T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN KALP YETMEZLİĞİ VE KALP YETMEZLİĞİ KLİNİK EVRELENDİRMESİ İLE İLİŞKİSİ

Dr.Ömer İLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN KALP YETMEZLİĞİ VE KALP YETMEZLİĞİ KLİNİK EVRELENDİRMESİ İLE İLİŞKİSİ

Dr.Ömer İLERİ

Tez Danışmanı:

Prof.Dr.Refik DEMİRTUNÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi, tecrübe ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki duruşu ile bana örnek olmuş, tez hazırlanması sürecinde ne zaman danışsam kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan tez danışman hocam Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana katkısı olan başta Doç. Dr. Kadir KAYATAŞ ve Prof.Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN olmak üzere tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma, asistan arkadaşlarım ve şimdi uzman olanlarına, sekreterimize, beraber çalıştığım tüm hemşirelerimiz ve personelimize,

Hayatımın her döneminde yanımda olan benden hiçbir zaman güven ve desteğini esirgemeyen, eğitim hayatım boyunca iyi bir insan ve doktor olmam için yol gösteren sevgili annem, babam ve abime, doktor olmamı çok isteyen ve başaracağıma gönülden inanan; ancak uzmanlığımı göremeyecek olan değerli teyzem ve dayıma,

Varlığı ve sevgisiyle her türlü zorluğu aşmamı sağlayan, sonsuz sevdiğim hayat arkadaşım, sevgili eşim Begüm İLERİ'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım…

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **İİİ**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **V**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **Vİ**

ÖZET ..... **İX**

ABSTRACT ..... **Xİ**

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **4**

2.1. KALP YETMEZLİĞİ 4

2.1.1.Kalp Yetmezliği Tanımı *4*

2.1.2. Kalp Yetmezliği Gelişim Süreci, Terminoloji ve Sınıflandırmalar *4*

2.2. VİTAMİN D EKSİKLİĞİ 25

GEREÇ VE YÖNTEMLER **34**

BULGULAR **38**

TARTIŞMA **52**

SONUÇ **58**

KAYNAKLAR **59**

ÖZGEÇMİŞ **69**

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.1. ACC/AHA Evreleme ve NYHA Fonksiyonel Sınıflama karşılaştırması

Tablo 2.1. DEF-KY, ODEF-KY, KEF-KY sınıflandırılması

Tablo 2.2. New York Kalp Cemiyeti (NYHA) işlevsel sınıflaması

Tablo 2.3. Killip sınıflaması

Tablo 2.4. ACC/AHA Kalp Yetmezliği evrelemesi

Tablo 2.5. Kalp yetersizliğinin etiyolojisi

Tablo 2.6. Kalp Yetersizliğinde Nörohormonal Aktivasyonun Temel Unsurları

Tablo 2.7. Tipik kalp yetmezliği belirti ve bulguları

Tablo 2.8. Kalp Yetmezliğinde Framingham kriterleri

Tablo 2.9. Vitamin D eksikliği nedenleri

Tablo 4.1. Kalp Yetmezliği grupları arasında yaş ve cinsiyet değerlendirilmesi

Tablo 4.2. Kalp yetmezliğine etiyolojisine yönelik komorbid durumlar

Tablo 4.3. Vitamin D değerlerine göre Kalp yetmezliği evrelerinin dağılımı

Tablo 4.4. Çalışma parametrelerine ilişkin bilgiler

Tablo 4.5. Kalp Yetmezliği grupları arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo.4.6. Vitamin D değerlerine göre laboratuvar değerleri

Tablo.4.7. Vitamin D değerlerine göre Charlson komorbite indeksi değerleri

Tablo.4.8. Vitamin D değerlerine göre EF düzeyleri

Tablo 4.9. Kalp Yetmezliği grupları arasında kullanılan ilaçların değerlendirilmesi

Tablo 4.10. Cinsiyete ve kullanılan ilaçlara göre D-Vitamininin değerlendirilmesi

SİMGELER VE KISALTMALAR

1,25(OH)2D : 1,25-dihidroksivitamin D

25 (OH)D : 25-hidroksivitamin D

ACC/AHA : Amerika Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Cemiyeti

ACE : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

ACEİ : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

AF : Atriyal Fibrilasyon

ALP: Alkalen Fosfataz

ANP : Atriyal Natriüretik Peptid

ARB : Anjiyotensin Reseptör Blokörleri

ARNI : Anjiyotensin Reseptör Neprisilin İnhibitörü

AT-I : Anjiyotensin I

AT-II : Anjiyotensin II

ATR1 : Anjiyotensin Tip I Reseptör

ATR2 : Anjiyotensin Tip 2 Reseptör

AVP : Arjinin-Vazopressin

BB : Beta-Blokör

BNP : Brain Natriüretik Peptid

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BUN : Blood Urea Nitrogen

CCI: Carlson komorbidite indeksi

CO : Cardiac Output

c-AMP : Siklik Adenozin Monofosfat

c-GMP : Siklik Guanozin Monofosfat

CNP : C tipi Natriüretik Peptid

CPAP : Continious Positive Airway Pressure

CRP : C-Reaktif Protein

CRT : Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

DEF-KY : Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

DM : Diyabetes Mellitus

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG : Elektrokardiyogram

EKO : Ekokardiyografi

eNOS : Endotelyal NOS

ESC : European Society of Cardiology

ET-1 : Endotelin-1

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

HAPPY : Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey

HF : Heart Failure

HIS : Health Informational System

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

HT : Hipertansiyon

IL-1 : İnterlökin-1

IL-6 : İnterlökin-6

İKD-ICD : İmplante Edilebilen Defibrilatör

iNOS : İndüklenebilir NOS

KAG : Koroner Anjiyografi

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

KEF-KY : Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

KKY : Kronik Kalp Yetersizliği

KOAH : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KVH: Kardiyo Vasküler Hastalık

KY : Kalp Yetmezliği

LC/MS : Liquid Chromatography / Mass Spectrometer

LDH : Laktat Dehidrogenaz

LDL : Low density lipoprotein

LV ve SV : Sol Ventrikül

LVAD : Sol Ventrikül Destek Cihazları

LVEF : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

MI : Miyokard İnfarktüsü

MMP : Matriks Metalloproteinazlar

MPV : Ortalama Trobosit Hacmi

MR : Manyetik Rezonans Görüntüleme

NE : Norepinefrin

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

NP : Natriüretik Peptidler

nNOS : Nöronal NOS

NO : Nitrik Oksit

NOS : Nitrik Oksit Sentaz

NPY : Nöropeptid Y

NT-proBNP : N-terminal – proBrain Natriüretik Peptid

NYHA : New York Kalp Cemiyeti

ODEF-KY : Orta Değer Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

PAB : Pulmoner Arter Basıncı

PET : Pozitron Emisyon Tomografi

PND : Paroksismal Noktürnal Dispne

PTH : Parathormon

RAA : Renin Anjiyotensin Aldosteron

RAAS : Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

RANK : Receptor Activator of Nuclear Faktor Kappa-B

RDW : Eritrosit Dağılım Aralığı

SPECT : Tek-Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi

SSS : Sempatik Sinir Sistemi

TNF-α : Tümör Nekroz Faktör-alfa

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TIMP : Doku İnhibitörü Metaloproteinaz

TRPV : Transient Receptor Potential Vanilloid

TG : Trigliserid

TGF-β1 : Transforming Growth Faktör-β1

VDR : Vitamin D reseptörü

WBC : Lökosit Sayısı

% : Yüzde

< : -den küçük

>: -den büyük

ÖZET

Amaç: Vitamin D eksikliği dünyada ve Türkiye'de yaygın görülen bir sağlık sorunudur. Günümüzde otoimmün hastalıklar, inflamatuar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, kanser, psoriasis ve kardiyovasküler hastalıkların oluşmasında vitamin D eksikliğinin rolü olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda düşük vitamin D düzeylerinin kardiovasküler risk faktörleri (yaş, obezite, diabetes mellitus, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı) ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Dahası vitamin D eksikliğinin karotis intima, media kalınlığındaki artış, endotelyal disfonksiyonu ve koroner arter kalsifikasyonu gibi subklinik kardiyovasküler hastalıklar ve total mortalitedeki artış ile ilişkisini gösteren çalışmalar da vardır. Kalp yetmezliği ise diğer bütün kalp hastalıklarının bir komplikasyonu olup , prevelansı ve insidansı giderek artan bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda kalp yetmezliği gelişmiş olan hastalar ile normal kalp fonksiyonu olan hastaların vitamin D düzeyini karşılaştırmak, kalp yetmezliği gelişen hastaların kalp yetmezliği klinik evrelerine göre vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi saptamak amaçlanmıştır.

Materyal metod: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Klinik ve Poliklinikleri'ne 01.01.2018-31.12.2018 tarihleri arasında başvuran kalp yetmezliği tanısı olan 98 hasta (%55,1 kadın, %44,9 erkek) ve 14 kontrol grubu (%71,4 kadın, %28,6 erkek) olmak üzere toplam 112 olgu dahil edildi. ACC/AHA evreleme ve NYHA foksiyonel sınıflama sistemine göre 1. grup Evre A, 2. grup Evre B (NYHA-1), 3. grup Evre C (NYHA-II), 4.grup Evre C (NYHA-III), 5. grup Evre D (NYHA-4) olan ve 6. grup kontrol grubu olarak hastalar ayrıldı. Hastaların sonuçları geriye dönük olarak dosyalarından ve hastanenin elektronik kayıtlarından bakılarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, fizik muayene ve sistem sorgulama bulguları, hastaneye yatışından önce kullanmakta olduğu ilaçlar, kalp yetmezliği etiyolojisi, kalp yetmezliğine eşlik eden kronik hastalıkları, ekokardiyografi bulguları (EF, ventrikül sistol ve diyastol sonu çapı, pulmoner arter basıncı), vitamin D düzeyi, BNP, hemoglobin, MPV, RDW, trombosit sayısı, lökosit, nötrofil ve lenfosit sayısı, LDL, trigliserid, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, CRP düzeyleri kaydedildi. Gruplar arasındaki vitamin D düzeyleri karşılaştırıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışma sonuçlarına göre gruplar arasında vitamin D değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; evre C-D grubu hastaların vitamin D değerleri, evre A-B grubuna ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Vitamin D düzeyinde ciddi eksiklik (<10ng/L) olan hastaların kalp yetmezliği klinik evrelerinin daha ileri olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Kalp yetmezliği hastalarında vitamin D düzeyi daha düşüktür ve kalp yetmezliğinin evresi arttıkça vitamin D düzeyi düşer. Bu nedenle KY hastaları için vitamin D seviyelerinin bir marker olarak kullanabileceği düşünülmektedir ve aktif olarak taranması önerilir.

Anahtar kelimeler: kalp yetmezliği, vitamin D

CLINICAL STAGING OF HEART FAILURE ASSOCIATED WITH VITAMIN D DEFICIENCY

ABSTRACT

Aim: Vitamin D deficiency is a common health problem in Turkey and world. Today, it is known that vitamin D deficiency plays a role in the formation of autoimmune diseases, inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, diabetes, cancer, psoriasis and cardiovascular diseases. Recent studies have concluded that low vitamin D levels are associated with cardiovascular risk factors (age, obesity, diabetes mellitus, metabolic syndrome, chronic kidney disease). Moreover, there are studies showing the relationship between vitamin D deficiency and subclinical cardiovascular diseases such as increase in carotid intima and media thickness, endothelial dysfunction and coronary artery calcification and increase in total mortality. Heart failure is a complication of all other heart diseases, and its prevalence and incidence is increasing. In our study, it was aimed to compare the vitamin D level of patients with developed heart failure and patients with normal heart function, and to determine the relationship between vitamin D level of patients with heart failure according to the clinical stages of heart failure.

Materials and Methods: To our work a total of 112 cases were included, 98 patients (55.1% female, 44.9% male) diagnosed with heart failure, 14 control groups (71.4% women, 28.6% men) who applied to the Internal Medicine Clinic and Polyclinics of Haydarpaşa Numune Health Application and Research Center of Health Sciences University between 01.01, 2018- 31.12.2018. The patients were divided into 6 groups. According to ACC/AHA staging and NYHA functional classification system, patients were in group 1 Stage A, group 2 Stage B (NYHA-1), group 3 Stage C (NYHA-II), group 4 Stage C (NYHA-III), group 5 stage D (NYHA-4) and group 6 as control group. The results of the patients were analyzed retrospectively by looking at the files and electronic records of the hospital. Age, gender, physical examination and system inquiry findings, medications used before hospitalization, etiology of heart failure, accompanying chronic diseases, echocardiographic findings (EF, ventricular systole and end diastolic diameter, pulmonary artery pressure), vitamin D level, BNP, hemoglobin, MPV, RDW, platelet count, leukocyte, neutrophil and lymphocyte count, LDL, triglyceride, BUN, creatinine, sodium, potassium, calcium, phosphorus, magnesium, CRP levels were recorded. Vitamin D levels were compared between the groups.

When evaluating the findings obtained in the study, IBM SPSS Statistics 22 for statistical analysis (SPSS IBM, Turkey) programs were used.

Results: According to the results of the study, there is a statistically significant difference between the groups in terms of vitamin D values (p: 0.000; p <0.05). As a result of the binary comparisons made for the determination of difference; Vitamin D values of patients in stage C-D group were significantly lower than stage A-B group and control group. Patients with severe deficiency in vitamin D level (<10 ng / L) were found to have advanced clinical stages of heart failure.

Conclusion: In patients with heart failure, the level of vitamin D is lower, and as the stage of heart failure increases, the level of vitamin D decreases. Therefore, it is thought that vitamin D levels can be used as a marker for patients with HF and actively screening is recommended.

Key words: heart failure, vitamin D

GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliği, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluğu nedeniyle kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamasına veya bunu yalnızca anormal yüksek diyastolik basınç ya da hacimle yapabilmesine neden olan kompleks bir klinik sendromdur (1).

Kalp yetmezliği giderek artan sıklığı ve yaygınlığı nedeniyle tüm dünyada önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun yaklaşık %1-2'sinde KY'ye rastlanmakta, KY prevalansı 70 yaş ve üzerindeki bireylerde ≥ %10'a kadar yükselmektedir ve hastane yatışlarının en sık nedenlerinden birisidir (1). Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 5,2 milyon kalp yetmezliği hastası olduğu saptanmıştır. Dünya genelinde ise bu rakamın 23 milyonu bulduğu tahmin edilmektedir (2). Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yürütülen ve bir prevalans çalışması olan HAPPY çalışmasının sonuçları, Türkiye'de 35 yaş üzeri erişkin popülasyonunda aşikar KY prevalansının %2.9 olduğunu göstermiştir (3).

KY hastaları New York Kalp Cemiyeti (NYHA)'nin sınıflamasına göre dört sınıfta değerlendirilirler. Sınıf I hastalarda fiziksel aktivite kısıtlanması yoktur ve olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açmaz. Sınıf II hastalarda ise hafif fiziksel etkinlik kısıtlanması mevcuttur, dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar. Sınıf III hastalarda belirgin fiziksel etkinlik kısıtlanması mevcuttur, dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar. Sınıf IV hastalar, rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdüremezler, dinlenme sırasında belirtiler olabilir ve herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlıkları artar (9).

Amerika Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Cemiyeti"nin (ACC/AHA) ortaklaşa yayınladığı evreleme sisteminde ise, KY hastaları dört evrede incelenir. İlk iki evre (A ve B), asemptomatik ve KY'nin meydana gelişi için risk taşıyan bireylerden oluşur. C ve D evreleri ise semptomatik KY hastalarını kapsar (Tablo 1.1). Evre-A, kalp yetmezliği gelişimi riski yüksek fakat yapısal kalp hastalığı ya da semptomu olmayan hastalar, Evre-B, yapısal kalp hastalığı olan fakat KY semptom ve bulguları olmayan hastalar, Evre-C, yapısal kalp hastalığı

olan ve daha öncesinde veya halen devam eden KY semptomları olan hastalar, Evre-D özel girişim gerektiren dirençli KY hastalarından oluşur (15).

Tablo 1.1. ACC/AHA Evreleme ve NYHA Fonksiyonel Sınıflama karşılaştırması

ACC/AHA Evre	**NYHA Fonksiyonel Sınıf**
A: KY için yüksek risk mevcut fakat, yapısal kalp hastalığı ya da KY semptomu yok	
B: Yapısal kalp hastalığı mevcut fakat KY semptomu yok	**I**: Asemptomatik
C: Yapısal kalp hastalığı mevcut ve şimdi ya da geçmişte KY semptomu var	**II**: Orta egzersizde semptom **III**: Hafif egzersizde semptom
D: Refrakter KY (özel girişim gerektiren)	**IV**: İstirahatte semptom

1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)2D] mineral iyon homeostaz regülasyonunda yer alan majör steroid hormondur. Vitamin D'nin vücutta belirgin olarak kas-iskelet sistemi üzerinde olmak üzere birçok organda etkisi mevcuttur. Kas-iskelet sistemi üzerinde olan etkileri bu zamana kadar yapılan çalışmalar ve klinik tecrübeler doğrultusunda daha iyi anlaşılmıştır. Fakat kardiyovasküler sistem, nöro-psikiyatrik sistem, immün sistem, kanser ve diyabet gelişimi üzerinde olan etkileri ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

Birçok epidemiyolojik ve klinik veri Vitamin D eksikliği ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riski arasında bağlantı olduğunu göstermektedir. Düşük vitamin D düzeyleri hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, miyokard infarktüsü risklerini arttırmakla birlikte konjestif kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı patogenezini etkileyebilmektedir. Vitamin D reseptörlerinin; ateroskleroz sürecinde rol oynayan endotelyal hücreler, vasküler düz kas hücreleri ve immün hücreler üzerine birçok etkisi vardır (4).

D Vitamini, renin-anjiotensin-aldosteron (RAA) sisteminde regülatuar rol oynamakta olup, eksikliğinde RAA mediatörlerinde değişiklik sonucu vasküler endotelyal hücreler ve vasküler düz kas hücreleri etkilenmektedir (5). Bu değişiklikler kalp yetmezliği için bilinen risk faktörlerinden hipertansiyona ve buna bağlı ventrikül hipertrofisine sebep olabilir. D Vitaminin, paratiroid hormon (PTH) salınımına ve kan kalsiyum düzeyine etkisi bilinmektedir. PTH ise

vasküler kalsifikasyon ve remodelling, ventriküler hipertrofi, renal disfonksiyon ve inflamasyonla ilişklidir (6).

Uzun zamandır, kardiyovasküler hastalıkları önlemek amacıyla yoğun çalışmalar yapılmış ve kardiyovasküler hastalık oluşturan risk faktörleri araştırılmıştır. Güncel kılavuzlarda klasik risk faktörleri tanımlanmıştır, birçok yeni risk faktörü de araştırılmaktadır. Literatüre bakıldığında vitamin D'nin kardiyovasküler hastalıklar ve bunların risk faktörleri üzerinde etkisinin olduğu ve kalp yetmezliği gelişim süreci ile ilişkili olduğunu belirten yayınlar mevcuttur. Bu çalışmada amacımız kalp yetmezliği ve klinik evreleri ile vitamin D düzeyi arasında bir ilişki olup olmadığını saptamaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETMEZLİĞİ

2.1.1.Kalp Yetmezliği Tanımı

Kalp yetmezliği, normal dolum basınçlarına rağmen (veya sadece artmış dolum basınçları pahasına), kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk şeklinde tanımlanabilir (1). Klinik olarak kalp yetmezliği, kalpteki yapısal veya işlevsel bozukluktan kaynaklanan, hastalarda tipik belirti (nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi) ve bulguların (artmış juguler ven basıncı, akciğerde krepitasyon ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi) görüldüğü klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. KY tanısının temelinde altta yatan kardiyak nedenin gösterilmesi yatar. Bu genellikle sistolik ventrikül işlev bozukluğuna yol açan miyokard hastalığıdır. Bununla beraber venrikülün diyastolik işlev bozukluğu, kalp kapakları, endokart, perikart, büyük damar patolojileri, kalbin ileti ve ritim anormallikleri ile bazı metabolik anormallikler de kalp yetmezliğine neden olabilmektedir.(7)

2.1.2. Kalp Yetmezliği Gelişim Süreci, Terminoloji ve Sınıflandırmalar

Kalp yetmezliğinin tanımlanması SV ejeksiyon fraksiyonunun (EF) ölçümüne dayanır. Matematiksel olarak, EF atım hacminin (diyastol sonu hacimden sistol sonu hacmin çıkarılması) diyastol sonu hacmine bölünmesi ile elde edilir.Sol ventrikul kasılma ve boşalma işlevleri azalmış (sistolik işlev bozukluğu gibi) olan hastalarda, diyastol sonu hacimdeki artış sayesinde (SV genişlemesi nedeniyle daha büyük bir hacmin küçük bir kısmının atılmasına bağlı olarak) atım hacmi korunabilir. Sistolik işlev bozukluğu ciddiyeti arttıkça EF normale göre azalır ve genellikle diyastol sonu ve sistol sonu hacimleri artar (8).

KY'yi EF<%40 ise düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEF-KY, HFrEF), EF 40 ile 49 arasında ise orta değer ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (ODEF-KY, HFmrEF), EF≥50 ise korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY, HFpEF), sınıflandırılmaktadır. ODEF-KY hastalarındabirincil olarak hafif sistolik disfonksiyon vardır ve diyastolik disfonksiyon özelliklerini de taşırlar (10).

Tablo 2.1. DEF-KY, ODEF-KY, KEF-KY sınıflandırılması

KY Tipi		**DEF-KY**	**ODEF-KY**	**KEF-KY**
Kriterler	1	Semptomlar + Bulgular	Semptomlar + Bulgular	Semptomlar + Bulgular
	2	EF <40	EF 40-49	EF ≥50
	3		1.Artmış natriüretik peptid düzeyi 2.Ek kriterlerden en az biri a) Altta yatan yapısal kalp hastalığı b) Diyastolik disfonksiyon	1.Artmış natriüretik peptid düzeyi 2.Ek kriterlerden en az biri a) Altta yatan yapısal kalp hastalığı b) Diyastolik disfonksiyon

European Society of Cardiology (ESC) 2016, Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu

ESC kılavuzunda, gelişim süreci ile ilgili sınıflandırma da yapılmıştır. Tipik KY belirti ve bulgularını hiçbir zaman sergilememiş olan düşük EF'li bir hasta, asemptomatik SV sistolik işlev bozukluğu (ya da altta yatan kardiyak anomali) ile tanımlanmaktadır. Bir süredir KY olan hastalar sıklıkla kronik KY olarak tanımlanır. Belirti ve bulguları tedavi ile en az bir aydır kontrol altında olan hastalar için kararlı (stabil) terimi kullanılmaktadır. Eğer kronik kararlı KY aniden ve ya zaman içerisinde kötüleşirse, hasta dekompanse olarak tanımlanabilir ve bu durum hastaneye başvurusu ve hospitalizasyon gerektirebilir (10). Dekompanse KY' nin ciddi prognostik önemi vardır. Yeni başlangıçlı (de novo) KY, örneğin akut miyokart enfarktüsünün sonucu olarak akut bir şekilde ya da bilinmeyen bir süredir asemptomatik kardiyak işlev bozukluğu olan bir kişide (dilate kardiyomiyopati gibi) subakut tarzda tanının kesinleşmesine kadar geçen haftalar ve aylar boyunca semptom göstererek karşımıza çıkabilir. Hastaların belirti ve bulguları gerilese ve kompanse hale gelse dahi altta yatan kardiyak işlev bozukluğu düzelmez ise hastalar tekrarlayan dekompansasyon atakları için risk altına girerler. Konjestif KY terimi ise su ve tuz tutulumuna bağlı volüm yükü ile birlikte olan akut ya da kronik KY' yi tanımlamaktadır. Bu terimlerin çoğu veya tümü, hastalığın evresine göre aynı hasta için farklı zamanlarda kullanılabilmektedir.

New York Kalp Derneği sınıflaması (NHYA Classification of Congestive Heart Failure) ise yıllardan beri kullanılan ve en çok bilinen KKY sınıflamasıdır. Hastaları fonksiyonel kapasitelerine göre sınıflar ve tedaviden fayda gören hastaları da tanımlayarak prognoz göstergesi olarak da kullanılmaktadır. Bu sınıflamada hastalar kalp yetmezliği semptomlarının ortaya çıkması için gereken fiziksel aktiviteye göre 4 grupta incelenmektedir (9).

Tablo 2.2. New York Kalp Cemiyeti (NYHA) işlevsel sınıflaması

SINIF I	Olağan günlük fiziksel aktivitede kısıtlama ve semptom (halsizlik, nefes darlığı, çarpıntı) yok. (Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu)
SINIF II	Hafif fiziksel etkinlik kısıtlanması. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan günlük fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
SINIF III	Belirgin fiziksel etkinlik kısıtlanması. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan düzeyin altında günlük fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
SINIF IV	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürememe. Dinlenme sırasında belirtiler olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artar.

Belirtilerin ciddiyeti ile sağkalım arasında yakın bir ilişki olmasına rağmen, belirtilerin ciddiyeti ile ventrikül işlevleri arasında zayıf bir ilişki olduğu unutulmamalıdır. Bu yüzden, hafif belirtileri olan hastalar yinede hastaneye yatış ve ölüm açısından göreceli olarak yüksek mutlak risk altında olabilirler (11-13). KY' de belirtiler hızla değişebilir; örneğin hafif belirtileri olan kararlı bir hastada bir aritminin ortaya çıkması ve ya akut koroner sendrom geçirmesi halinde istirahatte ani nefes darlığı oluşabilir. Tam tersi olarak da akut akciğer ödemi ya da NYHA sınıf IV belirtileri olan akut olarak kötüleşmiş bir hasta diüretik uygulaması sonrası hızla iyileşebilir. Belirtilerde kötüleşme artmış hastaneye yatış ve ölüm riskine işaret etmektedir ve acil tıbbi dikkat ve tedavi gerektirir. Şüphesiz ki, belirtilerde iyileşme (tercihen hastanın asemptomatik hale gelmesi) KY tedavisinin iki temel hedefinden biridir (diğeri hastane başvurusu da dahil olmak üzere morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır).

Miyokart enfarktüsü sonrası akut koşullarda hastanın durumunun ciddiyetini tanımlamak için Killip sınıflaması kullanılabilir.(14)

Tablo 2.3. Killip sınıflaması

Killip I	Kalp yetersizliği bulguları olmayan hastalar. Hastaların yaklaşık yarısı bu sınıfta olup, mortalite %6 civarındadır.
Killip II	Ventriküler galo ritmi (S3) ve akciğer bazellerinde yaş raller mevcuttur. %30 hastada görülür ve mortalite %15 civarındadır.
Killip III	Akciğer ödemi. %10-15 hastada görülür ve mortalite %38 civarındadır.
Killip IV	Kardiyojenik şok tablosu. %5-10 sıklıkta görülür, mortalite %80 civarındadır.

Kalp yetersizliğinin progresif bir sendrom olduğu göz önüne alınarak önerilen American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) evreleme sisteminde kalp yetmezliği hastalarının gelişimi ve progresyonu birlikte ele alınmaktadır.

Tablo 2.4. ACC/AHA Kalp Yetmezliği evrelemesi

Evre	**Tanımlama**	**Örnek**
A	Kalp yetmezliği gelişimi riski yüksek fakat yapısal kalp hastalığı yada semptomu olmayan hastalar	HT, KAH, DM, ARA anamnezi , kardiyotoksik ilaç, alkol kullanımı
B	Yapısal kalp hastalığı olan fakat KY semptom ve bulguları olmayan hastalar	LVH, LV dilatasyonu, kontraksiyon azalması , asemptomatik kapak hastalığı, geçirilmiş MI
C	Yapısal kalp hastalığı olan ve daha öncesinde veya halen devam eden KY semptomları olan hastalar	LV disfonksiyonuna bağlı semptomları olan ve ya tedavi ile asemptomatik olmuş hastalar
D	Özel girişim gerektiren dirençli KY	Sık hospitalizasyon gerektiren, nakil bekleyen, devamlı IV destek tedavisine ihtiyaç duyan hastalar

ACCF/AHA: American College of Cardiology Foundation/American Heart Association

Bu evreleme sistemi KY'nin progresif yapısını göstermekle beraber her bir evre için uygun tedavi yaklaşımını da belirler. Evre A'da risk faktörlerini değiştirmeyi, Evre B'de yapısal kalp hastalığını tedavi etmeyi, Evre C ve D'de morbidite ve mortaliteyi azaltmayı amaçlamaktadır. (15)

2.1.3. Kalp yetmezliğinin epidemiyolojisi

Framingham Kalp Çalışması'na göre 40 yaş sonrası dönemde, yaşam boyu KY gelişme riski %20'dir (16). Kalp yetersizliği görülme sıklığı genel nüfusta %1-3 iken, 70 yaş sonrası %10'a, 80 yaş sonrası %15-20'lere çıkmaktadır (17). Genel olarak KY yeni olgu görülme hızı (insidans) yılda 1-5/1000 iken, 65 yaş üzerindeki olgularda 20/1000 ve 80 yaş üzerinde 80/1000 olarak bildirilmektedir (16). Kalp yetersizliği olgularının %50'ye yakın bölümünü 60 yaş

üzerindeki bireyler oluşturmaktadır. Ülkemizde yaşam süresi son 20 yıl içinde yaklaşık 10-15 yıl uzamıştır. Yaşlı nüfusumuzun giderek artacağı ve önümüzdeki 10 yıl içinde 2 katına çıkacağı, 2023 yılında 14-15 milyon olacağı öngörülmektedir. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yürütülen ve bir prevalans çalışması olan HAPPY çalışmasının sonuçları, Türkiye'de 35 yaş üzeri erişkin popülasyonunda aşikar KY prevalansının %2.9 olduğunu göstermiştir.(3) Bu rakam, daha genç bir nüfusa sahip olmamıza karşın, batı toplumlarından yüksektir. Ülkemizde ortalama KY yaşı 60 yaş olup batı toplumlarına göre neredeyse 10 yıl daha erken KY ile karşılaştığımız söylenebilir (18). Henüz belirtileri ortaya çıkmamış (asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu bulunan) KY olgu sıklığımız ise %4.8'dir. Bu da KY gelişme potansiyeli yüksek önemli bir nüfusa sahip olduğumuzu göstermektedir. Sistolik KY prevalansı %2.5, diyastolik KY prevalansı %3.7 olarak saptanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre Türkiye'de özellikle kadınlarda diyastolik KY'nin baskın olduğu görülmüştür. Yine 45-54 yaş arası KY prevalansı erkekte %1.8, kadınlarda %1.5 iken; >75 yaş üzerinde ise erkeklerde %9.8, kadınlarda %10.9 olarak saptanmıştır.(3) Bugün için Avrupa ülkelerinde 15 milyon, Amerika Birleşik Devletleri'nde 6 milyon, ülkemizde ise 2 milyon kalp yetersizliği hastası bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu rakamın önümüzdeki 10 yıl içinde en azından 2-3 kat artacağı öngörülmektedir.

2.1.4. Kalp yetmezliğinin etiyolojisi

Hipertansiyon ve diyabet kalp yetersizliği etiyolojisinde pek çok olguda katkıda bulunan etmenler olsa da, koroner arter hastalığı sistolik KY olgularının yaklaşık üçte ikisinin nedenidir. Kalp kapak hastalıkları da başlangıçta hemodinamik yük artışına ve sonrasında miyokard değişikliklerine yol açarak KY'ye yol açarlar ve KY nedenlerinin yaklaşık %10'unu oluştururlar (10). Sistolik KY'nin geçirilmiş viral enfeksiyonlar (teşhis edilebilmiş veya edilememiş), alkolün kötüye kullanımı, kemoterapi (örn. doksorubisin veya trastuzumab) ve idiyopatik dilate kardiyomiyopati (sebebi bilinmemesine rağmen bazı olgularda genetik temelli olabilir) gibi başka pek çok sebebi vardır. KY nedenleri; miyokard hastalıkları, anormal doluma yol açan durumlar, aritmiler olarak kategorize edilebilir (19).

Tablo 2.5. Kalp yetersizliğinin etiyolojisi

Miyokard Hastalıkları		
İskemik kalp hastalığı	Miyokardiyal skar	
	Miyokardiyal baskılanma	
	Epikardital koroner arter hastalığı	
	Anormal koroner mikrosirkülasyon	
	Endoteltelyal disfonskiyon	
Toksik hasar	Madde kötüye kullanımı	Alkol, kokain, amfetamin, anabolik steroidler
	Ağır metaller	Çinko, demir, kobalt, kurşun
	İlaçlar	Sitotoksik ilaçlar, immunmodülatuar ilaçlar, antidepresanlar, antiaritmikler, NSAID, anestetezikler
	Radyasyon	
İmmün aracılı enflamatuar hasar	Enfeksiyon ilişkili	Bakteri, spiroketler, mantarlar, protozoalar, parazitler, riketsiyalar, virüsler
	Enfeksiyon dışı nedenler	Lenfositik/dev hücreli miyokardit, otoimmun hastalıklar, hipersensitivite ve eozinofilik miyokarditler
İnfiltrasyon	Malignite ilişkili	Direkt infiltrasyon ve metastazlar
	Malignite dışı nedenler	Amiloidozis, sarkoidoz, hemakromatozis, glikojen depo hastalıkları, lizozomal depo hastalıkları
Metabolik bozukluklar	Hormonal	Tiroid hastalıkları, paratiroid hastalıkları, akromegali, GH eksikliği, hiperkortizolemi, Addison hastalığı, Conn hastalığı, diyabet, metabolik sendrom, feokromasitoma
	Beslenme	Tiamin, L-karnitin, selenyum, demir, fosfat, kalsiyum eksiklikleri, obezite
Genetik anormallikler	Çeşitli formlar	HKMP, DKMP, LV bozuklukları, ARVC, restriktif kardiyomiyopati, muskuler distrofiler, laminopatiler

Anormal Dolum Durumları		
Hipertansiyon		
Kapak ve miyokard yapısal defektleri	Kazanılmış	Mitral, aort, triküspit ve pulmoner kapak hastalıkları
	Konjenital	ASD, VSD
Perikardiyal ve endomiyokardiyal patolojiler	Perikardiyal	Konstriktif perikardit, perikardiyal efüzyon
	Endomiyokardiyal	Hipereosinofilik sendrom, endomiyokardiyal fibrozis, endokardiyal fibroelastozis
Artmış output durumları		Ciddi anemi, sepsis, tirotoksikoz, Paget hastalığı gebelik, arteriovenöz fistüller
Volüm fazlalığı		Böbrek yetmezliği, iyatrojenik sıvı fazlalığı
Aritmiler		
Taşiaritmiler		Atriyal, ventriküler aritmiler
Bradiaritmiler		Sinüs nod disfonksiyonu

European Society of Cardiology (ESC) 2016, Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu

2.1.5. Kalp yetmezliğinin fizyopatolojisi

SV sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda, miyokart hasarı sonrası geriye kalan miyositlerde ve ekstraselüler matrikste maladaptif değişiklikler gözlenir. Ventrikülde genişleme ile patolojik yeniden şekillenme (remodeling) ve kasılmanın azalması (düşük EF bu durumun ölçütlerinden biridir) bu değişikliklerin sonuçlarıdır (19,20) Tedavi edilmemiş sistolik işlev bozukluğunun karakteristik özelliği, başlangıçta hastada belirtiler olmasa bile, bu değişikliklerin zaman icinde giderek kötüleşmesi, SV genişlemesinde artış ve EF'de düşüştür. Bu olumsuz ilerlemeden iki farklı mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. İlki, tekrarlayan miyokard enfarktüsü gibi ilave miyosit ölümüne yol açacak yeni olayların gelişmesidir. Diğeri ise, sistolik işlevlerdeki azalmanın tetiklediği, özellikle nörohümoral aktivasyon gibi, sistemik yanıtlardır. KY'de aktive olan iki anahtar nörohumoral sistem, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemidir. Bu sistemik yanıtlar, yeni miyokart hasarına ek olarak, kan damarları, böbrekler, kaslar, kemik iliği, akciğer ve karaciğere de zarar

verirler ve miyokardın elektriksel stabilitesinin bozulmasının da dahil olduğu KY ile ilişkili pek çok klinik durumdan sorumlu olan patofizyolojik kısır döngüyü oluştururlar. Bu iki anahtar sürecin engellenmesi, KY'nin etkili tedavilerinden çoğunun temelini oluşturur.(19,20)

Erken dönemdeki kompanse edici mekanizmalar yararlı gibi görünmekteyken kronik dönemde zararlı etkileri ortaya çıkmaktadır (21).

Başlıca kompansasyon mekanizmaları şunlardır (22):

1. Frank-Starling mekanizması
2. Nörohormonal adaptasyon
3. Ventriküler yeniden şekillenme (remodeling)

1.Frank-Starling Mekanizması: Frank-Starling kanunu kalp dokusu akut olarak hasar gördüğünde atım hacmini korumaya çalışan ve çok kesin olmamakla beraber kronik KKY'de kompansatuar rol oynayan intrinsik bir mekanizmadır. Nörohümoral aktivasyonla beraber kardiyak hasardan dakikalar sonra adaptif bir rol oynar. Ventrikül tarafından atılan kan hacminin ani olarak düşmesi, sol ventrikül diyastol sonu hacminin (ve basıncının) artmasına neden olur. Frank Starling mekanizması sayesinde oluşan önyükteki bu artış, kasılma gücünü artırır ve bu sayede atım hacminin yerine konmasına yardımcı olur. Miyositlerin geriliminin artmasının, kasılma gücünün artmasına neden olması heterometrik otoregülasyon kanunu olarak ifade edilir. Kronik süreçte su, sodyum tutulumu ve venokonstrüksiyon, vücudun Frank-Starling mekanizmasını kullanarak önyük ve sol ventrikül dolum basıncını artırmaya yönelik girişimleri olarak görülebilir. Bu adaptasyonlar, muhtemelen kalp yetersizliği olan hastaların yaşadığı nefes darlığına neden olan anormal olarak yüksek pulmoner kapiller basınç ve arter basınçlarına yol açarlar (23).

2.Nörohümoral Adaptasyon: Kalp yetmezliğinin başlangıç evresinde kardiyak debi azalmaya başlar. Buna bağlı olarak kardiyovasküler dolaşımı sağlamak üzere nörohormonal adaptasyon mekanizmaları devreye girmektedir. Bunlar arasında sempatik sinir sistem (SSS) aktivasyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), arjinin-vazopressin, natriüretik peptidler ve bazı mediyatörler (adrenomedullin, nöropeptid Y, vb) sayılabilir.

Sempatik Sistem Aktivassyonu ve RAAS: SSS aktivasyonu sonucu adrenerjik aktivite artmaktadır. Bu aktivitenin aşırı artışı miyokardın oksijen ihtiyacını arttırmakta ve bu da miyofibrillerde kalsiyum toksisitesine neden olmaktadır. Bu süreç kardiyak hipertrofi ve fibrozise yol açar. SSS aktivasyonu ayrıca RAAS ve diğer nörohormonları da aktive edebilmektedir (22). Kalp yetmezliği ilerledikçe renal kan akımının azalması ve SSS'nin böbrekleri uyarması ile jukstaglomeruler aparattan renin salgılanması artar. Artan renin

karaciğerde sentezlenen anjiyotensinojeni anjiyotensin I (AT I)'e çevirir. AT I de akciğerde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılığıyla aktif molekül olan anjiyotensin II (AT II)'ye dönüştürülür (24). AT II'nin sodyum ve tuz tutucu, vazokonstrüktör, proinflamatuvar ve profibrotik etkileri vardır. Ayrıca adrenal korteksin zona glomeruloza bölgesinden aldosteron salınımını ve hipofiz bezinden vazopressin salınımını uyarmaktadır. Aldosteron, nefronlardan sodyum geri emilimini arttırarak kan hacminin artışına neden olmakta ve norepinefrinin geri alımını inhibe ederek periferik direnci arttırmaktadır. AT II ve aldosteron, kronik dönemde kalp, böbrek ve diğer dokularda fibrozisi uyararak remodelinge neden olmaktadır (22,24,25).

Natriüretik Peptidler: Natriüretik peptidlerin (NP) nörohormonal adaptasyonda etkin rolleri vardır. Bunlardan bazıları siklik guanozin monofosfat (cGMP) aracılığıyla vazodilatasyon, SSS, AT II ve arjinin-vazopresinin kalp üzerine olan etkilerinin inhibisyonu ve nörohormonların hücre düzeyindeki zararlı etkilerinin önlenmesidir (26). NP'ler afferent renal arteryolde vazodilatasyon, efferent renal arteryolde vazokonstrüksiyon yaparak glomeruler filtrasyon oranını (GFR) arttırırken toplayıcı kanallardan cGMP vasıtasıyla sodyum emilimini azaltmakta ve atılımını artırmaktadır (27). ANP (Atriyal natriüretik peptid) ve BNP'nin, KY'de bu olumlu etkilerinin yanısıra hastalığın ayırıcı tanısı, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve prognozunun belirlenmesinde de önemli rol üstlenir (28,29).

Sitokinler: Sitokinler, bir organdaki hücre içi iletişime aracılık eden küçük protein moleküleridir. Endokrin hormonların tersine özel salgı bezlerince değil, çeşitli doku ve hücreler tarafından üretilir. Etkilerini çoğunlukla komşu hücrelerde ya da üretici hücre üzerinde gösterirler ve baskın sistemik etkileri yoktur. Bugüne kadar yapısal olarak birbirine benzemeyen ve genetik açıdan da bağlantısız 100'ün üzerinde sitokin belirlenmiştir. Proinflamatuar sitokinler sol ventrikülün yeniden şekillenmesine öncülük etme, kontraktil disfonksiyona yol açma ve miyokardiyal beta adrenerjik reseptörlerin azalması gibi değişik mekanizmalar yoluyla kardiyovasküler fonksiyonun değiştirilmesine katkıda bulunmaktadır (30, 31). TNF, endotoksine cevap olarak ortaya çıkan ana sitokindir. TNF'nin iki izoformu (TNF-α ve TNF-β) bulunmuştur. Bunlardan serumda daha fazla bulunanı ve kardiyak etkilerden sorumlu olanı TNF-α'dır. TNF-α'nın bir taraftan fibroblast ve mezenkimal hücre proliferasyonunu doğrudan veya büyüme faktörlerini arttırarak uyardığı, diğer taraftan da endotelyal hücrelere toksik etkiler gösterdiği ve proteaz, kollagenaz ve araşidonik asit metabolitleri gibi doku harabiyetine yol açan döngüyü harekete geçirdiği bildirilmiştir (32). Kalp yetersizliği hastalarında proinflamatuar bir sitokin olan TNF-α'nın, dolaşımdaki seviyesinin artmış olduğu 1990 yılında Levine ve ark. tarafından bildirilmiştir (33). Kalp

yetmezliğinin ileri evrelerinde TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin anormal miyokardiyal yapının ve fonksiyonunun düzenlemesinde çok önemli rol oynayabileceklerine ilişkin birçok çalışma ortaya çıkmıştır. Deneysel olarak TNF-α'nın sürekli infüzyonu zamana bağımlı bir şekilde sol ventrikül fonksiyonunda azalmaya yol açar ve erişkin kardiyak miyositlerinde hipertrofik bir büyüme yanıtına neden olur (34). Üretimi arttığında TNF-α dolaşıma çıkar ve endokrin bir hormon olarak etki göstermeye başlayıp metabolik yıkıma ve kaşeksiye yol açar. Fare modelinde TNF-α'nın aşırı ekspresyonu kardiyomiyopati ile uyumlu bir fenotipe yol açar (35). İnterlökin-6 ve interlökin-1β da TNF-α gibi kalp yetmezliğinde yüksek bulunmuştur. İnterlökin-1β'nın kardiyak miyozit hücre kültürlerinde hipertrofiyi ve apoptozisi uyardığı gösterilmiştir (36). İnterlökin-1 (IL-1) kalp kasılmasını baskılayıcı etkisini nitrik oksit üzerinden gerçekleştirir. IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler makrofaj ve lökositlerden salınır. Bu hücreler infektif kardiyomiyopatilerin yanı sıra miyokard infarktüsünden ve reperfüzyonundan sonra özellikle miyokardda bulunurlar. Kronik KY'de rolü olduğu düşünülen diğer sitokinler interlökin-8, interlökin-17, interlökin-18 ve interlökin-33'dür. İnterlökinler fizyolojik konsantrasyonlarda yararlı adaptif etkiler gösterirken, aşırı düzeyleri adaptasyonu bozucu etkiye sahiptir (37).

Endotelin-1 ve Diğer Medyatörler:

Endotelin-1; damar gerilimi, anjiyotensin II, norepinefrin, AVP gibi vazoaktif hormonların uyarısıyla endotel hücrelerinden salınan vazokonstriktör peptiddir. Ayrıca hipoksi ve iskemi de direkt olarak endotelin-1 (ET-1) salınımına yol açar. Natriüretik peptitler ve prostoglandinler ET-1 üretimini inhibe eder. ET-1, etkisini iki ayrı reseptör üzerinden gösterir. ET-A reseptör, vazokonstriksiyon, hücresel proliferasyon ve hipertrofiye neden olur. ET-B reseptör, nitrik oksit aracılı vazodilatasyon yapar (36). Endotelin-1'in kalp yetmezliğinde seviyesi yüksek bulunmuş olup ET-A reseptörlerine bağlanarak kardiyak miyositlerde pozitif kronotropik ve inotropik etkisi olduğu gösterilmiştir (38).

Nöropeptid Y (NPY); sempatik adrenerjik sinir uçlarından salınan vazokonstriktör bir mediyatördür. NPY, alfa-adrenerjik uyarılar ve AT II gibi vazokonstriktörlerin etkisini artırır, kalpteki parasempatik sinir sonlanımlarından asetilkolin salımını inhibe eder. NPY'nin KY'deki rolü tam olarak bilinmemesine karşın orta ve ileri KY'de NPY miktarı anlamlı derecede artmıştır ve artmış NE düzeyleri ile korelasyon gösterir (39).

Ürotensin II; en güçlü endojen kardiyostimülatör peptid olup ET-1'den 8-10 kat daha güçlüdür. Ürotensin II'nin, ET-1 gibi damar düz kas hücrelerinde, miyositler ile kardiyak

fibroblastlarda hipertrofik ve mitojenik etkileri vardır. Ürotensin II damar tonusunu düzenler, atriyumlarda ve ventriküllerde kontraktiliteyi artırır. ET-1'den farklı olarak çoğu damarda vazokonstrüksiyona neden olur ve vazoaktif etkisi damar türüne ve damar yatağına bağlıdır. Ürotensin II KY'de miyosit ve endotel yapımını artırır ve ürotensin II'nin KY'de yüksek düzeylere çıktığı gösterilmiştir (40).

Adrenomedüllin; vazodilatatör bir peptid olup; KY'de kardiyak ve hemodinamik bozukluğun şiddetiyle orantılı olarak düzeyi yükselir. KY'de aşırı periferik vazokonstrüksiyonun zararlı etkilerine karşı koyucudur. Kan basıncı ve kalbin doluş basınçlarını azaltır, kalp debisi ile böbrek fonksiyonlarını düzeltir ve plazmada bulunan aldosteronu baskılar (41).

Apelin; bir adipositokin olmakla beraber aynı zamanda bir nöropeptid ve kardiyovasküler peptiddir. Kardiyovasküler sistemde anjiyogenik rolü vardır. Apelin endotel-bağımlı, nitrik oksit (NO) aracılığıyla vazodilatasyon sağlar ve arteriyel kan basıncını azaltır. Arjinin - vazopressini inhibe ederek natriüretik ve diüretik etki gösterir. Ayrıca apelin, güçlü ve uzun etkili pozitif inotropik aktivite gösterir (42). Apelinin KY'de seviyeleri düşük saptanmış olup KY prognozunu öngörmedeki gücü yüksektir (43).

Nitrik oksit (NO); nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından sentezlenir ve guanilat siklaz (GC) aracılığıyla vazodilatasyon yapar. 3 tip NOS vardır ve tüm türleri kalpte bulunur. Nöronal NOS (nNOS); kardiyak ileti sistemi, kalpteki nöronlar ve miyositlerin sarkoplazmik retikulumlarında bulunur. İndüklenebilir NOS (iNOS) normal koşullarda miyokardda bulunmaz ancak inflamatuar sitokinlere yanıt olarak kalpteki miyositler tarafından sentezlenir. Endotelyal NOS (eNOS); koroner endotelinde, endokardda, sarkolemmada ve T tübül membranlarında bulunur. KY hastalarında endotele bağlı NO kaynaklı vazodilatasyona olan yanıt bozulur çünkü bu hastalarda eNOS aktivitesi azalmıştır. Ayrıca kardiyak remodeling döneminde farklı NOS'ların etkisinin olduğu bilinmektedir (44).

Tablo 2.6. Kalp Yetersizliğinde Nörohormonal Aktivasyonun Temel Unsurları

Vazokonstriktör/Antinatriüretik Mitojenik faktörler	Vazodilatör/ Natriüretik Antimitojenik faktörler
Renin- anjiotensin- aldosteron sistemi	Natriüretik peptidler
Sempatik sinir sistemi	Adrenomedullin
Arginin- vasopressin	Bradikinin
Endotelin	Vazodilatör prostaglandinler
Sitokinler	Dopamin
	NO

3.Remodelling: Kalp yetmezliğinde kronik hemodinamik strese bağlı gelişen adaptasyon mekanizmalarından biri de remodelingdir. Remodeling, kalbin boyut, şekil, yapı ve fonksiyonlarında oluşan değişikliklerdir. Basınç yükü, hacim yükü veya kardiyak hasar sonrasında meydana gelebilir. Basınç yükü artışı, duvar kalınlığının artması ile karakterize konsantrik remodeling gelişmesine yol açarken; hacim yükü artışı kardiyak boşluklardaki genişleme ve kalp kitlesinde artış ile karakterize olan egzantrik remodeling gelişmesine neden olur (45). İlk aşamada kardiyak debiyi düzenlemek için yapılan kompansatuvar bir mekanizma olmasına rağmen uzun dönemde kalbe olumsuz etkileri vardır. Kardiyomiyosit ve ekstrasellüler matrikste değişiklikler sonrasında miyokardiyal fibrozis gelişerek remodeling meydana gelmekte ve bu da ilerleyici LV fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (46, 47, 48).

2.1.6. Kalp yetmezliğinin tanısı

2.1.6.1. Belirti ve bulgular

KY tanısı, özellikle erken evrelerde, zor olabilmektedir. Her ne kadar belirtiler hastayı tıbbi yardım almaya yönlendirse de, KY belirtilerinin birçoğu su ve tuz tutulumundan kaynaklandığı için özgül değildir ve bu nedenle KY ve diğer sorunlar arasında ayırıcı tanı yapmak kolay olmayabilir. KY için ortopne, paroksismal nokturnal dispne gibi daha özgül olan belirtiler özellikle hafif belirtileri olan hastalarda daha az sıklıkta görülür ve bu yüzden de

duyarlılığı düşüktür (49,50). Belirti ve bulguların saptanması ve yorumlanması, obez bireylerde, yaşlılarda ve kronik akciğer hastalığı olanlarda ozellikle zor olabilir.
İleri KY hastalarında CO'daki ciddi düşüşe sekonder dokularda hipoperfüzyon bulgularının görülmesi muhtemeldir. Bu hastalarda nabız basıncının daralması, sinüs taşikardisi, terleme ve periferik vazokonstriksiyon kardiyak disfonksiyonun derecesi hakkında bize ipuçları sunar. Bu hastalarda doku perfüzyonunun azalması ile beraber soğuk, soluk ve bazen de siyanotik ekstremiteler izlenebilir (51).

Kalp yetmezliğinde yeni tanımlanan bir semptom olan bendopne ise hastanın öne eğilmekle nefes darlığı hissetmesidir. Bendopne tarifleyen kalp yetmezliği hastalarının sağ atriyal, sağ ventrikül sistolik, ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner kapiller uç basıncının daha yüksek ve pulmoner arter oksijenizasyonunun daha düşük olduğu bulunmuştur (52).

Kalp yetmezliği belirti ve bulguları Tablo 2.7.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.7. Tipik kalp yetmezliği belirti ve bulguları

Belirtiler	Bulgular
Tipik	Daha özgül
Nefes darlığı	Juguler ven basıncında artış
PND- Ortopne	Hepatojuguler reflü
Egzersiz toleransında azalma	Üçüncü kalp ses (gallop ritmi)
Halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması	Kalp tepe vurusunun sola kayması
Ayak bileği şişliği	
Daha az tipik	Daha az özgül
Gece gelen öksürük	Kilo alımı (>2kg/hafta)
Hışıltı (wheezing)	Kilo kaybı (ileri KY'de)
Şişkinlik hissi	Doku kaybı (kaşeksi)
İştahsızlık	Kardiyak üfürüm
Konfüzyon	Periferik ödem (ayak bileği, sakral , skrotal)
Depresyon	Akciğerlerde krepitasyon
Çarpıntı	Akciğerlerde havalanma azlığı , akciğer bazallerinde perküsyonda matite alınması
Senkop	Taşikardi
Baş dönmesi	Düzensiz nabız
Bendopne	Taşipne (>16 solunum/dk)
	Cheyne- Stokes solunumu
	Hepatomegali
	Asit
	Soğuk ekstremiteler
	İdrar çıkışında azalma
	Dar nabız basıncı

Framingham çalışmasından çıkarılmış olan KY tanı kriterleri, KY'nin klinik bir tanı olduğunu belirgin olarak göstermektedir. Bu çalışmada iki major veya bir major ve iki minör kriterin aynı anda bulunması KY tanısı için kriter olarak kabul edilmiştir. Minör kriterler ise sadece başka bir tıbbi rahatsızlık ile açıklanamadıkları zaman kriter olarak kabul edilmiştir (53). KY için Framingham kriterleri Tablo 2.8'de belirtilmiştir.

Tablo 2.8. Kalp Yetmezliğinde Framingham kriterleri

Major Kriterler	Minör kriterler
PND	Bilateral bilek ödemi
Boyun ven distansiyonu	Gece öksürüğü
Raller	Efor dispnesi
Radyografik kardiyomegali	Plevral efüzyon
Akut pulmoner ödem	Taşikardi (kalp hızı >120)
S3 gallop (üçlü ritim)	Hepatomegali
Cvp > 16cmH2O	Vital kapasite maksimum değerinin 1/3 oranında azalma
Hepatojuguler reflü	
Dolaşım zamanı > 25sn	
Tedaviye yanıt olarak 5 günde >4,5 kg zayıflama	

2.1.6.2. Kalp Yetmezliği Hastasında Genel Tanısal Testler ve Görünütüleme Yöntemleri

KY tanısı düşünülen hastalarda başlangıç olarak yapılması önerilen testler serum natriüretik peptidlerin ölçümü, elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografidir (10).

Natriüretik peptidler: BNP ve N-terminal proBNP (NT-proBNP), miyokard duvar stresi artışına yanıt olarak yükselirler. Natriüretik peptid (NP) düzeylerinin belirtilen limit değerlerinin altında olması KY tanısını büyük oranda dışlar. Belirtilen limit değerler akut

olmayan KY için; BNP < 35 pg/ml ve NT-proBNP < 125 pg/ml'dir. Akut başlangıçlı durumlarda ise bu değerler BNP<100 pg/ml ve NT-proBNP<400 pg/ml olarak belirtilmiştir. Güncel kılavuzlarda NP düzeylerinin KY tanısını dışlamada kullanılması önerilmektedir (10). NP düzeyleri belirtilen değerlerin altında ise ekokardiyografi ile değerlendirmeye gerek yoktur. Kalp yetmezliği dışında NP düzeylerini etkileyen diğer durumlardan bazıları ise atriyal fibrilasyon (AF), yaş, renal yetmezlik, obezitedir (54, 55).

Elektrokardiyografi (EKG): Kalp yetmezliği olan hastalarda EKG rutin değerlendirmenin bir parçasıdır. Hastaların çoğunda anormal EKG bulguları izlenir. Tamamen normal bir EKG ile KY tanısı büyük oranda dışlanabilir (56).

Ekokardiyografi (EKO): EKO kolayca erişilebilen, invazif olmayan, hızlı ve güvenli bir yöntemdir. Kalp boşluklarının hacimleri, ventriküler sistolik ve diyastolik disfonksiyon, kapak fonksiyonları, ventrikül duvar kalınlığı ve pulmoner hipertansiyon hakkında bilgi sağlar (57,58).

Natriüretik peptid ölçümü, EKG ve EKO ile çoğu hastada kalp yetmezliği tanısı doğrulanır. Bu yöntemlerle tanı doğrulanamazsa diğer görüntüleme yöntemlerine ve diagnostik testlere başvurulur.

Göğüs radyogramı: En faydalı olduğu yer, hastanın belirti ve bulgularını açıklayacak alternatif pulmoner nedenlerin ortaya çıkarılmasıdır. Pulmoner venlerin belirginleşmesi, intertisiyel gölgelerde belirginleşme, Kerley A ve B çizgileri, plevral efüzyon KKY'nin radyolojik bulgularıdır. Ayrıca akciğer grafisi dispnenin kardiyak veya pulmoner sebeplerinin ayrımında da önemlidir (59,60).

Transözofajiyal ekokardiyografi (TÖE): Transtorasik ultrason penceresi yetersiz olan, obez, kronik akciğer hastalığı bulunan ya da mekanik ventilatördeki hastalara uygulanan bir tetkik olup rutinde her hastada kullanılan bir yöntem değildir (61).

Stres ekokardiyografi: Egzersiz ya da farmakolojik stres ile yapılan yöntemde indüklenebilen iskemi varlığı ve miyokardın canlılığını değerlendirilir (62).

Kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntüleme: Kardiyak MR kalp odacıklarının hacimlerini, miyokard duvar kalınlığını ve her iki ventriküle ait ejeksiyon fraksiyonlarını değerlendirmede altın standarttır. Kompleks konjenital kalp hastalığı tanısında ve ekokardiyografik

görüntülemenin diagnostik olmadığı durumlarda tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir (63, 64, 65).

Nükleer Görüntüleme Yöntemleri: Tek-foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) miyokardiyal iskemi ve miyokard canlılığını değerlendirmede kullanılan invazif olmayan yöntemlerdir (66).

Koroner Anjiyografi (KAG): KAG tedaviye dirençli angina pektoris, semptomatik ventriküler aritmi ve kardiyak arrest anamnezi olan KY hastalarında revaskülarizasyon ihtiyacını değerlendirmede kullanılır (67).

Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi (BT): Kardiyak BT düşük-orta riskli KAH olan ya da buna eşdeğer non invaziv stres test sonuçları olan hastalarda koroner anatomiyi görüntülemek için kullanılabilir.

Diğer Tanısal Testler: Gerekli durumlarda kardiyak kataterizasyon, endomiyokardiyal biyopsi ve genetik testler kullanılabilir.

2.1.7. Kalp Yetmezliği Tedavisi

Semptomatik kalp yetmezliği olan (NYHA sınıf II-IV) tüm hastalara kanıt IA düzeyinde önerilen ilaçlar; anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), beta-blokörler ve mineralokortikoid/aldosteron reseptör antagonistleridir (10).

2.1.7.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörleri

ACE inhibitör tedavi sistolik kan basıncı sistolik kalp yetersizliği olan tüm hastalara semptomların şiddeti ve hipertansiyona bakılmaksızın önerilebilir. ACE inhibitörleri semptomları düzeltebilir, mortalite ve ventriküler hipertrofiyi azaltabilir. Anjiyotensin II reseptör antagonisti (ARB) ile tedavi, ACE inhibitörleriyle tedavinin tolere edilemediği durumlarda başarıyla uygulanabilmektedir. ACE inhibitörleri ve ARB‟ler anjiyotensinin vasopressör etkisini antagonize ederek, kalbin ard yükünü ve dolayısıyla, iş yükünü azaltırlar. Ayrıca anjiyotensin direkt olarak kardiyak biçimlendirme ve kardiyak fonksiyon kötüleşmesini durdurma yapabilmektedir (68,69).

2.1.7.2. Beta Blokerler

Beta blokerler (BB), semptomatik DEF-KY hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltan ajanlardan biridir. BB'lerin negatif inotropik etkisi zaman zaman kalp yetersizliğinin kötüleşmesine sebebiyet verebilmektedir. Ama ADEI ve diüretiklerle kalp yetmezliği semptomları stabil hale getirildikten sonra sistolik kalp yetmezliği tedavisinde kullanılabilirler. BB'lerin faydası doza bağımlı olduğundan dolayı hedef doza ulaşmak gereklidir, fakat düşük dozların dahi yararı gösterilmiş olduğundan hasta hedef dozları tolere etmiyorsa daha düşük dozlar kullanılabilir. BB'lerden olan bisoprolol, karvedilol, nebivolol ve metaprolol β1 selektif olup spesifik olarak kalp yetmezliğinde kullanılırlar. Bu β1 selektif ajanların NYHA sınıf II ile III KY ve olasılıkla sınıf IV KY olan hastalarda sağ kalımı iyileştirdikleri gösterilmiştir (51). BB'ler inotropik ve kronotropik antagonizm etkileri ile kalbin iş yükünü azaltırlar. Ek olarak katekolaminler ve diğer sempatomimetiklerin kardiyak biçimlendirme yaparak kalbin fonksiyonlarının kötüleştirme etkisini azaltırlar (70,71).

2.1.7.3. Aldosteron Reseptör Antagonistleri

Aldosteron reseptör antagonistleri, diüretik etkilerinin yanısıra KY' de mortalite ve morbiditeyi azaltan ajanlar olarak da görev alır (71). Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) olan spironolakton ve eplerenon, aldosteron ve diğer steroid hormon (kortikosteroidler ve androjenler gibi) reseptörlerine farklı düzeylerde afinite göstererek bloke ederler (51). MRA, BB ve ACEI tedavisi altında hala semptomatik olan ve LVEF ≤% 35 olan kalp yetmezliği hastalarında mortaliteyi ve KY'ne bağlı hastane yatışlarını azaltmak için önerilmektedir (72,73). RALES (The Randomized Aldactone Evaluation Study) çalışmasında, özellikle ağır kardiyomiyopati (ejeksiyon fraksiyonu % 25) olan hasta grubunda tedaviye spiranolakton eklenmesinin mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir (74). EPHESUS (Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) çalışmasında da eplerenon ile benzer bir etki ortaya çıkmış ve akut miyokard infarktüsü sonrası dekompanse kalp yetmezliği tablosu gelişen hastalarda kullanımı tavsiye edilmiştir (75). Aldosteron antagonizması yapan bu ajanlar sodyum ve su birikimini engelleyerek kardiyak biçimlendirmeyi de etkilemektedir (76).

2.1.7.4. Diüretikler

Diüretikler, KY hastalarında konjesyonun neden olduğu belirti ve bulguların azaltılması amacıyla kullanılmaktadır ancak diüretiklerin uzun dönem mortalite ve morbitide üzerine etkisini gösteren randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Yapılan meta-analizlerde diüretiklerin; plasebo ile karşılaştırıldığında KY hastalarında ölüm riskini azalttığı ve egzersiz

kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir (78,79). Diüretikler ile tedavide amaç mümkün olan en düşük doz ile övoleminin sağlanmasıdır.

2.1.7.5. İvabradin

I_f kanal inhibitörü olan ivabradin sinus nodunda I_f kanallarını inhibe ederek kalp hızını yavaşlatır. İvabradin; temel ritmi sinüs olup, önerilen dozlarda (maksimal/tolere edilebilen) BB, ACEİ veya ARB ve mineralokortikoid kullanmasına rağmen istirahat kalp hızı>70/dk olan semptomatik DEF-KY hastalarına önerilir. Bu hastalarda ivabradinin KY'ye bağlı hospitalizasyon ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (80).

2.1.7.6. Digoksin ve diğer dijital glikozidleri

Klinik pratikte sıklıkla kullanılan ancak mortalite üzerine etkileri gösterilememiş olan bir diğer ilaç grubu ise kardiyak glikozidlerdir. Digoksin DEF-KY olan hastalarda semptomları kontrol etmek için, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda ise ventrikül hızını kontrol etmek için kullanılabilir. DIG çalışmasında digoksin mortalite açısından faydalı olmasa da, KY nedenli hospitalizasyonda anlamlı azalma sağlamıştır (81). Toksikasyon riski nedeniyle özellikle yaşlılarda, kadınlarda ve renal yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmadır.

2.1.7.7. Anjiyotensin Reseptör Neprisilin İnhibitörü (ARNI)

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve nötral endopeptidaz sistemine etki eden yeni bir sınıf tedavi ajanı geliştirilmiş (ARNI), bu sınıfın ilk ajanı LCZ696, valsartan ve sakubitrili bir araya getiren molekül olarak piyasaya sürülmüştür. Neprilisin inhibisyonu sayesinde NP, bradikinin ve diğer peptidlerin yıkımı yavaşlamaktadır. Dolaşımdaki yüksek ANP ve BNP fizyolojik etkilerini NP reseptörlerine bağlanıp cGMP üretimini arttırarak gerçekleştirirler. Böylelikle diürez, natriürez, miyokardiyal relaksasyon ve anti-remodelingi arttırırlar. ANP ve BNP ayrıca renin ve aldosteron salınımını da inhibe ederler. Selektif AT-1 reseptör blokajı vazokonstriksiyon, sodyum ve su tutulumu ve miyokard hipertrofisini azaltır. (82,83)

2.1.7.8. Pozitif İnotropikler

İnotropik bir ilaç olan dobutamin, yalnız akut dekompanse kalp yetersizliğinde kısa süre kullanılmaktadır. Fosfodiesteraz inhibitörü olan milrinone cAMP (Cylic adenosine monophoshate) konsantrasyonunu artırarak beta adrenoreseptör agonismi etkisiye inotropik, diüretik etki oluşturur ve ağır kardiyomiyopatide önerilmektedir (84).

2.1.7.9. Nöroendokrin hormonlar

Nesiritid, B-natriüretik peptidin rekombin türü olup istirahat dispneli akut dekompanse kalp yetersizliğinde kullanılmaktadır (85). Nesiritid diürez ve natriürezi artırır, böylelikle volüm fazlasını ayarlar. BNP yüksekliği, kalp yetersizliğinde disfonksiyon veya nonfonksiyon olduğunu gösterir (86).

2.1.7.10. Vazopressin reseptör antagonistleri

Tolvaptan ve konivaptan antidüretik hormon (vasopressin) antagonistleridir. EVEREST çalışması tolvaptanın klasik tedavi ile birlikte kullanıldığından mortalite ve morbidite sonuçları değişmezken, akut dekompanse kalp yetersizliği semptomlarının düzeliği saptanmıştır (87-89).

2.1.7.11. Kardiyak Cihazlar

Medikal tedavinin yanısıra uygulanan diğer tedavi yöntemleri; implante edilebilen kardiyoverter - defibrilatör (İKD-ICD) ve kardiyak resenkronizasyon tedavisidir.

İKD-ICD ventriküler aritmilerden ölüm riskini azaltmada önemli bir role sahiptir. İKD'ler kardiyak arrest sonrası hayatta kalanlarda ve sürekli semptomatik ventriküler aritmileri olanlarda mortaliteyi azaltırlar. Sonuç olarak, bu tip hastalarda EF'ye bakılmaksızın iyi işlevsel kapasitesi, bir yıldan uzun yaşam beklentisi varsa sağkalımı uzatmak amacıyla İKD implantasyonu önerilir (90,91).

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT), ileri derecede semptomatik (NYHA sınıf III– IV), EF <% 35 ve QRS süresi > 120 ms olan KY hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla önerilmektedir. KRT tedavisi KY hastalarında semptomları azaltır, yaşam kalitesini arttırır ve sol ventrikül işlevlerini iyileştirir (92,93).

2.1.7.11. Cerrahi tedavi

Son seçenek tedavi, diğer tedaviler başarılı olmazsa, kalp transplantasyonu veya yapay kalp konulmasıdır (94).

2.1.7.12. Kök hücre tedavisi

Medikal ve cerrahi tedaviden faydalanamayan kalıcı ventrikül disfonksiyonlu hastalar için ventrikülün yeniden şekillenmesi, miyokardın etkilenmiş bölgesine kardiyak miyositlere farklılaşma yeteneği olan progenitör hücrelerin devreye sokulması ya da neovaskülarizasyonun başlatılması, miyokardın normal özelliklerinin restore edilmesiyle başarılabilir. Hücrelerin tipi, verilme şekileri, zamanlama ve ilgili mekanizmalar henüz netleşmemiştir (95).

2.1.7.13. Nonfarmakolojik tedavi (yaşam biçimi değişimi ve diyet)

Eğer uyku apnesi varsa; CPAP (Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı), BiPAP (Bilevel Pozitif Havayolu Basıncı), diş protezleri veya cerrahi değerlendirmeleri yapılmalıdır. Hızlı kilo artışı genellikle sıvı birikimi gösterir. KY‟nde bir kilogramdan fazla artışların önlenmesi gereklidir. Sodyum kısıtlaması; aşırı sodyum alımı kalp yetersizliğini kötüleştirmektedir, bu nedenle tuzsuz diyet (60-100 mg/gün) önerilmektedir. Sıvı kısıtlaması; kalp yetersizleğinde hastalar az sıvı çıkardıkları için sıklıkla hiponatremi görülmektedir. Sodyum ve su birikmesi; renal perfüzyonun azalması ile renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olur. Atriyal gerilimin artması ile atriyal natriüretik peptid aktive olur ve sodyum çıkışı artar. Periferik baroreseptörlerin aktivasyonu ile antidiüretik hormon aktive ederek hipotansiyon ve sempatik sinir sistemi yardımıyla tuz birikminden fazla su tutulumu yapar. Hiponatremi ne kadar fazla olursa, kalp yetersizliğinde mortalite o kadar yakındır. Genellikle su alımı günlük 1,5 litre ile sınırlandırılmalı ve hasta daha az hiponatremik tutulmalıdır (96).

2.1.8. Kalp Yetmezliğinde Prognoz

KY birçok onkolojik hastalıktan daha kötü ve mortal seyretmektedir. KY tanısı alan hastaların %50'sinin 4 yıl içinde hayatını kaybettiği bildirilmektedir (97). Son dönem KY hastalarının prognozları oldukça kötü seyreder. ACC/AHA evrelemesine göre evre D hastaların %50'den fazlası 3 ila 6 ay içinde hayatını kaybetmektedir. KY hastalarının ölümlerinin %90'ından fazlası, ilerleyici kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarla ilşkilidir (98).

2.2. VİTAMİN D EKSİKLİĞİ

2.2.1. Vitamin D Eksikliği Tanımı

Vitamin D sekosteroid yapıda bir hormondur. Vitamin D durumunu değerlendirmek için serum 25 hidroksi(OH) vitamin D düzeyi ölçülmelidir. Serum 25(OH) vitamin D duzeyi: >30 ng/ml durumunda yeterli vitamin D düzeyi, 20-30 ng/ml vitamin D yetersizliği, <20 ng/ml vitamin D eksikliği, <10 ng/ml ciddi vitamin D eksikliği kabul edilir (99). En önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir . Bununla birlikte son yıllarda, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmun hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu bulunmuştur (100).

2.2.1. Vitamin D Kaynakları ve Metabolizması

Başlıca D vitamini kaynağı (%80-90); endojen olarak ultraviyole B (UVB) ışınlarının deride fotokimyasal olarak 7 dehidrokolesterolden vitamin D3 (kolekalsiferol) oluşturmasıdır. Güneş ışığına fazla maruz kalınmasıyla vitamin D3 inaktif ürünlerine çevrilmektedir. Vitamin D içeren besin sayısının az olması nedeniyle, bu vitaminin az bir kısmı (%10- 20) gıdalar ile alınır. Diyetle D vitamini, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D2) ve hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D3) şeklinde alınabilmektedir. D vitamini en fazla balık, karaciğer ve yumurta sarısında bulunmaktadır. Diyetle alınan vitamin D2 ve D3 şilomikronlarla birleşerek lenfatik sistem aracılığı ile venöz dolaşıma taşınmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır.(101,102)

Deride yapılan veya diyetle alınan D vitamini biyolojik olarak aktif değildir. Önce karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D], daha sonra da böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi ile biyolojik olarak aktif form olan ve kalsitriol olarak da bilinen 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)2D] dönüşmektedir. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. Bu enzimin düzenlenmesinde parathormon (PTH), kalsiyum (Ca), fosfor ve fibroblast growth faktör 23 (FGF 23) rol oynamaktadır (97,98). 1,25(OH)2D ince barsak, böbrek ve diğer dokularda bulunan vitamin D reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. İnce barsaktan Ca absorbsiyonunu arttırarak, böbreklerden de Ca kaybını azaltarak genel fonksiyonu olan kan kalsiyum düzeyini korur. Ayrıca 1,25(OH)2D vitamininin, hücre proliferasyonu inhibe edici, terminal diferansiasyonu uyarıcı, anjiogenezi inhibe edici, insülin üretimini uyarıcı ve renin üretimini inhibe edici biyolojik etkileri mevcuttur (102,103). D vitamini ve metabolitleri birçok dokuda bulunan 24 hidroksilaz enzim tarafından inaktive edilerek safra yoluyla atılmaktadır (101,104)

2.2.2. Vitamin D Reseptörleri ve Vitamin D Etki Mekanizması

Vitamin D reseptörleri vasküler düz kas, endotel ve kardiyomiyositleri içeren geniş doku dağılımı gösterir. Ayrıca 25(OH)D hem vasküler düz kas hem de endotelyal hücrelerde 1,25(OH)2D'ye dönüşüyor olabilir. Dolaşımdaki 1,25(OH)2D hücre membranı ve sitoplazmadan geçer, vitamin D reseptörüne bağlanacağı nukleusa ulaşır. Vitamin D reseptörü ve 1,25(OH)2D kompleksi, retinoik asit x-reseptörüne bağlanarak protein sentezini indükleyen nükleer transkripsiyon faktörü olarak davranır. 1,25(OH)2D; direkt veya indirekt olarak böbrekte renin üretimi, pankreasta insülin üretimi, lenfositlerden sitokin salınımı, kardiyomiyosit ve vasküler düz kas hücrelerinin büyüme ve proliferasyonunu içeren ikiyüze yakın geni regüle eder (105).

1,25(OH)2D biyolojik etkisini, nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olan vitamin D reseptörüne bağlanarak gösterir. VDR'nin 1,25(OH)2D'ye afinitesi diğer vitamin D metabolitlerine göre üç kat daha fazladır. VDR birçok hücre ve dokuda bulunur. Bu hormon ince bağırsakta bulunan bir kalsiyum bağlayıcı protein olan ve kalsiyumun enterositlerden aktif transportunda önemli rol oynadığına inanılan calbindin 9K'nın majör indükleyicisidir. İntestinal epitelde eksprese edilen iki majör kalsiyum taşıyıcısı TRPV5 ve TRPV6 (transient receptor potential vanilloid) de vitamin D'ye duyarlıdır. 1,25(OH)2D ince bağırsaktaki bu ve diğer genlerin ekspresyonunu indükleyerek intestinal kalsiyum absorbsiyonunun etkinliğini artırır. VDR, osteoblastlardaki bazı genlerin ekspresyonunu düzenler. Hedef genler; 1,25(OH)2D ve tip 1 kollajen tarafından regüle edilen kemik matriks proteinleri, osteokalsin ve osteopontindir. 1,25(OH)2D ve PTH, osteoklast farklılaşmasını ve osteoklast aktivitesini artıran RANK ligandının ekspresyonunu indükler. Bu 1,25(OH)2D tarafından indüklenen kemik rezorbsiyon mekanizmasıdır. VDR paratiroid bezde, paratiroid hücreler üzerinde antiproliferatif etki gösterir ve PTH geninin transkripsiyonunu baskılar. 1,25(OH)2D'nin paratiroid bez üzerindeki bu etkileri renal yetersizlik ile ilişkili hiperparatiroidizmin önlenmesi ve tedavisine yönelik güncel tedavilerin mantığını oluşturur (106).

2.2.3. Vitamin D Eksikliği Epidemiyolojisi

Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Vitamin D durumu farklı ülkelerde, hatta aynı ülkenin değişik bölgelerinde farklılık gösterir. Amerika ve Avrupa'da çeşitli bölgelerde, toplumda yaşayan yaşlı erkek ve kadınların %40 ile %100'ünde vitamin D eksikliği olduğu bildirilmiştir (107).

İngiltere'de yakın zamanda yapılan bir çalışmada; kış ve bahar dönemlerinde erişkin popülasyonun %50'sinden fazlasında D vitamini yetersizliği, %16'sında da ciddi D vitamini eksikliği saptandığı bildirilmiştir (108). Ülkemizden Uçar ve ark. son yıllarda Ankara

bölgesinde yaptıkları bir çalışmada; oldukça yüksek oranda (%51,8) D vitamini eksikliği ve %20,7 oranında D vitamini yetersizliği tespit edilmiştir (109).

2.2.4. Vitamin D Eksikliği Etiyolojisi

Deride vitamin D sentezi kuzey enlemlerde ve yaşla birlikte azalmaktadır.Vitamin D eksikliği nedenleri Tablo 2.9' da özetlenmiştir (110).

Tablo 2.9. Vitamin D eksikliği nedenleri

• **Yetersiz alım veya emilim**
Besinlerle yetersiz alım
Yetersiz güneş ışığı maruziyeti (kuzey enlemler,hava kirliliği, koyu cilt, güneş koruyucu kullanımı, kapalı giyim tarzı…)
Yağ malabsorbsiyonu
Gastrektomi
İnce barsak hastalıkları (Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları)
Pankreas yetersizliği
• **Defektli 25 hidroksilasyon**
Kronik karaciğer hastalıkları (siroz..)
• **Vitamin D'nin inaktif metabolitlere artmış yıkımı**
Antikonvülzanlar (fenitoin,fenobarbital)
Antifungal ilaçlar (ketokonazol)
Antitüberküloz ilaçlar (rifampisin, izoniazid)
Anti-retroviral ilaçlar
Glukokortikoidler
• **Vitamin D bağlayan protein kaybı**
Nefrotik sendrom
• **Defektli 1 alfa 25 hidroksilasyon**
Hipoparatiroidi
Renal yetmezlik
1 alfa hidroksilaz eksikliği (vitamin D bağımlı rikets tip 1)
• **Aktif vitamin D(kalsitriol)'ye hedef organ cevapsızlığı (vitamin D rezistansı)**
Herediter vitamin D-bağımlı rikets (vitamin D-bağımlı rikets tip 2)

2.2.5.Vitamin D eksikliğinde laboratuvar değerlendirilmesi

Vitamin D durumu, serum 25(OH) D duzeyi ölçümü ile değerlendirilir. 25(OH) D'nin yarı ömru 2-3 haftadır. 1,25-dihidroksi Vitamin D'nin yarı ömrünün 4 saat gibi kısa olması, kan konsantrasyonunun çok düşük olması nedeniyle, vitamin D durumu hakkında çok iyi bilgi vermemektedir. Bu nedenle, vitamin D eksikliği tanısında kullanılması önerilmemektedir. Kronik böbrek yetmezliği, kalıtımsal fosfat kaybettiren hastalıklar, onkojenik osteomalazi, vitamin D dirençli raşitizm gibi durumlarda vitamin D eksikliğinin etiyolojik tanısı yönunden ve granülomatöz hastalıklarda 1,25-dihidroksi vitamin D ölçümü yapılması önerilir. 25(OH) D, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), sıvı kromatografi/tandem mass spectrometry (LC/MS) yöntemleri ile ölçülmesi güvenilirdir. 25-hidroksi vitamin D ölçümünün, sadece vitamin D eksikliği yönünden riskli gruplara yapılması önerilir. Tum toplumun taranması önerilmemektedir. Tüm gebelerde de rutin ölçülmesi önerilmemektedir. Vitamin D eksikliği riski yuksek olan gruplar:

- Yaşlılar
- Koyu cilt rengine sahip olanlar
- Obezite
- Vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullanımı
- Güneşe yetersiz maruziyet
- Osteoporoz
- Nontravmatik (spontan) kırık oluşumu
- Osteomalazi
- Malabsorbsiyon sendromları
- Kronik böbrek yetmezliği
- Kronik karaciğer hastalıkları
- Hiperparatiroidi

25(OH) D duzeyi <20 ng/ml duzeyinde olanlarda, serum kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, kreatinin, transglutaminaz antikorların duzeyi (Çölyak hastalığı yönünden) ölçülmesi onerilir. 25(OH) D <10 ng/ml olması osteomalazi gelişimi yonunden risklidir. Vitamin D eksikliğinin tanısında ve tedavinin takibinde 24 saatlik idrarda kalsiyum duzeyinin ölçülmesi de önemlidir (110).

Vitamin D durumunu değerlendirmek için serum 25(OH)D düzeyi ölçülmelidir. 25(OH)D'nin optimal düzeyi hakkında görüş birliği olmamakla birlikte, çoğu araştırmacıya göre serum 25(OH)D düzeyi şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

- >30 ng/ml: yeterli vitamin D düzeyi
- 20-30 ng/ml: vitamin D yetersizliği
- <20 ng/ml: vitamin D eksikliği
- <10 ng/ml: ciddi vitamin D eksikliği (110).

Serum 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olmasının kemik sağlığını olumsuz etkilediği yönündeki veriler güçlüdür. Buna rağmen, kemik sağlığı için en uygun 25(OH)D düzeyi konusunda görüş birliği yoktur. Amerika Tıp Enstitüsü 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'nin üzerinde olmasını yeterli bulurken, Amerika Endokrin Derneği, Ulusal Osteoporoz Vakfı ve Amerika Geriatri Derneği kırık riskini en aza indirmek için 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml'nin üzerinde olması gerektiğini savunmaktadır (111). Kırık riskinin azalması ve metabolik hastalıklar ile ilişkili yararları nedeniyle, TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu da 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml'nin üzerinde olmasını yeterli vitamin D düzeyi olarak kabul etmiştir (110).

2.2.6.Vitamin D eksikliğinin klinik bulguları ve sonuçları

Klinik bulgular vitamin D eksikliğinin derecesi ve süresine bağlıdır. Hafif-orta derecede vitamin D eksikliği asemptomatik iken, uzun süreli vitamin D eksikliği sekonder hiperparatiroidiye eşlik eden hipokalsemi, iskelet mineralizasyonunda bozulma ve proksimal miyopati ile sonuçlanır (106). Vitamin D eksikliğinde en belirgin bulgular kas ve iskelet sisteminde oluşur. Sekonder hiperparatiroidiye bağlı kemik kaybı hızlanmış olup osteoporoz gelişir. Ağır vitamin D eksikliğinde yaygın kemik ve kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, kemik hassasiyeti ve kırıkları, osteomalazi, raşitizm gelişebilir.

D vitamini reseptörü ve 1-alfa hidroksilaz enzimi insan beyninde de bulunmaktadır. D vitaminin nöronal proliferasyon, diferansiyasyon, migrasyon ve apoptozis üzerine etkisi olduğu ve beyin gelişiminde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Alzheimer hastalığında sıklıkla düşük 25(OH)D düzeyi bulunduğu bildirilmiştir (112).

Vitamin D eksikliği ile kanser arasında ilişki olduğunu düşündüren bazı veriler mevcut olsa da bu konu henüz netlik kazanmamıştır. Serum 25(OH)D düzeyinde her 4 ng/ml (10 nmol/L) artışın, kolorektal kanser riskini %6 azalttığı bildirilmiştir (113). Prospektif çalışmaların bir meta analizi, postmenopozal kadınlarda serum 25(OH)D düzeyi ve meme kanseri riski arasında ters ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak bu ilişki premenopozal kadınlarda gösterilememiştir (114). Bazı gözlemsel çalışmalar ise, pankreas kanseri riskinin daha yüksek 25(OH)D düzeyi olanlarda artmış olduğunu bildirmiştir (115).

Vitamin D bağışıklık sistem hücreleri üzerinde de önemli etkiye sahiptir. Dendritik hücreler, makrofajlar, T ve B lenfositler gibi antijen sunan hücreler vitamin D reseptörü taşımaktadırlar. Her ne kadar, normal veya normale yakın serum 25(OH)D düzeylerine sahip sağlıklı yetişkinlerde, D vitamini desteğinin üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığını azalttığı gösterilemediyse de, D vitamini eksikliği ile otoimmün hastalıklar ve enfeksiyonlar arasındaki ilişki açık değildir. 1,25(OH)2D, dendritik hücre matürasyonunu inhibe etmekte ve immün modülatör olarak etki göstermektedir. Bu nedenle teorik olarak D vitamini eksikliğinin otoimmün hastalık riskini arttırması beklenmektedir. Bu durumun varlığı hayvan modellerinde gösterilmiştir (116).

İnsanlarda yapılan gözlemsel çalışmalarda ise D vitamini eksikliği ile tip 1 DM ve MS arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (117). D vitamini, edinsel bağışıklık sisteminin aktivasyonunu baskıladığı halde, doğal bağışıklık sistemini, özellikle monosit ve makrofajları aktive eder. Bakteri enfeksiyonuna yanıt olarak monosit ve makrofajlarda VDR ve 1-alfa-hidroksilaz aktivitesi artar. Böylece mikobakteri gibi hücre içi mikroorganizmalara karşı ciddi bir direnç oluşur (118). Tip 1 DM ile D vitamini arasında ilişki kurulması büyük ölçüde D vitaminin immün sistem üzerinde olan etkisine bağlıdır. İnsanlarda yapılan bazı gözlemsel çalışmalar, D vitamini eksikliği ve tip 1 DM arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmalar, erken bebeklik dönemindeki D vitamini desteğinin daha sonra tip 1 DM gelişme riskini %30 oranında azalttığını göstermektedir (119). D vitamini reseptörlerinin beta hücreleri üzerinde var olduğunun gösterilmesiyle, D vitaminin insülin sekresyon ve duyarlılığını arttırabileceği düşünülmüştür. D vitamini düzeyi obez ve tip 2 diyabetli bireylerde daha düşük bulunmuştur (120).

KOAH ile vitamin D arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklanamamıştır. Vitamin D; akciğer hücre biyolojisi ve inflamasyon, konakçı savunması, yara iyileşmesi, onarım ve diğer işlemler üzerindeki etkisiyle bağışıklık üzerine karmaşık etkilere sahiptir (121). D vitamini ve akciğer hastalıkları arasında doğrudan mekanik bağlantılar hakkında bilgi sınırlı olmakla birlikte, bu bağlantının önemini vurgulayan bir dizi epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar bulunmaktadır (121).

2.2.7.Vitamin D Kardiyovasküler Sistem üzerine etkileri

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III çalışmasında, 65 yaş üzeri bireylerde, 25 (OH)D düzeyi 40 ng/ml'nin üzerinde olanlarda, 10 ng/ml'nin altında olanlara göre ölüm riski %45 daha düşük bulunmuştur. Ancak bu durum, altta yatan hastalık veya immobil olan hastaların dışarıda daha az zaman geçirmeleri veya yeterince beslenmemeleri nedeniyle 25 (OH)D düzeylerinin daha düşük olmasıyla ilişkili olabilir.

Gözlemsel çalışmalar, düşük D vitamini düzeyi ile hipertansiyon ve kardiyovasküler olaylar arasında ilişki olduğunu gösterse de, randomize çalışmalar çelişkilidir. Kan basıncı, coğrafik ve ırksal varyasyon göstermektedir, hipertansiyon riski kuzey yarım kürede daha yüksek bulunmuştur. Öne sürülen açıklamalardan biri, D vitamini veya ultaviyole radyasyonun hipertansiyona karşı koruyucu etkisi olabileceğidir. Hayvan çalışmalarında, 1,25 (OH)2D'nin renin-anjiotensin sistemini regüle ettiği gösterilmiştir. D vitamini reseptörü olmayan veya 1-alfa hidroksilaz gen eksikliği olan farelerde, yüksek renin düzeyi ve hipertansiyon ve kardiyak hipertrofi geliştiği görülmüştür. D vitamini düzeyi ve hipertansiyon arasındaki ilişki, beden kitle indeksi ve 25 (OH)D arasındaki negatif ilişkiyle artmaktadır. Neden sonuç ilişkisini ortaya koymak, ilişki varsa optimal D vitamini düzeyini belirlemek için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Hipertansif hastalarda kan basıncı üzerine D vitamini desteğinin etkisini inceleyen 8 randomize çalışmanın meta analizinde, D vitamini tedavisi alanlarda, plasebo grubuna göre diyastolik kan basıncı üzerinde anlamlı düzeyde azalma olduğunu gözlenmiştir. On çalışmanın meta analizinde ise, D vitamini tedavisinin, sistolik kan basıncında önemsiz bir azalma ile birlikte diastolik kan basıncı üzerinde etkisiz olduğu görülmüştür. D vitaminin kan basıncı üzerine faydalı etkilerini doğrulamak veya dışlamak için ilave çalışmalara ihtiyaç vardır. D vitamini ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki ile ilgili 19 prospektif çalışmanın (65,994 hasta) bir meta analizinde, serum 25 (OH)D düzeyi ile (8-24 ng/ ml) ile kardiyovasküler hastalık arasında ters bir ilişki bulunmuştur (relative risk [RR] of 1.03, 95% CI 1.00- 1.60, per 10 ng/mL [25 nmol/L]. Framingham Offspring Study'de 25 (OH)D düzeyi <15 ng/mL olanlarda, ≥15 ng/ mL olanlara göre, ilk kardiyovasküler olay, ortalama 5.4 yıl daha erken görülmüştür. 2001-2004 yılları arasında yürütülen NHANES'de koroner kalp hastalığı prevalansı 25(OH)D düzeyi <20 ng/mL olanlarda, ≥30 ng/mL olanlara göre daha yaygın bulunmuştur. Kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı sıklığı da, 25 (OH)D düzeyi <20 ng/ml olanlarda daha yüksek oranda bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise, 25 (OH)D düzeyinin 23 ng/ml'den 40 ng/ml'ye yükseltilmesinin ardından kardiyovasküler veya metabolik riskler üzerinde fayda görülmediği bildirilmiştir (122).

2.2.8.Vitamin D Eksikliğinde Kalp Yetmezliği Gelişim Patofizyolojisi

RAS; kan basıncı, kan hacmi ve elektrolit homeostazının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. RAS aktivasyonun, KEFKY'nin gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir katkısı vardır. Deneysel çalışmalarda, D vitamininin renin biyosentezinin güçlü bir endokrin supresörü olduğunu göstermiştir. VDR işlevsiz olan farelerin yüksek düzeyde renin saptanmış, bu da RAS aktifleşmesine ve kardiyak hipertrofi, hipertansiyon ve artmış su alımı ve sodyum tutma gibi

tipik KY belirtilerinin oluşmasına eşlik etmiştir. Ayrıca, yüksek sodyum dengesinde 184 normotansif bireyden elde edilen insan verileri, plazma 25 (OH)D ile anjiyotensin II düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğunu da teyit etmiştir. Bu nedenle, D vitamini eksikliği, RAS aktivasyonu ve ardından kardiyak yeniden modelleme ve su sodyum retansiyonu ile KEFKY gelişimini ve ilerlemesini teşvik edebileceği sonucuna varılmıştır.

Bozulmuş hücre içi kalsiyum kullanımı, LV sistolik disfonksiyonunun patogenezinde önemli bir faktördür. Özellikle, LV kardiyomiyosit kontraktilitesi; hücre içi kalsiyum seviyelerinin düzenlenmesi yoluyla kalsiyum ile işlenen kontraktil proteinler tarafından düzenlenir. Genomik olmayan bir yolla, fonksiyonel D vitamini formu kardiyomiyositlerde kalsiyum kanallarına etki ederek hızlı bir kalsiyum akımını indükler. Böylece, D vitamini eksikliği, bozulmuş kalsiyum kullanımıyla zayıflatılmış sistolik fonksiyona katkıda bulunabilir.

Kronik KY'li hastalar sistemik infamasyon ile karakterizedir. TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi çeşitli inflamatuar sitokinlerin yüksek dolaşım seviyelerinde olduğu kanıtlanmıştır. Klinik çalışmalar, D vitamini takviyesinin HF hastalarındaki sitokin profilini geliştirdiğini ve D vitamininin KY'de meydana gelen infamatuar süreci modüle ettiğine dair daha fazla kanıt sağladığını göstermiştir. D vitamini eksikliğinin KEFKY patogenezinde kısmen apoptoz, negatif inotropi ve yeniden modelleme gibi miyokard üzerinde doğrudan olumsuz etkiler veren gelişmiş infamasyon yoluyla yer alabileceği varsayılmaktadır.

Vitamin D seviyelerinin 20 ng/mL'den düşük olması serum paratiroid hormonu (PTH) düzeylerinde ve hiperparatiroidizmde belirgin bir yükselme ile ilişkilidir. Kemik ve mineral metabolizmasının düzenlenmesinde geleneksel rolünün ötesinde, PTH'nin yakın zamanda KY patogenezine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. İn vitro çalışmalar, PTH'nin, protein kinaz C'nin aktivasyonu yoluyla kardiyomiyositlerde hipertrofik büyümeyi ve fetal tip proteinlerin yeniden ekspresyonunu indüklediğini göstermiştir. Vitamin D eksikliği, KY'nin ilerlemesini kötüleştiren sekonder hiperparatiroidizm yoluyla zayıflatılmış kardiyak kontraktiliteye, artmış koroner riske ve aktif bir nöroendokrin sistemine katkıda bulunabilir.

VDR işlevsiz farelerde artmış kardiyak fibroz gösterilmiştir. Aksine, VDR agonisti paricalcitol ile tedavi miyokard enfarktüsünün fare modelinde miyokardiyal fibroz, kardiyak yapı ve fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir. İnsan ventriküler kardiyak fibroblastlarında yapılan bir in vitro çalışma, aktif D vitamininin büyüme faktörü-β1 (TGF-β1) seviyelerini azaltarak TGF-β1 aracılı biyokimyasal ve fonksiyonel profibrotik değişikliklerin, azalmasına neden olabileceğini önermiştir.

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ve doku inhibitörü metaloproteinazların (TIMP'ler), kalp dokularında sırasıyla hücre dışı matrisin (ECM) yeniden şekillenmesinin

pozitif ve negatif düzenleyicileridir, bu da kardiyak fibroz ve daha sonra KY'ye yol açar. D vitamini durumu, miyokardiyal ECM devir hızının düzenlenmesiyle ilişkilendirilmiştir. VDR işlevsiz fareler, TIMP1 ve TIMP3'ün üretiminin azalması nedeniyle artan MMP aktivitesi sergiledi, böylece ECM'nin hidrolizleşmesini teşvik ederek ventriküler yeniden şekillenmeye ve nihayetinde HF'ye yol açtığı gösterilmiştir. D vitamini eksikliğinin MMP'ler ve inhibitörleri arasındaki dengeyi bozabileceğini ve ECM'nin bileşimini değiştirdiğini ve HF'de sunulan fibrotik bir değişikliği indüklediğini düşündürmektedir.

Vitamin D eksikliğinin sonuçlarından bir diğeri de proaterojenik potansiyelidir. İskemik kalp hastalığı, tüm dünyada KY'nin en yaygın nedenidir. Çok sayıda epidemiyolojik veri, D vitamini eksikliğini artmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirmiştir. Araştırmalar; endotelyal fonksiyon gelişimi, vasküler düz kas hücresi proliferasyonunun ve migrasyonunun inhibisyonu ve bağışıklık hücresi aktivitesinin modülasyonu dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla aterosklerotik süreci modüle etmede VDR sinyalinin rolünü belirlemiştir. Aterosklerojenik süreçte yer alan hücreler üzerindeki doğrudan etkilere ek olarak, D vitamininin insülin duyarlılığı, lipit profilleri ve hipertansiyon üzerinde sistemik etkileri vardır. Bu nedenle, D vitamini eksikliği, kısmen aterosklerozun ilerlemesini teşvik ederek KY'nin alevlenmesinde rol oynayabilir (142).

2.2.8.Vitamin D Eksikliğinin Tedavisi

Vitamin D düzeyinin <30 ng/ml olması tedavi gerektirir. Yetişkinlerde günlük vitamin D ihtiyacı 800-1500 lU/gün'dür. Tedavide hedef, serum 25(OH)D vitamini düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır. Kolekalsiferol kullanımı tercih edilmelidir. Kronik karaciğer yetmezliğinde kalsidiol, kronik böbrek yetmezliğinde kalsitriol kullanılmalıdır.

25(OH)D düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere vitamin D yüklemesi yapılmalıdır. Yükleme olarak 8 hafta boyunca haftada bir kez 50.000 IU vitamin D verildikten sonra günde 1.500-2.000 IU idame ile devam edilmelidir. 25(OH)D düzeyi 30 mg/ml olduğunda, günde 800-1.500 IU oral yoldan idame verilebilir. 25(OH)D düzeyi 20-30 ng/ml arasında olan yetişkinlere vitamin D yüklemesine gerek yoktur; idame doz ile (1.500-2.000 IU vitamin D) tedaviye başlanmalıdır. Tedaviye başlandıktan 8 hafta sonra serum 25(OH)D düzeyi ölçülmelidir. Eğer hedef 25(OH)D düzeyine ulaşılamamışsa ek doz verilebilir. Günlük güvenli vitamin D replasman limiti 4.000 IU/gün'dür (110).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.POPÜLASYON

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Klinik ve Poliklinikleri'ne 01.01.2018-31.12.2018 tarihleri arasında başvuran 18 ve üzeri kap yetmezliği tanısı olan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların ACC/AHA evreleme ve NYHA foksiyonel sınıflama sistemine göre gruplara ayrılması planlandı.

Veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların sonuçları için geriye dönük olarak hasta dosyalarından ve hastanenin elektronik kayıtlarından faydalanıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, anamnez, fizik muayene ve sistem sorgulama bulguları, hastaneye yatışından önce kullanmakta olduğu ilaçlar, kalp yetmezliği etiyolojisi, kalp yetmezliğine eşlik eden kronik hastalıkları, ekokardiyografi bulguları (EF, ventrikül sistol ve diyastol sonu çapı, pulmoner arter basıncı), 25 (OH) vitamin D düzeyi, BNP, hemoglobin, MPV, RDW, trombosit sayısı, lökosit, nötrofil ve lenfosit sayısı, LDL, trigliserid, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, CRP düzeyleri hastanemiz HIS (Health Informational System)' ten ve hasta dosyalarından kaydedildi. Gruplar arasındaki 25(OH) vitamin D düzeyleri karşılaştırıldı.

3.1.1. Dahil etme kriterleri

- Hastalar 01.01.2018-31.12.2018 tarihleri arasında SBÜ İstanbul Haydarpaşa Numune SUAM İç Hastalıkları Polikliniğinde ayaktan takip edilen ve İç Hastalıkları Kliniğinde yatan Kalp Yetmezliği tanısı olan ve 25(OH) vitamin D düzeyi ölçülmüş hastalar arasından seçildi.
- Kalp yetersizliği tanı kriterleri olarak ESC'nin 2016 yılında yayınladığı akut ve kronik kalp yetmezliğinde tanı ve tedavi kılavuzu referans alındı :
    1. Kalp yetersizliği semptomları (nefes darlığı , ortopne, paroksismal nokturnal dispne, egzersiz toleransında azalma, halsizlik, yorgunluk,egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması, ayak bileklerinde ödem)
    2. Kalp yetersizliği bulguları (juguler ven basıncında artış, hepatojuguler reflü, üçüncü kalp sesi (gallop ritmi), kalp tepe vurusunun sola kayması)
    3. Ekokardiyografik olarak ölçülen EF<40 olması veya EF>40 ise natriüretik peptid düzeylerinde artma **(**BNP>35 pg/ml ve NT-proBNP>125 pg/mL) ve

ilişkili yapılsal kalp hastalığı (sol ventrükül hipertrofisi ve/veya sol atrium genişlemesi) ve/veya diastolik işlev bozukluğu olması.

- Kontrol grubuna 18 ve üzeri yaşlarda kalp yetmezliği olmayan 25(OH) vitamin D düzeyi bakılmış hastalar kabul edildi.
- Tansiyon yüksekliği olan hastalar sistolik kan basıncı 140 mm/Hg'ın üzerinde, diyastolik kan basıncı 90 mm/hg üzerinde olan hastalar veya antihipertansif kullanan hastalar arasından seçildi.
- Koroner arter hastalığı olan hastalar , dökümante edilmiş koroner arter hastalığı olanlar veya geçirilmiş miyokard enfarktüsü olan hastalar arasından seçildi.
- Hastalar EF<%40 ise düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEF-KY, HFrEF), EF 40 ile 49 arasında ise orta değer ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (ODEF-KY, HFmrEF), EF≥50 ise korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY, HFpEF) olarak sınıflandırıldı.
- Serum 25(OH) vitamin D düzeyleri kayıt edildi ve hastalar vitamin D düzeyi >30ng/ml olması durumunda yeterli vitamin D düzeyi, 20-30 ng/ml olması durumunda vitamin D yetersizliği, <20 ng/ml vitamin D eksikliği, <10 ng/ml ciddi vitamin D eksikliği olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

3.1.2. Dışlama kriterleri

- Ekzojen D vitamini kullanan hastalar (oral ve ya parenteral vitamin D ürünü ve ya vitamin D içeren çoklu vitamin ürünü)
- Gastrektomi öyküsü olanlar, bağırsak malabsorpsiyonu olanlar,
- Karaciğer enzimlerinde aşırı yükselme olanlar
- Antiepileptik ilaçlar kullanan hastalar
- İleri karaciğer veya böbrek hastalığı olan hastalar veya kemik metabolizması ile ilgili herhangi bir hastalığı olanlar
- Kalsiyum metabolizması üzerine etki gösteren ilaç kullanan primer ve sekonder hiperparatiroidili hastalar
- Gebe ve postpartum hastalar
- Kanserli veya akut kalp yetmezliği olan hastalar
- 25 (OH) vitamin D düzeyi ölçülmemiş kalp yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2.YÖNTEMLER

Hastaların test parametreleri Abbott Architect'in reaktifleri kullanılarak çalışmanın yapıldığı hastanemizin biyokimya laboratuvarında enzimatik, kolorimetrik ve kemilüminesans mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemleriyle Abbott Architect Ci 4100 (Architect-Aeroset-Abbott Diagnostics, IL, USA) cihazında ölçüldü. Tam kan sayımı parametreleri ise impedans ve kolorimetrik yöntemlerle Mindray BC-5800 (Mindray BioMedical Electronics Co., Ltd., Shenzhen, China) cihazında ölçüldü. Cihazlarda çalışılan testler ve yöntemleri aşağıda belirtilmiştir:

- Vitamin D için Kemilüminesans Mikropartikül İmmünoassay yöntemi kullanılarak serum 25(OH)D düzeyi ölçüldü.
- Glukoz: Enzimatik (hekzokinaz/glukoz-6-P dehidrogenaz) yöntemi, Üre: Enzimatik (Üreaz) UV yöntemi, Kreatinin: Kinetik alkalen pikrat yöntemi, Sodyum ve Potasyum: İyon seçici elektrot (indirekt) yöntemi, Kalsiyum: Arsenazo III yöntemi, LDL: Friedewald formülü ile hesaplanarak, Trigliserid : Enzimatik kolorimetrik (gliserol fosfat oksidaz) yöntem, BNP: CMIA yöntemi, CRP: İmmünotürbidimetrik yöntem, Lökosit sayısı: Elektriksel impedans yöntemi, Hemoglobin: Kolorimetrik yöntem, Trombosit sayısı: Elektriksel impedans yöntemi kullanıldı

Ekokardiyografik inceleme, General Electric Vivid 3 Pro/Vivid 3 Expert (GE Medical Systems, Milwaukee, WI 53219) ultrasound cihazında, 2,5 MHz kardiyak prob ile gerçekleştirildi. Olguların ekokardiyografileri aynı kardiyolog tarafından yapıldı. Ekokardiyografide sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçüldü. Ölçümler American Society of Echocardiography tarafından önerilen kriterler doğrultusunda apikal iki oda ve dört oda volümlerinden modifiye Simpson tekniği ile hesaplandı.

3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamız için güç(power) analizi yapıldı, G*Power programı kullanılarak yapılan Power analizi sonucunda vitamin D düzeyi için effect size d (etki boyutu):0.603 ve SD:19 alındığında Power:0.80 ve α:0.05 için tespit edilen örneklem sayısı her alt grup için minimum n=8 toplam 48 olarak saptandı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma,

frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamız 01.01.2018-31.12.2018 tarihleri arasında hastanemize başvuran 98 kalp yetmezliği olan hasta (%55,1 kadın, %44,9 erkek) ile 14 kontrol grubu (%71,4 kadın, %28,6 erkek) olmak üzere 112 olgu ile yapıldı. Kalp yetmezliği olanların yaş ortalaması 69,71±6.53 yıldır. Kontrol grubunun yaş ortalaması 67,71±6.75 yıldır. Çalışmadaki hastalar ACC/AHA evreleme sistemine göre 14'ü (%12.5) Evre-A, 16'sı (%14.3) Evre-B, 44'ü (%39.1) Evre-C, 24'ü (%21.4) Evre-D olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların NYHA fonksiyonel sınıflama sistemine göre 16'sı Sınıf-I (%14.3), 20'si Sınıf-II (%17.9), 24'ü Sınıf-III (%21.4), 24'ü Sınıf-IV olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 4.1. Kalp Yetmezliği grupları arasında yaş ve cinsiyet değerlendirilmesi

	Evre-A	**Evre-B**	**Evre-C(Sınıf-II)**	**Evre-C(Sınıf-III)**	**Evre-D**	**Kontrol**	
	n:14	**n:16**	**n:20**	**n:24**	**n:24**	**n:14**	**P**
	Ort±SS	**Ort±SS**	**Ort±SS**	**Ort±SS**	**Ort±SS**	**Ort±SS**	
Yaş	67,57±6,5	70,25±4,2	68,4±6,38	72,92±6,61	68,5±7,83	67,71±7,3	[1]**0,441**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	
Cinsiyet							
Erkek	6 (%42,9)	8 (%50)	12 (%60)	8 (%33,3)	10 (%41,7)	4 (%28,6)	[2]**0,825**
Kadın	8 (%57,1)	8 (%50)	8 (%40)	16 (%66,7)	14 (%58,3)	10 (%71,4)	

[1]*Oneway Anova test* [2]*Fisher Freeman Halton Test*

Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında cinsiyet dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Tablo 4.2. Kalp yetmezliğine etiyolojisine yönelik komorbid durumlar

Diabetes Mellitus	50 hasta	%51
Hipertansiyon	29 hasta	%29,6
Koroner Arter Hastalığı	53 hasta	%54
Atrial Fibrilasyon	15 hasta	%15,3
Hiperlipidemi	28 hasta	%28,5
KOAH	14 hasta	%14,2

Hastaların eşlik eden komorbid durumları incelendiğinde en sık koroner hastalığı (53/98 - %54) sonrasında da diyabetes mellitus (50/98 – %51) olduğu Tablo 4.2'de görülmektedir.

Tablo 4.3. Vitamin D değerlerine göre Kalp yetmezliği evrelerinin dağılımı

Vitamin D (ng/L)	**<10 (ciddi eksiklik)**	**10-20 (eksiklik)**	**20-30 (yetersiz)**	**>30 (yeterli)**	
NYHA					TOPLAM
Sınıf-I	1 (%6,25)	10 (%62,5)	3 (%18,75)	2(%12,5)	16
Sınıf—II	8 (%40)	9 (%45)	2 (%10)	1(%5)	20
Sınıf-III	15 (%62,5)	7 (%29,2)	2 (%8,3)	0	24
Sınıf-IV	17 (%70,8)	4 (%16,7)	3(%12,5)	0	24
ACC-AHA					
Evre A	0	8 (%57,2)	4 (%28,6)	2(%14,2)	14
Evre B	1 (%6,25)	10 (%62,5)	3 (%18,75)	2(%12,5)	16
Evre C	23 (%52,2)	16 (%36,4)	4 (%9,1)	1(%2,3)	44
Evre D	17 (%70,8)	4 (%16,7)	3(%12,5)	0	24
Kontrol	0	0	5(%35,7)	9(%64,3)	14

	Evre-A	**Evre-B**	**Evre-C (Sınıf-II)**	**Evre-C (Sınıf-III)**	**Evre-D**	**Kontrol**	
	Ort±SS (medyan)	**Ort±SS (medyan)**	**Ort±SS (medyan)**	**Ort±SS (medyan)**	**Ort±SS (medyan)**	**Ort±SS (medyan)**	**p**
Vitamin D düzeyi (ng/ML)	18,93±1,65 (18,3)	17,89±2,94 (16,8)	12,44±5,98 (10,6)	8,76±2,36 (8,6)	8,43±3,02 (9,2)	30,74±14,9 (25,9)	**0,00**

Hastaların vitamin D değerlerine göre NYHA fonksiyonel sınıflama ve ACC/AHA klinik evreleme sitemine göre dağılımları Tablo 4.3'te görülmektedir. Kalp yetmezliği evreleri ilerledikçe vitamin D düzeylerinin düştüğü görülmektedir.

Tablo 4.4. Çalışma parametrelerine ilişkin bilgiler

	Min-Max	Hasta grubu Ort±SS (medyan)	Kontrol grubu Ort±SS (medyan)
D-VİT (ng/ml)	3,4-64	14,67±9,39 (11,2)	30,74±14,9 (25,9)
CHARLSON	0-9	3,36±2,24 (3)	0,43±0,79 (0)
EF (%)	15-65	47,25±13,32 (49)	60±0 (60)
SV DSÇ (cm)	3,4-6,3	4,95±0,61 (4,8)	4,43±0,5 (4,6)
SV SSÇ (cm)	1,9-5,5	3,47±0,86 (3,2)	2,79±0,44 (2,9)
BNP (pg/ml)	10-9694	1194,02±1840,5 (499,5)	23,86±20,44 (15)
BUN (mg/dl)	6-78	28,04±15,71 (24)	15,14±7,82 (11)
KRE (mg/dl)	0,5-2,8	1,2±0,55 (1,1)	0,74±0,08 (0,7)
NA (mEq/L)	127-147	138,21±3,74 (138)	140,71±2,81 (141)
K (mEq/L)	2,9-6,8	4,26±0,75 (4,3)	3,87±0,71 (3,8)
CA (mg/dl)	6,2-10,5	8,43±0,83 (8,6)	8,47±0,68 (8,2)
P (mg/dl)	1,5-7,1	3,82±1,14 (3,7)	2,99±0,91 (3)
MG (mg/dl)	1,5-2,9	1,93±0,27 (1,9)	1,99±0,33 (2)
LDL (mg/dl)	12-228	95,02±44,82 (90,5)	127,43±71,82 (125)
TG (mg/dL)	44-378	120,73±64,5 (108)	143±56,44 (143)
HGB (g/dl)	6,3-15,3	10,97±2,23 (11,1)	11,33±1,16 (11,9)
WBC	2300-20000	8616,79±3633,21 (7680)	6430±2298,2 (6200)
NEU	1750-86640	7952,14±11323,63 (5220)	15160±31534,48 (3310)
LYM	390-4450	1278,21±752,11 (1100)	1720±815,21 (1830)
PLT (10^3 /µl)	98-546	250,45±95,56 (240)	208±61,25 (241)
MPV (fl)	6,8-13,5	9,6±1,2 (9,6)	10,24±0,58 (10,3)
RDW (%)	12-27	16±3,1 (15,2)	14,17±1,1 (14)
CRP(mg/dL)	0-12,3	2,35±2,99 (1,3)	0,43±0,75 (0)

Çalışma parametrelerine ilişkin min-max, ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.4'de görüldüğü gibidir.

Tablo 4.5. Kalp Yetmezliği grupları arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

	Evre-A	Evre-B/Sınıf-I	Evre-C/Sınıf-II	Evre-C/Sınıf-III	Evre-D/Sınıf-IV	Kontrol	p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
D-VİT (ng/ml)	18,93±1,65 (18,3)	17,89±2,94 (16,8)	12,44±5,98 (10,6)	8,76±2,36 (8,6)	8,43±3,02 (9,2)	30,74±14,9 (25,9)	**0,000***
CHARLSON	2,86±1,35 (3)	3,63±1,69 (3,5)	2,1±0,88 (2)	4,42±2,23 (4)	5,17±2,08 (6)	0,43±0,79 (0)	**0,000***
EF (%)	61,43±2,44 (60)	60±0 (60)	42,3±5,62 (42,5)	39,67±10,1 (42,5)	34,75±12,29 (32,5)	60±0 (60)	**0,000***
SV DSÇ (cm)	4,66±0,1 (4,7)	4,74±0,18 (4,8)	5,19±0,65 (5,1)	4,97±0,66 (4,8)	5,37±0,62 (5,5)	4,43±0,5 (4,6)	**0,023***
SV SSÇ (cm)	2,94±0,25 (2,9)	2,96±0,44 (3)	3,83±0,8 (4)	3,64±0,86 (3,5)	4,04±0,99 (4,2)	2,79±0,44 (2,9)	**0,005***
BNP (pg/ml)	56,86±68,31 (29)	238,38±190,89 (168,5)	780,7±594,97 (517,5)	1301,25±982,77 (1059,5)	3414,25±2784,24 (2492)	23,86±20,44 (15)	**0,000***
BUN (mg/dl)	17,71±7,85 (18)	24,5±14,14 (21)	26,2±12,54 (25,5)	38±17,91 (36)	35,5±15,37 (28,5)	15,14±7,82 (11)	**0,004***
KRE (mg/dl)	1,04±0,45 (0,9)	1,05±0,37 (1)	0,91±0,23 (0,9)	1,46±0,61 (1,2)	1,63±0,64 (1,6)	0,74±0,08 (0,7)	**0,002***
NA (mEq/L)	138±3,32 (138)	138,5±1,31 (138)	138,3±2,83 (138,5)	137,67±5,43 (137,5)	137,17±4,09 (136)	140,71±2,81 (141)	**0,371**
K (mEq/L)	4,44±0,47 (4,3)	3,94±0,37 (3,9)	3,96±0,71 (3,9)	4,58±1,02 (4,4)	4,51±0,66 (4,6)	3,87±0,71 (3,8)	**0,118**
CA (mg/dl)	8,57±0,82 (8,9)	8,34±0,62 (8,4)	8,2±1,11 (8,5)	8,8±0,78 (8,8)	8,18±0,83 (8,2)	8,47±0,68 (8,2)	**0,586**
P (mg/dl)	3,94±1,2 (3,4)	3,69±0,86 (3,7)	3,31±0,34 (3,5)	4,2±1,39 (4,3)	4,39±1,27 (4,2)	2,99±0,91 (3)	**0,036***
MG (mg/dl)	1,99±0,1 (2)	1,88±0,21 (1,9)	1,88±0,16 (1,9)	1,99±0,37 (1,9)	1,87±0,32 (1,8)	1,99±0,33 (2)	**0,559**
LDL (mg/dl)	126,43±56,4 (123)	75,25±31,71 (62,5)	87,8±42,44 (86)	83,5±24,06 (87)	88,5±31,37 (82)	127,43±71,82 (125)	**0,153**
TG (mg/dL)	164,71±79,23 (165)	114,88±58,32 (96)	101,3±58,4 (78)	116,83±87,41 (98,5)	106,08±29,68 (108,5)	143±56,44 (143)	**0,246**
HGB (g/dl)	11,96±2,49 (12,8)	9,85±1,8 (9,5)	11,37±3,1 (11)	10,84±2,54 (11,2)	10,73±1,56 (10,9)	11,33±1,16 (11,9)	**0,383**
WBC	7142,86±3234,64 (6400)	9803,75±3102,82 (9115)	8570±4839,4 (6900)	8441,67±2189,98 (8850)	10175±4381,14 (9875)	6430±2298,2 (6200)	**0,137**
NEU	4861,43±2812,79 (4490)	7706,25±3364,99 (7025)	6541±4732,96 (4740)	6425±2030,28 (6600)	8417,5±4578,67 (8050)	15160±31534,48 (3310)	**0,106**
LYM	1655,71±1360,16 (1430)	1241,25±472,06 (1375)	1143±553,43 (975)	1233,33±658,69 (1050)	982,5±548,02 (865)	1720±815,21 (1830)	**0,329**
PLT (10^3 /µl)	296±106,78 (280)	239,25±72,13 (237,5)	253,6±88,11 (263)	280,17±121,74 (231,5)	223,75±92,73 (208,5)	208±61,25 (241)	**0,481**
MPV (fl)	8,84±1,52 (9,1)	9,88±1,71 (9,7)	8,95±0,75 (9,1)	9,52±0,79 (9,6)	10,09±1,21 (9,9)	10,24±0,58 (10,3)	**0,041***
RDW (%)	14,91±2,8 (13)	16,53±3,72 (15,9)	17,85±4,75 (17)	15,63±2,23 (15)	16,18±2,09 (16,5)	14,17±1,1 (14)	**0,299**
CRP(mg/dL)	1,39±1,32 (0,8)	1,98±1,02 (1,9)	2,89±4,24 (0,9)	1,86±2,2 (0,8)	4,33±3,93 (2,4)	0,43±0,75 (0)	**0,011***

Kruskal Wallis Test *$p<0.05$

Kalp yetmezliği grupları arasında NA(sodyum), K(potasyum), CA(kalsiyum), MG(magnezyum), LDL(low density lipoprotein), TG(trigliserid), HGB(hemoglobin), WBC(white blood cell), NEU(nötrofil), LYM(lenfosit), PLT(platelet) ve RDW(Red Blood Cell Distribution Width) parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).,

Tablo.4.6. Vitamin D değerlerine göre laboratuvar değerleri

Vitamin D (ng/L)	**<10**	**10-20**	**>20**
BNP (pg/ml) median	1060 (970-1149)	470 (439-501)	160
Sodyum	136,8 ± 4,2	138,6 ± 3,2	139,3 ± 2,8
BUN	36,8 ± 16,1	25,7 ±14	19 ± 9,3
Kreatinin	1,42 ± 0,54	1,07 ± 0,58	0,86 ± 0,24
Hemoglobin	10,1 ± 2,1	11,3 ± 2,3	11,1 ± 1,6
Platelet	250 ± 86,6	254 ± 102	245 ± 91
CRP (median)	1,7 (1,6-1,8)	1,1	1,25 (0,8-1,7)

Vitamin D değerlerine göre yapılan gruplarda BNP değeri, BUN ve kreatinin değerleri >20 ng/dl grubunda <10 ng/dl grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (p_1:0.005; p_2:0.001; p_3:0.001; p<0.05). Hemoglobin, platelet, CRP, sodyum değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Kalp yetmezliği grupları arasında vitamin D değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun vitamin D değerleri, Evre-A, Evre-B/NYHA-I, Evre-C/NYHA-II, Evre-C/NYHA-III ve Evre-D/NYHA-IV gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.002; p_2:0.003; p_3:0.002; p_4:0.000; p_5:0.000; p<0.05). Evre-A/NYHA-I grubunun vitamin D değerleri, Evre-C/NYHA-II, Evre-C/NYHA-III ve Evre- D/NYHA-IV gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.022; p_2:0.000; p_3:0.000; p<0.05). Evre-B/NYHA-I grubunun vitamin D değerleri,

Evre-C/NYHA-II, Evre-C/NYHA-III ve Evre-D/NYHA-IV gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.021; p_2:0.000; p_3:0.000; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında vitamin D değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo.4.7. Vitamin D değerlerine göre Charlson komorbite indeksi değerleri

Charlson Skoru	0	1-2	3-4	5 ve üzeri	
Vitamin D (ng/L)					TOPLAM
<10	0	8 (%19,5)	12 (%29,3)	21 (%51,2)	41
10-20	0	17 (%44,7)	14 (%36,8)	7 (%18,5)	38
20-30	5 (%26,4)	9 (%47,3)	3 (%15,8)	2 (%10,5)	19
>30	7 (%50)	5(%35,7)	2(%14,3)	0	14

Vitamin D düzeyine göre yapılan gruplandırmada vitamin D düzeyi azaldıkça Charlson skorunun arttığı görülmektedir .

Kalp yetmezliği grupları arasında Charlson komorbite indeksi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Evre-D/NYHA-4 grubunun Charlson değerleri, Evre-A, Evre-C/NYHA-II ve Kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.022; p_2:0.002; p_3:0.000; $p<0.05$). Evre-C/NYHA-III grubunun Charlson değerleri, Evre-C/NYHA-II ve Kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.008; p_2:0.001; $p<0.05$). Evre-B/NYHA-I grubunun Charlson değerleri, Evre-C/NYHA-II ve Kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.048; p_2:0.002; $p<0.05$). Kontrol grubunun Charlson değerleri, Evre-A ve Evre-C/NYHA-II gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.004; p_2:0.003; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında charlson değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo.4.8. Vitamin D değerlerine göre EF düzeyleri

Vitamin D (ng/L)	<10	10-20	>20	>30	
EF(%)					TOPLAM
<40	18 (%50)	16 (%44,4)	2 (%5,6)	0	36
40-49	21 (%60)	9 (%25,7)	3 (%8,6)	2(%5,7)	35
≥50	2 (%7,4)	13 (%48,2)	9 (%33,3)	3(%11,1)	27

Vitamin D (ng/L)	<10	10-20	20-30	>30
EF(%) Ort±SS	39,2±10,1	48,04±14,5	57,5±6,4	55,8±7,5

Vitamin D düzeyine göre yapılan gruplandırmada vitamin D düzeyi azaldıkça hastalarının EF değerlerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Vitamin D düzeyi <10 ng/l olan grubun EF değerleri vitamin D düzeyi >20 ng/l ve >30 ng/l olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.000; p<0.05).

Kalp yetmezliği grupları arasında EF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Evre-A grubunun EF değerleri, Evre-C/NYHA-II, Evre-C/NYHA-III ve Evre-D/NYHA-IV gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; p<0.05). Evre-B/NYHA-I grubunun EF değerleri, Evre-C/NYHA-II, Evre-C/NYHA-III ve Evre-D/NYHA-IV gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; p<0.05). Kontrol grubunun EF değerleri, Evre-C/NYHA-II, Evre-C/NYHA-III ve Evre-D/NYHA-IV gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.000; p<0.05). Diğer gruplar arasında EF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Kalp yetmezliği grupları arasında SV DSÇ (Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.023; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Evre-D/NYHA-IV grubunun SV DSÇ değerleri, Evre-A, Evre-B/NYHA-I ve Kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.019; p_2:0.032; p_3:0.011; p<0.05). Evre-C/NYHA-II grubunun SV DSÇ değerleri, Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.029; p<0.05). Diğer gruplar arasında SV DSÇ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Kalp yetmezliği grupları SV SSÇ (Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.005; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Evre-C/NYHA-II grubunun SV SSÇ değerleri, Evre-A, Evre-B/NYHA-I ve Kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.019; p_2:0.029; p_3:0.013; p<0.05). Evre-D/NYHA-IV grubunun SV SSÇ değerleri, Evre-A/NYHA-I, Evre-B/NYHA-I ve Kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.018; p_2:0.014; p_3:0.010; p<0.05). Evre-C/NYHA-III grubunun SV SSÇ değerleri, Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.034; p<0.05). Diğer gruplar arasında SV SSÇ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Kalp yetmezliği grupları BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun BNP değerleri, Evre-B/NYHA-I, Evre-C/NYHA-II, Evre-C/NYHA-III ve Evre-D/NYHA-IV gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.001; p_2:0.001; p_3:0.000; p_4:0.000; p<0.05). Evre-A grubunun BNP değerleri, Evre-B/NYHA-I, Evre-C/NYHA-II, Evre-C/NYHA-III ve Evre-D/NYHA-IV gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.008; p_2:0.001; p_3:0.001; p_4:0.000; p<0.05). Evre-B/NYHA-I grubunun BNP değerleri, Evre-C/NYHA-II, Evre-C/NYHA-III ve Evre-D/NYHA-IV gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.016; p_2:0.001; p_3:0.000; p<0.05). Evre-D/NYHA-IV grubunun BNP değerleri, Evre-C/NYHA-II ve Evre-C/NYHA-III gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.002; p_2:0.011; p<0.05). Diğer gruplar arasında BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Kalp yetmezliği grupları BUN değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.004; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun BUN değerleri, Evre-C/NYHA-III ve Evre-D/NYHA-IV gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.003; p_2:0.005; p<0.05). Evre-A/NYHA-I grubunun BUN değerleri, Evre-C/NYHA-III ve Evre-D/NYHA-IV gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.008; p_2:0.014; p<0.05). Diğer gruplar arasında BUN değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Kalp yetmezliği grupları kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.002; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun kreatinin değerleri, Evre-B/NYHA-I, Evre-C/NYHA-II, Evre-

C/NYHA-III ve Evre-D/NYHA-IV gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.049; p_2:0.035; p_3:0.003; p_4:0.002; $p<0.05$). Evre-C/NYHA-II grubunun kreatinin değerleri, Evre-C/NYHA-III ve Evre-D/NYHA-IV gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.016; p_2:0.008; $p<0.05$). Evre-A/NYHA-I grubunun kreatinin değerleri, Evre-D/NYHA-IV grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.031; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kalp yetmezliği grupları P (fosfor) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.036; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun P değerleri, Evre-D/NYHA-IV grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.013; $p<0.05$). Evre-C/NYHA-II grubunun P değerleri, Evre-C/NYHA-III ve Evre-D/NYHA-IV gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.037; p_2:0.004; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında P değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kalp yetmezliği grupları MPV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.041; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun MPV değerleri, Evre-C/NYHA-II ve Evre-C/NYHA-III gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.003; p_2:0.045; $p<0.05$). Evre-D/NYHA-IV grubunun MPV değerleri, Evre-C/NYHA-II grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.013; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında MPV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kalp yetmezliği grupları CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.011; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun CRP değerleri, Evre-A, Evre-B/NYHA-I, Evre-C/NYHA-II, Evre-C/NYHA-III ve Evre-D/NYHA-IV gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.043; p_2:0.010; p_3:0.027; p_4:0.024; p_5:0.003; $p<0.05$). Evre-C/NYHA-III grubunun CRP değerleri, Evre-D/NYHA-IV gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.040; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Olguların %39.3'ü ACEI, %10.7'si ARB, %55.4'ü Beta Bloker, %32.1'i KKB, %64.3'ü Diüretik ve %19.6'sı Statin ilacı kullanmaktadır.

Tablo 4.9. Kalp Yetmezliği grupları arasında kullanılan ilaçların değerlendirilmesi

Kullanılan ilaçlar	Evre-A	Evre-B	Evre-C/Sınıf –II	Evre-C/Sınıf-3	Evre-D	Kontrol	P
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
ACEI	4 (%28,6)	6 (%37,5)	12 (%60)	10 (%41,7)	12 (%50)	0 (%0)	**0,182**
ARB	2 (%14,3)	2 (%12,5)	2 (%10)	4 (%16,7)	2 (%8,3)	0 (%0)	**0,983**
BB	2 (%14,3)	10 (%62,5)	16 (%80)	16 (%66,7)	18 (%75)	0 (%0)	**0,001***
KKB	6 (%42,9)	4 (%25)	6 (%30)	12 (%50)	8 (%33,3)	0 (%0)	**0,337**
DİÜRETİK	0 (%0)	8 (%50)	16 (%80)	24 (%100)	24 (%100)	0 (%0)	**0,000***
STATİN	2 (%14,3)	2 (%12,5)	6 (%30)	4 (%16,7)	8 (%33,3)	0 (%0)	**0,600**

Fisher Freeman Halton Test *$p<0.05$

Kalp yetmezliği grupları ACEI ilacı kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kalp yetmezliği grupları ARB ilacı kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kalp yetmezliği grupları BB ilacı kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun BB ilacı kullanım oranı (%0), Evre-B/NYHA-I (%62.5), Evre-CNYHA-II (%80), Evre-C/NYHA-III (%66.7) ve Evre-D/NYHA-IV (%75) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.026; p_2:0.002; p_3:0.013; p_4:0.003; $p<0.05$). Evre-A grubunun BB ilacı kullanım oranı (%14.3), Evre-C/NYHA-II (%80) ve Evre-D/NYHA-IV (%75) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.015; p_2:0.020; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında BB ilacı kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kalp yetmezliği grupları KKB ilacı kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kalp yetmezliği grupları Diüretik ilacı kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Kontrol grubunun Diüretik ilacı kullanım oranı (%0), Evre-C/NYHA-II (%80), Evre-C/NYHA-III (%100) ve Evre-D/NYHA-IV (%100) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.002; p_2:0.000; p_3:0.000; $p<0.05$). Evre-A grubunun Diüretik ilacı kullanım oranı (%0), Evre-C/NYHA-II (%80), Evre-C/NYHA-III (%100) ve Evre-D/NYHA-IV (%100) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.002; p_2:0.000; p_3:0.000; $p<0.05$). Evre-B/NYHA-I grubunun Diüretik

ilacı kullanım oranı (%50), Evre-C/NYHA-III (%100) ve Evre-D/NYHA-IV (%100) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.014; $p<0.05$).Diğer gruplar arasında Diüretik ilacı kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kalp yetmezliği grupları Statin ilacı kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.10. Cinsiyete ve kullanılan ilaçlara göre D-Vitamininin değerlendirilmesi

		D-Vitamini
		Ort±SS (medyan)
Cinsiyet	**Erkek**	15,27±12,14 (11,2)
	Kadın	14,22±6,82 (12)
	P	**0,888**
Kullanılan ilaçlar		
ACEI	**Kullanmıyor**	16,57±10,91 (15,7)
	Kullanıyor	11,73±5,39 (10,6)
	P	**0,081**
ARB	**Kullanmıyor**	14,71±9,64 (11,2)
	Kullanıyor	14,3±7,71 (14,2)
	P	**1,000**
BB	**Kullanmıyor**	18,12±11,93 (17,4)
	Kullanıyor	11,89±5,45 (10,9)
	P	**0,018***
KKB	**Kullanmıyor**	15,77±10,55 (12,8)
	Kullanıyor	12,33±5,87 (10)
	P	**0,219**
DİÜRETİK	**Kullanmıyor**	22,43±10,82 (20,5)
	Kullanıyor	10,36±4,63 (9,9)
	P	**0,000***
STATİN	**Kullanmıyor**	15,72±9,89 (13)
	Kullanıyor	10,35±5,4 (8,5)
	P	**0,028***

*Mann Whitney U Test *p<0.05*

Erkekler ve kadınlar arasında D-vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

ACEI ilacı kullananlar ve kullanmayanlar arasında D-vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

ARB ilacı kullananlar ve kullanmayanlar arasında D-vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

BB ilacı kullananların D vitamini değerleri, kullanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.018$; $p<0.05$).

KKB ilacı kullananlar ve kullanmayanlar arasında D-vitamini değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

DİÜRETİK ilacı kullananların D vitamini değerleri, kullanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.000$; $p<0.05$).

STATİN ilacı kullananların D vitamini değerleri, kullanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0.028$; $p<0.05$).

TARTIŞMA

Kalp yetmezliği, her türlü kalp hastalığının son aşamasıdır ve dünya çapında en az 23 milyon kişi kişiyi etkileyerek prevalansı ve insidansı giderek artan bir sağlık sorunudur.. Kardiyovasküler bozuklukların tedavisindeki gelişmeler bireylerin hayatta kalma ve yaşam süresini arttırmaktadır. Hastaların yaşam sürelerinin uzamasıyla kalp yetmezliği olan hasta popülasyonunda da genişleme olmaktadır. Bu nedenle, kalp yetmezliği olan hastaların takibi ve tedavisi daha önemli hale gelmekte, araştırma ve yeni gelişmeler için açık bir alan olmaya devam etmektedir.

Yapılan çalışmalardaki kanıtlar, vitamin D'nin kardiyomiyositlerde ifade edilen vitamin D reseptörünün aktivasyonu yoluyla kalp sağlığının korunmasında kritik bir rolü olduğunu göstermektedir. Bununla beraber vitamin D eksikliği, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu, bozulmuş kalsiyum kullanımı, abartılı enflamasyon, sekonder hiperparatiroidizm, pro-fibrotik özellikler ve proaterojenik potansiyel yoluyla kalp yetmezliği patofizyolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda da vitamin D eksikliğinin kalp yetmezliği gelişmesinde ve kalp yetmezliği gelişen hastalarının evrelerinin ilerlemesindeki rolü incelenmektedir.

Nolte K. ve arkadaşlarının 787 diyastolik kalp yetmezliği ve korunmuş EF'li hastalarda yaptıkları çalışmada vitamin D eksikliği olanların daha semptomatik olduğu, düşük egzersiz kapasitesi gösterdikleri saptanmıştır. BNP düzeyleri, komorbid durumları paralel olan hastalar arasından vitamin D eksikliğinin ilk kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış ile anlamlı bulunduğu saptanmıştır(123). Bizim çalışmamızda da vitamin D düzeyi eksiklik düzeyi arttıkça kalp yetmezliği semptomlarının ve klinik evresinin giderek arttığı gösterilmiştir.

Pilz S. ve arkadaşlarının yaptığı koroner anjiogarif için başvuran 3299 hasta ile yaptıkları çalışmada 25(OH) D ve 1,25 (OH) 2D seviyeleri ile NT-proBNP ile negatif korelasyon göstermiş ve yine vitamin D düzeyleri bozulmuş LV fonksiyonu ve daha yüksek NYHA sınıflarıyla ters ilişkili olarak bulunmuştur. Ortalama 7.7 yıllık takip süresi boyunca, düşük 25 (OH) D ve 1,25 (OH) 2D seviyeleri, kalp yetmezliğine bağlı ölüm ve ani kardiyak ölümler için önemli bir risk faktörü olarak saptanmıştır(124). Bizim açlışmamızda da vitamin D düzeyleri ile BNP düzeyleri ve NYHA sınıflarıyla ters orantılı olduğu gösterilmiştir.

Zittermann A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KKY hastalarında sıklıkla gözlenen yetersiz 25(OH) vitamin D serum seviyeleri öncelikle düşük UVB maruziyeti ile ilişkili olabileceği şeklinde belirtilmiştir. (125).

Belen A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise KY olan hastalarda kontrol grubuna göre D vitamini düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Kalp yetmezliği olan dört alt grupta ise D vitamini seviyeleri önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (141) (A, B, C ve D evrelerinde sırasıyla 30 ng / ml, 25 ng / ml, 13.5 ng / ml ve 6 ng / ml). Bizim çalışmamızda da kalp yetmezliği evrelerinin ilerlemesi ile vitamin D düzeyleri arasında ters orantı olduğu, kalp yetmezliği evresinin ilerlemesi ile vitamin D düzeyinin düştüğü tespiğt edilmiştir.

Yapılan çalışmalardan elde edilen bu bulgular kalp yetmezliği olan hastaların daha az aktif olduğu ve bu nedenle yetersiz güneşe maruz kalması nedeniyle D vitamini seviyelerinin daha düşük olduğu fikrini artırmaktadır. Kalp yetmezliği klinik evrelendirmesi ön planda semptomlara göre yapılmaktadır ve çalışmamızda Evre-C ve Evre-D kalp yemezliği hastalarının vitamin D düzeylerinin Evre A, Evre B ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hastalarda dispneden dolayı mobilitenin giderek azalması ve güneş ışığından faydalanamama nedeniyle vitamin D değerlerinde azalma beklenir.

Aparicio-Ugurriza ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ileri yaştaki kalp yetmezliği olan hastalarda D vitamini eksikliği bağımsız olarak tüm hastaneye yatışlarda artış ile ilişkili olarak bulmuşlardı. Ayrıca, düşük kilolu olan hastalarda tüm nedenli hastaneye yatışlar için anlamlı derecede daha büyük bir risk saptanmıştır(126).

Hanachi M. Ve arkadaşlarının anoreksiya nervosa'lı 374 hasta üzerinde yaptığı mikrobesin eksikliği araştırmasında vitamin D %54.2 ile en yüksek oranda eksik taspit edilen vitamin olarak bulunmuştur. (129)

Anoreksiya, birçok ileri hastalık tipine eşlik eden yaygın bir semptomdur. Yemek yeme arzusunun azalması veya kaybı olarak tanımlanır. Akut hastalıklarda, hastalık çözüldüğünde anoreksiya düzeltilebilir veya tersine çevrilebilir. Kalp yetmezliği gibi progresif kronik hastalıklarda, anoreksiyayı yönetmek daha zor olabilir. Hastalar yeterli kalori tüketemezse, protein kalori malnütrisyonuna ve daha sonra kilo kaybına yol açar. Çözülmemiş anoreksi kaşeksiye yol açabilir ve primer olarak kalp yetmezliğine bağlı oluştuysa kardiyak kaşeksi olarak kabul edilir(130). Kronik hastalıktan dolayı oluşan anoreksiya nedeni ile vitamin D alımının azalması sonucunda vitamin D düzeyi azalmakta ve bu da kalp yetmezliğinin progresyonunda rol oynamaktadır. Birçok hastalıkta olduğu gibi kalp yetmezliğinde de anoreksiya riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Fall T. ve arkadaşlarının yaptığı sol ventrikül geometrisi ve fonksiyonu ile ilgili çalışmada önceden miyokard enfarktüsü, KY veya kapak hastalığı olmayan 870 katılımcı arasında yapılan toplum temelli bir çalışmada daha yüksek serum 25 (OH) D seviyesinin daha

yüksek bir serum sistolik fonksiyonu ve daha küçük SV sistol sonu çapı (SV SSÇ) ile ilişkili olduğunu göstermiştir(127).

Ameri P. ve arkdaşlarının yaptığı hipertansiyon ve/ve ya koroner arter hastalığına sekonder kronik KY'li 90 Kafkas kökenli hastada yapılmış bir başka ekokardiyografi çalışmasında, 25 (OH)D <10 ng/mL olan KY hastalarının, 25 (OH) D≥10 ng/mL olanlara göre SV diyastol sonu çaplarının (SV DSÇ) ve SV SSÇ'lerin anlamlı derecede daha uzun olduğunu, SV diyastolik ve end sistolik hacimlerin daha büyük olduğunu göstermiştir(128).

Bu iki çalışma, D vitamini eksikliğinin KY'nin preklinik ve klinik evrelerinde zayıf LV yapısı ve fonksiyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da SV DSÇ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.023; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Evre-D/NYHA-IV grubunun SV DSÇ değerleri, Evre-A, Evre-B/NYHA-I ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.019; p_2:0.032; p_3:0.011; $p<0.05$). Evre-C/NYHA-II grubunun SV DSÇ değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.029; $p<0.05$).

BNP, öncelikle kardiyak ventriküllerden salgılanan bir nöropeptittir ve testin kolayca erişilebilir olması ve hızlı ölçüm sunması nedeniyle kalp yetmezliğinin teşhisinde yaygın olarak kullanılır. BNP düzeyleri sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilidir ve bu nedenle kalp yetmezliğini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır. Çalışmamızda kalp yetmezliğinin ilerleyen klinik aşamasına paralel olarak BNP düzeylerinde önemli artışlar kaydedilmiştir. Gruplar arasında BNP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; $p<0.05$).

Akut faz yanıtları (ör:akut KOAH alevlenmesi) sıklıkla kronik KY'nin dekompansasyonunu tetikler. Buna karşılık, KY sırasında, bağışıklık sistemi kronik ve ölçülebilir bir şekilde aktive edilir. Bu nedenle, enflamatuar biyobelirteçlerin kötüleşen KY patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (131). Akut KY sırasında oluşan mezenterik hipoperfüzyonun bağırsaktan kan dolaşımına bakteri veya endotoksin translokasyonu ile sonuçlandığına dair kanıtlar vardır, bu da KY şiddetinin korelasyonunu ve enflamatuar yanıtın derecesini destekler. C-reaktif protein (CRP), pentraksin ailesinin bir üyesidir ve esas olarak karaciğerde sistemik inflamasyon süreçlerine yanıt olarak üretilir. CRP, KY tanısı için kullanılamasa da, klinik olarak KY prezentasyonu ile ilişkilidir. Val-HeFT çalışmasında yüksek CRP seviyeleri, NYHA sınıf III veya IV ve daha düşük LVEF gibi daha şiddetli KY belirtileri ile ilişkili olarak bulunmuştur (132). Çalışmamızda ise CRP düzeyleri kontrol grubunda, kalp yetmezliği bulunan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Evre-C hastalarda da ,

Evre D'ye göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Genel olarak, yüksek CRP konsantrasyonları, zayıf KY sonuçlarıyla ilişkili enflamatuar durumları yansıtsa da, CRP klinik KY yönetiminde yararlı bir biyobelirteç olmak için yeterince spesifik olmadığı sonucuna varılmıştır.

Budak Y. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada acil servise başvuran akut KY hastalarında MPV değerlerinin, KY şiddetinin ve klinik durumun bir göstergesi olan BNP konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir.(133). Kaya H. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 9.1 fL'den yüksek bir MPV seviyesinin, KY'li stabil, kronik DEFKY hastalarında KY ile ilişkili yatışlar için bağımsız bir belirleyici olduğunu gösterilmiştir(134). Bizim çalışmamızda ise Evre-D/NYHA-IV grubunun MPV değerleri, Evre-C/NYHA-II grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.013$; $p<0.05$). Bu bulguları netleştirmek için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Shuvy M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KY'de morbidite ve mortaliteyi tetiklemede merkezi oyuncular olarak komorbiditelerin önemini vurgulanmaktadır. Bazı komorbiditeler KY'ye yatkınlık gösterir veya buna neden olur ve ayrıca KY'nin dengesizleşmesi ve ilerlemesi için önemlidir. Komorbiditeler ve KY çok sayıda çift yönlü etkileşime sahiptir ve enflamasyon, sempatik ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ve kötüleşen konjesyon gibi çeşitli mekanizmalar ile ilişkilidir. Kalp yetmezliği, komorbiditeleri, karşılıklı etkilerle etkiler, KY'nin ilerlemesine katkıda bulunur. Komorbid yükün etkisi, birden fazla komorbiditesi olan hastalarda mortaliteyi tahmin etmek için onaylanmış bir skor olan Carlson komorbidite indeksi (CCI) ile değerlendirilebilir. 17 Komorbiditenin sayılarına ve bireysel prognostik etkisine bağlı olarak bir skor aracılığıyla etkisini ölçmektedir.Çalışmanın sonucunda CCI; KY'de klinik sonuç için anlamlı prediktif değere sahip olduğu ve KY hastalarında sonucu tahmin etmede yararlı olabileceği saptanmıştır (135). Bizim çalışmamızda ise ; Evre-D/NYHA-IV grubunun Charlson değerleri, Evre-A, Evre-C/NYHA-II ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p_1:0.022$; $p_2:0.002$; $p_3:0.000$; $p<0.05$). Evre-C/NYHA-III grubunun charlson değerleri, Evre-C/NYHA-II ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunun Charlson değerleri ise Evre-A ve Evre-C/NYHA-II gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.004$; $p_2:0.003$; $p<0.05$).

Murata A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut dekompanse KY ile başvuru sırasındaki BUN/kreatinin(kre) oranı uzun süreli mortalitenin bir belirleyicisi olabileceği öngörülmüştür (136). Matsue Y. ve arkdaşlarının çalışmasında ise akut KY'li hastalarda BUN/kre oranı genel popülasyona göre daha yüksek olarak bulunmuş ve akut KY'li hastaların

dörtte biri normal BUN/kre oranından daha yüksek olduğu saptanmış. Akut KY'li hastalarda, BUN/kre oranının normalden daha yüksek değerleri daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiş ve kreatinin ve BUN dahil önceden var olan prognostik faktörlerin üzerine ek prognostik bilgi sağlamıştır (137). Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında BUN/kre değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; kontrol grubunun BUN/kre değerleri, Evre-C/NYHA-III ve Evre-D/NYHA-IV gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p_1:0.003; p_2:0.005; $p<0.05$). Bu değişken için hedefe yönelik tedavinin dekompanse KY hastalarında uzun süreli prognozu iyileştirip iyileştirmeyeceğini ve değerin daha ileri tedavi için nasıl kullanılabileceğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulacaktır.

Statinler, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktazın (HMG-CoAR) geri dönüşümlü rekabetçi inhibitörleridir ve sonuç olarak kolesterolün hücre içi sentezini azaltır. Statinler iyi tolere edilmelerine rağmen, birkaç yan etki üretebilirler. Kanıtlar, bu hastaların yaklaşık %40-75'inin statin tedavisini başladıktan sonraki bir yıl içinde bıraktığını göstermektedir. Ne yazık ki, bu davranış tekrarlayan miyokard enfarktüsü ve koroner kalp defekti gibi akut kardiyovasküler olay riski ile yüksek oranda ilişkilidir. İlacın kesilmesinin en sık görülen nedeni statinle indüklenen kas semptomlarıdır. Pennisi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitamin D eksikliği ve yetersizliği ile statin tedavisine bağlı kas semptomları arasında anlamlı bir ilişki (P <0 0001) bulunmuştur (138). Bizim çalışmamızda da statin ilacı kullananların D vitamini değerleri, kullanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.028; $p<0.05$). Bu yüzden ilacın uyuncunun arttırılması için statin tedavisi alan hastalarda vitamin D replasmanı düşünülmelidir.

Oliai Araghi S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Loop Diüretik (LD) kullananların, serum 25 (OH) D düzeyini kullanıcı olmayanlara göre önemli ölçüde daha düşük göstermiştir (139). Sohl E. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da LD kullanan hastaların vitamin D düzeyleri kullanmayanlara göre anşamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Çalışmamızda da benzer şekilde LD kullananların D vitamini değerleri, kullanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.000; $p<0.05$). LD renal kalsiyum atılımını arttırır ve sekonder hiperparatiroidizme neden olur. Hiperparatiroidizm 25 (OH)D'nin hidroksillenerek 1,25 (OH) 2D'ye dönüşümünün artmasına neden olur, bu da daha yüksek seviyelerde 1,25 (OH) 2D'ye neden olur. Artan dönüşüm kısmen kullanıcı popülasyonunda azalmış olan 25 (OH) D seviyesini açıklayabilir. Ek olarak, daha yüksek 1,25 (OH)2D seviyeleri ile uyarılan serum 25 (OH)D'nin artan bir katabolizması, daha düşük bir serum 25 (OH) D'ye katkıda bulunabilir

(140). Sonuç olarak LD kullanımı olan hastalarda D vitamini takviyesi düşünülebileceği sonucuna varılmıştır.

SONUÇ

Vitamin D kardiyovasküler sistemde yaygın olarak ifade edilen VDR'lere etki ederek kardiyoprotektif bir rol oynamaktadır ve vitamin D takviyesinin çeşitli mekanizmalar yoluyla kardiyak yapıyı ve işlevi iyileştirebileceğini gösterilmiştir. Ek olarak; klinik çalışmalar, vitamin D eksikliğinin hastalık şiddeti ve kötü KY prognozu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda vitamin D düzeylerinin özellikle evre C-D kalp yetmezliği olan hastalarda kontrol grubuna ve evre A-B hastalarına göre anlamlı derecede düşük olduğu bulundu. ($p:0.000$; $p<0.05$). Ek olarak, evre C-D kalp yetmezliği olan hastaların vitamin D seviyelerindeki anlamlı bir azalmaya paralel olarak, sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, BNP, CRP, BUN/kre oranı, Charlson komorbite indeksi, MPV düzeylerinde anlamlı artışlar saptandı. Beta bloker , loop diüretiği ve statin grubu ilaç kullanan hastaların vitamin D düzeyleri kullanmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Bu sonuçlardan hareketle, KY hastaları için mevcut kanıtlar söz konusu olduğunda, D vitamini seviyelerinin aktif olarak taranması önerilir. Vitamin D eksikliği olanlar için daha agresif ilaç tedavisi uygulanabilir. Bununla birlikte, D vitamini desteğinin gerekip gerekmediği, gelecekte daha büyük klinik çalışmalarla güvence altına alınması gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole- Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008;10:933–989.
2. Wayne Rosamond ve ark. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2007 update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2007; 1-43
3. Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, et al. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. Arch Turk Soc Cardiol 2012;40:298-308
4. Bozic M, Álvarez Á, de Pablo C, SanchezNiño MD, Ortiz A, Dolcet X, et al. Impaired Vitamin D Signaling in Endothelial Cell Leads to an Enhanced Leukocyte-Endothelium Interplay: Implications for Atherosclerosis Development. PLoS One 2015;10(8):e0136863.
5. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. Metabolism 2012;61(4):450-8.
6. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. Circulation 2009;119(21):2765-71.
7. Kozan, Ö., Zoghi, M., Ercan, E.,Tengiz, İ., Şentürk, T., Serdar, O.A.,Temel Kardiyoloji, böl 10, 577-90, (2011).
8. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, Shah SJ, Ahmed A, Bonow RO, Cleland JGF, Cody RJ, Chioncel O, Collins SP, Dunnmon P, Filippatos G, Lefkowitz MP, Marti CN, McMurray JJ, Misselwitz F, Nodari S, O'Connor C, Pfeffer MA, Pieske B, Pitt B, Rosano G, Sabbah HN, Senni M, Solomon SD, Stockbridge N, Teerlink JR, Georgiopoulou VV, Gheorghiade M. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. JACC Heart Fail 2014;2:97–112.
9. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256
10. Ponikowski P ve ark. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC; European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200
11. McMurray JJ, Clinical practice. Systolic heart failure. N Engl J Med 2010;362:228–238

12. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries,1998–2008. JAMA 2011;306:1669–1678.
13. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. J Am Coll Cardiol 2009;54:1695–1702.
14. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-Stelevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. JAMA 2003;290:2174–2181.
15. Yancy CW ve ark. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 147-239.
16. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics – 2014 update. Circulation 2014; 129: e28-e292
17. Seferovic PM, Stoerk S, Filippatos G, et al. Organization of heart failure management in European Society of Cardiology member countries: survey of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the Heart Failure National Societies/Working Groups. Eur J Heart Fail 2013;15:947-59
18. Çavuşoğlu Y, Kozan O, Temizhan A, Küçükoğlu S. Clinical characteristics of the Turkish population with heart failure and treatment modalities used in daily practice: Reality HF data. Anatolian J Cardiol 2014;14 (Suppl.1):20
19. McMurray JJ, Clinical practice. Systolic heart failure. N Engl J Med 2010;362:228–238.
20. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. Lancet 2011;378:704–712.
21. Griffin BP, Callahan TD, Menon V. Manuel of Cardiovascular Medicine (Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı). Çeviren: Erol Ç, Atalar E, 4. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, S:127-135, 2014.
22. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders: 2008: 541-561.
23. Sandler H, Dodge HT. Left Ventricular Tension and Stress in Man. Circ Res. 1963 Aug;13:91–104
24. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. Endocr Rev. 2003;24(3):261-71.
25. Griffin BP, Callahan TD, Menon V. Manuel of Cardiovascular Medicine (Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı). Çeviren: Erol Ç, Atalar E, 4. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, S:127-135, 2014.
26. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. Cardiovasc Res. 2006;69(2):318-28.
27. Bełtowski J, Wójcicka G. Regulation of renal tubular sodium transport by cardiac natriuretic peptides: two decades of research. Med Sci Monit. 2002;8(2):RA39-52.
28. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, et al. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. Eur J Heart Fail. 2004;6(3):343-50.

29. Dickstein K, Larsen AI, Bonarjee V, Thoresen M, Aarsland T, Hall C. Plasma proatrial natriuretic factor is predictive of clinical status in patients with congestive heart failure. Am J Cardiol. 1995;76(10):679-83
30. Pagani FD, Baker LS, Hsi C, Knox M, Fink MP, Visner MS. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor-alfa in conscious dogs. J Clin Invest 1992; 90: 389-98.
31. Desval A, Petersen NJ, Feldman AM, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the vesnarinone trial (VEST). Circulation 2001; 103: 2055-2059.
32. Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor. Lancet 1989; 1: 1122-1126.
33. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor receptors in severe chronic heart failure. NEJM 1990; 323: 236-241.
34. Bristow MR. Tumor necrosis factor-α and cardiomyopathy. Circulation 1998; 97: 1340-1341.
35. Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-α. Circulation 1998; 97: 1375-1381.
36. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. Braunwald E, Zipes DP, Libby P (editors). Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6 th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001: 500-533.
37. Opie LH. Heart failure: Neurohumoral responses. In: Opie LH, editors. Heart Physiology. From cell to circulation. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 485-522.
38. Haynes WG, Webb DJ. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. J Hypertens. 1998 Aug;16(8):1081-98
39. Feng, Q.P. et al.,"Cardiac Neuropeptide Y and Noradrenaline Balance in Patients with Congestive Heart Failure", Br Heart J,71, 261-7, (1994).
40. Onan, D.,Pipolo, L. et al., "Urotensin II Promotes Hypertrophy of Cardiac Myocystes via Mitogen-activated Protein Kinases", Mol Endocrinol, 18(9), 2344-54, (2004).
41. Douglas, L.,Braunwald,E., Pathophysiology of Heart failure.In:Heart Disease,8 th ed,541-560, (2007).
42. Beltowski J: Apelin and visfatin: unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity? Med Sci Monit; 2006, 12: RA112-RA119
43. Braunwald’s Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8’th ed. Philadelphia, PA; Saunders, 541-561, (2008).
44. Arimura, K., et al., "A Increased Inactivation of Nitric Oxide is Involved in Coronary Endothelial Dysfunction in Heart Failure", Am J Physiol Heart Circ Physiol, 280(1), H68-75, (2001).
45. Hill, J.A., Olson, E.N, "Cardiac Plasticity",N Engl J Med , 358, 1370, (2008).
46. Kozan Ö, Zoghi M. A’dan Z’ye Kronik Kalp Yetersizliği. 1. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, S: 25-35, 2010.
47. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders: 2008: 541-561.
48. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. Cardiovasc Pathol. 2012;21(5):365-71.

49. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. Circulation 2011;124:2865–2873.
50. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? QJM 1997;90:335–339.
51. Colucci CS, Gottlieb SS, Yeon SB. Evaluation of the patient with suspected heart failure https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-patient-with-suspected-heart-failure
52. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, Patel PC, Mammen PPA, Markham DW, Levine BD, Drazner MH. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. JACC Heart Fail 2014;2:24–31.
53. KATZ AM. Cardiomyopathy of overload: A majör determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 322:100-110.
54. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, Cohen Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, DiSomma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. Eur J Heart Fail 2008;10:824–839.
55. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. Int J Cardiol 2014;176:611–617.
56. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FDR. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. Health Technol Assess 2009;13:1–207, iii.
57. Gimelli A, Lancellotti P, Badano LP, Lombardi M, Gerber B, Plein S, Neglia D, Edvardsen T, Kitsiou A, Scholte AJHA, Schroder S, Cosyns B, Gargiulo P, Zamorano JL, Perrone-Filardi P. Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). Eur Heart J 2014;35:3417– 3425.
58. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J,Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16:1–11.
59. Gillespie ND, Mcneill G, Pringle T, Ogston S, Struthers AD, Pringle SD. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. Br Med J 1997; 314: 936-940.
60. Petrie MC, Mcmurray JJV. It cannot be cardiac failure because the heart is not enlarged on the chest X-ray. Eur J Heart Fail 2003; 5: 117-119.
61. Keleş, İ.,Gürgün, C.,İlerigelen, B.,Eren, B. ve diğ., Kalp Yetersizliğine Güncel Bakış, Bölüm 2-4, p:33-71, (2014).

62. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement-Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Eur Heart J 2009; 30:278–289.
63. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. Curr Heart Fail Rep 2015;12:276–283.
64. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, Patel M, Pohost GM, Stillman AE, White RD, Woodard PK, Harrington RA, Anderson JL, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Grines CL, Hlatky MA, Jacobs AK, Kaul S, Lichtenberg RC, Lindner JR, Moliterno DJ, Mukherjee D, Rosenson RS, Schofield RS, Shubrooks SJ, Stein JH, Tracy CM, Weitz HH, Wesley DJ. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the american college of cardiology foundation task force on expert consensus documents. Circulation 2010;121:2462–2508
65. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2010;31:794–805
66. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. J Cardiovasc Transl Res 2011;4:416–424.
67. Jolicoeur EM, Dunning A, Castelvecchio S, Dabrowski R, Waclawiw MA, Petrie MC, Stewart R, Jhund PS, Desvigne-Nickens P, Panza JA, Bonow RO, Sun B, San TR, Al-Khalidi HR, Rouleau JL, Velazquez EJ, Cleland JGF. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. J Am Coll Cardiol 2015;66:2092–2100.
68. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al "Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial." Lancet 362 (9386): 772-6, 2003.
69. Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN "Lesser responce to angiotensin-converting-enzyme inhibitör therapy in black as compared with White patients with left ventricular dysfunction" N Eng J Med. 344(18): 1351-7, 2001.
70. Jackson S, Bereznicki L, Peterson G. Under-use of ACE-inhibitor and beta bloker therapies in congestive cardiac failure. Austrailan Pharmacist 24(12):936, 2001.
71. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. CHARM Investigators and Committees. (2003).37 Haji SA, Movahed S (2000). "Uptade on digoxin therapy in congestive heart failure". American family physician 62(2): 409-16, 2003.
72. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: systematic review of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2004; 44:810-819.
73. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et all. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999;341(10):709 –17.

74. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et all. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364 (1) :11–21.
75. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al "The Effect of Spiranolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure". N Eng J Med. 341 (10): 709-717, 1999.
76. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J. Med 2003; 348: 1309-1321.
77. Pitt B,Williams G, RemmeW, Martinez F, et al. "The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure dua to systolic dysfunction omplicating acute mycoradial infarction. AMI Heart Failure Efficacy and urvival Study".Cardiovasc Drugs Ther 15(1): 79-87, 2001.
78. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2012;2:CD003838.
79. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol 2002;82:149–158.
80. Swedberg K, Komajda M, Bo¨hm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376:875–885.
81. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Eng J Med 1997;336: 525-33.
82. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther 2015;35:823–837.
83. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. Eur Heart J 2013;34:886– 893.
84. MS Cuffe, RM Califf, KF Adams, et al. Short-term Intravenosus Milrinone for Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure A Randomized Controlled Trial. JAMA. 287: 1541-1547, 2002.
85. Issam Zineh, Pharm. D., Richard S. Et al. The Evolving Role of Nesiritide in Advanced or Decompensated Heart Failure. Pharmacotherapy, Volume:23, Issue:10, 1266-1280, 2003.
86. Nicholls MG, Richards AM; Christchurch Cardioendocrine Research Group. Disease monitoring of patients with chronic heart failure. Heart. Apr;93(4): 519-23. NESIRITIDE, 2007.
87. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST). "Short term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopresssin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials". JAMA 297 (12):1332-1343,2007.
88. Mihai Gheorghiade, MD; Wendy A. Gattis, PharmD; Christopher M. MD et al. Acut and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) JAMA 291: 1963-1971,2004.

89. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, pacing and Defibrilattion in Heart Failure (COMPANIO) “Cardiac-resynchronization therapy with or without implantable fedibrilattor in advenced chronic heart failure”. N Eng J Med 350 (21): 2140-50, 2004.
90. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med 1996;335:1933–1940.
91. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005;352:225–237.
92. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004;350:2140– 2150.
93. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005;352:1539–1549.
94. Heart transplant, Mayo Clinic health information Dec, page 1-10, 2008.
95. Suzana A. Silva MD; Andre L.S. Sousa, MD; Claudio T. Mesquita, MD, et al. Transendocardial, Autologous Bone Marrow Cell Transplantation for Severe, Chronic Ischemic Heart Failure. Circulation; 107:2294. American Heart Association, Inc. 2003.
96. Steven M. Pogwizd, Klaus Schlotthauer, Lİ Lİ, Weilong Yuan, Donalds M. Bers. Arrythmogenesis and Contractile Dysfunction in Heart Failure. Roles of Sodium-Calcium Exchange, Inward Rectifer Potassium Current and Residual Beta-Adrenergic Responsiveness. Circulation Research. 2001;88:1159.
97. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation. 2009;119(14):e391-479.
98. Hershberger RE, Nauman D, Walker TL, Dutton D, Burgess D. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. Journal of cardiac failure. 2003;9(3):180-7.
99. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-281.
100. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği. Turk J Osteoporos 2014;20:71-74.
101. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation. Nutrients 2013;5:111-48.

102. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2008;6:23-31.
103. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon MC, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation ,Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911-30.
104. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th edition. New York:MCGraw-Hill Companies; 2005. p. 2238-86.
105. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD,Holick MF. Vitamin D DeficiencyAn Important,Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? J Am Coll Cardiol. 2008; 52:1949-56
106. Harrison's Principles of Internal Medicine 2.Cilt Bölüm:2 Kemik ve Mineral Dengesi Bozuklukları Sayfa:2373-74-75
107. Lips P. ''Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. J Steroid Biochem Mol Biol.'' 2007 Mar;103(3-5):620-5. Epub 2007 Feb 6
108. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. BMJ 2010;340:b5664.
109. Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. Eur J Basic Med Sci 2012;2:12-5.
110. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 14. Baskı, 13. Bölüm S:119-121, 2018.
111. Ross AC., Manson JE., Abrams SA., Aloia JF., Brannon PM., Clinton SK., et al. '' The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know'' J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jan;96(1):53-8
112. Balion C., Griffith LE., Strifler L., Henderson M., Patterson C., Heckman G., Llewellyn DJ., et al. ''Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis'' Neurology. 2012 Sep 25;79(13):1397-405
113. Chung M., Lee J., Terasawa T., Lau J., Trikalinos TA. ''Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force'' Ann Intern Med. 2011 Dec 20;155(12):827-38
114. Bauer SR., Hankinson SE., Bertone-Johnson ER., Ding EL. ''Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies'' Medicine (Baltimore). 2013 May;92(3):123-31
115. Stolzenberg-Solomon RZ., Vieth R., Azad A., Pietinen P., Taylor PR., Virtamo J., et al. ''A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers'' Cancer Res. 2006 Oct 15;66(20):10213-9
116. Ponsonby AL., McMichael A., van der Mei I. ''Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research'' Toxicology. 2002 Dec 27;181-182:71-8

117. Masoud Etemadifar., Mohsen Janghorbani . ‘‘Efficacy of high-dose vitamin D3 supplementation in vitamin D deficient pregnant women with multiple sclerosis: Preliminary findings of a randomized-controlled trial’’ Iran J Neurol. 2015 Apr 4; 14(2): 67-73
118. Liu PT., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan BH., Krutzik SR., et al. ‘‘Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response ’’ Science. 2006 Mar 24;311(5768):1770 3. Epub 2006 Feb 23
119. Zipitis CS., Akobeng AK. ‘‘Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis’’ Arch Dis Child. 2008 Jun;93(6):512-7
120. Ozfirat Z., Chowdhury TA. ‘‘Vitamin D deficiency and type 2 diabetes’’ Postgrad Med J. 2010 Jan;86(1011):18-25; quiz 24
121. Herr, C., et al., The rol*e of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. Respir*atory research, 2011. 12(1): p. 31.
122. Yavuz D., Mete T., Yavuz R., Altunoğlu A., D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nutrisyonel D Vitamini Kullanımı. Ankara Med J, 2014, 14(4): 162-171
123. Nolte K., Herrmann-Lingen C., Platschek L., Holzendorf V., Pilz S., Tomaschitz A., et al. Vitamin D deficiency in patients with diastolic dysfunction or heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2019 Apr;6(2):262-270. doi: 10.1002/ehf2.12413. Epub 2019 Feb 19.
124. Pilz S., März W., Wellnitz B., Seelhorst U., Fahrleitner-Pammer A., Dimai HP., et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct;93(10):3927-35. doi: 10.1210/jc.2008-0784. Epub 2008 Aug 5.
125. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R.Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? Heart Fail Rev 2006; 11: 25-33.
126. Aparicio-Ugarriza R, Salguero D, Mohammed YN, Ferri-Guerra J, Baskaran DJ, Mirabbasi SA, et al. Is vitamin D deficiency related to a higher risk of hospitalization and mortality in veterans with heart failure? Maturitas. 2020 Feb;132:30-34. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.11.005. Epub 2019 Dec 3.
127. Fall T, Shiue I, Bergea af Geijerstam P, et al. Relations of circulating vitamin D concentrations with left ventricular geometry and function. Eur J Heart Fail. 2012;14:985–91.
128. Ameri P, Ronco D, Casu M, et al. High prevalence of vitamin D defciency and its association with left ventricular dilation: an echocardiography study in elderly patients with chronic heart failure. Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD. 2010;20:633–40.
129. Hanachi M, Dicembre M, Rives-Lange C, Ropers J, Bemer P, Zazzo JF, et al. Micronutrients Deficiencies in 374 Severely Malnourished Anorexia Nervosa Inpatients. Nutrients. 2019 Apr 5;11(4). pii: E792. doi: 10.3390/nu11040792.
130. Von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. Pharmacol Ther. 2009 Mar;121(3):227-52. doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.09.009. Epub 2008 Nov 14.

131. Minami Y, Kajimoto K, Sato N, Hagiwara N, Takano T, Investigators AS. C-reactive protein level on admission and time to and cause of death in patients hospitalized for acute heart failure. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2017; 3: 148–56
132. Anand IS, Latini R, Florea VG et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. Circulation 2005; 112: 1428–34.
133. Budak Y, Huysal K, Demirci H. Correlation between mean platelet volume and B-type natriuretic peptide concentration in emergency patients with heart failure. Biochem Med (Zagreb). 2015;25(1):97-102. doi: 10.11613/BM.2015.012.
134. Kaya H, Kutay Yıldırımlı M, Kurt R, Beton O, Birhan Yilmaz M. Mean Platelet Volume as a Predictor of Heart Failure-Related Hospitalizations in Stable Heart Failure Outpatients with Sinus Rhythm. Acta Cardiol Sin. 2017 May;33(3):292-300.
135. Shuvy M, Zwas DR, Keren A, Gotsman I. The age-adjusted Charlson comorbidity index: A significant predictor of clinical outcome in patients with heart failure. Eur J Intern Med. 2020 Jan 6. pii: S0953-6205(19)30468-6. doi: 10.1016/j.ejim.2019.12.030.
136. Murata A, Kasai T, Matsue Y, Matsumoto H, Yatsu S, Kato T, et al. Relationship between blood urea nitrogen-to-creatinine ratio at hospital admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure. Heart Vessels. 2018 Aug;33(8):877-885. doi: 10.1007/s00380-018-1135-3. Epub 2018 Feb 7.
137. Matsue Y, van der Meer P, Damman K, Metra M, O'Connor CM, Ponikowski P, et al. Blood urea nitrogen-to-creatinine ratio in the general population and in patients with acute heart failure. Heart. 2017 Mar;103(6):407-413. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310112. Epub 2016 Sep 22.
138. Pennisi M, Di Bartolo G, Malaguarnera G, Bella R, Lanza G, Malaguarnera M, et al. Vitamin D Serum Levels in Patients with Statin-Induced Musculoskeletal Pain. Dis Markers. 2019 Mar 25;2019:3549402. doi: 10.1155/2019/3549402. eCollection 2019.
139. Oliai Araghi S, Kiefte-de Jong JC, Trajanoska K, Koromani F, Rivadeneira F, Zillikens MC, et al. Do Vitamin D Level and Dietary Calcium Intake Modify the Association Between Loop Diuretics and Bone Health? Calcif Tissue Int. 2020 Feb;106(2):104-114. doi: 10.1007/s00223-019-00621-1. Epub 2019 Oct 14.
140. Sohl E, van Schoor NM, de Jongh RT, de Vries OJ, Lips P.The impact of medication on vitamin D status in older individuals. Eur J Endocrinol. 2012 Mar;166(3):477-85. doi: 10.1530/EJE-11-0917. Epub 2011 Dec 14.
141. Belen E, Tipi FF, Aykan AC, Findikçioğlu U, Karakuş G, Yeşil A, et al. Clinical staging in chronic heart failure associated with low vitamin D and elevated parathormone levels. Acta Cardiol. 2014 Dec;69(6):665-71
142. Wu M, Xu K, Wu Y, Lin L. Role of Vitamin D in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. Am J Cardiovasc Drugs. 2019 Dec;19(6):541-552. doi: 10.1007/s40256-019-00357-1.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Ömer İleri

Doğum yeri ve tarihi : Fatih – 24.04.1989

Uyruğu : T.C.

Medeni durumu : Evli

Askerlik durumu : Yaptı

İletişim adresi ve telefonu : Dumlupınar mah. Melih Cevdet Anday sok. No:13/10 Kadıköy/İstanbul e-mail: omerileri89@gmail.com Tel: 0555 337 5939

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

SBÜ İstanbul Haydarpaşa Numune SUAM İç Hastalıkları Kliniği

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Beşiktaş Kabataş Erkek Lisesi

Çapa İlköğretim Okulu

III- Mesleki Deneyimi

SBÜ İstanbul Haydarpaşa Numune SUAM İç Hastalıkları Kliniği , Asistan Hekim

SBÜ İstanbul Haydarpaşa Numune SUAM Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği , Asistan Hekim

İstanbul Silivri Devlet Hastanesi Acil Servis , Pratisyen Hekim

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Verdiği konferans ya da seminerler:

- SBÜ Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde
  - Arı sokmasına bağlı Rabdomiyoliz olgu sunumu
- SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde
  - Uygunsuz ADH ve Serebral Tuz Kaybı Sendromları
  - Ateş ve Ateşli Hastaya Yaklaşım
  - EF'si Korunmuş Kalp Yetmezliği
  - Plevral Efüzyona Yaklaşım
  - Antibiyotikler ve Etki Mekanizmaları
- SBÜ İstanbul Sultan 2. Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde
  - Kalp Yetmezliği'ne Yaklaşım

Katıldığı paneller:

19. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi

20. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi

21. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi

14. Uludağ İç Hastalıkları Kongresi

Gastroenteroloji Akademisi 2018

1. Ulusal Diyabet Akademisi