı almayı unuttunuz mu ve ya almamayı tercih ettiğiniz oldu mu? Eğer olduysa ne sıklıkla bu durum gerçekleşiyor – haftada/ayda?

4. İlacın dozunu kaçırdığımız zaman ne yapmanız gerektiğini biliyor musunuz?

5. İlacınızdan kaynaklanan herhangi bir yan etki yaşadınız mı? Nasıl bir yan etki gözlediniz?

6. İlacın hastalığın belirtilerini kontrol ettiğinin hissettiniz mi ya da ilacı kullanmayı başladıktan sonra herhangi bir değişiklik fark ettiniz mi? Tetikleyici belirtileri biliyor musunuz?

7. Düzenli olarak kan kontrole geliyor musunuz, kan testlerinizi yaptırıyor musunuz? Kontrolün ve/veya testin ne zaman yapıldığını ve sonucunu bana söyleyebilir misiniz?

8. Hastalığınız/ilaçlarının/sağlık durumunuz hakkında herhangi bir bilgi/tavsiye/herhangi bir şey öğrenmek ister misiniz?

9. Sigara içiyor musunuz?

#### *Spesifik kalp yetmezliği soruları*

10. Aşağıdaki durumlardan herhangi birini fark ettiniz mi?

- Birçok kez gözlenen kilo artışı
- Bileklerde şişlik oluşması ya da mevcut şişliğin artması
- Egzersiz sırasında nefes darlığı görülmesi ya da mevcut nefes darlığının kötüleşmesi
- Gece uykudayken nefes darlığı görülmesi ya da mevcut nefes darlığının kötüleşmesi
- Produktif (üretici) öksürük gelişmesi

**EK-5**

**Morisky Tedaviye Uyunc Ölçeği**

<b>Aşağıdaki sorulara evet veya hayır olarak cevap veriniz.</b>		
	<b>Evet</b>	<b>Hayır</b>
Geçtiğimiz 3 ay içerisinde, sağlık durumunuzun daha iyileştiğini veya daha kutleştiğinizi dşunerek hiç ilaç almayı bıraktınız mı?		
Geçtiğimiz 3 ay içerisinde, hiç ilacınızı almayı unuttunuz mu?		
Geçtiğimiz 3 ay içerisinde, hiç ilacınızı almak konusunda ilgisiz, ihmalkar davrandınız mı?		
Geçtiğimiz 3 ay içerisinde, kendinizi daha iyi veya kötü hissettiğiniz için doktorunuzun söylediği adetten daha az aldınız mı?		

## 9. KAYNAKLAR

- Abdel-Qadir HM, Lee DS. (2007). The contribution of familial and heritable risks in heart failure. *Curr Opin Cardiol*, 22(3):214-9.
- Adams KF, Lindenfeld j, Arnold JMO, Baker DW, Barnard DH, Baughman KL, Boehmer JP, Deedwania P, Dunbar SB, Sackner-Bernstein J, Elkayam U, Silver MA, Gheorghiadu M, Starling RC, Howlett JG, Stevenson LW, Konstam MA, Wagoner LE, Kronenberg MW. (2006). HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J. Cardiac Failure*, 12;e1-e122.
- Alonso-Martínez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, Urbietta-Echezarreta M, González-Arencibia C. (2002). C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 4(3):331-6.
- Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE Investigators. (2001). Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*, 286(1):64-70.
- Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, Signorini S, Mocarelli P, Hester A, Glazer R, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. (2005). C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation*, 112(10):1428-34.
- Ascer E, Bertolami MC, Venturinelli ML, Buccheri V, Souza J, Nicolau JC, Ramires JA, Serrano CV Jr. (2004). Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*, 177(1):161-6.
- Aoyagi T, Nakamura F, Tomaru T, Toyono-Oka T. (2008). Beneficial effects of pitavastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, on cardiac function in ischemic and nonischemic heart failure. *Int Heart J*, 49(1):49-58.
- Asghar F, Kokab H. (2005). Evaluation and outcome of pregnancy complicated by heart disease. *J Pak Med Assoc*, 55(10):416-9.
- Aukrust P, Ueland T, Müller F, Andreassen AK, Nordøy I, Aas H, Kjekshus J, Simonsen S, Frøland SS, Gullestad L. (1998). Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 97(12):1136-43.
- Avellone G, Di Garbo V, Abruzzese G, Campisi D, De Simone R, Raneli G, Licata G. (2006). One-year atorvastatin treatment in hypercholesterolemic patients with or without carotid artery disease. *Int Angiol*, 25(1):26-34.

- Aytekin E, Önvural B. (2004). Kardiyovasküler hastalıklarda bir risk faktörü olarak C-reaktif proteinden yararlanım. *T Klin Tıp Bilimleri*, 24:57-61.
- Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lyold-Jones DM, Shahar E, Szklo M, Lima JAC. (2008) Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol*, 6;51(18):1775-83.
- Bielecka-Dabrowa A, Goch JH, Mikhailidis DP, Rysz J, Maciejewski M, Banach M. (2009). The influence of atorvastatin on parameters of inflammation and function of the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *Med Sci Monit*, 15(12):MS12-23.
- Bleske BE, Nicklas JM, Bard RL, Brook RD, Gurbel PA, Bliden KP, Rajagopalan S, Pitt B. (2006). Neutral effect on markers of heart failure, inflammation, endothelial activation and function, and vagal tone after high-dose HMG-CoA reductase inhibition in non-diabetic patients with non-ischemic cardiomyopathy and average low-density lipoprotein level. *J Am Coll Cardiol*, 47(2):338-41.
- Blum A. (2009) Heart Failure- New Insights. *IMAJ*, 11:105-111.
- Bosworth HB, Steinhauser KE, Orr M, Lindquist JH, Grambow SC, Oddone EZ. (2004). Congestive heart failure patients' perceptions of quality of life: the integration of physical and psychosocial factors. *Ageing Ment Health*, 8(1):83-91.
- Braunwald E, Fauci AS, Kasper PL, Hauser SL, Longo D, Jameson JL. (Eds), (2004). Harrison's Principles of Internal Medicine. İç Hastalıkları Prensipileri. 16. baskı, Çeviren: Sağlık Y, Nobel Tıp Kitapevleri, Ltd. Şti., İstanbul, s.1318-1329.
- Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. (2003). Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*, 108:1930-1932.
- Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. (2005). Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol*, 9:9-99.
- Calabro P, Yeh ET. (2004). Multitasking of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor: beyond cardiovascular diseases. *Curr Atheroscler Rep*, 6:36-41.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. (2004). Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.*, 350:1495- 1504.

- Castro PF, Miranda R, Verdejo HE, Greig D, Gabrielli LA, Alcaino H, Chiong M, Bustos C, Garcia L, Mellado R, Vukasovic JL, Godoy I, Lavandero S. (2008). Pleiotropic effect of atorvastatin in heart failure: Role in oxidative stress inflammation, endothelial function and exercise capacity. *International Society For Heart and Lung Transplantation*, 27(4):435-441.
- Cerit C, Özten E, Yıldız M. (2008). Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı ve ilişkili etmenler. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 19(2):124-132.
- Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Kim SB. (2002). Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 39(6):1213-7.
- Chauhan A, Sridhar G, Clemens R, Krishnan B, Marciniuk DD, Gallagher CG. (2000). Role of respiratory function in exercise limitation in chronic heart failure. *Chest*, 118(1):53-60.
- Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, Coletta AP. (2004). Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 6:501-508.
- Cohn JN. (1995). Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation*, 91:2504-7.
- Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. (2001). A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 345(23):1667-75.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. (2004). Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebocontrolled trial. *Lancet*, 364:685-696.
- Coronel R, de Groot JR, van Lieshout JJ. (2001). Defining heart failure. *Cardiovasc Res*, 50(3):419-422.
- Corrà U, Pistono M, Mezzani A, Braghiroli A, Giordano A, Lanfranchi P, Bosimini E, Gnemmi M, Giannuzzi P. (2006). Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: prognostic importance and interdependence. *Circulation*, 113(1):44-50.
- Çiftçi Ç. (2006). Kalp yetersizliğinde fonksiyonel kapasite tayini. *Anadolu Kardiyol Derg*, 6:333-4.

- Çinçin AA. (2009). Elektrokardiyografik Parametrelerle Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. M.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, (Danışman: Doç. Dr. O Erdoğan).
- Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. (2001). Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*, 103(16):2055-9.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Dan AD, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. (2008). Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2008 ESC Kılavuzu. *Türk Kardiyol. Dern Arş*, 36:41-95
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. (2008). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail*, 10(10):933-89.
- Dickstein K, Kjeksus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. (2002). Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*, 360(9335):752-60.
- Ekman I, Cleland JG, Swedberg K, Charlesworth A, Metra M, Poole-Wilson PA. (2005). Symptoms in patients with heart failure are prognostic predictors: insights from COMET. *J Card Fail*, 11(4):288-92.
- Endres M. (2006). Statins: potential new indications in inflammatory conditions. *Atheroscler Suppl*, 7(1):31-5
- Enright PL. (2003). The six-minute walk test. *Respir Care*, 48(8):783-5.
- Eraker SA, Kirscht JP, Becker MH. (1984). Understanding and improving patient compliance. *Ann Intern Med*, 100(2):258-68.
- Eser E. (2006). Sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin kavramsal temelleri ve ölçümü. *Sağlıkta Birikim*, 1(2):1-5.
- Evangelista LS, Doering LV, Dracup K. (2000). Usefulness of a history of tobacco and alcohol use in predicting multiple heart failure readmissions among veterans. *Am J Cardiol*, 86(12):1339-42.
- Folkerling RJ, Van Kraaij DJ, Tieleman RG, Nieman FH, Pinto YM, Crijs HJ. (2006). Statins associated with reduced mortality in patients admitted for congestive heart failure. *J Card Fail*, 12(2):134-8.

- Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, Turner RM, Poole-Wilson PA, Davies SW, Sutton GC. (2001). Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J*, 22(3): 228-36.
- Fradette M, Bungard TJ, Simpson SH, Tsuyuki RT. (2004). Development of educational materials for congestive-heart-failure patients. *Am J Health Syst Pharm*, 61(4):386-9.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S. (2006). ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J*, 27:1979–2030.
- Gattis WA, Hasselblad V, Whellan DJ, O'Connor CM. (1999). Reduction in heart failure events by the addition of a clinical pharmacist to the heart failure management team: results of the Pharmacist in Heart Failure Assessment Recommendation and Monitoring (PHARM) Study. *Arch Intern Med*, 159(16):1939-45.
- Gheorghiade M, Sopko G, De Luca L, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, Sadowski Z, Golba KS, Prior DL, Rouleau JL, Bonow RO. (2006). Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation*, 114(11):1202-13.
- Gotto AM Jr. (2007). Role of C-reactive protein in coronary risk reduction: Focus on primary prevention. *Am J Cardiol*, 99(5):718-25.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knäpft M, Perk J, Priori SG, Pyörälä K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menéndez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgözoğlu L, Wiklund O, Zampelas A; European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe);

- European Stroke Initiative (EUSI); Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); WONCA Europe (European Society of General Practice/Family Medicine); European Heart Network (EHN); European Atherosclerosis Society (EAS). (2007). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 14 Suppl 2:S1-113.
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. (2003). Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 362(9386):772-6.
- Grundy SM, Brewer B, Cleeman JL, Smith JJ, Lenfant C. (2004). Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109:433-438.
- Guimarães GV, Carvalho VO, Bocchi EA. (2008). Reproducibility of the self-controlled six-minute walking test in heart failure patients. *Clinics*, 63(2):201-6.
- Gürgün C, Ildizli M, Yavuzgil O, Sin A, Apaydin A, Cinar C, Kültürsay H. (2008). The effects of short term statin treatment on left ventricular function and inflammatory markers in patients with chronic heart failure. *Int J Cardio*, 123(2):102-7.
- Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. (1993). Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subject. *Circulation*, 88(1):107-15.
- Hopman WM, Harrison MB, Coe H, Friedberg E, Buchanan M, VanDenKerkhof EG. (2009). Associations between chronic disease, age and physical and mental health status. *Chronic Dis Can*, 29(3):108-16.
- Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. (2008). Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J*, 155(5):883-9.
- Hudson SA, McAnaw J, Reid F. (2007). Congestive Heart Failure. In: *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Eds: Walker R, Edwards C, 4<sup>th</sup> ed, Churchill Livingstone, London and Edinburgh, p.299-319.
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson

- LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC. (2001). American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 104(24):2996-3007
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. (2005). ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 112(12):e154-235.
- İlerigelen B. Kalp Yetersizliğinin Epidemiyolojisi, Tanısı ve Tedavisi.(2008). İ.Ü. Ceraahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Kardiyoloji Gündemi, Sempozyum dizisi No:64, 123-151.
- Jaarsma T, Strömberg A, Mårtensson J, Dracup K. (2003). Development and testing of the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale. *Eur J Heart Fail*, 5(3):363-70.
- Jessup M, Brozena S. (2003). Heart Failure. *N Engl J Med*, 348:2007-2018.
- Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. (2001). Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*, 103(15):1933-5.
- Joukhadar C, Klein N, Prinz M, Schrolnberger C, Vukovich T, Wolzt M, Schmetterer L, Dorner GT. (2001). Similar effects of atorvastatin, simvastatin and pravastatin on thrombogenic and inflammatory parameters in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost*, 85(1):47-51.
- Karaca I, Akbulut M, İlkay E, Pakdemir M, Coşkun N, Arslan N. (2002). Koroner arter hastalığı bulunan popülasyonda, atorvastatin tedavisi ile C-reaktif protein seviyesinde azalma. *T Klin Kardiyoloji*, 15:373-376
- Karapolat H, Durmaz B, Nalbantgil S, Durmaz I. (2006) Kalp yetersizliğinde yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum. *Anadolu Kardiyol Derg*, 6(4):327-32.

- Kaşıkcıoğlu E. (2004). Kardiyopulmoner egzersiz testlerinde terminolojik kaos. *Anadolu Kardiyol Derg*, 4(2):189.)
- Kaşıkcıoğlu E. (2007). Koridor yürüme testleri ve kalp yetersizliği / Kalp yetersizliğinde yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum. *Anadolu Kardiyol Derg*, 7:95-6.
- Kayaalp O. (ED.), (2005). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11. Baskı, Haccettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara, s,436-456.
- Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG, Rosales L, Levin NW, Mitch WE; HEMO Study Group NIDDK. (2004). Inflammation and reduced albumin synthesis associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 65(4):1408-15.
- Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, Szarek M, Libby P, Ganz P; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study Investigators. (2003). High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation*, 108(13):1560-6.
- Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, Eskilson C, Hjalmarson A, McMurray JV, Waagstein F, Wedel H, Wessman P, Wikstrand J. (2005). CORONA Study Group. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*, 7(6):1059-69.
- Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL, Carson C 3rd, Cheitlin M, Debusk R, Fonseca V, Ganz P, Goldstein I, Guay A, Hatzichristou D, Hollander JE, Hutter A, Katz S, Kloner RA, Mittleman M, Montorsi F, Montorsi P, Nehra A, Sadosky R, Shabsigh R. (2005). Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol*, 96(12B):85M-93M.
- Köksal AR. (2008). Metabolik Sendrom Komponentlerinin hs-CRP ve Kardiyovasküler Hastalıklar ile İlişkisi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Samsun, (Danışman: Prof. Dr. L Altıntop).
- Ky B, Rader DJ. (2005). The effects of statin therapy on plasma markers of inflammation in patients without vascular disease. *Clin Cardiol*, 28:67-70.
- Laederach-Hofmann K, Roher-Gübeli R, Messerli N, Meyer K. (2007). Comprehensive rehabilitation in chronic heart failure--better psycho-emotional status related to quality of life, brain natriuretic peptide concentrations, and clinical severity of disease. *Clin Invest Med*, 30(2):E54-62.

- Lainscak M, Cleland JG, Lenzen MJ, Nabb S, Keber I, Follath F, Komajda M, Swedberg K. (2007). Recall of lifestyle advice in patients recently hospitalised with heart failure: a EuroHeart Failure Survey analysis. *Eur J Heart Fail*, 9(11):1095-103.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. (2005). Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 352:1425- 1435.
- Laufs U, Wassmann S, Schackmann S, Heeschen C, Böhm M, Nickenig G. (2004). Beneficial effects of statins in patients with non-ischemic heart failure. *Z Kardiol*, 93(2):103-8.
- Lee TM, Chen CC, Shen HN, Chang NC. (2009). Effects of pravastatin on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Clin Sci (Lond)*, 116(6):497-505.
- Lee TM, Lin MS, Chang NC. (2008). Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin. *Am J Cardiol*, 101(4):530-5.
- Liao JK, Laufs U. (2005). Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 45:89-118.
- Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR, Poole-Wilson PA. (1986). Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. *Br Heart J*, 55(5): p. 439-45.
- Lipinski MJ, Abbate A, Fuster V, Vetrovec GW. (2007). Drug insight: statins for nonischemic heart failure--evidence and potential mechanisms. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 4(4):196-205.
- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D; Framingham Heart Study. (2002). Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 106(24):3068-72.
- Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G. (1992). Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*, 85:790-804.
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A; I-PRESERVE Investigators. (2008). Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 359(23):2456-67.

- May HT, Muhlestein JB, Carlquist JF, Horne BD, Bair TL, Campbell BA, Kfoury AG, Lyon JL, Kim H, Renlund DG. (2006). Relation of serum total cholesterol, C-reactive protein levels, and statin therapy to survival in heart failure. *Am J Cardiol*, 98(5):653-8.
- McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. (2004). Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 44(4):810-9.
- McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs FD, Krum H, Maggioni A, McKelvie RS, Piña IL, Soler-Soler J, Swedberg K. (2005). Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail*, 7(5):710-21.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA; CHARM Investigators and Committees. (2003). Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*, 362(9386):767-71.
- McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Dzau VJ. (2004). Which inhibitor of the renin-angiotensin system should be used in chronic heart failure and acute myocardial infarction? *Circulation*, 110(20):3281-8.
- Miller WL, Olson LJ. (2006). Systolic Heart Function In: Mayo Clinic Cardiology. Eds: Murphy JG, Lloyd MA, 3rd ed, Çeviren: Sayın T. Güneş Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., İstanbul.
- Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. (2009). Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 38(4):463-74
- Mora S, Ridker PM. (2006). Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)--can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol*, 97(2A):33A-41A.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*, 24(1):67-74.
- Mozaffarian D, Minami E, Letterer RA, Lawler RL, McDonald GB, Levy WC. (2005). The effects of atorvastatin (10 mg) on systemic inflammation in heart failure. *Am J Cardiol*, 96(12):1699-704.

- Muhlestein JB, May HT, Jensen JR, Horne BD, Lanman RB, Lavasani F, Wolfert RL, Pearson RR, Yannicelli HD, Anderson JL. (2006). The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate, and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: the DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) study. *J Am Coll Cardiol*, 48(2):396-401.
- Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. (1998). Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J*, 19(12): p. 1829-35.
- Murphy JG, Lloyd MA. (2006). Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook. Mayo Klinik Kardiyoloji. 3<sup>th</sup> ed, Çeviren: Erol Ç, Güneş Tıp Kitapevi, İstanbul
- Nakıboğlu S. (2006). Hipertansiyon Hastalarının Farmasötik Bakım İhtiyaçlarının Saptanması, Yaşam Kalitelerinin Ölçülmesi ve Kan Basınçlarının İzlenmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. FV İzzettin).
- National Cholesterol Education Program. (2001). Expert Panel on Detection and Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285:2486-2497.
- Naughton MT. (2005). The link between obstructive sleep apnea and heart failure: underappreciated opportunity for treatment. *Curr Cardiol Rep*, 7(3):211-5.
- Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. (2003). Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*, 348(14):1322-32.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. (2004). Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291:1071-1080.
- O'Keefe ST, Lye M, Donnellan C, Carmichael DN. (1998). Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients. *Heart*, 80(4):377-82.
- Opasich C, Pinna GD, Mazza A, Febo O, Riccardi R, Riccardi PG, Capomolla S, Forni G, Cobelli F, Tavazzi L. (2001). Six-minute walking performance in patients with

- moderate-to-severe heart failure; is it a useful indicator in clinical practice? *Eur Heart J*, 22(6):488-96.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. (2006). Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 355(3):251-9.
- Özmen N, Cebeci BS, Kardeşoğlu E. (2006). Kalp Yetersizliğinde İnflamatuvar Göstergeler. *Anadolu Kardiyoloji Derg*, 6:51-4.
- Parker RB, Patterson H, Johnson JA. (2005). Heart Failure. In: *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. Eds: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, 6<sup>th</sup> ed, Appleton & Lange, Stamford, p.219-259.
- Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF. (1999). Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*, 100(23):2312-8.
- Payne-Emerson H, Lennie TA. (2008). Nutritional considerations in heart failure. *Nurs Clin North Am*, 43(1): p. 117-32.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. (2003). Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*, 349(20):1893-906.
- Piepoli MF, Flather M, Coats AJ. (1998). Overview of studies of exercise training in chronic heart failure: the need for a prospective randomized multicentre European trial. *Eur Heart J*, 19(6): p. 830-41.
- Poole-Wilson PA. (1993). Relation of pathophysiologic mechanisms to outcome in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 22(4 Suppl A): p. 22A-29A.
- Pratt RJ, Robinson N, Loveday HP, Pellowe CM, Franks PJ, Hankins M, Loveday C. (2001). Adherence to antiretroviral therapy: appropriate use of self-reporting in clinical practice. *HIV Clin Trials*, 2(2):146-59.
- Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. (2004). Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, (3):CD003331.

- Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. (1995). A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med.*, 333(18):1190-5.
- Ridker PM. (2001). High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 103(13):1813-8.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. (2005). C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*, 352(1):20-8.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. (2008). Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 59(21):2195-207.
- Ridker PM, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. (1999). Longterm effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*, 100:230-235.
- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. (2001). Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*, 344:1959-1965.
- Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. (2001). Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation*, 103(9):1191-3.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyer LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. (1998). Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*, 98(9):839-44.
- Ross R. (1999). Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*, 138: 419-420.
- Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. (2006). Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 48(8):1527-37.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. (1996). The effect of pravastatin on

- coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*, 335(14):1001-9.
- Sadik A, Yousif M, McElnay JC. (2005). Pharmaceutical care of patients with heart failure. *Br J Clin Pharmacol.*, 60(2):183-93.
- Sager PT, Capece R, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R, Mitchel Y, Veltri E. (2005). Effects of ezetimibe coadministered with simvastatin on C-reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*, 179(2):361-7.
- Scalia R. (2005). Statins and the response to myocardial injury. *Am J Cardiovasc Drugs*, 5:163-170.
- Serebruany VL. (2008). Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (The Positive Negative Trial). *The American Journal of Cardiology*, 101(12):1808-1809.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. (2003). Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOTLLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 361:1149-1158.
- Shalansky SJ, Levy AR, Ignaszewski AP. (2004). Self-reported Morisky score for identifying nonadherence with cardiovascular medications. *Ann Pharmacother*, 38(9):1363-8.
- Shanes JG, Minadeo KN, Moret A, Groner M, Tabaie SA. (2007). Statin therapy in heart failure: prognostic effects and potential mechanisms. *Am Heart J.*, 154(4):617-23.
- Shanmugam G, Legare JF. (2008). Revascularization for ischaemic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*, 23(2): p. 148-52.
- Smart N, Marwick TH. (2004). Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med*, 116(10): p. 693-706.
- Sola S, Mir MQ, Lerakis S, Tandon N, Khan BV. (2006). Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 47(2):332-7.
- Sola S, Mir MQ, Rajagopalan S, Helmy T, Tandon N, Khan BV. (2005). Statin therapy is associated with improved cardiovascular outcomes and levels of inflammatory markers in patients with heart failure. *J Card Fail*, 11(8):607-12.

- Soydeğer B. (2008). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Hastalarda İlaç Profilinin Belirlenmesi ve Hastaların Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. İzzettin FV).
- Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. (2001). Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 37(6):1677-82.
- Şekuri C. (2006). Sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin kardiyovasküler hastalıklarda kullanımını *Sağlıkta Birikim*, 1(2):64-70.
- Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. (1991). Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res*, 69:1185-95.
- Targoński R, Salczyńska D, Sadowski J, Cichowski L. (2008). Relationship between inflammatory markers and clinical patterns of atrial fibrillation in patients with congestive heart failure. *Kardiol Pol*, 66(7):729-36.
- Terzi S. (2004). Kalp yetersizliğinde bisoprolol tedavi etkinliğinin kardiyopulmoner egzersiz testi ile değerlendirilmesi. *Anadolu Kardiyol Derg*, 4(2):190.
- The American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2007). Heart Disease and Stroke Statistics-2007 update, *Circulation*, 115; e69-e171.
- The CONSENSUS Trial Study Group. (1997). Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*, 316(23): p. 1429-35.
- The Digitalis Investigation Group. (1997). The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 336(8): p. 525-33.
- The SOLVD Investigators. (1991). Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 325(5): p. 293-302.
- Van der Wal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. (2005). Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? *Eur J Heart Fail*, 7(1): p. 5-17.

- Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M; European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association. (2007). Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 28(18):2256-95.
- Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. (2000). The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 35:1-10.
- Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB, Pateen SB, Johnson JA, Romonko-Slack L. (2005). Assessing medication adherence among older persons in community settings. *Can J Clin Pharmacol.*, 12(1):e152-e164.
- Weinberger M, Murray MD, Marrero DG, Brewer N, Lykens M, Harris LE, Seshadri R, Caffrey H, Roesner JF, Smith F, Newell AJ, Collins JC, McDonald CJ, Tierney WM. (2002). Effectiveness of pharmacist care for patients with reactive airways disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 288(13):1594-602.
- Wiklund O, Mattsson-Hultén L, Hurt-Camejo E, Oscarsson. (2002). Effects of simvastatin and atorvastatin on inflammation markers in plasma. *JJ Intern Med*, 251(4):338-47.
- Wiley C, Redding C, Stafford J, Garfield F, Geletko S, Flanigan T, Melbourne K, Mitty J, Caro JJ. (2000) Stages of change for adherence with medication regimens for chronic disease: development and validation of a measure. *Clin Ther*, 22(7):858-71.
- Windram JD, Loh PH, Rigby AS, Hanning I, Clark AL, Cleland JG. (2007). Relationship of high-sensitivity C-reactive protein to prognosis and other prognostic markers in outpatients with heart failure. *Am Heart J*, 153(6):1048-55.
- Wojnicz R, Wilczek K, Nowalany-Kozielska E, Szyguła-Jurkiewicz B, Nowak J, Poloński L, Dyrbuś K, Badziński A, Mercik G, Zembala M, Wodniecki J, Rozek MM. (2006). Usefulness of atorvastatin in patients with heart failure due to inflammatory dilated cardiomyopathy and elevated cholesterol levels. *Am J Cardiol*, 97(6):899-904.
- Yeh ET. (2004). CRP as a mediator of disease. *Circulation*, 109:II11-114.
- Yıldırım A. (2005). Yeni bir risk faktörü olarak yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hsCRP). *Türk Kardiyol Dern Arş*, 33:360-371.
- Yıldıran T. (2008). Kronik Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Nabız Basıncı ile Kardiyovasküler Mortalite Arasındaki İlişki. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Adana, (Danışman: Prof. Dr. E Acartürk).

Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. (2003). Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*, 362(9386): p 777-81.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	PIRIL	Soyadı	KARATAŞ
Doğum Yeri	TUNCELİ	Doğum Tarihi	30/05/1985
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	32921311484
E-mail	p_karatas@hotmail.com piril.karatas@ueh.gov.tr	Tel	0535 988 65 05

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	MARMARA ÜNİVERSİTESİ, ECZACILIK FAKÜLTESİ, FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI, KLİNİK ECZACILIK BİLİM DALI	2007 -
Lisans	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, ECZACILIK FAKÜLTESİ	2003 - 2007
Lise	HAYDARPAŞA ANADOLU LİSESİ	1999 - 2003

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	ECZACI	ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	2009-
2.			
3.			

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İNGİLİZCE	İYİ	İYİ	İYİ
ALMANCA	ZAYIF	ZAYIF	ZAYIF

\* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	75.0							

# Başarılımış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

# KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS:

International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	83.662	83.367	83.970
(Diğer) Puanı			

**Bilgisayar Bilgisi**

<b>Program</b>	<b>Kullanma becerisi</b>
MICROSOFT OFFICE	İYİ
SPSS	İYİ

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikaları/Ödülleri/Diğer



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ARAŞTIRMA ETİK KURULU

SAYI: B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/701  
İLGİ :

10.10.2008

Sayın : Prof.Dr. Fikret Vehbi İZZETTİN

MAR-YÇ-2008-0207 protokol nolu "Kalp yetersizliği olan hastalarda tedavi profilinin belirlenmesi statinlerin inflamasyon ve yaşam kalitesi üzerine etkilerinin incelenmesi " isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fikret İZZETTİN  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Araştırma Etik Kurul Başkanı