



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**MONOSİT/HDL-KOLESTEROL ORANININ KALP YETMEZLİĞİ İLE
İLİŞKİSİNİN KLİNİK ECZACILIK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

BÜŞRA NUR ÇATTIK

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. BARKIN BERK

İKİNCİ DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ NİLAY AKSOY

İSTANBUL - 2021

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora (X)
Anabilim Dalı : Klinik Eczacılık
Tez Sahibi : Büşra Nur ÇATTIK
Tez Başlığı : Monosit/HDL-Kolesterol Oranının Kalp Yetmezliği İle İlişkisinin Klinik Eczacılık Açısından Değerlendirilmesi
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 26.07.2021

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof. Dr. Barkın BERK

Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

İmza

Sınav Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	İstanbul Medipol Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Çağlar MACİT	İstanbul Medipol Üniversitesi
Prof Dr. Mesut SANCAR	Marmara Üniversitesi
Prof Dr. Şule RABUŞ	Marmara Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../ tarih ve/..... - sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof. Dr. Neslin EMEKLİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Vekili

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGULUK BEYANI

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

Büşra Nur ÇATTIK

TEŞEKKÜR

Tüm doktora eğitimimde her türlü bilgi ve tecrübesi ile yardımda bulunan birinci tez danışmanım Klinik Eczacılık Ana Bilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Barkın BERK** 'e,

Tüm tez boyunca, her aşamada bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren ikinci tez danışmanım **Dr. Öğr. Üyesi Nilay AKSOY**'a,

Tez komitelerinde yardımları için **Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK** ve **Dr. Öğr. Üyesi Çağlar MACİTE**,

Tezin klinik aşamasındaki yardımları için T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü İstanbul Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji bölümü doktorlarından **Doç. Dr. Barış GÜNGÖR**'e,

Lisans eğitimimden itibaren tecrübesi ve yardımını esirgemeyen **Prof Dr. Mesut SANCAR**'a

Son olarak bu noktaya gelmemde çok katkısı olan, fedakârlıkları, maddi ve manevi destekleri için **anneme, babama, eşime, kardeşlerime ve oğluma** çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU.....	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR İSTESİ.....	vi
TABLolar İSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER İSTESİ.....	x
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı.....	5
4.2. Kalp Yetmezliğinin Tipleri ve Evreleri.....	5
4.3. Kalp Yetmezliği Epidemiyolojisi.....	7
4.4. Kalp Yetmezliği Etiyolojisi.....	8
4.5. Kalp Yetmezliği Patafiziyojisi	9
4.6. Kalp Yetmezliği Tanısı	10
4.7. Kalp Yetmezliği Prognozu	13
4.8. Kalp Yetmezliği ve İmmunoloji.....	14
4.8.1. Kalp yetmezliğinde inflamasyonla ilgili diğer hücreler	16
4.8.2. Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol	17
4.8.3. Kalp yetmezliğinde immün aktivasyon sebepleri	18
4.9. Kalp Yetmezliği Belirteçleri.....	19
4.9.1. B-natriüretik peptid	20
4.9.2. C-reaktif protein	22
4.10. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kronik Kalp Yetmezliği Tedavisi	23
4.11. Kalp Yetmezliği Hastalığının Yönetiminde Klinik Eczacının Rolü.....	28

5. MATERYAL METOT	30
5.1. Değerlendirme	30
5.2. İstatistiksel Analizler	33
6. BULGULAR	35
6.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	35
6.2. Monosit/HDL-K Oranı Korelasyonları	42
6.3. Değişkenlerin MHR Grupları Arasında Gösterdiği Farklar	45
6.4. New York Kalp Cemiyeti Sınıflandırması Bulguları	50
6.5. Seattle Kalp Yetmezliği Modeli Bulguları.....	53
6.6. Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Platelet/Lenfosit Oranı Bulguları.....	59
6.7. İlaç Tedavisi Karmaşıklığı Ölçeği Bulguları	60
6.8. DOCUMENT İlaçla İlgili Sorun Bulguları.....	64
7. TARTIŞMA	67
7.1. Monosit/HDL-K Oranı ve Demografik Özellikler.....	68
7.2. Monosit/HDL-K Oranı ve B-Natriüretik Peptid	71
7.3. Monosit/HDL-K Oranı ve C-Reaktif Protein.....	73
7.4. Monosit/HDL-K Oranı ve Seattle Kalp Yetmezliği Modeli Skoru.....	76
7.5. Monosit/HDL-K Oranı, Nötrofil/Lenfosit oranı ve Platelet/Lenfosit Oranı... 79	
7.6. Monosit/HDL-K Oranı ve İlaç Tedavisi Karmaşıklığı Ölçeği.....	80
7.7. Monosit HDL-K Oranı ve DOCUMENT İlaçla İlgili Sorun Sistemi	83
7.8. Çalışmanın Kısıtları.....	85
8. SONUÇ	86
9. KAYNAKLAR	87
10. EKLER	110
EK-1. İlaç Tedavisi Karmaşıklığı Ölçeği	110
EK-2. DOCUMENT İlaçla İlgili Sorun Sınıflandırması	114
11. ETİK KURUL ONAYI	116
12. ÖZGEÇMİŞ	121

KISALTMALAR LİSTESİ

- apoA-I:** Apolipoprotien A1
ACCF/AHA: Amerikan Kalp Yetmezliği Cemiyeti
ACEİ: Anjioteinsin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ALT: Alanin Aminotransferaz
ARB: Anjiotensin Reseptör Blokörleri
ARNİ: Anjiotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörleri
AST: Aspartat Aminotransferaz
BKİ: Beden Kitle İndeksi
BNP: B-tip Natriüretik Peptid
CRP: C-Reaktif Protein
DEF-KY: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
DM: Diabetes Mellitus
ECG: Elektrokardiyogram
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
eGFR: Hesaplanmış Glomerüler Filtrasyon Hızı
ESR: Eritrosit Sedimasyon Hızı
GDMT: Kılavuz Yönlendirmeli İlaç Tedavisi
Hct: Hematokrit
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
Hgb: Hemoglobin
Hct: Hematokrit
Hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif Protein
HT: Hipertansiyon
İTKÖ: İlaç Tedavisi Karmaşıklığı Ölçeği
İİS: İlaçla İlgili Sorun
IL-6: İnterlökin - 6
KY: Kalp Yetmezliği
KEF-KY: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

MCP: Monosit Kemoatraktan Peptid
MHR: Monosit/Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol oranı
MIP: Makrofaj İnflamatuar Protein
MRA: Minerelokortikoid Reseptör Antagonisti
Na: Sodyum
NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı
NYHA: New York Kalp Cemiyeti
Ox-LDL: Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein
PCNE: Pharmaceutical Care Network Europe (Avrupa Farmasötik Bakım Ağı)
PLR: Platelet/Lenfosit Oranı
S. Kr: Serum kreatinin
SGLT2: sodyum-glukoz kotransport 2
SHFM: Seattle Kalp Yetmezliği Modeli
SKB: Sistolik Kan Basıncı
SVEF: Sol ventriküler Ejeksiyon Fraksiyonu
TG: Trigliserid
TK: Total Kolesterol
TNF: Tümör Nekroz Faktörü
ÜA: Ürik asit
WBC: Lökosit

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1: Ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetmezliği sınıflandırması.....	6
Tablo 2.2: Kalp yetmezliğinin ACC/AHA evreleri ve NYHA fonksiyonel sınıflandırması.....	7
Tablo 2.3: Kalp yetmezliğinin belirti ve bulguları.....	10
Tablo 2.4: Bazı kalp yetmezliği tanı kriterlerinin özellikleri, avantajları ve dezavantajları.....	11
Tablo 2.5: Framingham tanı kriterleri.....	12
Tablo 2.6: Farklı değişkenlerin B-natriüretik peptid kesme noktalarına etkisi.....	21
Tablo 2.7: Kalp yetmezliği tedavisinde sık kullanılan ilaçlar ve dozları.....	26
Tablo 6.1: Değişkenlerin ortanca değerlerinin cinsiyetler arası farkı.....	36
Tablo 6.2: BKİ grupları için farklı parametrelerin ortanca değerleri.....	38
Tablo 6.3: BKİ grupları arasında anlamlı fark gösteren parametrelerin ikili gruplar arası kıyaslanması.....	39
Tablo 6.4: Sistolik kan basıncı 120 mmHg ve altı olanlar ile üstü olan kalp yetmezliği hastaları için değişkenlerin medyan değerleri.....	41
Tablo 6.5: İskemik olan ve iskemik olmayan etiolojideki kalp yetmezliği hastaları için değişkenlerin ortanca değerleri.....	41
Tablo 6.6: ProNP, SVEF ve MHR için korelasyon sonuçları ve katsayıları.....	43
Tablo 6.7: CRP ve MHR için korelasyon sonuçları ve katsayıları.....	44
Tablo 6.8: MHR gruplandırmasına göre hastaların demografik ve klinik veri dağılımları.....	45

Tablo 6.9: MHR grupları arasında anlamlı fark gösteren parametrelerin ikili gruplar arası kıyaslanması.....	47
Tablo 6.10: NYHA sınıflarına göre hastaların demografik ve klinik veri dağılımları	50
Tablo 6.11: NYHA sınıfları arasında anlamlı fark gösteren parametrelerin ikili gruplar arası kıyaslanması.....	51
Tablo 6.12: NYHA evreleri ve SHFM skor grupları için korelasyon sonuçları ve katsayıları.....	52
Tablo 6.13: Semptomatik kalp yetmezliği olan ve olmayan hastalar arasında medyan değerlerin kıyaslanması.....	53
Tablo 6.14: Seattle Kalp Yetmezliği Modeli Skoruna göre hastaların verileri	53
Tablo 6.15: SHFM skorları arasında anlamlı fark gösteren parametrelerin ikili gruplar arası kıyaslanması.....	56
Tablo 6.16: SHFM skorunun bağımsız prediktörlerini gösteren analiz sonucu.....	58
Tablo 6.17: NLR, PLR ve MHR için korelasyon sonuçları ve katsayıları.....	59
Tablo 6.18: İTKÖ skorunun diğer değişkenler ile korelasyon sonuçları ve katsayıları.....	61
Tablo 6.19: Gruplar arasındaki medyan İTKÖ Skoru farkları.....	62
Tablo 6.20: Tüm hastalarda CRP ve statin kullanma gruplarına göre medyan SHFM skoru ve IQR.....	63
Tablo 6.21: İskemik kalp yetmezliği hastalarında CRP ve statin kullanma gruplarına göre medyan SHFM skoru ve IQ.....	63
Tablo 6.22: DOCUMENT ve İTKÖ korelasyon sonuçları ve katsayıları.....	65
Tablo 6.23: Etkileşim şiddetine göre tespit edilen toplam etkileşim sayıları.....	66

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Kalp yetmezliğinde dolaşımdaki yerleşik ve yeni biyobelirteçler.....	19
Şekil 2.2: Kalp yetmezliği hastalarının bakımına eczacının katkıları.....	29
Şekil 5.1: Seattle Kalp Yetmezliği Modeli çevrimiçi hesaplayıcısı	32
Şekil 6.1: Hastaların cinsiyet özellikleri.....	35
Şekil 6.2: Hastaların yaş aralıkları.....	37
Şekil 6.3: Hastaların beden kitle indeksi dağılımı.....	38
Şekil 6.4: Sistolik kan basıncı grubu ve hasta dağılımı.....	40
Şekil 6.5: İlaçla ilgili sorunların DOCUMENT sistemi sınıflarına göre dağılımı.....	64
Şekil 6.6: Hastalardaki DOCUMENT ilaçla ilgili sorun sayısı.....	65

1. ÖZET

MONOSİT/HDL-KOLESTEROL ORANININ KALP YETMEZLİĞİ İLE İLİŞKİSİNİN KLİNİK ECZACILIK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Monosit/HDL-kolesterol oranı (MHR) inflamasyonla ilişkili bir değerdir. Bu çalışmada inflamasyonla ilişkili bir hastalık olan kalp yetmezliğinin şiddeti ve tedavisi ile ilişkili bir belirteç olarak kullanımı değerlendirilmiştir. Kronik kalp yetmezliği olan 323 ayaktan hastanın MHR hesabı yapılmış ve bu değer, hastaların kalp yetmezliği şiddeti ile ilişkili diğer değişkenleri ile kıyaslanmıştır. MHR'nin Seattle kalp yetmezliği modeli (SHFM) skoruna etkisi de incelenmiştir. Ayrıca hastaların ilaç tedavileri incelenerek ilaç kaynaklı sorun tespit edilmiştir. İlaç Tedavisi Karmaşıklık Ölçeğine (İTKÖ) göre skorları hesaplanarak değerlendirilmiştir. MHR'nin, proB-tip natriüretik pepti (proBNP) ile pozitif ($r:0,184$, $p<0,001$), sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu ile negatif korelasyonu ($r:-0,151$, $p:0,007$) belirlenmiştir; New York kalp cemiyeti sınıfları ile ise korelasyonu bulunmamıştır. MHR ile C-Reaktif Protein seviyesi arasında pozitif korelasyonu görülmüştür ($r:0,312$, $p<0,001$). SHFM skoru üzerinde prediktör etkisi olabileceği düşünülen değişkenler ile yapılan ordinal lojistik regresyonu analizi sonrası proBNP ($p<0,001$), hematokrit ($p:0,001$), nötrofil ($p<0,001$), serum kreatinin ($p:0,001$) anlamlı sonuç vermiştir ancak MHR için anlamlı sonuç belirlenmemiştir. Hastaların İTKÖ skorları, MHR ile anlamlı ilişki göstermemiştir. En sık tespit edilen ilaçla ilgili sorun kategorileri “eksik tedavi” (%29) ve “yanlış dozlam”dır (%25). Hastaların ilaçla ilgili sorun sayısı ile MHR değeri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Kalp yetmezliğinin şiddetini gösteren parametreler ile anlamlı ilişkisi tespit edilen MHR değeri, hastalığın seyrinin ve tedavisinin değerlendirilmesi için klinik eczacılık araştırmalarında kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: HDL kolesterol, İnflamasyon, Kalp yetmezliği, Monosit, Monosit/HDL Kolesterol oranı

2. ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP OF MONOCYTE/HDL-CHOLESTEROL RATIO AND HEART FAILURE IN TERMS OF CLINICAL PHARMACY

Monocyte/HDL-cholesterol ratio (MHR) is an inflammation related value. The use of this value as a severity marker of heart failure, an inflammation related disease, was evaluated in this study. MHR was calculated for 323 ambulatory chronic heart failure patients and compared with other variables related to heart failure severity. The effect of MHR on the Seattle Heart Failure Model score (SHFM) was also examined. Additionally, drug treatment regimens of all patients were evaluated and drug-related problems were recorded. Medication regimen complexity index (MRCI) scores were also calculated and evaluated. MHR had a weak positive correlation with proB-type natriuretic peptide (proBNP) ($r:0.184$, $p<0.001$), a negative weak correlation with left ventricular ejection fraction ($r:-0.151$, $p:0.007$), and no correlation with New York Heart Association classes. MHR has a positive correlation with C-Reactive Protein ($r:0.312$, $p<0.001$) levels. The ordinal logistic regression analysis of SHFM score and the variables thought to have a predictive effect on it revealed a significant result for proBNP ($p<0.001$), hematocrit ($p:0.001$), neutrophil ($p<0.001$), serum creatinine ($p:0.001$), but not MHR. The MRCI scores of the patients do not show a significant relationship with MHR. The highest percent of drug-related problems were found to be “condition undertreated” class (%29) and “Incorrect/unclear dosing instructions” class (%25). There was no significant relationship between the number of drug-related problems and the MHR value of the patients. The MHR value, which has a significant relationship with the parameters related to the severity of heart failure, can be used in clinical pharmacy studies to evaluate the prognosis and treatment of the disease.

Key Words: HDL cholesterol, Heart failure, Inflammation, Monocyte, Monocyte/HDL Cholesterol ratio,

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliği, sol ve/veya sağ ventriküler disfonksiyona bağlı gelişen bir hastalıktır. Bu hastalığın önlenmesi ve tedavisi için tıbbi imkanların ilerlemiş olmasına rağmen hastaların hastaneye yatışlarından itibaren hastalığın seyri iyi gitmez. Dünya genelinde kalp yetmezliği hastalarının %2-17'si ilk hastaneye yatışlarında, %17-45i bunu takiben 1 yıl içerisinde ve çoğunluğu da 5 yıl içerisinde ölür (Ponikowski 2014). Son 10 yıllık zaman diliminde, inflamasyonun kalp yetmezliği prognozundaki önemi daha fazla dikkat çekmiştir. Bu durum azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEF-KY) ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY) için de geçerlidir, (Van Linthout 2017, Shirazi 2017). Tümör nekroz faktörü- α (TNF α), interlökin-6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP) serum konsantrasyonlarının konjestif kalp yetmezliğinde yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Vasan 2003). Bu proinflamatuvar sitokinlerin kronik kalp yetmezliğindeki yükselme miktarının otoimmün hastalıklara veya akut enfeksiyonlara göre oldukça düşük olması, düşük düzeyli bir kronik inflamasyonun kalp yetmezliği hastalığının iyiye veya kötüye gitmesinde önemli bir etkisinin olabileceği fikrini düşündürür (Dick 2016).

Monosit ve makrofajların inflamasyon ve oksidatif strese katkıları ile yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolün (HDL-K) bunlar üzerindeki inhibitör etkisi göz önün alınarak Monosit/HDL-K oranının (MHR) inflamasyon ile ilişkili hastalıklarda prognostik indikatör olarak kullanılabileceği düşüncesi böbrek yetmezliği (Kanbay 2014) ve çeşitli kalp hastalıklarında yapılan çalışmalarda anlamlı sonuç vermiştir (Canpolat 2015, Çetin 2015, Kundi 2015(a), Kundi 2015(b)). Kalp yetmezliği hastalığında çeşitli inflamatuvar belirteçlerle ilgili çalışmalar yapılmıştır; ancak MHR'nin kalp yetmezliği hastalığı ile ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Kalp yetmezliği (KY) hastalarının sık doz değişiklikleri ve modifikasyonları gerektiren kompleks tedavi rejimleri vardır ve genellikle birden fazla başka komorbiditeye sahiptirler. Bu sebeplerle KY hastalarına reçete edilen ilaç ve doz miktarları hızla artabilir. Bu durumda polifarmasi, advers etki ve ilaç etkileşimleri

ihtimalleri de yükselir (Stough 2017). Bu özellikleri ile KY hastaları farmasötik bakım ihtiyacı olan bir hasta grubudur ve bu bakımı en uygun şekilde yönetmek için eczacıların da dahil olduğu multidisipliner bir ekip yaklaşımı gerekir (Takeda 2012, Ponikowski 2016, Stough 2017 Cheng 2018). Klinik eczacı, ilaç uzlaşısı ve hasta ilaç eğitimi; farmakoterapötik öneriler ve izlem sağlanması; advers ilaç reaksiyonlarının ve etkileşimlerinin erken tespiti ve önlenmesi; tedavi uyuncu, ilaçlara erişim ve bakım ortamı değişikliğinin iyileştirilmesi şeklinde hizmetlerde bulunabilir (Cheng 2018).

Kalp yetmezliği hastalarının tedavisinde, ideal ilaçların ve dozların belirlenebilmesi ve böylece hastaneye yatış ve morbidite sonlanım oralarını düşürebilmek için; kılavuza yönelik medikal tedavi (GDMT) önerilmektedir (Yancy 2013, Ponikowski 2016, Balakumaran 2018). Bununla birlikte, son zamanlarda kalp yetmezliği şiddeti göstergelerinden biri olan natriüretik peptide dayalı tedavi de önemsenmektedir. Çoğu düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında yapılan ve semptomaya dayalı tedavi ile B-tip natriüretik peptide (BNP) dayalı tedavi karşılaştırıldığında, BNP'ye dayalı tedavinin yararlarının tespit edildiği meta-analizler vardır (Januzzi 2011, DeVecchis 2014, Troughton 2014, Pufulete 2018). Ayrıca KY hastalarının akıbetini öngören ve ideal müdahalelerin belirlenmesinde yardımcı olan, bunun için çeşitli biyobelirteçlerin kullanıldığı prognostik modeller de vardır (Wedel 2009, Yancy 2013). Kalp yetmezliğinin şiddetini, inflamasyonla ilişkili olarak yansıtabileceği düşünülen Monosit/HDL-K oranının da optimal tedaviyi ve hastalığın prognozunu belirlemeye katkısı olup olmayacağı değerlendirilmelidir.

Bu çalışmanın amacı, kalp yetmezliğinin inflamatuvar bir hastalık olduğundan yola çıkarak uygun maliyet/fayda oranı ve kolay ölçüm açısından tercih edilebilir bir belirteç olduğu düşünülen Monosit/HDL-K oranının hastalığın şiddetini takip etmek ve değerlendirmek için kullanılabilme anlamlılığının gösterilmesidir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı

Kalp Yetmezliği, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2016 Kılavuzu'nda "kalbin yapısal ve/veya işlevsel yetersizliği sebebiyle kardiyak debinin azalması ve stres ya da dinlenme durumunda intrakardiyak basıncın yükseldiği 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 sendromdur" şeklinde tanımlanmıştır (Ponikowski 2016). Amerikan Kılavuzu'nda (Yancy 2013) ise kısaca "ventriküllerin dolması (diastol) ya da kan pompalaması (sistol) ile ilgili herhangi bir yapısal ya da işlevsel yetersizliğin yol açtığı kompleks ve ilerleyici klinik bir sendrom" olarak tanımlanmıştır. Kalp yetmezliği perikardiyumu, endokardiyumu, miyokardiyumu, kalp kapaklarını ve ana damarları etkileyenler de dâhil olmak üzere çeşitli kalp rahatsızlıklarının veya bazı metabolik anomalilerin nihai sonucudur. Kalp yetmezliğinin temel belirtileri olan nefes darlığı ve yorgunluk egzersiz toleransını sınırlarken, sıvı tutulumu da pulmoner konjesyona ve/veya periferik ödeme sebep olabilir. Bu belirtilerin görülme durumunun ve şiddetinin hastadan hastaya değişmesi sebebiyle hastalığı ifade etmek için "konjestif kalp yetmezliği" yerine artık sadece kalp yetmezliği terimi kullanılmaktadır (Yancy 2013).

4.2. Kalp Yetmezliği Tipleri ve Evreleri

Kalp yetmezliği hastalığı kalbin ejeksiyon fraksiyonu, yani kalbe dolan kanın bir kasılmada yüzde olarak ne kadarının vücuda pompalandığı, esas alınarak 2 gruba ayrılır. Bunlar düşük ejeksiyon fraksiyonlu ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğidir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetmezliği sınıflandırması (Yancy 2013).

Sınıflandırma	EF(%)	Tanım
Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği (DEF-KY)	<40	Sistolik kalp yetmezliği
Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği (KEF-KY)	≥50	Diastolik kalp yetmezliği
KEF-KY, sınır	41 - 49	Sınır ya da orta grup
KEF-KY, gelişmiş	>40	Öncesinde düşük ejeksiyon fraksiyonu olan bir hastanın EF değerinin gelişme göstermesi

Kalp yetmezliğinin evrelendirmesi için değişik sınıflamalar mevcutsa da ülkemizde ve dünyada kliniklerde ve bilimsel araştırmalarda en sık kullanılan New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) tanımlamasıdır. Kalp yetmezliğini değerlendirmede kullanılan diğer bir sınıflama da Amerikan Kalp Cemiyeti'nin (ACCF/AHA) sınıflamasıdır. Her ikisi de kalp yetmezliğinin varlığı ve şiddeti hakkında işe yarar bilgi sağlar. ACCF/AHA sınıflaması kalp yetmezliğinin oluşumu ve ilerleyişi üzerinde durur ve hem bireysel hem toplumsal durumu ifade etmede kullanılabilir. NYHA sınıflaması ise fonksiyonel kapasitesi ve hastalığın semptomatik durumuna odaklanır (Kabra 2020) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Kalp yetmezliğinin ACC/AHA evreleri (Yancy 2013) ve NYHA fonksiyonel sınıfları (Raphael 2007).

ACC/AHA Evreleri	NYHA Fonksiyonel Sınıfları
A: Yapısal kalp hastalığı yok ancak komorbiditeler var.	Yok
B: Yapısal kalp hastalığı var ancak belirtiler yok.	I: Fiziksel aktivite kısıtlanması yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik veya çarpıntıya yol açmaz.
C: Yapısal kalp hastalığı var ve önceden ya da şimdi belirti var.	I: Fiziksel aktivite kısıtlanması yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik veya çarpıntıya yol açmaz.
	II: Hafif fiziksel etkinlik kısıtlanması. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik veya çarpıntıya yol açar.
	III: Belirgin fiziksel etkinlik kısıtlanması. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik veya çarpıntıya yol açar.
D: Refrakter kalp yetmezliği	IV: Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürememe. Dinlenme sırasında belirtiler olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artar.

(ACC: Amerikan Kardiyoloji Koleji, AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti, NYHA: New York Kalp Cemiyeti)

4.3. Kalp Yetmezliği Epidemiyolojisi

Kalp yetmezliği temel olarak klinik tanıya dayanır. Tanımı üzerinde evrensel bir anlaşma olmaması sebebiyle epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalarda anlaşmazlıklar gelişmiştir. Kalp yetmezliği epidemiyolojisi ile ilgili en önemli veri kaynağı olan

Framingham kalp çalışmasına göre, 1948 – 1988 yılları arasında kalp yetmezliği insidansı ve prevalansı yaşla beraber artmaktadır. Prevelans 45 yaş ve üzeri erkeklerde %2,4 ve kadınlarda %2,5 olarak bulunmuştur. Yaşa göre ayarlanmış insidans ise 45 yaş ve üzeri erkeklerde %0,72, kadınlarda ise %0,47 olarak tespit edilmiştir (Ho 1993).

En güncel verilere göre ise dünya genelinde kalp yetmezliği hastalığı olan 64,3 milyon kişi bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde kalp yetmezliği prevalansı yaklaşık %1-2'dir. Amerika Birleşik Devletlerinde bu oran %2,5 ve Birleşik Krallıkta %1,6 olarak tahmin edilmektedir. Amerika'da 20 yaş ve üzeri kalp yetmezliği hasta sayısı 2009-2012 arası 5,7 milyon iken 2011-2014 arası 6,5 milyona çıkmıştır. Kalp yetmezliği ile yaşayan hastaların sayısı yaşlanan nüfus ve teşhis sonrası uzayan yaşam süresi sebebiyle artmaktadır. Ayrıca korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin anlaşılması ile de suni bir artış gerçekleşmiştir (Benjamin 2018, Groenewegen 2020).

Ülkemizde yapılan bir araştırmada 35 yaş üstü kişilerde kalp yetmezliği prevalansı ise %2,9 olarak bulunmuştur. Nüfusumuzun 2010 verilerine göre bu yaklaşık 2,5 milyon kalp yetmezliği hastamız olduğu anlamına gelmektedir. Daha genç bir nüfusta yapılan çalışmada, daha yüksek oran görülmesi dikkat çeken bir durumdur (Değertekin 2012).

4.4. Kalp Yetmezliği Etiyolojisi

Kalp yetmezliği hastalığının etiyolojisi, kalbin kasılma ve gevşeme fonksiyonunda değişiklik oluşturarak kalp yetmezliği gelişimine sebep veren her durumu kapsar. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEF-KY) ile korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY) arasında etiyoloji açısından bazı farklılıklar görülebilir. Koroner arter hastalığı en sık görülen kalp yetmezliği sebebidir ve %75'e kadar varan vakadan sorumludur. Hipertansiyon hastalığı da kalp yetmezliğinin önemli bir sebebidir ve çoğu koroner arter hastasında görüldüğü gibi daha ziyade KEF-KY'de karşılaşılır. Bunların dışında volüm yüklenmesi, kardiyak miyopatiler, kalbin atım hız ve ritim bozuklukları, pulmoner ve metabolik hastalıklar da kalp yetmezliği gelişimine sebep olabilir (Mann 2019).

4.5. Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi

Kalbin kan pompalama kapasitesinin azaldığı bu hastalığı daha iyi anlamak için, kalbin normal işleyişini bilmek yardımcı olur. Kalbin atım hızı (nabız) otonom sinir sistemi tarafından belirlenir; kalbin atım hacmi ise ön yük, ard yük ve kontraktilite ile ilişkilidir. Atım hızı ve atım hacmi, kardiyak debinin bileşenleridir. Frank-Starling mekanizmasının tanımladığı gibi, kalbin kasılma kuvvetini değiştirme yeteneği, ön yükteki değişikliklere bağlıdır. Ard yük ise kanın ventrikül tarafından ejeksiyonunu önleyen kuvvetlerin toplamı olarak görülebilir. Sol ventriküler disfonksiyonu olan hastalarda ard yükün (sistemik vasküler rezistansın) artması kalbin atım hacminde azalmaya sebep olur. Kalp yetmezliğinde dolaşımın sağlıklı bir şekilde korunması için telafi amaçlı ön yükün artmasına bağlı atım hacmi de artar (Parker 2020).

Bunun dışında sol ventriküler disfonksiyona bağlı problemleri telafi etmeye çalışan kompensatuvar mekanizmalarının da bir süre sonra hastalığın şiddetini arttırdığı görülür. Bu mekanizmalardan nörohormonal adrenerjik sinir sistemi ve renin-anjiotensin sistemi; 1. artan su ve tuz tutulumu, 2. periferik damar direnci, 3. artan kontraktilite ve 4. kardiyak iyileşmeyi ve yeniden şekillenmeyi sağlayan inflamatuvar mediyatörler (sitokinler vd) ile kardiyak debiyi korumaktan sorumludur (Hasenfuss 2019). Nörohormonal mekanizmaya endotelinler ve natriüretik peptidler de dahildir (Ayoub 2017).

Nörohormonal ve sitokin sistemi aktivasyonu miyokardiyumda sol ventriküler yeniden şekillenme (remodelling) denilen değişikliklere sebep olur. Ventriküler yeniden şekillenme, kardiyak hipertrofi, miyosit kaybı ve ekstraselüler matrikste değişiklikler sonucunda kalbin büyüklük, şekil ve yapısında farklılaşmaların oluşması durumudur (Parker 2020, Heusch 2014). Yeniden şekillenme gelişimi kalp kasının sistolik ve/veya diyastolik fonksiyonunda gerilemeye sebep olur ve kalp kası hasarını daha da arttırır. Anjiotensin II, norepinefrin, endotelin, aldosteron, vazopressin ve çeşitli inflamatuvar sitokinler, ventriküler yeniden şekillenmeden sorumlu sinyal iletim kaskadının başlanmasında önemli rol oynar. Bu mediyatörlerin dolaşımında ve dokularda konsantrasyonunun artması sadece kalbe değil diğer organlara da zarar verir. Bu durum kalp

yetmezliğinin sistemik bir hastalık olduğunu bize gösterir (Mann 2019, Lymperopoulos 2013, Heusch 2014, Parker 2020).

4.6. Kalp Yetmezliği Tanısı

Kalp yetmezliğinin tanısı klinik olarak zor olabilir çünkü hastalığın pek çok özelliği organa özgü değildir ve hastalığın erken evrelerinde az sayıda klinik özellik görülebilir. Kalp yetmezliği için tek bir diagnostik test yoktur ve teğhisi büyük oranda dikkatli alınmış öykü ve fiziksel muayeneye dayalı klinik teğhistir. Ancak semptomlar başka hastalıklarla karıştırılabileceği için sensitivitesi düşük kriterlerdir. Kalp yetmezliği olduğu bilinen hastalarda dahi semptomların varlığı ve şiddeti ile hemodinamik anormallikler arasında zayıf ilişki görülebilir (Parker 2020). Kalp yetmezliğinde aranan belirti ve bulgular ESC 2016 kılavuzundaki en güncel şekli ile tablo 2.3'te verilmiştir.

Son gelişmeler, modern ilaç tedavisinin hastalık belirtilerini ve yaşam kalitesini iyileştirme, hastaneye yatış oranlarını düşürme, hastalığın ilerleme hızını yavaşlatma ve sağkalımı iyileştirme potansiyeline sahip olması nedeniyle kalp yetmezliğinin erken tanınmasını giderek daha önemli hale getirmiştir (Davis 2000).

KEF-KY teğhisi DEF-KY teğhisine göre daha zorlayıcıdır çünkü büyük oranda KY'ni düşündüren belirtilerin kardiyak olmayan potansiyel sebeplerini elemek suretiyle gerçekleştirilir (Yancy 2013).

Tablo 2.3. Kalp yetmezliğinin belirti ve bulguları (Ponikowski 2016).

BELİRTİLER	BULGULAR
Tipik	Daha spesifik
Nefes darlığı	Yükselmiş juguler venöz basıncı
Ortopne	Hepatojuguler reflü
Paroksizmal nokturnal dispne	3. kalp sesi (gallop ritmi)
Azalmış egzersiz toleransı	Laterally displaced apical impulse
Yorgunluk, egzersiz sonrası toparlamak için uzamış süre ihtiyacı	
Bilek şişliği	

Dahaz az tipik	Daha az spesifik
Nokturnal öksürük	Kilo alımı (>2 kg/hafta)
Hırıltı	Kilo kaybı (şiddetli KY'de)
Şişkinlik hissi	Kaşeksi
İştah kaybı	Kardiak murmur
Konfüzyon (özellikle yaşlılarda)	Periferik ödem
Depresyon	Pulmoner krepitasyon
Palpitasyon	Plevral efüzyon
Baş dönmesi	Taşikardi
Bayılma	Düzensiz nabız
Bendopnea	Cheyne Strokes respirasyonu
	Hepatomegali
	Assit
	Soğuk ekstremiteler
	Oliguri
	Daralmış nabız basıncı

Kalp yetmezliğinin teşhisini yapabilmek için çeşitli kriterler belirlenmiştir. Bu kriterlerin hepsi belirti ve bulguları içerir ancak ek olarak farklı göstergeler önerir (Tablo 2.4) (Groenewegen 2020). Kalp yetmezliği ile ilgili en eski olan ve uzun süre kullanılan tanı kriteri Framingham çalışmasına göre kalp yetmezliği teşhisi için 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriterin varlığı saptanmalıdır (Tablo 2.5) (Ho 1993).

Tablo 2.4. Bazı kalp yetmezliği tanı kriterlerinin özellikleri, avantajları ve dezavantajları (Groenewegen 2020).

TANIM	AVANTAJLAR	DEZAVANTAJLAR
Framingham kriterleri <ul style="list-style-type: none"> Majör ve minör belirti ve bulgular Göğüs X-ray 	Yaygın kullanım ve iyi validasyon Yüksek spesifite	Sensivitesi düşük, özellikle ilk evre KY'de
2016 ESC kriterleri <ul style="list-style-type: none"> Belirti ve bulgular 		

<ul style="list-style-type: none"> • Natriüretik peptidler • Ekokardiyografi ya da diğer kalp görüntülemeleri 	<p>Kardiyak disfonksiyonun objektif ölçümlerine ek</p> <p>Kolay ölçüm, yaygın kullanım imkanı</p> <p>EF ve diyastolik disfonksiyonun kolayca ölçümü</p>	<p>KEF-KY'li hastalarda normal düzeyde olabilir</p> <p>Ekokardiyografik parametrelerin ölçüm değişkenliği yüksek olabilir</p>
<p>Gothenburg kriterleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Belirti ve raller • EKG'de Atrial fibrilasyon 	<p>Birincil bakımda kolay uygulanabilirlik</p>	<p>Düşük sensitivite</p>
<p>Boston kriterleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Belirti ve bulgular • Göğüs X-ray 	<p>Advers sonuçları öngörür</p>	<p>Büyük ölçüde dispne varlığına dayanır ancak yaşlıların çoğunda yoktur.</p>

Tablo 2.5. Framingham tanı kriterleri (Ho 1993).

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Paroksizmal nokturnal dispne	Bilateral bilek ödemi
Boyun ven distansiyonu	Nokturnal öksürük
Raller	Efor dispnesi
Göğüs filminde kardiyomegali	Hepatomegali
Akut pulmoner ödem	Plevral effüzyon
Sağ atriyumda > 16 cm H ₂ O santral venöz basıncı	Vital kapasitenin maksimum değerinin %33 oranında azalması
S3 gallop	Taşikardi (> 120 atım/dk)
Dolaşım zamanı >25 sn	
Hepatojuguler reflü	
Tedaviye yanıt olarak 5 günde 4,5 kg'dan fazla kayıp	

4.7. Kalp Yetmezliği Prognuzu

Kalp yetmezliğinin seyrini bilmek hastalar için ideal tedavi ve bakımın belirlenebilmesi için önemlidir. Kalp yetmezliği hastalığı için, ölüm ve kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış ihtimallerini gösteren çeşitli prognostik belirteçler belirlenmiştir. Bunlar hastanın demografik bilgileri, öyküsü, fiziksel muayenesi, rutin laboratuvar testleri, nörohormonlar, sitokinler, elektriksel değişkenler, görüntüleme parametreleri ve egzersiz testi/hemodinamik parametreler şeklinde sınıflandırılabilir. Bununla birlikte, klinik uygulanabilirlikleri sınırlıdır ve KY'de kesin bir risk sınıflandırması yapmak zordur. Son yıllarda, KY olan farklı hasta popülasyonları için birkaç tane çok değişkenli prognostik risk skoru geliştirilmiştir. Kalp yetmezliğine bağlı ölüm tahmininde daha başarılı olan bu testler hastaneye yatış tahmininde daha az yararlıdır (Ponikowski 2016, Groenewegen 2020).

Hastanede ayaktan ve yatan kalp yetmezliği hastalarının akıbetini (sonlanımını) öngören modeller, hastaların ve ailelerinin prognoz ve tedavi seçimleri hakkında bilgilendirilmesi için önem arz eder. Bu modeller kalp cihazları ve nakli gibi pahalı tedavi yöntemlerinde monitorizasyon sıklığının belirlenmesinde ve hastaya palyatif ya da yaşam süresini uzatan tedavi seçenekleri arasından uygun olanına karar verilmesinde yardımcıdır. Prognostik modeller ayrıca kalp yetmezliği hastalığının ilerleme patofizyolojisinin anlaşılmasını ve terapötik müdahaleler için yeni hedefler tanımlanmasını sağlayabilir (Wedel 2009).

ACCF/AHA Kalp yetmezliği kılavuzunda, belirtilen kalp yetmezliği risk skorları listelenmiştir. Tüm kronik kalp yetmezliği hastalarında kullanılabilen, Seattle Kalp Yetmezliği Modeli (SHFM), Kalp Yetmezliği Sağkalım Skoru (HFSS), CHARM Risk Skoru, CORONA Risk Skoru; korunmuş ejeksiyon franksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında kullanılabilen I-PRESERVE skoru; akut dekompanse kalp yetmezliği hastalarında kullanılabilen ADHERE CART Modeli, GWTG-HF Skoru, EFFECT Risk skoru, ESCAPE Risk Model ve Taburculuk Skoru, OPTIMIZE HF Risk-Tahmini Nomogramı bulunmaktadır (Yancy 2013).

CORONA risk skoru modeli (Wedel 2009), CHARM (Pocock 2006), HFSS (Goda 2011) ve SHFM (Levy 2006) modellerinden farklı olarak hassas C-reaktif protein ve natriüretik peptid biyobelirteçlerinin de kalp yetmezliği prognozunda önemli olduğunu düşünerek hesaplamalarına katmıştır.

4.8. Kalp Yetmezliği ve İmmunoloji

İnflamasyon, damarlı dokularda lökositlerin ve plazma proteinlerinin enfeksiyon, toksin veya doku yaralanma bölgesine göçü ve aktivasyonunu içeren doğal immün sistemin kompleks bir reaksiyonudur. İnflamasyon kan damarlarında lökosit göçünü arttıran değişiklikler ile başlamaktadır. Lokal edinsel immün yanıtlar inflamasyonu arttırabilmektedir. İnflamasyon, enfeksiyonların kontrolünde ve doku tamirinin arttırılmasında koruyucu etkinliğe sahipken aynı zamanda doku hasarı ve hastalığa da neden olabilmektedir (Abbas 2007).

Aşağıda belirtilen bulguların kronik kalp yetmezliği için evrensel olduğu söylenebilir ve hepsi inflamatuvar bileşenlerin bulunması durumu ile birbiriyle bağlantılıdır. Bunlar: 1. düşmüş miyokardiyal kontraktilite, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu ve kardiyak indeks, 2. endotelial disfonksiyon ve hiperkoagulabilite, 3. kalp hızı düzensizliğine yansıyan otonomik disfonksiyon ve 4. insülin direnci (Parish 2008)

İnflamasyonun kalp hastalıkları ve kalp yetmezliği riskinde bir gösterge olması, 20. Yüzyılın sonunda başlayan çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda interlökin (IL)-6, C-reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve diğer sitokin aracılı inflamasyon belirteçleri; IL-8, monosit kemoatraktan peptid (MCP)-1, makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1 α gibi kemokinler üzerinden araştırmalar yapılmıştır (Testa 1996, Torre-Amonie 1996, Aukrust 1998, Damas 2000, Cesari 2003, Vasan 2003). Çeşitli çalışmalar sitokin seviyelerinin, etiolojisinden bağımsız olarak kronik kalp yetmezliğinde yükseldiğini öne sürmüştür. Kalp yetmezliğinin fonksiyonel kapasite sınıfı kötüleştikçe proinflamatuvar sitokinlerin de yükseldiği ortaya konmuştur (Testa 1996, Torre-Amonie 1996, Aukrust 1999) Ayrıca inflamatuvar mediatörlerde bu artışa, IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerde bir artışın eşlik etmemesi net bir inflamatuvar etki sonucunu vurgulaması açısından önemlidir (Aukrust 1999).

Bu çalışmalardan bazıları ek olarak göstermiştir ki, inflamatuvar sitokin ve kemokin kan seviyelerinin yükselmesi kardiyak fonksiyon (New York kalp cemiyeti sınıflandırması) ile pozitif ve kardiyak performans (sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu) ile negatif korelasyon içerisindedir (Testa 1996, Aukrust 1998, Aukrust 1999, Damas 2000). Ayrıca TNF- α ve reseptörlerinin kalp yetmezliği hastalığının

prognozu, sağkalım ihtimali ve mortalite riski ile ilişkisini gösteren çalışmalar da vardır (Torre-Amione 1996, Deswal 2001, Ueland 2005). Bunların dışında inflamasyon durumunu değerlendirmeyi sağlayan eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) testinin de kalp yetmezliğinin önemli bir öngörücüsü olduğunu (Ingelsson 2005) ve yüksek ESR değerinin kötü kalp yetmezliği prognozunu işaret ettiğini gösteren çalışmalar vardır (Haber 1991, Sharma 2000).

Kronik kalp yetmezliğinde inflamatuvar sitokinlerin yükselmesi çeşitli doku ve hücre tiplerinin immün aktivasyon göstermesi ile ortaya çıkar. Bunlar; miyokardiyum, dolaşımdaki lökositler, plateletler, endotel hücreler, akciğerler, karaciğer ve doku makrofajlarıdır (Yndestad 2006).

Kalp kası olan miyokardiyum dahi tek başına, yetmezlik durumunda çeşitli inflamatuvar mediatörlerin yükselmesine sebep olur ve bu durum sadece kalp hücrelerinin (nekrotik ya da apoptotik) ölümünün gerçekleşmesine bağlanamaz. Miyokard yetmezliğinin tetiklediği inflamasyonun kalp yetmezliği hastalığı için sadece lokal seviyede otokrin bir tetikleyici olmakla kalmayıp hastalığın sistemik inflamasyon fenotipinde de payı olduğu düşünülmektedir (Yndestad 2006).

Makrofajlar ve monositler, iltihap bölgesinde proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasında en önemli hücre tipleridir (Ancut 2006, Kratoofil 2017). İnflamatuvar kaynaklı sağlık sorunlarından biri olan aterosklerozis gelişiminde de monositlerin etkisi ortaya konmuştur. Aterosklerotik plak oluşumunda, kan monositleri intima tabakasına girerek ve burada okside LDL (ox-LDL) ve diğer lipidleri içine alarak köpük hücrelerine dönüşerek etki eder. Böylece kan dolaşımındaki monosit sayımının yeni plak oluşumu hakkında bir prediktör olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca yapılan bir çalışmada hiperkolesterol hastalarından alınan monositlerin sağlıklı kişilerden alınan monositlere göre göç (migrasyon) özelliklerinin daha iyi olduğu bulunmuştur (Bath 1991, Johnsen 2005).

Kronik kalp yetmezliği hastaları, dolaşımdaki lökositlerin artmış miktarda inflamatuvar mediatör ekspresyonu ile karakterizedir. Kalp yetmezliği hastalarındaki periferik kan mononükleer hücrelerinin (T hücreleri, B hücreleri, NK hücreleri ve monositler), inflamatuvar sitokinlerin ve bazı kemokinler ile TNF süper ailesindeki ligandların gen ekspresyonunu ve salınımını arttırdığı gösterilmiştir (Yndestad 2006). Lökosit alt gruplarından monositin kalp yetmezliği hastalarında sistemik

inflamasyona katkısı olduğu gösterilmiştir (Conraads 2005). Bu konuda akciğerlerdeki ve karaciğerdeki monosit kaynaklı doku makrofajlarının öneminin daha da fazla olacağı da düşünülebilir (Yndestad 2006). Bir çalışma DEF-KY olan 30 hastada, artmış monosit sayısının, NYHA sınıfının kötüleşmesi, kardiyopulmoner komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatış, ölüme ve kalp nakli şeklinde tanımlanan kardiyopulmoner advers olayların öngörücüsü olduğunu bulmuştur (Dixon 2011).

4.8.1. Kalp yetmezliğinde inflamasyon ile ilişkili diğer hücreler

Horne ve arkadaşları (Horne 2005), lökosit sayısının ve alt tiplerinin kardiyovasküler hastalıklarda inflamatuvar belirteçler olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada toplam lökosit, monosit, nötrofil ve lenfosit sayılarının hepsi ölüm/kalp krizi riski ile ilişkili bulunurken en güçlü prediktör olarak nötrofil/lenfosit oranı bulunmuştur. Kalp yetmezliği hastalarında bu konuyla ilgili yapılan ilk çalışmalar lökosit sayısının ilişkisini incelemiştir ve yüksek lökosit sayısının daha yüksek ölüm ve kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Engnström 2009, Cooper 1999). Bir başka çalışma da hastalarda kalp krizi sonrası kalp yetmezliği görülme insidansının, nötrofil sayısının yüksekliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Arruda-Olson 2009, Uthamalingam 2011).

Kalp yetmezliği gibi, sistemik strese bağlı olarak sempatik sinir sisteminin aktive olduğu ve plazma norepinefrin düzeyinin yükseldiği bir hastalıkta kortizol seviyesi de yükselir. Kortizol yükselmesinin de lökosit dağılımındaki değişikliklere ve lenfosit yüzdesinin düşmesine sebep olduğu bilinmektedir (Ommen 1998). Lenfosit sayısının ve yüzdesinin kalp yetmezliğinde daha yüksek ölüm oranıyla ilişkili olduğu ve mortalite risk için bağımsız bir prediktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Ommen 1998, Acanfora 2001, Huehnergath 2005, Levy 2006, Charach 2011). Aynı sonucu destekleyen ek olarak düşük lenfosit sayısının daha geniş QRS süresi, yüksek natriüretik peptid seviyesi ve düşük ejeksiyon fraksiyonu, kan basıncı, serum sodyum düzeyi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışma da vardır (Vaduganathan 2012).

Nötrofil hızlı immun yanıt oluştururken, lenfositler kazanılmış bağışıklık sisteminin daha kronik bir yanıtı ve fizyolojik stres ile ilişkilidir. Bu sebeple nötrofil ve lenfosit sayılarını bir arada değerlendiren NLR oranı tek başına değerlendirilmelerine göre immun yolak ile ilgili daha güçlü bir belirteç olduğu

söylenbilir (Bhat 2013). Buna ek olarak platelet hücreleri de lökositler gibi oksidatif stresle ilişkilidir ve patogenezin de oksidatif stres olan kalp yetmezliği hastalığında sayıları yükselir (Ijsselmuiden 2008). Bu bilgiler ile yakın zamanda platelet/lenfosit oranından (PLR) ve nötrofil/Lenfosit oranından (NLR) da inflamatuvar belirteçler olarak yararlanılmış ve inflamatuvar kaynaklı bir sorun olan aterosklerozis için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve koroner arter hastalığının şiddeti ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kundi 2015(a), Uthamalingam 2011). Ayrıca NLR ve PLR değerlerinin kalp yetmezliği şiddetini belirlemede ve mortalite tahmininde yararlı olduğu yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Benites Zapata 2015, Durmuş 2015, Lang 2015).

4.8.2. Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

Yeni oluşan diskoid yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K), kolesterol, apolipoprotein A-I (apoA-I) ve fosfolipidler'den oluşur (Nessler 2018). HDL-K, diğer lipoproteinlere kıyasla küçük bir moleküldür ve damar endotelini kolayca geçer. Böylece doku sıvısındaki konsantrasyonuna en yakın ve doku sıvısında en bol miktarda bulunan lipoproteindir (Soran 2012).

Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolün (HDL-K), endotelial hücreleri düşük dansiteli lipoprotein kolesterolün (LDL-K) istenmeyen etkilerine karşı koruduğu ve LDL-K moleküllerinin oksidasyonunu önlediği böylece antiinflamatuvar etki sergilediği gösterilmiştir (Hafiane 2015, Parthasarathy 1990). Ayrıca HDL-K moleküllerinin makrofaj migrasyonunu önlediği ve bu hücrelerden kolesterolü uzaklaştırdığı görülmüştür. HDL-K ve majör protein komponentinin (apolipoprotein A-1), insan monositlerinde ve nötrofillerde CD11b aktivasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etkiler ortaya koyduğu tespit edilmiştir (Murphy 2008, Nessler 2018). Antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerinin yanında antiglikasyon, antitrombotik, nitrik oksit indükleyici, antimikrobiyal (endotoksinlere karşı koruma) ve ilk tespit edilen fonksiyonu olan ters kolesterol taşıma aktiviteleri de vardır (Soran 2012, Nessler 2018).

Total kolesterol seviyesindeki yüksekliğin kalp yetmezliğinde ölüm riskini azalttığını gösteren çalışmaların (Horwich 2002, Rauchhaus 2003, Levy 2006) yanı sıra, spesifik olarak HDL kolesterol seviyesindeki yüksekliğin de aynı yönde ilişkili

olduğunu gösteren çalışma vardır (Horwich 2002). Wedel ve ark da kalp yetmezliği hastalarında daha yüksek LDL, HDL ve apoA-I seviyelerinin daha iyi prognoz ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir (Wedel 2009). İskemik olmayan etiyojideki kalp yetmezliği hastalarında yapılan bir çalışma, apolipoprotein A-I seviyesindeki düşüklüğün adverse sonuçlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Iwaoka 2007). İleri seviye kalp yetmezliği hastalarında yapılan bir çalışmaya göre de düşük HDL seviyesi, hastalığın şiddetlenmesi ve ölüm şeklinde sonuçlanabilen prognozu ile ilişkili bulunmuştur (Mehra 2003). Özellikle şiddetli kalp yetmezliğinde nörohormonal vazokonstriksiyona karşı olarak hastalarda yüksek prostaglandin konsantrasyonu görülür. Hiponatremisi olan hastalarda bu durum olumsuz etkilere sebep olabilir. LDL'nin daha ziyade endotoksin kaynaklı inflamasyonla ilişkisi olmasına karşın HDL'nin prostasiklin üretimini arttıran antiinflamatuvar etkisinin bu açıdan öne çıkmasına sebep olduğu düşünülebilir (Dzau 1988, Viñals 1997, Mehra 2003).

4.8.3. Kalp yetmezliğinde immün aktivasyon sebepleri

Kalp yetmezliğindeki bu sistemik ve sürekli inflamasyonun aktivasyon kaynağı ve tetikçisi olarak çeşitli etkenler düşünülmüştür. Bunlar: ısı şok proteinleri, endotoksinler, mikrobiyal antijenler, otoantikolar, oksidatif stress, hipoksi, ox-LDL, hemodinamik aşırı yük, kayma gerilimi ve nörohormonlardır (Yndestad 2006).

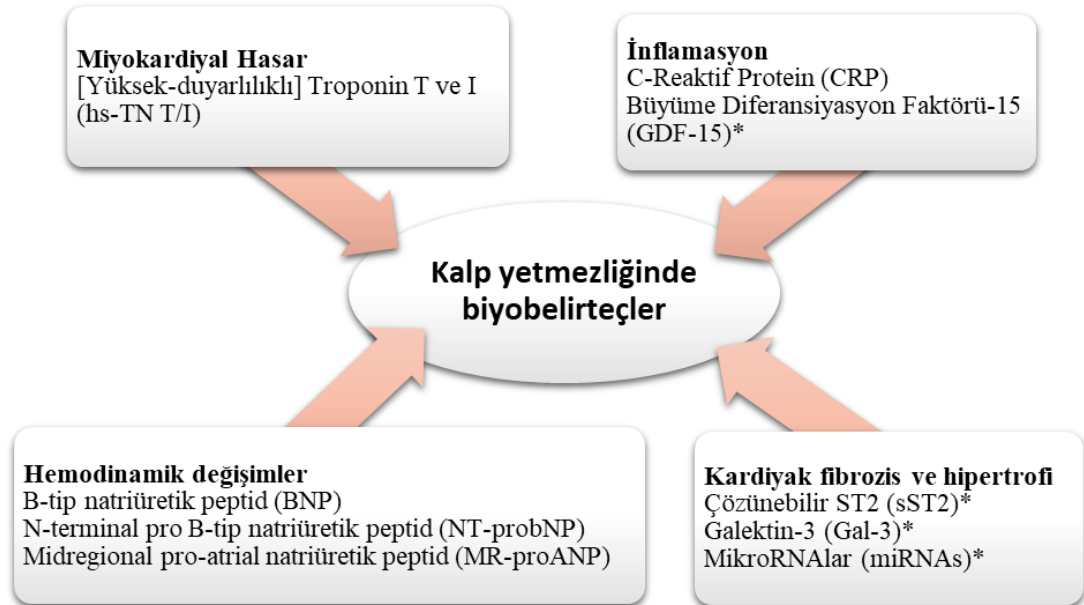
İnflamasyonun bir yolağı da örneğin akut kalp krizi (MI) sonrası gelişen kalp yetmezliğinde, monositlerdeki toll-like reseptörlerin aktive olarak enfeksiyon ile inflamasyon arasında ilişki kuracak şekilde kalp yetmezliğindeki inflamatuvar cevabın bir parçasını oluşturduğu görüşüdür (Satoh 2006). İmmün sistemin aktivasyonuna örneklerden birisi, ox-LDL'nin endotelial hücrelerde ve monositlerde sitokin ekspresyonunu yükseltebilmesi ve bunun koroner arter hastalığına bağlı miyokardiyum yetmezliğine gelişmesine sebep olabilmesidir (Janabi 2000, Yndestad 2006).

Renin anjiotensin-aldosteron sistemi ve adrenerjik sistem gibi nörohormonal etkilere anormallik kalp yetmezliğinin bilinen özelliklerinden ve patolojik mekanizmalarındandır. Bu mekanizmaların kalp yetmezliğindeki devamlı inflamasyona katkılarının bulunduğu fikri ise daha yenidir. Anjiotensin II'nin, reaktif

oksijen türlerinin, inflamatuvar sitokinlerin ve adhezyon moleküllerinin üretimini teşvik etmek gibi proinflamatuvar aktiviteleri olduğunu ve bu yolla dolaşımdaki lökositleri aktive ederek onların aktive endotelyuma adhezyonunu sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Braiser 2002). Kronik stabil kalp yetmezliği hastalarında aldosteron seviyesinin yüksek olması oksidatif stresin ve inflamasyonun sistemik kanıtı ile ilişkilendirilmiştir (Kotlyar 2006). Aldosteron miktarının, lenfositler, monositler ve endotelial hücrelerin aktivasyonunu etkilediğini gösteren hayvan çalışmaları vardır (Ahokas 2003, Hansen 2004). Dahası, çeşitli lenfosit alt tipleri ve monositler β -adrenerjik reseptörler açığa çıkarır. Birkaç in vitro çalışma, β -adrenerjik stimülasyonun, aşırı katekolamin aktivasyonunu immün modülasyona bağlayarak bu hücrelerde sitokin üretimini modüle edebileceğini göstermiştir (Werner 2001).

4.9. Kalp Yetmezliği ve Belirteçleri

Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin bir çalışma grubu 2001 yılında, biyobelirtecin tanımını şu şekilde standartlaştırdı: objektif olarak ölçülen ve normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin ya da terapötik müdahalelere verilen farmakolojik yanıtların bir göstergesi olarak değerlendirilen bir belirleyicidir (BDWG 2001).



Şekil 2.1. Kalp yetmezliğinde dolaşımdaki yerleşik ve yeni (*) biyobelirteçler. Uyarlanmıştır (Magnussen 2018).

4.9.1. B-Natriüretik peptid

B-natriüretik peptid (BNP) veya onun amino-terminal bölünme eşdeğeri (NT-proBNP), en önemlisi miyokardiyal gerilme olmak üzere çok sayıda tetikleyici sebebiyle kardiyomiyositler tarafından üretilen ortak bir 108 amino asit öncü peptidten (proBNP108) türetilmiştir. Birkaç basamak işlemin ardından kardiyomiyositten BNP ve NTproBNP, değişken miktarlarda proBNP108 ile birlikte salınır (Vanderheyden 2003, Yancy 2013).

Natriüretik peptid keşfinden önce kalbin sadece kan pompalayan bir organ olduğu düşünülüyordu. Kalp kulakçığından özellikle duvar gerilimi sebebiyle salgılanan ANP vesilesi ile kalbin endokrin fonksiyonlar gösterdiği fikri de desteklenmiştir. BNP sentezi ANP'ye benzer olarak ventriküler miyositlerin gerilmesi ve nörohormonların etkisiyle artmaktadır (Saito, Demirtaş, Lemos). ANP ve BNP'nin vücutta, natriürez, diürez, hipotansif etki, aldesteron salınımının inhibisyonu, antihipertrofik aktivite, damar geçirgenliğinin artması, makromoleküllerin endotelden geçişinin artması, anti-fibrotik aktivite ve anjiyogenik aktivite sağlama şeklinde etkileri vardır. Bu etkilerinden yararlanmak için BNP'nin rekombinant formu olan nesiritid, akut kalp yetmezliği hastalarında kullanılmak üzere Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2001'de onaylanmıştır (Saito 2010).

İlk olarak beyin dokusunda bulunduğu için beyin natriüretik peptid olarak da isimlendirilmiş olan BNP, kalpte beyinde olduğundan daha yüksek yoğunlukta bulunur ve kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü gibi hastalıklarda BNP salınımı ANP'ye göre daha yüksek oranda gerçekleşmektedir (Lemos 2003). Bu ve diğer kimyasal ve klinik farklılıklardan dolayı BNP seviyeleri klinik kullanımda tercih edilmektedir. Böylece yapılan araştırmalar ışığında 2001 yılı itibari ile BNP hakkında bilgi ve tavsiyeler kalp yetmezliği kılavuzlarına eklenmiştir (Yancy 2013, Ponikowski 2016).

BNP ve türevleri, akut dekompanse hastalarda (Dao 2001, Maisel 2002, vanKimmenade 2006) ve kronik ayaktan hastalarda (Richards 2001, Tang 2003, Costello 2006, Goetze 2006) kalp yetmezliğinin varlığını, şiddetini, prognozunu ve mortalite riskini belirlemek için yararlı bulunmuştur ve giderek daha fazla kullanılmaktadır (McCullough 2003, Yancy 2013). Natriüretik peptid testinin değeri,

nefes darlığı etiyojisinin net olmadığı durumlarda özellikle görülmektedir. Ancak dikkat edilmesi gereken bir husus; her iki natriüretik peptidin plazma seviyelerindeki yükselmenin, kalp yetmezliği hastalığının dışında çok çeşitli kardiyak ve kardiyak olmayan nedenlerle ilişkilendirilmiş olmasıdır. Kardiyak sebepler; sağ ventrikül sendromları dahil olmak üzere kalp yetmezliği, akut koroner sendrom, kalp kapakçığı hastalığı, perikardiyal hastalık, atrial fibrilasyon, miyokardit, kardiyak ameliyat ve kardiyoversiyondur. Kardiyak olmayan sebepler ise; artan yaş, anemi, böbrek yetmezliği, obstruktif uyku apnesi, şiddetli pnömoni, pulmoner hipertansiyon, kritik hastalık durumu, bakteriyel sepsis, ciddi yanıklar, kanser kemoterapisi ve zehirlenme dahil toksik metabolik hasarlardır (Yancy, 2013). Hastalar arası bu farklılıklar dikkate alınarak BNP'nin spesifitesinin ve sensitivitesinin düşmemesi için farklı durumlar için farklı kesim noktaları belirlenmesi önerilmiştir (Tablo 2.6) (Rogers 2009, Krupicka 2013).

Tablo 2.6. Farklı değişkenlerin B-natriüretik peptid kesme noktalarına etkisi (Rogers 2009, Krupicka 2013).

Değişken	B-tip natriüretik peptid (pg/mL)
Kalp yetmezliği	100
Yaş \geq 75 yıl	184
Atrial fibrilasyon	150
Kreatinin \geq 2 mg/dL	449
Beden kitle indeksi \geq 35 (kg/m ²)	25

NT-proBNP daha uzun yarılanma ömrü ve ekonomik artılarından dolayı tercih edilebilir ancak NT-proBNP seviyesinin yaş ve renal fonksiyondan etkilenmesi sebebiyle, klinik uygulamalarda BNP ölçümünü altın standart olarak kabul edenler de vardır (McCullough, 2003). BNP ve NT-proBNP değerlerinden herhangi biri referans değerleri ve kesme noktaları birbirinin yerine kullanılmamak kaydıyla hasta bakımı düzenlemelerinde kullanılabilir (Yancy, 2013). Çalışmalar

BNP ve NT-proBNP üzerine yoğunlaşmış olsa da ProBNP değeri de klinikte bu amaçlarla kullanılmaktadır.

BNP ve NT-proBNP seviyeleri kronik kalp yetmezliği tedavisi ile zamanla iyileşerek klinik belirtilerle uyumlu olarak düşer. Bu sebeple natriüretik peptid ölçülmeden yapılan standart bakıma kıyasla BNP veya NT-BNP rehberliğinde tedavinin kıyaslandığı çalışmalar yapılmıştır ancak çalışmalar tutarsız sonuçlar vermiştir. Sonuçların natriüretik peptid rehberli tedavi lehine pozitif çıktığı çalışmaların kalp yetmezliği hasta popülasyonlarının aksi sonuç verenlere göre daha genç ve sadece düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastaları içerdiği görülmüştür (Yancy, 2013).

Dikkat edilmesi gereken bir bilgi de BNP'nin neprilisin substratı olduğudur. Bu sebeple ARNI grubu ilaçlar, NT-proBNP değil ama BNP seviyelerini yükseltir. BNP değerinin ilacın etkinliğini, NT-proBNP değerinin ise ilacın kalpte oluşturduğu etkiyi yansıttığı söylenebilir (Packer 2015).

4.9.2. C-reaktif protein

C-Reaktif protein (CRP) akut faz reaktanı ve inflamasyon belirteci olarak kabul edilir. CRP, sitokinlerden özellikle IL-6 ve TNF- α 'nın, karaciğeri uyarması ile bu organda sentezlenen bir inflamasyon ürünüdür (Gauldie 1989, Mendall 1997). Vasan ve arkadaşlarının yaptığı araştırma, IL-6 ile CRP arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalardan bir diğeridir (Vasan 2003). CRP, monositlerin, makrofajların ve nötrofillerin reseptörlerine bağlanarak klasik kompleman yolunu aktive etmesiyle fagositozu uyarır (Anker 2004, Şişman 2007, Stevens 2009).

Pek çok çalışma öncelik olarak plazmadaki CRP seviyesi yükselmesinin koroner kalp hastalığı, kalp krizi ve bunun sonrasında gerçekleşen mortalite riskini yükselttiğini göstermiştir (Biasucci 99, ridker 98, ridker 2002, Cesari 2003, Vasan 2003, Danesh 2004).

Çeşitli çalışmalar ise düşük duyarlılıklı ve yüksek duyarlılıklı CRP (hs-CRP) seviyelerini, kalp yetmezliği ile ilişkilendirmiştir (Pye 1990, Sato 1999, Alonso-Martinez 2002, Vasan 2003, Cesari 2003, Yin 2004). CRP seviyesinin yaşlı hastalarda kalp yetmezliği gelişme riskini öngörmeyi sağladığını gösteren çalışmalar vardır (Vasan 2003, Gottdiener 2000, Cesari 2000). Başka bir çalışma da Kardys ve

arkadaşları (Kardys 2006) tarafından yapılmıştır ve CRP seviyesinin erkeklerde kalp yetmezliği gelişmesi ile güçlü ve bağımsız ilişkisi olduğunu göstermiştir. Akut kalp krizi geçiren hastalardan kalp yetmezliği olanların CRP seviyesinin daha yüksek olduğu (Berton 2003) ve akut kalp yetmezliğinde CRP seviyesinin normal değerlerin üzerinde olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Park 2014).

Kötüleşen kronik kalp yetmezliğinde inflamatuvar yanıtın etkisi gözlenmektedir. Yüksek CRP seviyesinin daha kötü fonksiyonel kapasiteye, daha ileri NYHA sınıfına, daha yüksek hastaneye yatış ve ölüm oranına denk geldiğini gösteren çalışmalar vardır (Alonso-Martinez 2002, Berton 2003, Yin 2004, Anand 2005, Shah 2006, Windram 2007, Tang 2008, Radenovic 2018). Böylece CRP seviyesinin kalp yetmezliği hastalığının seyri, risk hesabı ve tedavisinin prognozu için elverişli bir belirteç olduğu yorumuna ulaşılmıştır.

AHA/CDC bilimsel bildirisine göre, tanımlanan mevcut inflamatuvar belirteçler arasında hs-CRP, pratikte kullanıma en uygun analiz ve tahlil özelliklerine sahiptir. Kardiyovasküler hastalık riski açısından ortalama hs-CRP seviyesine göre yapılan kategorilendirme şöyledir: düşük risk (<1.0 mg/L), ortalama risk (1.0-3.0 mg/L) ve yüksek risk (>3.0 mg/L). CRP seviyesi 10 mg/mL üzerinde olanlar ise tekrar test edilerek enfeksiyon ve inflamasyon açısından değerlendirilmelidir. Stabil koroner hastalığı veya akut koroner sendromları olan hastalarda hs-CRP ölçümü, ölüm, kalp krizi ve perkütan koroner işlem sonrası restenoz gibi tekrarlayan olaylar için bağımsız bir prognoz belirteci olarak faydalı olabilir. Bu stratejiye dayalı tedavinin yararları belirsizliğini korumaktadır. Akut ve kronik stabil koroner hastalıklarda kesim noktaları farklılık gösterebilir. Akut koroner sendromda 10mg/L üzeri değerlerin daha iyi tahmin niteliği olurken, stabil durumlarda 3 mg/L üzeri seviyeleri değerlendirmek daha kullanışlı olabilir (Pearson 2003).

4.10. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kronik Kalp Yetmezliği Tedavisi

Kalp yetmezliği olan hastaların bakım planında, kılavuz denetimli ilaç tedavisine uyum, hastanın kalp yetmezliği tedavisini ve ilişkili komorbiditelerini (hipertansiyon, atrial fibrilasyon, diabetes mellitus, anemi gibi) yöneten sağlık uzmanlarıyla zamanında takip, uygun diyet ve fiziksel aktiviteler, kardiyak rehabilitasyonun gerektiğinde dahli ve diğer ikincil önlemler bulunmalıdır. Kalp

yetmezliđi sađlıkla iliřkili yařam kalitesini dūřur. Bu durumu iyileřtirdiđi kanıtlanan mūdahaleler kardiyak resenkronizasyon terapisi, hastalık yōnetimi ve eđitim yaklařımlarıdır. Kiřisel-bakım ve egzersiz önerilse de katkısı kesin deđildir. İlaç tedavisi ise sađlıkla iliřkili yařam kalitesini bir miktar iyileřtirebilir ya da kōtūleřmesini geciktirebilir (Yancy 2013, Ponikowski 2016).

Kalp yetmezliği olan hastalar iēin kendi kendine bakım rejimi karmaşık ve ēok yōnlūdūr. Hastaların semptomlarını ve kilo dalgalanmalarını nasıl izleyeceklerini, sodyum alımlarını nasıl kısıtlayacaklarını, ilaēlarını reēete edildiği gibi nasıl alacaklarını ve fiziksel olarak nasıl aktif kalacaklarını anlamaları gerekir. Bu önerilere ilişkin eğitim, sonuēları önemli ölçūde iyileştirmek iēin her zaman yeterli olmasa da gereklidir. Taburcu olduktan sonra kalp yetmezliği olan birēok hasta hastalık yōnetimi programlarına ihtiyaēı vardır (Yancy 2013).

DEF-KY farmakolojik tedavisinin amacı klinik durumlarını, fonksiyonel kapasitelerini ve yařam kalitelerini iyileřtirmek, hastaneye yatıřı ōnlemek ve mortaliteyi dūřürmektir. Tedaviye ōncellikle anjiyotensin sistem blokōrleri ve beta blokōrler peřpeře olacak řekilde bařlanır. Diūretikler de mevcut durumunda ya da geēmiřinde sıvı tutulumu olduđu kanıtlanan tūm hastalarda kullanılmalıdır. Diūretik tedavisi olarak ēođunlukla kıvrım diūretiđi (furosemid) kullanılır ve kardiyak fonksiyon dūzelmediđi takdirde ya da sıvı tutulumunun tekrarını engellemek iēin sūrekli kullanılmaya devam edilir. Ancak ihtiyaē durumuna gōre ve tedaviye diđer ilaēların eklenmesi ile diūretik dozu yeniden deđerlendirilmeli ve hasta mūmkūn olan en dūřuk doz ile tedavi edilirken bu sūreēte hastanın renal fonksiyonları ve serum elektrolit seviyeleri de izlenmelidir (Yancy 2016, Ponikowski 2016).

Anjiyotensin sistem blokōrū ilaēları olan Anjiyotensin Reseptōr-Neprilisin İnhibitōrū (ARNİ), anjiyotensin dōnūřtūrūcū enzim inhibitōrū (ACEİ) ve Anjiyotensin reseptōr blokōrū (ARB) ilaēlar kontrendikasyonu olmayan her DEF-KY hastasında kullanılırlar. ACEI ve ARNI hastalarda ōlūm ve hastaneye yatıř riskini azaltırlar. ARB diđer 2 gruba toleransı olmayan hastalarda tercih edilir. Bunlar arasından seēilen bir etken madde, bařlangıē dozu ile alınmaya bařlanır ve tolere edilen en yūksək doza kadar yūkseltilir. Anjiyotensin sistem blokōrū ilaēlar arasında tercih yaparken ilacın etkililiđinin kanıt gūcū (ARNI iēin en gūēlū, ACEI iēin orta, ARB iēin en zayıf), kullanım kriteri, yan etki riski (ARNI iēin yūksək hipotansiyon

riski) ve ilaca erişim durumu (ilacın fiyatı da dahil, ARNI için en yüksek) göz önüne alınır (Ponikowski 2016). İlaç dozu, 1-2 haftalık aralıklarla, kan basıncı 90 mmHg üzerinde olacak şekilde tolere edilebilen en yüksek doza kadar yükseltilir. Bu süreçte elektrolit (özellikle potasyum), kan üre nitrojeni ve serum kreatinin takipleri de yapılır. Eğer bir hastanın anjiotensin sistem blokörü ilaçların her üçüne de toleransı yoksa alternatif olarak hidralazin+nitrat tedavisi uygulanır (beta blokörün yanında). Etkiniği hakkında direkt kanıt bulunmamasına rağmen isosorbit dinitrat yerine uyuncu arttırmak için isosorbid mononitrat (30-120 mg günlük) da reçete edilebilmektedir (Yancy 2013, Yancy 2017).

Beta blokörlerden klinik çalışmalarda etkili olduğu gösterilmiş olanlar (karvedilol, uzun salımlı metoprolol suksinat, bisoprolol), anjiotensin sistem blokörü kullanımına başlandıktan kısa bir süre sonra ya da önce başlanır. Bu ilaç grubunun da hastanın ölüm ve hastaneye yatış riskini düşürdüğü ispatlanmıştır. Sıvı tutulumu olmayan tüm hastalarda, olanlarda da diüretiklerle kombine olarak kullanılır. Başlangıç dozu ile başlanan tedavi hastanın nabızı kontrol edilerek tolere edilen ve bradikardi oluşturmayacak en yüksek doza ulaşılacak şekilde tedricen arttırılır. ACEİ ve diüretiklerin aksine DEF-KY olan semptomatik hastalarda beta-blokörler mortalite ve morbiditeyi düşürür (Yancy 2013, Ponikowski 2016).

Mineralokortikoid reseptör antagonisti (spirinolakton, eplerenon) kullanımı hastaneye yatış ve mortlaite riskini düşüren ilaç gruplarından birisidir. Serum potasyum düzeyi 5 mEq/L altında olan ve hesaplanmış glomeruler filtrasyon hızı (eGFR) 30 mL/min ve üstünde olan hastalar için güvenlidir. Semptomatik KY (NYHA class II-IV) ve %35 ve altı SVEF değeri olan hastalar ile SVEF değeri %40 ve altında olup akut kalp krizi geçirmiş, ya semptomatik kalp yetmezliği ya da diabetes mellitus hastalığı olan kalp yetmezliği hastalarında endikedir (Yancy 2013, Ponikowski 2016, McMurray 2019, Packer 2020).

Tablo 2.7. Kalp yetmezliği tedavisinde sık kullanılan ilaçlar ve dozları. Uyarlanmıştır (Yancy 2017).

İlaç	Günlük başlangıç dozu	Günlük maksimum doz
Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri		
Kaptopril	6.25 mg TID	50 mg TID
Enalapril	2.5 mg BID	10–20 mg BID
Fosinopril	5–10 mg QD	40 mg QD
Lisinopril	2.5–5 mg QD	20–40 mg QD
Perindopril	2 mg QD	8–16 mg QD
Quinapril	5 mg BID	20 mg BID
Ramipril	1.25–2.5 mg QD	10 mg QD
Trandolapril	1 mg QD	4 mg QD
Anjiyotensin Reseptör Blokörleri		
kandesartan	4–8 mg QD	32 mg QD
Losartan	25–50 mg QD	50–150 mg QD
Valsartan	20–40 mg BID	160 mg BID
Anjiyotensin Reseptör ve Nopirilisin İnhibitörleri		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg BID (may be initiated at 24/26 mg BID)	97/103 mg BID
Beta blokörler		
Bisoprolol	1.25 mg QD	10 mg QD
Karvedilol	3.125 mg BID	50 mg BID
Karvedilol CR	10 mg QD	80 mg QD
Metoprolol suksinat Uzatılmış salımlı (metoprolol CR/XL)	12.5–25 mg QD	200 mg QD
Aldosteron antagonistleri		
Spironolakton	Spironolakton	Spironolakton
Eplerenon	Eplerenon	Eplerenon
İzosorbit dinitrat ve hidralazin		
Sabit-doza kombinasyonu	20 mg izosorbit dinitrat/ 37,5 mg hidralazin TID	40 mg izosorbit dinitrat/ 75 mg hidralazin TID
İzosorbit dinitrat ve hisralazin	20-30 mg izosorbit dinitrat / 25-50 mg hidralazin TID ya da QD	40 mg izosorbit dinitrat TID, 100 mg hisralazin TID ile
If channel inhibitor		
Ivabradin	Ivabradin	Ivabradin

Başlangıç tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda tedaviye ek olarak ikincil ilaçlar kullanılabilir. Bunlar; minerelokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), sodyum-glukoz kotransport 2 (SGLT2) inhibitörleri, vericiguat, hidralazin+nitrat, ivabradin ve digoksindir. Semptomların giderilmesinin de ötesinde tolere edilebilen en yüksek dozda tedavi alınması klinik sonuçlar açısından daha yararlı bulunmuştur. (Yancy 2013, Ponikowski 2016, McMurray 2019, Packer 2020, Armstrong 2020, Yancy 2017, Böhm 2013)

Eğer başlangıç tedavisine bir MRA eklenmesine rağmen semptomlar devam ediyorsa bir veya daha fazla ek ajan tedaviye ilave edilir. Sıradaki ilacın seçimi, etkinlik düzeyi, kullanım kriterleri, kontrendikasyonları, yan etki riskleri ve hasta uyuncu hakkındaki verilere dayanılarak yapılır (Colucci 2021).

Tip 2 diabetes mellitus hastalığı olsun veya olmasın, kardiyorenal etkileri olan sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörü grubundan dapagliflozin veya empagliflozin etken maddeleri tedavilerine eklenen kalp yetmezliği hastalarında, kalp yetmezliği prognozunun kötüleşmesi ve kardiyovasküler sebeplerle ölüm oranları daha düşük bulunmuştur (McMurray 2019, Packer 2020).

Hidralazin kalp yetmezliğinin diğer ilaçları ile tedavisine uyum gösterdiği halde ısrarcı hipertansiyonu olan hastalarda özellikle yararlıdır. Bu ilaçla tedavi yüksek oranda görülen yan etkiler ve dozlam sıklığı sebebiyle düşük uyuncu nedenleri ile sınırlıdır (Ponikowski 2016).

İvabradine, SVEF değeri %35 ve altında olan, tolere edilen maksimum beta blokör dozunda tedavi almasına rağmen normal sinüs ritminde olup nabızı dakikada 70 atım ve üzerinde olan veya beta blokörlere kontrendikasyonu olan hastalarda endikedir. Beta blokör kullanabilen hastalara ivabradin tedavisi eklendiğinde beta blokörün tolere edilebilen maksimum dozda kullanımına devam edilir (Yancy 2017, Böhm 2013).

Hasta kılavuza uygun olarak ACEI (ya da ARB), beta blokör ve MRA kullanmasına rağmen şiddetli ve ısrarcı semptomlar gösteriyorsa hastaneye yatış riskini azaltmak için tedavisine digoksin eklenmesi tavsiye edilir. (Ponikowski 2016, Yancy 2013).

4.11. Kalp Yetmezliği Hastalığının Yönetiminde Klinik Eczacının Rolü

Kalp yetmezliği (KY) hastalarının sık doz değişiklikleri ve modifikasyonları gerektiren kompleks tedavi rejimleri vardır ve genellikle birden fazla başka komorbiditeye sahiptirler. Bu komorbiditeler çoğunlukla, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, atrial fibrilasyon, depresyon, gibi ilaç tedavisi gerektiren hastalıklardır. Bu sebeplerle kalp yetmezliği hastalarına reçete edilen ilaç ve doz miktarları hızla artabilir. Bu durumda polifarmasi, advers etki ve ilaç etkileşimleri ihtimalleri de yükselir (Stough 2017). Bu özellikleri ile KY hastaları farmasötik bakım ihtiyacı olan bir hasta grubudur ve bu bakımı en uygun şekilde yönetmek, gerekli birçok yönünü kapsayan multidisipliner bir ekip yaklaşımı gerektirir (Takeda 2012, Ponikowski 2016, Cheng 2018). Eczacılar, KY bakımında çeşitli sorumlulukları ve hastanın tedavi rejimini optimize edecek önemli katkıları ile bu ekibin önemli bir elemanıdır (Milfred-LaForest 2013, Stough 2017, Ponikowski 2016).

Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda farklı kalp yetmezliği hasta gruplarının (yatan ve ayaktan hastalar) incelenmiş olması klinik eczacının farklı tipteki katkılarını/müdahalelerini görmemiz açısından özgün fırsatlar sağlamıştır. Bununla birlikte genel olarak bakıldığında yerine getirildiği görülen belli başlı eczacı hizmetlerinden bahsedilebilir. Bunlar, ilaç uzlaşısı ve hasta ilaç eğitimi; farmakoterapötik öneriler ve izlem sağlanması; advers ilaç reaksiyonlarının ve etkileşimlerinin erken tespiti ve önlenmesi; tedavi uyuncu, ilaçlara erişim ve bakım ortamı değişikliğinin iyileştirilmesi şeklinde sıralanabilir (Cheng 2018).

Yatan ve ayaktan kalp yetmezliği hastalarına eczacılar tarafından yapılan ek bakımın hastaneye yatışı azalttığını gösteren çeşitli çalışmalar vardır (Koshman 2008, Cheng 2018, Kang 2016). Sadık ve ark (Sadık 2005) tarafından yapılan bir çalışmada ayaktan kalp yetmezliği hastalarına eczacılar tarafından farmasötik bakım programı uygulanmıştır. Bu program ilaç tedavisinin optimizasyonu, hasta eğitim ve hastaların kendini izlemi kapsamında gerçekleştirmiştir. Sonuç olarak kontrol grubuna kıyasla müdahalede bulunan KY hastalarının egzersiz toleransında, zorlu vital kapasitesinde, sağlık ilişkili yaşam kalitesinde, reçetelenmiş tedavi ve yaşam tarzı tavsiyelerine uyunçta olumlu gelişmeler görülmüştür. Müdahale grubunda

klirik ziyaretlerinde artma eğilimi görülmüşken hastaneye yatış insidansında azalma görülmüştür.

Kalp yetmezliği hastalarının tedavisinde, ideal ilaçların ve dozların belirlenebilmesi ve böylece hastaneye yatış ve morbidite sonlanım oralarını düşürebilmek için; kılavuza yönelik medikal tedavi (GDMT) önerilmektedir (Yancy 2013, Ponikowski 2016, Balakumaran 2018). Bununla birlikte, son zamanlarda kalp yetmezliği şiddeti göstergelerinden biri olan natriüretik peptide dayalı tedavi de önemsenmektedir. BNP'ye dayalı tedavi, belirli aralıklarla BNP değerinin ölçümü ve hedeflenen BNP değerine ulaşmak için gerekli ilaç dozlarının uygulanması şeklinde gerçekleştirilir. BNP'ye dayalı tedavinin, semptomaya dayalı klasik kılavuz tedavisine üstünlüğünü gösteren çeşitli çalışmalar ve meta-analizler vardır (DeVecchis 2014, Troughton 2014, Pufulete 2018). Kalp yetmezliğinin şiddetini, inflamasyonla ilişkili olarak yansıtabileceği düşünölen Monosit/HDL-K oranının da optimal tedaviyi belirlemede katkısı olup olmayacağı değerlendirilmelidir.



Şekil 2.2. Kalp yetmezliği hastalarının bakımına eczacının katkıları. Uyarlandı (Stough 2017).

5. MATERYAL VE METOT

Bu tez çalışması T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü İstanbul Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi'nin kalp yetmezliği kliniğinde tek merkezli, enine kesitsel retrospektif olarak yapılmıştır. Kalp yetmezliği hastalarının demografik bilgileri ve rutin laboratuvar değerleri kardiyoloji doktorunun hastane otomasyon sisteminden aktarması ile çalışma için kayıt edilmiştir. Çalışmanın onayı İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulunun 13/12/2017 tarihli 509 numaralı kararı ile alınmıştır.

Çalışmamıza Aralık 2017 – Ocak 2020 tarihleri arasında kalp yetmezliği kliniğinde ayaktan muayene olup demografik bilgilerine ve laboratuvar verilerine eksiksiz ulaşılabilen 18 yaş üstü 323 kalp yetmezliği hastası dahil edilmiştir. Çalışmadan dışlama kriterleri ise şunlardır; akut enfeksiyon belirtisi olanlar, otoimmün hastalığı olanlar, şiddetli renal (serum kreatinin >2.0 mg/dl) hastalığı olanlar, şiddetli hepatik hastalığı olanlar, malignite şüphesi olanlardır.

5.1 Değerlendirme

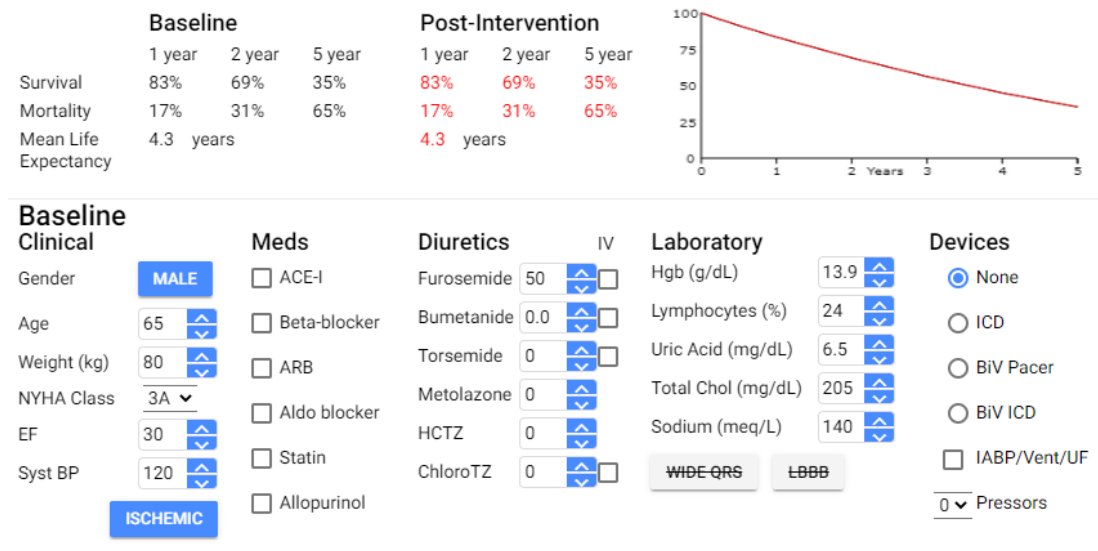
Hastaların kayıt edilen verileri arasında demografik bilgiler; yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, eşlik eden diabetes mellitus ve hipertansiyon hastalığı varlığı yer almaktadır. Hastaların laboratuvar test sonuçları şu verileri içermektedir: sodyum, ürik asit, proBNP, kreatinin, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, ALT, AST, CRP, albumin, monosit, lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, Hgb, Hct. Diğer bazı değişkenler ise; beden kitle indeksi (BKİ), New York kalp cemiyeti (NYHA) sınıfı, sistolik kan basıncı (SKB), nabız, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), Kalp yetmezliği etiyolojisi, pil varlığı, QRS değeri ve sol dal bloğu varlığı, anjiyotensin dönüştürücü enzim blokörü, anjiyotensin reseptör blokörü, beta blokör, asetil salisilik asit, statin, allopurinol, aldosteron blokörü, hidroklorotiazid ve furosemid kullanımı ayrıca furosemid ve hidroklorotiazid günlük doz miktarı şeklindedir. Ayrıca hastaların MDRD formülüne göre eGFR değerleri hesaplanmıştır (Levey 1999).

Tüm hastaların kandaki monosit sayımı değeri, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol değerine bölünerek Monosit/HDL-K oranları (MHR) hesaplandı. Buna ek olarak platelet/lenfosit (PLR) ve nötrofil/Lenfosit oranları (NLR) da hesaplandı.

Seattle kalp yetmezliği modeli ayaktan hastaların bilgileri ile geliştirilip onaylanmıştır ve kolayca ulaşılabilen klinik, farmakolojik, laboratuvar ve cihaz bilgileri ile tutarlı 1-, 2- ve 3-yıllık sağ kalım tahmini sağlamaktadır. Bu skor, NYHA sınıfı, iskemi etiyojisi, diüretik dozu, SVEF, SKB, sodyum, hemoglobin, lenfosit yüzdesi, ürik asit ve kolesterol değerlerinden her birinin bağımsız prediktif gücü olduğunu göstermiştir. Skor ek olarak cinsiyet, yaş, ağırlık, ilaç bilgilerini de hesaba katar. Ancak B-natriüretik peptid (BNP) veya diğer nörohormonları ve C-reaktif protein (CRP), sitokinler gibi inflamatuvar belirteçleri ayrıca komorbiditelerin etkileri ile serum kreatinin gibi böbrek fonksiyonu parametrelerini ise kullanmamaktadır (Levy 2006).

Seattle kalp yetmezliği modeli (SHFM) çevrimiçi hesaplayıcısı ile (şekil 3.1), tüm hastaların (n=323) tahmini sağ kalım yüzdeleri hesaplandı (şekil 5.1). SHFM Skor hesaplaması ise hastaların 1 yıllık tahmini sağ kalım yüzdeleri formüle yerleştirilerek yapılmıştır: $[SHFMSkoru = \text{Ln}(\text{Ln}(\text{SHFM tahmini 1-yıllık sağ kalım yüzdesi}) / \text{Ln}(0.9604))]$.

MHR başta olmak üzere farklı değişkenlerin SHFM skoru ile ilişkileri istatistiksel analizlerle incelendi. İstatistik analizleri skor 1, 0 ve -1 olan 317 hasta için yapılmıştır; ancak birkaç hastada veri eksikliği sebebiyle ordinal lojistik regresyon analizi 309 hasta üzerinden hesaplanmıştır.



Şekil 5.1. Seattle Kalp Yetmezliği Modeli çevrimiçi hesaplayıcısı (SHFM).

Tedavi rejimi bilgisine eksiksiz olarak ulaşılabilen hastalar (n= 172) için İTKÖ (İlaç Tedavisi Karmaşıklığı Ölçeği) ve DOCUMENT (İlaçla ilgili Sorunlar ve Çözümlerinin Sınıflandırma Sistemi) kullanılarak skorları hesaplandı. Bu skorlamaların MHR ve diğer kalp yetmezliği ilişkili veriler ile arasındaki ilişkiyi inceleyen istatistiksel analizler yapıldı.

Karmaşıklık (kompleksite), çoğunlukla reçetelenen ilaç sayısını yansıtır ve tedavi sonucu ile önemli bir ilişki gösterir. Bu ilişkinin sebepleri tedavinin karmaşıklığı arttıkça uyuncun düşmesi, advers ilaç olaylarının görülmesi ve sonuçta terapötik efikasitenin düşmesi ya da hastaneye yatışta artış olması şeklinde sıralanabilir (Oosthuizen 2011, Yam 2016). Tedavi karmaşıklığını sadece ilaç sayısına göre belirleyen ölçümler, tedavinin daha katmanlı yapısal karmaşıklığını gözden kaçırmaya sebep olarak durumun boyutunu olduğundan daha önemsiz ya da ciddi görme hatasına düşürebilir (Corsonello 2009). İlaç Tedavisi Karmaşıklığı Ölçeği (İTKÖ), ilaç tedavisi karmaşıklığını objektif olarak ölçmek için geliştirilmiş yeni bir araçtır. (George 2004). Hastaların kullandıkları ilaçlar için öncelikle İTKÖ puanlaması yapılmıştır. İTKÖ 65 maddeden oluşmaktadır. Bu 65 maddenin içerisinde dozaj formları, doz sıklıkları ve ilaç uygulamaları ile ilgili ilave açıklamalar yer almaktadır. Ölçek 3 kısımdan oluşmaktadır. A bölümü dozaj formlarını gösteren kısımdan oluşurken, B bölümü doz sıklığı ile ilgilidir ve C bölümü ilaç uygulamaları için ek talimatları içermektedir. Girişinde tanımlanmış kurallara göre her bölüm için ayrıca puan hesaplanmakta ve sonunda bütün bölümlerin puanları toplanarak 'İlaç Tedavisi Karmaşıklık Ölçeği Skoru' belirlenebilmektedir. İTKÖ puanının ne kadar yüksekse tedavinin o orantıda karmaşık olduğu görülmüş olur. Çalışmamızda ölçeğin Türkçe versiyonu (Ek-1) kullanılmıştır (Okuyan 2016).

İlaçla ilgili sorun, 1990'da Hepler ve Strand tarafından tanımlanmıştır ve bu şekliyle halen kabul görmektedir. Tanımı, hastanın istenen sağlık sonuçlarına direkt ya da potansiyel olarak müdahale eden ve ilaç tedavisini de içeren bir olay ya da durum şeklinindedir (PCNE V9.1, Hepler 1990). İlaçla ilgili sorunlara (İİS) bağlı hastaneye yatışların geçtiğimiz 10 yılda artış ile hastaneye yatış sebepleri arasında

ortalama %8,36'lık oran gösterdiği rapor edilmiştir (Nivya 2015). Bu açıdan hastaların tedavi rejimleri ayrıca DOCUMENT ilaçla ilgili sorunların sınıflandırılması sistemine göre incelenmiştir (Williams 2012). Bu sistem DOCUMENT kelimesindeki her harfin temsil ettiği 8 bölümden oluşmaktadır ve bu bölümlerin konuları; ilaç seçimi, yüksek ya da düşük doz, uyunç, eksik tedavi, izlem, eğitim ya da bilgi, diğer, toksisite ya da advers ilaç reaksiyonu şeklindedir. Her bölüm daha detaylı alt başlıklara ayrılmaktadır (Ek-2). Bu sınıflandırma sistemine göre hata sınıflandırması yapabilmek için kaynak olarak elimizde sadece hastanın tedavi rejimi olduğu için her bölüm hakkında değerlendirilme yapılmamıştır. Tespiti yapılabilen “ilaç seçimi” (D), “yüksek ya da düşük doz” (O) ve “yetersiz tedavi” (U) bölümlerine ait 9 alt başlık şunlardır; Duplikasyon (D1), İlaç Etkileşimi (D2), Yanlış İlaç (D3), Belirgin endikasyon yok (D7), Reçetelendirilen doz çok yüksek (O1), Reçetelendirilen doz çok düşük (O2), Yanlış/Belirsiz dozlam talimatı (O3), Eksik tedavi edilmiş (U1), Tedavi edilmemiş (U2). Hata tespiti UpToDate'te yer alan güncel kalp yetmezliği tedavisi kaynak alınarak yapılmıştır.

İlaç-ilaç etkileşimleri Lexicomp® veritabanının üzerinden kontrol edilmiş ve bu veritabanına göre sınıflandırması yapılmıştır. Mevcut ilaç-ilaç etkileşimleri not edilerek değerlendirilmeye alınmıştır. Etkileşim kategorileri şu şekildedir; A: bilinen etkileşim yok, B: değişikliğe gerek yok, C: tedaviyi monitorize et, D: tedavi değişikliği düşün, X: kombinasyondan kaçın.

5.2. İstatistiksel Analizler

Tezde kullanılan istatistik yöntemleri:

1. Kolmogrov-Smirnov testi: Veriler için normallik testi yapılarak, verilerin normal dağılım gösterip göstermemesine göre parametrik veya non-parametrik istatistiksel testlerden uygun olanı seçilerek uygulanmıştır ($n > 30$).
2. Spearman's Rank Korelasyonu: Değişkenlerin normal dağılım göstermediği tespit edildikten sonra sayısal değişkenler olan MHR ve hsCRP ayrıca MHR ve proBNP vd. arasındaki ilişkiyi kontrol etmek için kullanılan istatistiksel analiz yöntemidir.
3. Kruskal-Wallis: Değişkenlerin normal dağılım göstermediği tespit edildikten sonra MHR grupları, NYHA sınıfları ve SHFM skorları arasında medyan

değerlerinin farklılığın anlamlılığını test amacıyla kullanılan istatistiksel analiz yöntemidir.

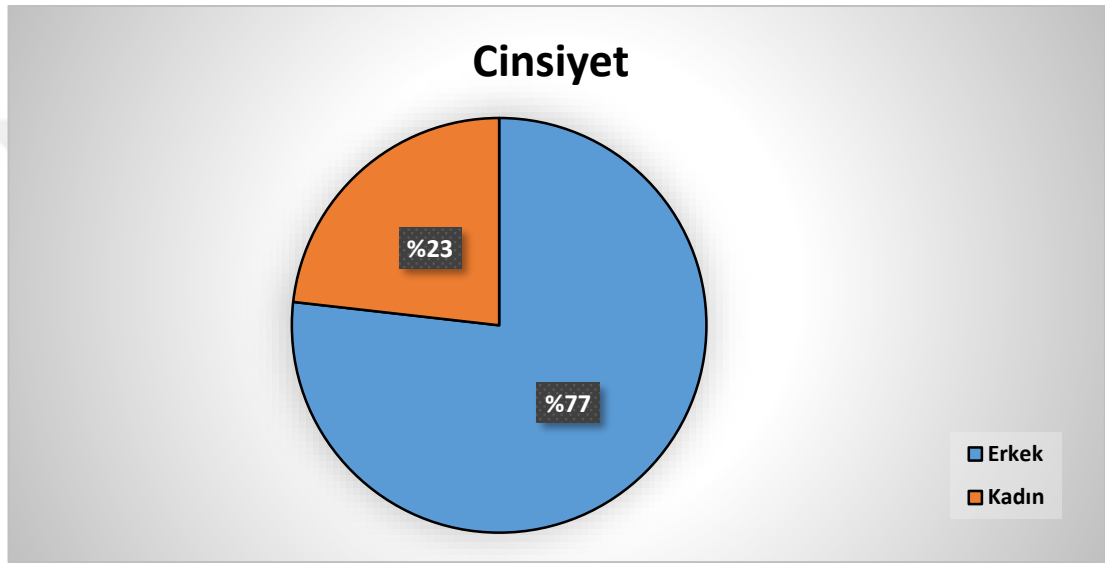
4. Mann-Whitney U: İkili gruplar arasındaki farklılığın anlamlılığını test amacıyla kullanılan istatistiksel analiz yöntemidir.
5. Lojistik Regresyon Analizi: $p < 0.1$ olan değişkenlerin olası risk göstergesi olarak belirlenebilmesi, bağımsız prediktörlerin saptanabilmesi ve farklı değişkenlerin Seattle Risk Skoruna etkilerinin incelenebilmesi için kullanılan istatistik yöntemidir.
6. Ki-Kare Testi: Kategorik değişkenler arasındaki farklılığın anlamlılığını test amacıyla kullanılan istatistiksel analiz yöntemidir.



6. BULGULAR

6.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Aralık 2017 ile Şubat 2020 tarihleri arasında kalp yetmezliği kliniğinde muayene olan hastalar arasında dışlama kriterlerine ve bilgi eksikliğine göre eleme yapıldıktan sonra çalışmaya alınan 323 hastanın demografik özelliklerine ait veriler aşağıdaki grafiklerde yer almaktadır (Şekil 6.1-6.6).



Şekil 6.1. Hastaların cinsiyet özellikleri (n=323)

Hastaların 75i kadın, 248i erkektir. Kadınlar ile erkekler arasında yapılan analiz sonrasında iki grup arasında SVEF, NYHA sınıfları ve pro-BNP olmak üzere kalp yetmezliği şiddetini gösteren ve mortalite riskini arttıran parametreler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca yaş, BKİ ve Trigliserid ile HDL-K hariç kolesterol açısından da fark çıkmamıştır. CRP açısından da anlamlı fark olmamasına rağmen MHR ($p<0,001$) ve NLR ($p:0,005$) değerleri erkeklerde daha yüksek olacak şekilde anlamlı fark göstermiştir (Tablo 6.1).

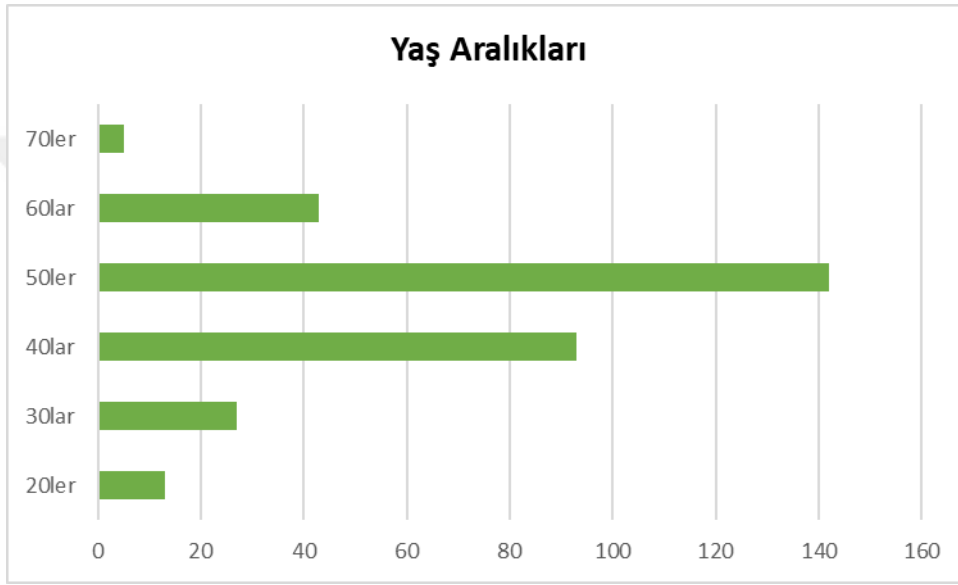
Tablo 6.1. Değişkenlerin medyan değerlerinin cinsiyetler arası farkı

Değişkenler median (IQR)	Kadın (n=75)	Erkek (n=248)	p değeri
Yaş (yıl)	50 (42-56)	52 (46-58)	0,059
BKİ (kg/m ²)	30 (25-33)	29 (26-33)	0,595
SKB (mmHg)	120 (105-131)	120 (110-134)	0,279
SVEF (%)	30 (20-35)	25 (20-30)	0,162
NYHA	2 (1-2)	1,6 (1-2)	0,885
Pro-BNP (pg/L)	136 (49-522)	196 (76-499)	0,149
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	85 (78-94)	83 (70-98)	0,552
TK mg/dL	195 (162-221)	183 (152-219)	0,457
LDL-K mg/dL	118,5 (86-138)	113 (85-140)	0,548
HDL-K mg/dL	45 (37-53)	37 (31-42)	<0,001*
TG mg/dL	119 (84-185)	157 (108-227,5)	0,001*
CRP mg/L	2 (1-5)	2 (1-7,5)	0,467
Monosit (/μL)	490 (400-610)	595 (462-730)	<0,001*
MHR	11,4 (8,1-15,2)	15,55 (12,4-21,5)	<0,001*
NLR	1,8 (1,4-2,5)	2,2 (1,7-3,1)	0,005*
PLR	114,5 (94,3-135)	108 (85,3-142)	0,260

(BKİ: Beden kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, SVEF: Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, Pro-BNP: ProB-tip natriüretik peptid, eGFR: hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı, TK: total kolesterol, LDL-K: düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-K: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid, CRP: C-reaktif protein, MHR: Monosit/HDL-K oranı, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, PLR: platelet/Lenfosit oranı. Mann Whitney U testi uygulanmıştır ve %95 güven aralığında p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir *.)

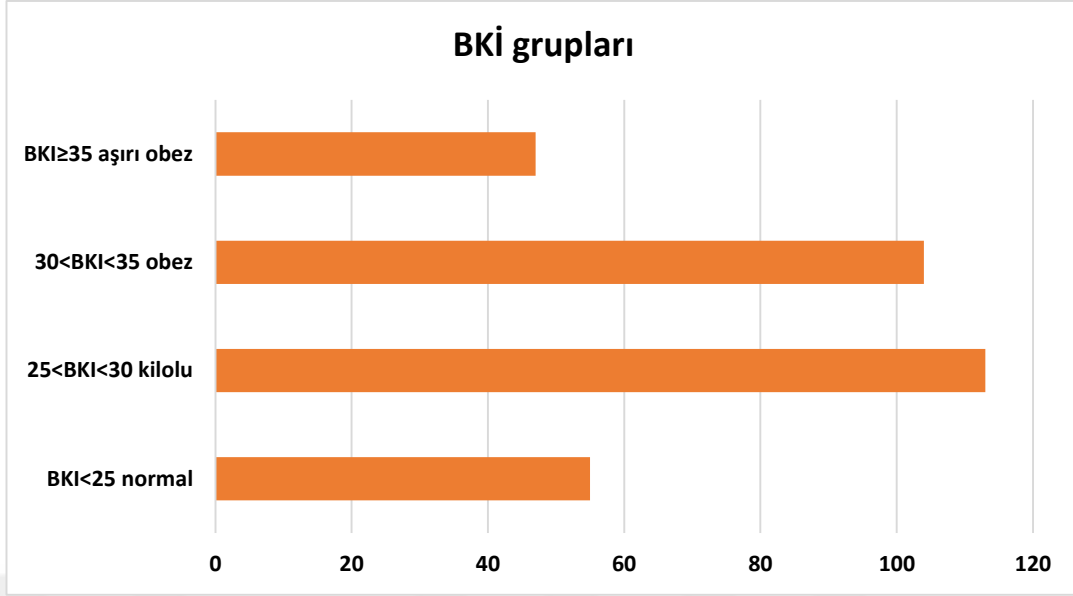
Çalışmaya alınan hastaların medyan yaşı 52 (IQR 12)'dir. Yaş ile diğer parametrelerin ilişkisine baktığımızda pro-BNP (r:0,242, p<0,001) ve NYHA (r:0,120, p:0,032) ile pozitif; SVEF ile ise negatif korelasyon (r:-0,173, p:0,002)

göstermektedir. Ayrıca yaş ile beraber CRP (r: 0,171, p: 0,002), MHR (r:0,127, p:0,022), NLR (r: 0,212, p: <0,001) değerleri ve ek olarak serum kreatinin de (r:0,216, p<0,001) anlamlı ilişki gösterecek şekilde artmaktadır. Yaş ile arasında ilişki bulunmayan parametreler ise beden kitle indeksi (BKİ), sistolik kan basıncı (SKB), total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), HDL-K ve trigliserid (TG) şeklindedir (p>0,05).



Şekil 6.2. Hastaların yaş aralıkları (n=323)

Çalışmamızda ağırlık ve boy bilgisi eksiksiz olan 319 hastanın 55'i (%17) normal kiloludur (BKİ<25 kg/m²), 113'ü (%35) kiloludur (25 kg/m²<BKİ<30 kg/m²), 104'ü (%33) obezdir (30 kg/m²<BKİ<35 kg/m²) ve 47'si (%15) aşırı obezdir (BKİ≥35 kg/m²) (Şekil 6.3). BKİ ile NYHA sınıflarının (r:0,064, p:0,255) ve SVEF (r:0,055, p:0,332) değerlerinin anlamlı ilişkisi yoktur; ancak pro-BNP değerlerinin negatif korelasyonu vardır (r:-0,195, p<0,001). İnflamatuvar parametrelerden WBC (p<0,001), CRP (p:0,012) ve MHR (p<0,001) de anlamlı korelasyon göstermektedir. BKİ grupları arasında medyan değerleri anlamlı fark gösteren parametreler şunlardır; SKB, proBNP, serum kreatinin HDL-K, trigliserid, lökosit, monosit, nötrofil, lenfosit, platelet, MHR (Tablo 6.2).



Şekil 6.3. Hastaların beden kitle indeksi dağılımı (n:319).

Tablo 6.2. BKİ grupları için farklı parametrelerin medyan değerleri

	BKİ < 25 (n=55)	25 ≤ BKİ < 30 (n=113)	30 ≤ BKİ < 35 (n=104)	35 ≤ BKİ (n=47)	p değeri
Yaş (yıl)	52 (43-56)	52 (45-58)	53 (46-58)	50 (46-55)	0,646
SVEF (%)	25 (20-30)	30 (20-35)	25 (20-35)	30 (25-35)	0,338
NYHA	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	0,827
Pro-BNP (pg/mL)	343 (120-1051)	185 (61-588,5)	162 (61-373,5)	146 (55-246)	0,002*
eGFR (mL/min/1.73m ²)	91 (79-107,5)	86 (71-99)	80,5 (66-94)	81,5 (74-94)	0,013*
CRP (mg/L)	1 (1-4)	2 (1-6)	3 (1-7)	3 (1-9)	0,055
WBC (10³/ µL)	6,7 (5,6-7,9)	7,8 (6,8-9,8)	8,1 (6,8-9)	8,7 (7,5-10)	<0,001*
MHR	12 (9-16)	15 (11-22)	15 (12-20)	21 (13-24)	<0,001*
NLR	2,2 (1,5-2,8)	2,2 (1,5-2,8)	2,25 (1,7-3,2)	1,9 (1,5-3)	0,467

PLR	110 (91-136)	109 (93-150,5)	105 (80-127)	104 (82-136)	0,267
------------	-----------------	-------------------	-----------------	-----------------	-------

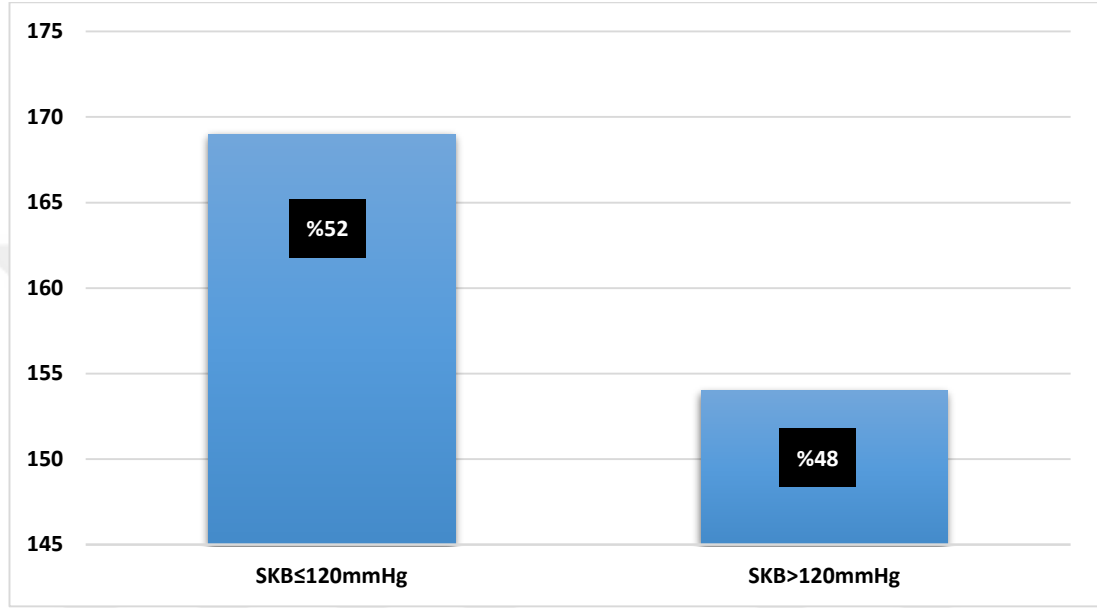
(Kruskal-Wallis H testi yapılmıştır. %95 güven aralığında $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir *.)

Tablo 6.3. BKİ grupları arasında anlamlı fark gösteren parametrelerin ikili gruplar arası kıyaslanması

	Medyan Pro-BNP (pg/mL)	IQR	Adj p değeri
BKİ<25	343	120 - 1051	0,009*
30≤BKİ<35	162	61 - 373,5	
BKİ<25	343	120 - 1051	0,002*
35≤BKİ	146	55 - 246	
	Medyan eGFR	IQR	Adj p değeri
BKİ<25	91	79 - 107,5	0,008*
30≤BKİ<35	80,5	66 - 94	
	Medyan WBC (10³/ μL)	IQR	Adj p değeri
BKİ<25	6,7	5,6 - 7,9	<0,001*
25≤BKİ<30	7,8	6,8 - 9,8	
BKİ<25	6,7	5,6 - 7,9	0,001*
30≤BKİ<35	8,1	6,8 - 9,0	
BKİ<25	6,7	5,6 - 7,9	<0,001*
35≤BKİ	8,7	7,5 - 10,0	
	Medyan MHR	IQR	Adj p değeri
BKİ<25	12,2	9,1 - 16,1	0,014
25≤BKİ<30	15,0	11,0 - 22,0	
BKİ<25	12,2	9,1 - 16,1	0,028*
30≤BKİ<35	14,6	11,7 - 20,15	
BKİ<25	12,2	9,1 - 16,1	<0,001*
35≤BKİ	20,6	12,8 - 24,4	

(SPSS pairwise comparison yapılmıştır. %95 güven aralığında $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir*.)

Ayrıca hastaların %20,5'i sigara kullanırken, %79,5'i kullanmamaktadır (Şekil 6.4). Sigara kullanan hastalar ile kullanmayanlar arasında hiçbir değişken anlamlı istatistiksel fark göstermemiştir ($p>0,05$). Hastaların %34,1'inde Diabetes Mellitus hastalığı vardır ve %39,6'sı hipertansiyon hastasıdır (Şekil 6.5 ve 6.6).



Şekil 6.4. Sistolik kan basıncı grubu ve hasta dağılımı

Hastaların SKB değerleri şu parametreler ile anlamlı ilişki göstermektedir; BKİ, SVEF, pro-BNP, trigliserid, albumin, lökosit, hemoglobin ve hemotokrit. Hastalar, %52sinin sistolik kan basıncı 120 mmHg ve altında ve %48inin sistolik kan basıncı 120 mmHg üstünde olacak şekilde 2 gruba ayrılmıştır (Şekil 6.7). Çeşitli parametrelerin bu 2 grup arasında anlamlı fark gösterip göstermediği ve medyan değerleri tablo 6.4'te gösterilmiştir. BKİ, SVEF ve pro-BNP deperleri iki grup arasında anlamlı fark göstermektedir (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Sistolik kan basıncı 120mmHg ve altı olanlar ile üstü olan kalp yetmezliği hastaları için değişkenlerin medyan değerleri

	SKB≤120mmHg (n=169)	SKB>120mmHg (n=154)	p değeri
Yaş (yıl)	51 (44-57)	53 (47-57)	0,133
BKİ (kg/m²)	27 (25-31)	31 (27-34)	<0,001*
SVEF (%)	25 (20-30)	30 (25-35)	0,003*
NYHA	1 (1-2)	1 (1-2)	1,000
Pro-BNP (pg/mL)	318 (88-751)	122 (55-268)	<0,001*
eGFR (mL/min/1.73 m²)	85 (72-97)	83 (71-96)	0,056
CRP (mg/dL)	3 (1-7)	2 (1-5)	0,233
MHR	15 (11-20)	14 (11,21)	0,569
NLR	2 (1,7-3,1)	2 (1,5-2,8)	0,153
PLR	107 (88-145)	110 (88-136)	0,966

(Mann-Whitney U testi yapılmıştır. %95 güven aralığında p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir *.)

Hastaların kalp yetmezliği etiolojisinin iskemik olma ya da olmama durumuna göre ayrıldıkları 2 grup arasında değişkenlerin farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir. Analiz sonucunda 2 grup arasında, cinsiyet, yaş, proBNP, total kolesterol, LDL-K, HDL-K, WBC, MHR, NLR ve İTKÖ anlamlı fark göstermiştir. BKİ, SKB, SVEF, NYHA, eGFR, TG, CRP ve PLR ise anlamlı fark göstermemektedir (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. İskemik olan ve iskemik olmayan etiyojideki kalp yetmezliği hastaları için değişkenlerin medyan değerleri

Değişkenler median; (IQR)	İskemik (n=163)	Non-iskemik (n=160)	p değeri
Erkek n, (%)	147 (%59,3)	101 (%40,7)	<0,001*
Kadın n, (%)	16 (%21,3)	59 (%78,7)	
Yaş (yıl)	54 (49-58)	48 (40-55)	<0,001*
BKİ (kg/m ²)	29 (26-32)	29,5 (26-33)	0,223
SVEF (%)	25 (20-30)	30 (20-35)	0,285
NYHA	1 (1-2)	1 (1-2)	0,792
Pro-BNP pg/mL	206 (97-512)	143 (46-501)	0,008*
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	82 (66-96)	86 (74-97)	0,056
CRP (mg/L)	2 (1-7,5)	2 (1-6)	0,393
MHR	16,5 (12,6-22,6)	13,65 (9-18)	<0,001*
NLR	2,3 (1,7-3,2)	2 (1,5-2,7)	0,024*
PLR	108 (85-145)	110 (92-135)	0,719
İTKÖ	16 (13-21,5)	13 (10-17,25)	<0,001*

(Mann-Whitney U testi yapılmıştır. %95 güven aralığında p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir *.)

6.2. Monosit/HDL-K Oranı Korelasyonları

Spearman's rank korelasyon testi sonucu MHR ile anlamlı derecede (p<0,05) ilişkili bulunan değişkenler şunlardır; Yaş, BKİ, SVEF, Pro- BNP, sodyum, ürik asit, serum kreatinin, e-GFR, total kolesterol, albümin, trigliserid, lökositdir, Hgb, HCT'tir. CRP için yapılan Spearman's rank korelasyon sonuçlarında MHR için yapılandır farklı olarak NYHA evresi ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur; SVEF ve toatal kolesterol ile ilişkisi ise anlamlı bulunmamıştır (Tablo 6.6)

Aynı değişkenler ile Pro-BNP ve SVEF arasında da Spearman's Rank korelasyonu yapılmıştır. Pro-BNP'nin sadece lökosit sayısı ile anlamlı ilişkisi olmadığı görülmüştür. SVEF için ise BKİ, CRP, T. Kolesterol, LDL-K, TG, WBC, HCT değerleri ile ilişkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. ProNP, SVEF ve MHR için korelasyon sonuçları ve katsayıları

	Pro- BNP	P	SVEF	p	MHR	p
MHR	0,184	<0,001*	-0,151	0,007*	-	-
Yaş (yıl)	0,242	<0,001*	-0,121	0,029*	0,127	0,022*
BKİ (kg/m²)	-0,195	<0,001*	0,055	0,332	0,207	<0,001*
NYHA	0,268	<0,001*	-0,165	0,003*	0,037	0,512
SVEF (%)	-0,454	<0,001*	-	-	-0,151	0,007*
Pro-BNP (pg/ml)	-	-	-0,454	<0,001*	0,184	0,001*
CRP (mg/dL)	0,161	0,004*	-0,080	0,152	0,312	<0,001*
SKB (mm/Hg)	-0,249	<0,001*	0,186	0,001*	0,000	0,994
Na (mEq/L)	-0,110	0,049*	0,144	0,010*	-0,173	0,002*
ÜA (mg/dL)	0,320	<0,001*	-0,249	<0,001*	0,310	<0,001*
S. Kr (mg/dL)	0,236	<0,001*	-0,195	<0,001*	0,290	<0,001*
e-GFR mL/min/ 1.73 m²	-0,233	<0,001*	0,180	0,001*	-0,174	0,002*
TK (mg/dL)	-0,138	0,013*	0,038	0,496	-0,161	0,004*
LDL-K (mg/dL)	-0,029	0,609	-0,011	0,843	-0,011	0,843
HDL-K (mg/dL)	-0,227	<0,001*	0,141	0,011*	-0,696	0,006*
TG (mg/dL)	-0,189	0,001*	0,067	0,231	0,248	<0,001*
Albumin (g/dL)	-0,415	<0,001*	0,116	0,039*	-0,196	<0,001*
WBC (10³/µl)	-0,030	0,580	0,007	0,905	0,540	<0,001*
Monosit (10³/µl)	0,083	0,134	-0,095	0,087	0,827	<0,001*
Nötrofil (10³/µl)	0,117	0,036*	-0,024	0,668	0,510	<0,001*
Hgb (g/dL)	-0,190	0,001*	0,108	0,052	0,038	0,492
Hct (%)	-0,127	0,023*	0,096	0,086	0,073	0,193
NLR	0,350	<0,001*	-0,094	0,093	0,242	<0,001*
PLR	0,137	0,014*	0,019	0,740	0,592	<0,001*

(Na: Sodyum, ÜA: Ürik Asit, S.Kr: Serum kreatinin. Spearman's rank korelasyonu yapılmıştır. %95 güven aralığında p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir *.)

Tablo 6.7. CRP ve MHR için korelasyon sonuçları ve katsayıları

	CRP	p	MHR	p
MHR	0,312	<0,001*	-	-
Yaş (yıl)	0,171	0,002*	0,127	0,022*
BKİ (kg/m²)	0,142	0,012*	0,207	<0,001*
NYHA	0,120	0,032*	0,037	0,512
SVEF (%)	-0,08	0,152	-0,151	0,007*
Pro-BNP (pg/ml)	0,161	0,004*	0,184	0,001*
CRP (mg/dL)	-	-	0,312	<0,001*
SKB (mm/Hg)	-0,048	0,393	0,000	0,994
Na (mEq/L)	-0,141	0,012*	-0,173	0,002*
ÜA (mg/dL)	0,255	<0,001*	0,310	<0,001*
S. Kr (mg/dL)	0,148	0,008*	0,290	<0,001*
e-GFR mL/min/1.73 m²	-0,171	0,002*	-0,174	0,002*
T. Kol (mg/dL)	0,035	0,530	-0,161	0,004*
LDL-K (mg/dL)	0,105	0,063	-0,011	0,843
HDL-K (mg/dL)	-0,223	<0,001*	-0,696	0,006*
TG (mg/dL)	0,000	0,993	0,248	<0,001*
Albumin (g/dL)	-0,292	<0,001*	-0,196	<0,001*
WBC (10³/µl)	0,298	<0,001*	0,540	<0,001*
Monosit (10³/µl)	0,269	<0,001*	0,827	<0,001*
Nötrofil (10³/µl)	0,371	<0,001*	0,510	<0,001*
Hgb (g/dL)	-0,079	0,157	0,038	0,492
Hct (%)	-0,022	0,695	0,073	0,193
NLR	0,349	<0,001*	0,242	<0,001*
PLR	0,140	0,012*	0,592	<0,001*

(Spearman's rank korelasyonu yapılmıştır. %95 güven aralığında p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.)

6.3. Değişkenlerin MHR Grupları Arasında Gösterdiği Farklar

Hastalar, MHR değerleri küçükten büyüğe sıralanacak şekilde 4 yaklaşık eşit gruba bölünmüştür. Bu gruplar arasında hastaların demografik ve klinik verilerinin medyan ve yüzde değerleri hesaplanarak kıyaslanmıştır. MHR grupları (MHR1-MHR4) arasında medyan değerleri anlamlı farklılık gösteren değişkenler şunlardır; BKİ, SVEF, kreatinin, e-GFR, CRP, Pro-BNP, sodyum, ürik asit, LDL, TG, Albumin, WBC, NLRdir. Anlamlı farklılık göstermeyenler ise; SKB, PLR, Hgb, Hctdir (Tablo 6.8).

Tablo 6.8. MHR gruplandırmasına göre hastaların demografik ve klinik veri dağılımları.

Değişkenler	11> MHR1 (n=80)	11≤ MHR2 <14,7 (n=81)	14,7≤ MHR3 ≤20,5 (n=82)	20,5< MHR4 (n=80)	p değeri
Yaş (yıl; medyan), (IQR)	47 (42-56)	52 (45,5-57)	53 (47-58)	52 (46-58)	0,060
Erkek Cinsiyeti, n (%)	43 (%54)	64 (%79)	69 (%84)	72 (%90)	<0,001*
Diabetes mellitus olan, n (%)	21 (%26)	21 (%26)	26 (%32)	43 (%54)	<0,001*
Sigara içen, n (%)	13 (%16)	14 (%17)	23 (%28)	16 (%20)	0,234
Sistolik kan basıncı (mmHg)	120 (105-133)	121 (110-131)	119,5 (110-136)	120 (110-131)	0,915
BKİ (kg/m ² ; medyan), (IQR)	27 (24-31)	29 (26-32)	29 (25-32)	31 (27-36)	0,001*
İskemik Kalp Yetmezliği, n (%)	26 (%32)	38 (%47)	45 (%55)	54 (%67)	<0,001*
SVEF (%; medyan), (IQR)	30 (25-35)	30 (20-35)	25 (20-30)	25 (20-30)	0,018*
Pro-BNP (pg/mL)	110,7 (41-301)	161,8 (75-528)	166,2 (69-436)	283,2 (117-806)	0,004*
SHFM skoru, n (%)					<0,001*

-1	57 (%71)	50 (%62)	50 (%61)	29 (%36)	
0	17 (%21)	25 (%31)	26 (%32)	29 (%36)	
1	6 (%8)	5 (%6)	4 (%5)	19 (%24)	
NYHA Sınıflandırması, n(%)					0,027*
Sınıf I	39 (%49)	45 (%56)	43 (%53)	41 (%51)	
Sınıf II	33 (%41)	25 (%31)	32 (%39)	19 (%24)	
Sınıf III	6 (%7,5)	11 (%14)	5 (%6)	18 (%22)	
Sınıf IV	2 (%2,5)	0 (%0)	2 (%2)	2 (%2,5)	
CRP (mg/dL)	1 (1-3)	2 (1-5)	2 (1-7)	4 (1-13)	<0,001*
WBC (10³/µl)	6,5 (5,5-7,5)	7,4 (6,4-9)	8,0 (7,4-9,7)	9,5 (8,2-11,2)	<0,001*
Total kolesterol (mg/dl)	194 (162-224)	187 (161-222)	187,5 (162-219)	168,5 (141-211)	0,035*
LDL-K (mg/dl)	122 (87-141)	115,5 (91-141)	118 (96-142)	99 (71-127)	0,009*
Trigliserit (mg/dl)	114 (80-162)	149 (107-216)	142,5 (100-223)	197,5 (117-274)	<0,001*
Na (mg/dL)	139 (138-141)	139 (137-140)	139 (137-140)	138,5 (136-140)	0,014*
Ürik Asit (mg/dL)	5,7 (4,4-6,8)	6,5 (5,5-7,9)	6,5 (5,4-7,6)	7,25 (6,3-8,8)	<0,001*
Serum kreatinin (mg/dl)	0,84 (0,8-1,0)	0,96 (0,8-1,2)	0,92 (0,8-1,1)	1,07 (0,9-1,3)	<0,001*
eGFR (MDRD; medyan), (IQR)	88,7 (77-102)	83,7 (66-94)	86,8 (75-98)	75,2 (59-92)	0,001*
Albumin (g/dL; medyan), (IQR)	4,4 (4,2-4,6)	4,4 (4,1-4,6)	4,4 (4,2-4,5)	4,3 (4,0-4,5)	0,014*
Hemoglobin (g/dl)	13,7 (12,5-15)	14,2 (13-15)	14,4 (13-15)	14,1 (13-15)	0,244
Hematokrit (%)	41,4 (38-44)	42,6 (40-45)	43,2 (39-46)	42,6 (39-45)	0,282
Kullanılan İlaçlar, n (%)					
ACEI ya da ARB	70 (%87)	72 (%89)	67 (%82)	66 (%82)	0,534

Beta Blokör	75 (%94)	80 (%99)	80 (%98)	75 (%94)	0,230
Statin	24 (%30)	25 (%31)	33 (%40)	28 (%35)	0,355
Allopurinol	6 (%7)	8 (%10)	7 (%8)	14 (%17)	0,163
Aldosteron Blokörü	64 (%79)	65 (%80)	66 (%81)	62 (%77)	0,754
Furosemid dozu (mg)	20 (0-40)	40 (0-40)	40 (0-40)	40 (40-80)	<0,001*
HCTZ dozu (mg)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-12,5)	0 (0-12,5)	0,010*
ASA	33 (%41)	41 (%51)	39 (%48)	42 (%52)	0,505
Platelet Lenfosit Oranı	117,9 (95-156)	108,2 (84-135)	103,9 (90-132)	108,4 (81-146)	0,214
Nötrofil Lenfosit Oranı	1,8 (1,4-2,6)	2,1 (1,7-3,0)	2,1 (1,7-2,9)	2,6 (1,8-3,7)	<0,001*

(Yüzde olarak ifade edilenlerde ki-kare, sayısal olanlarda Kruskal-Wallis H testi yapıldı. %95 güven aralığında p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir *.)

Değişkenlerin medyan değerlerinin hangi MHR grupları arasında farklılık gösterdiği tabloda belirtilmiştir (Tablo 6.9).

Tablo 6.9. MHR grupları arasında anlamlı fark gösteren parametrelerin ikili gruplar arası kıyaslanması

	Medyan BKİ (kg/m²)	IQR (Q1-Q3)	Adj p değeri
MHR1<11	27	24 - 31	0,001*
MHR4>20,5	31	27 - 36	
14,7≤MHR3≤20,5	29	25 - 32	0,018*
MHR4>20,5	31	27 - 36	
	Medyan SVEF (%)	IQR (Q1-Q3)	Adj p değeri
MHR1<11	30	25 - 35	0,012*
MHR4>20,5	25	20 - 30	

	Medyan proBNP (pg/ml)	IQR (Q1-Q3)	Adj p değeri
MHR1<11	110,7	41-301	0,002*
MHR4>20,5	283,2	117-806	
	Medyan sodyum (mEq/L)	IQR (Q1-Q3)	Adj p değeri
MHR1<11	139	138 - 141	0,008*
MHR4>20,5	138,5	136 - 140	
	Medyan Ürik Asit (mEq/L)	IQR (Q1-Q3)	Adj p değeri
MHR1<11	5,7	4,4 – 6,7	0,025*
11≤ MHR2<14,7	6,5	5,5 – 7,9	
MHR1<11	5,7	4,4 – 6,7	0,019*
14,7≤ MHR3≤20,5	6,5	5,4 - 7,6	
MHR1<11	5,7	4,4 – 6,7	<0,001*
MHR4>20,5	7,25	6,3 – 8,8	
11≤ MHR2<14,7	6,5	5,5 – 7,9	0,035*
MHR4 (>20)	7,25	6,3 – 8,8	
14,7≤ MHR3≤20,5	6,5	5,4 - 7,6	0,041*
MHR4>20,5	7,25	6,3 – 8,8	
	Medyan LDL-K (mg/dL)	IQR (Q1-Q3)	Adj p değeri
MHR1<11	122	87 - 141	0,030*
MHR4>20,5	99	71 - 127	
14,7≤ MHR3≤20,5	118	96 - 142	0,016*
MHR4>20,5	99	71 - 127	
	Medyan TG (mg/dL)	IQR (Q1-Q3)	Adj p değeri
MHR1<11	114	80 - 162	0,021*
11≤ MHR2<14,7	149	107 - 216	

MHR1<11	114	80 - 162	0,039*
14,7≤ MHR3≤20,5	142,5	100- 223	
MHR1<11	114	80 - 162	<0,001*
MHR4>20,5	197,5	117 - 274	
	Medyan CRP (mg/dL)	IQR (Q1-Q3)	Adj p değeri
MHR1<11	1	1 - 3	<0,001*
MHR4>20,5	4	1 – 13	
11≤ MHR2<14,7	2	1 - 5	0,014*
MHR4>20,5	4	1 - 13	
14,7≤ MHR3≤20,5	2	1 - 7	0,042*
MHR4>20,5	4	1 - 13	
	Medyan WBC (10³/μL)	IQR (Q1-Q3)	Adj p değeri
MHR1<11	6,5	5,5 – 7,5	0,002*
11≤ MHR2<14,7	7,4	6,4 – 9,0	
MHR1<11	6,5	5,5 – 7,5	<0,001*
14,7≤ MHR3≤20,5	8,0	7,4 – 9,7	
MHR1<11	6,5	5,5 – 7,5	<0,001*
MHR4>20,5	9,5	8,2 – 11,2	
11≤ MHR2<14,7	7,4	6,4 – 9,0	<0,001*
MHR4>20,5	9,5	8,2 – 11,2	
14,7≤ MHR3≤20,5	8,0	7,4 – 9,7	0,014*
MHR4>20,5	9,5	8,2 – 11,2	
	Medyan NLR	IQR (Q1-Q3)	Adj p değeri
MHR1<11	1,8	1,4 – 2,6	<0,001*
MHR4>20,5	2,6	1,8 – 3,7	
	Medyan Albumin (g/dL)	IQR (Q1-Q3)	Adj p değeri
MHR1<11	4,4	4,2 – 4,6	0,012*
MHR4>20,5	4,3	4,0 – 4,5	

(Pairwise comparision yapılmıştır. %95 güven aralığında p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir *.)

6.4. New York Kalp Cemiyeti Sınıflandırması

Hastaların New York kalp cemiyeti (NYHA) kalp yetmezliği sınıfları ile demografik ve klinik verileri kıyaslanmıştır (Tablo 6.10)

Tablo 6.10. NYHA evrelerine göre hastaların demografik ve klinik veri dağılımları

Değişkenler	NYHA 1	NYHA 2	NYHA 3	NYHA 4	p değeri
Yaş (yıl)	50 (43-56)	52 (45,5-58)	45,5 (47-60)	51,5 (44-56,5)	0,078
Cinsiyet, n (%)	131 (%78)	83 (%76)	29 (%72,5)	5 (%83)	0,885
Diabetes mellitus, n (%)	60 (%36)	35 (%33)	14 (%36)	2 (%33)	0,968
Sigara kullanan, n (%)	31 (%18,5)	24 (%22)	9 (%23)	2 (%33)	0,624
SKB (mmHg)	120 (110-132)	120 (109-133)	120 (107-132)	121 (88-130)	0,933
Hipertansiyon, n (%)	65 (%39)	50 (%48)	12 (%31)	2 (%33)	0,268
BKİ, kg/m ²	29 (26-32)	29 (26-33)	30 (26-34)	29,5 (24-33)	0,650
İskemi, n (%)	87 (%52)	52 (%48)	20 (%50)	4 (%67)	0,785
SVEF (%)	30 (25-35)	25 (20-30)	25 (20-30)	20 (20-25)	0,012*
Pro-BNP (pg/mL)	133,45 (50-354)	193,1 (86-470)	594,55 (294-1872)	626,95 (179-1552)	<0,001 *
SHFM skoru					<0,001 *
-1 (n=186)	131 (%70,4)	52 (%28)	3 (%1,6)	0 (%0)	
0 (n=97)	34 (%35,1)	44 (%45,4)	18 (%18,6)	1 (%1)	
1 (n=34)	3 (%8,8)	13 (%38,2)	14 (%41,2)	4 (%11,8)	
S. Kr (mg/dl)	0,925 (0,8 – 1,1)	0,95 (0,83 – 1,13)	0,98 (0,79 – 1,19)	1,36 (1,13 – 1,48)	0,115
eGFR	86,8 (73,7 – 97,2)	82,4 (71,1 – 96)	82,3 (61,1 – 97,3)	58,6 (54 – 77,5)	0,101
Total kolesterol (mg/dl)	183 (155-217)	194 (162-224,5)	172 (143-213,5)	148,5 (137-215)	0,148

HDL-K (mg/dl)	39 (32-45)	38 (32-47)	36,5 (29-42)	34,5 (25 – 49)	0,153
ÜA (mg/dL)	6,25 (5 – 7,3)	6,7 (5,7-8,0)	7,4 (5,35-9)	7,35 (6,2-10,7)	0,008*
Na (mg/dL)	139 (137-140)	139 (138-140)	138 (137-140)	137 (135-140)	0,449
Albumin (g/L)	4,4 (4,2-4,6)	4,4 (4,2-4,6)	4,2 (3,9-4,5)	4,1 (3,2-4,4)	0,013*
CRP (mg/dL)	2 (1-5)	2 (1-7)	4 (1-13)	3 (1-37)	0,075
WBC (10³/µl)	7,8 (6,6 – 9,3)	7,85 (6,5 – 9,25)	8,1 (7,2 – 10,25)	7,25 (6,8 – 9,0)	0,404
MHR	15 (11-20)	14 (9-19)	19 (13-26)	15 (9-25)	0,021*
PLR	109 (90-135)	108 (82-147)	112 (95-146)	92 (72-190)	0,570
NLR	2 (1,6-3)	2,1 (1,5-2,9)	2,6 (2-3,6)	2,4 (1,7-4,7)	0,010*

(Yüzde olarak ifade edilenlerde ki-kare, sayısal olanlarda Kruskal-Wallis H testi yapıldı. %95 güven aralığında p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir *.)

Tablo 6.11. NYHA sınıfları arasında anlamlı fark gösteren parametrelerin ikili gruplar arası kıyaslanması

	Medyan Pro-BNP (pg/ml)	IQR	Adj p değeri
NYHA 1	133,45	50,6 - 354	<0,001*
NYHA 3	594,55	293,55 - 1872	
NYHA 2	193,10	86,25 – 469,75	0,003*
NYHA 3	594,55	293,55 - 1872	
	Medyan MHR	IQR	Adj p değeri
NYHA 2	13,80	9,2 – 19,2	0,011*
NYHA 3	19,35	12,95 – 26,4	
	Medyan NLR	IQR	Adj p değeri
NYHA 1	2,04	1,57 – 2,98	0,012*
NYHA 3	2,59	1,99 – 3,59	
NYHA 2	2,06	1,47 – 2,875	0,010*
NYHA 3	2,59	1,99 – 3,59	

(Pairwise comparison yapılmıştır. %95 güven aralığında p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir *.)

Tüm değişkenler ile arasındaki ilişki Spearman's rank korelasyonu ile incelendiğinde NYHA sınıfları ile anlamlı ilişkisi tespit edilen değişkenler; yaş, SVEF, ÜA, Pro-BNP, CRP, albumindir. MHR ve NLR dahil diğer değişkenler ile arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 6.12).

Kruskal-Wallis H testinin sonuçlarına göre ise NYHA sınıfları arasında medyan değerleri farklılık gösteren değişkenler şunlardır; SVEF, ÜA, Pro-BNP, albumin, MHR, NLR, SHFM, furosemid dozu.

Tablo 6.12. NYHA evreleri ve SHFM skor grupları için korelasyon sonuçları ve katsayıları

	NYHA	p	SHFM	p
Yaş (yıl)	0,137	0,014*		
BKİ (kg/m²)	0,064	0,255		
SKB (mmHg)	-0,022	0,697		
SVEF (%)	-0,165	0,003*		
Pro-BNP (pg/mL)	0,268	<0,001*	-0,434	<0,001*
CRP (mg/dL)	0,120	0,032*	-0,266	<0,001*
e-GFR	-0,100	0,072	0,234	<0,001*
S. Kr (mg/dL)	0,086	0,125	-0,230	<0,001*
Na (mEq/L)	-0,026	0,647		
ÜA (mg/dL)	0,190	0,001*		
TK (mg/dL)	0,003	0,952		
LDL-K (mg/dL)	0,032	0,193	0,180	0,002*
TG (mg/dL)	0,006	0,920	0,056	0,331
WBC (10³/µl)	0,041	0,463	-0,109	0,059
Albumin (g/dL)	-0,115	0,040*	0,271	<0,001*
Hgb (g/dL)	-0,104	0,061		
Hct (%)	-0,081	0,148	0,218	<0,001*

Furosemid (mg)	0,242	<0,001*		
MHR	0,037	0,512	-0,267	<0,001*
PLR	0,018	0,749	-0,187	0,001*
NLR	0,108	0,052	-0,401	<0,001*

(Spearman's rank korelasyonu yapılmıştır. %95 güven aralığında p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.)

Tablo 6.13. Semptomatik kalp yetmezliği olan ve olmayan hastalar arasında medyan değerlerin kıyaslaması

	Asemptomatik (NYHA I) (n=168)	KY	Semptomatik (NYHA II-IV) (n=155)	KY	P değeri
proBNP (pg/ml)	133,45 (50 – 354)		266,5 (100 – 677)		<0,001*
SVEF (%)	30 (25 – 35)		25 (20 – 30)		0,012*
CRP (mg/dL)	2 (1 – 5)		3 (1 – 8)		0,105
MHR	14,6 (11 – 20)		14,9 (10 – 21)		0,845
NLR	2 (1,6 – 3,0)		2 (1,6 – 3,1)		0,267

(Mann-Whitney U testi yapılmıştır. %95 güven aralığında p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir *.)

6.5. Seattle Kalp Yetmezliği Modeli Bulguları

Tablo 6.14. Seattle Kalp Yetmezliği Modeli Skoruna göre hastaların verileri

Değişkenler	SHFM skor -1 (n:186)	SHFM Skor 0 (n:97)	SHFM Skor 1 (n:34)	p değeri
Yaş (yıl)	50 (44-56)	53 (44-58)	54 (50-61)	0,003*
Erkek cinsiyet, n (%)	142 (%76,3)	71 (%73,2)	29 (%85,3)	0,361
Diabetes mellitus, n (%)	58 (%31,5)	36 (%38,7)	15 (%44,1)	0,249
Hipertansiyon, n (%)	78 (%42,6)	39 (%41,5)	12 (%35,3)	0,728
Sigara, n (%)				0,329

Sistolik kan basıncı	123 (112-137)	116 (104-128)	115 (98-133)	0,001*
İskemik KY, n (%)	89 (%47,8)	47 (%48,5)	21 (%61,8)	0,318
BKİ, kg/m2	30 (26-33)	28 (25-32)	29 (24-32)	0,201
Pil durumu				0,093
Pil yok	121 (%65,1)	74 (%76,3)	23 (%67,6)	
ICD var	47 (%25,3)	13 (%13,4)	9 (%26,5)	
LVAD var	0	2 (%2,1)	0	
ICD ve LVAD var	8 (%4,3)	1 (%1,1)	1 (%3)	
CRT var	10 (%5,4)	7 (%7,2)	1 (%3)	
Total kolesterol (mg/dl)	195 (164-225)	172 (142,5-209,5)	170 (140-102)	<0,001*
LDL-K (mg/dl)	122 (94-143)	104 (80-134)	107 (77,5-132)	0,007*
HDL-K (mg/dl)	40 (34-46)	37 (31-43)	31,5 (26-39,5)	<0,001*
Trigliserit (mg/dl)	153 (108-228)	132 (96-228)	119 (88,5-212)	0,428
Na (mg/dL; median), (IQR)	139 (138-140)	139 (137-140)	138 (136-140)	0,001*
Ürik Asit	6,1 (4,9-7,0)	6,8 (5,8-8,2)	8,15 (6,6-9,7)	<0,001*
Serum kreatinin (mg/dl)	0,89 (0,80-1,04)	1,0 (0,83-1,16)	1,11 (0,86-1,36)	<0,001*
eGFR	88,15 (75,45-99,02)	80,70 (63,7-93,4)	72,30 (57,9-88,8)	<0,001*
Albumin (g/L)	4,4 (4,2-4,6)	4,3 (4,1-4,5)	4,2 (3,9-4,5)	<0,001*
Hemoglobin(mg/dl)	14,45 (13,2-15,2)	13,70 (12,6-4,6)	13,6 (12,0-14,5)	<0,001*
Hematokrit	43,25 (39,6-45,6)	41,6 (38,25-43,9)	41,15 (36,9-43,9)	0,002*

İlaç Kullanımı				
ACEI ya da ARB	169 (%62)	80 (%30)	22 (%8)	0,001*
Beta Blokör	181 (%60)	95 (%31)	28 (%9)	0,002*
Statin	79 (%67,5)	29 (%25)	9 (%7,5)	0,047*
Allopurinol	11 (%33,3)	14 (%42,4)	8 (%24,2)	0,003*
Aldo Blokörü	147 (%62)	71 (%28)	25 (%10)	0,040*
Furosemid (mg)	35 (0-40)	40 (20-60)	80 (40-130)	<0,001*
HCTZ (mg)	0 (0-0)	0 (0-12,5)	0 (0-15,63)	0,217
CRP	1,5 (1-4)	3 (1-9)	4 (1-13)	<0,001*
Pro-BNP	113,1 (43-237)	312,5 (103-699)	766,0 (346-1487)	<0,001*
SVEF (%)	30 (25-35)	25 (20-35)	20 (15-30)	<0,001*
Monosit/HDL Oranı	13,7 (10-18)	15,40 (12-22)	23,8 (14-27)	<0,001*
Platelet Lenfosit Oranı	103,7 (84-128)	111,7 (93-149)	124 (90-193)	0,006*
Nötrofil Lenfosit Oranı	1,85 (1,4-2,4)	2,6 (1,85-3,5)	2,9 (1,9-3,7)	<0,001*
Lökosit (10³/µl)	7,77 (6,5-9,1)	8,00 (6,8-9,6)	8,5 (6,75-10)	0,159
Monosit (10³/µl)	530 (440-672,5)	580 (475-735)	680 (500-830)	0,004*
Nötrofil (10³/µl)	4,41 (3,6-5,5)	5,18 (4,3-6,3)	5,04 (4,4-7,1)	<0,001*
Lenfosit (10³/µl)	2,37 (1,9-2,9)	2,08 (1,7-2,4)	1,92 (1,3-2,6)	<0,001*
Platelet(/mm³)	250 (205,5-287,5)	227 (190,5-295)	253,5 (195 – 296)	0,266
İTKÖ	14 (11-18)	14 (11-18)	21,5 (16-27)	0,002*

(Yüzde olarak ifade edilenlerde ki-kare, sayısal olanlarda Kruskal-Wallis H testi yapıldı. %95 güven aralığında p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir *.)

SHFM skorları için, skor hesaplanırken kullanılmayan parametreler ile yapılan analiz sonucunda anlamlı ilişkisi bulunan değişkenler şunlardır; serum kreatinin, e-GFR, Pro-BNP, LDL-K, CRP, Albumin, Hematokrit, MHR, NLR, PLR (tablo 6.12). SHFM skor grupları (-1, 0, 1) arasında medyan değerleri açısından fark bulunan değişkenler ise şunlardır; serum kreatinin, Pro-BNP, LDL-K, CRP, Albumin, Hematokrit, MHR, NLR, PLR (tablo 6.14).

Serum kreatinin için SHFM skoru -1 ve 0 ile -1 ve 1 arasında anlamlı fark bulunmuştur. Her 3 grubun Pro-BNP medyan değeri birbiri ile anlamlı fark göstermektedir. LDL-K ve CRP medyan değerleri ise sadece 0 ve -1 skor grupları arasında anlamlı farklılık göstermektedir. Albumin ve MHR medyan değerleri SHFM skor grubu -1 ve 1 arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Son olarak hematokrit, NLR ve PLR medyan değerleri için ise SHFM skor grubu -1 ve 0 ayrıca -1 ve 1 arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (tablo 6.15)

Tablo 6.15. SHFM skorları arasında anlamlı fark gösteren parametrelerin ikili gruplar arası kıyaslanması

	Medyan Pro-BNP (pg/mL)	IQR	Adj p değeri
SHFM skor -1	113,10	43,40 – 236,72	<0,001*
SHFM skor 0	312,5	102,70 – 698,75	
SHFM skor -1	113,10	43,40 – 236,72	<0,001*
SHFM skor 1	766,05	345,70 – 1487,40	
SHFM skor 0	312,5	102,70 – 698,75	0,006
SHFM skor 1	766,05	345,70 – 1487,40	
	Medyan LDL-K (mg/dL)	IQR	Adj p değeri
SHFM skor -1	122	94 - 143	0,016
SHFM skor 0	104	80 - 134	

	Medyan S. Kr (mg/dL)	IQR	Adj p değeri
SHFM skor -1	0,89	0,80 – 1,04	0,016
SHFM skor 0	1,0	0,83 – 1,16	
SHFM skor -1	0,89	0,80 – 1,04	0,001
SHFM skor 1	1,11	0,86 – 1,36	
	Medyan CRP (mg/dL)	IQR	Adj p değeri
SHFM skor -1	1,5	1 - 4	<0,001*
SHFM skor 0	3	1 – 9,25	
SHFM skor -1	1,5	1 - 4	0,002
SHFM skor 1	4	1 - 13	
	Medyan Hct (%)	IQR	Adj p değeri
SHFM skor -1	43,25	39,6 – 45,62	0,011
SHFM skor 0	41,6	38,25 – 43,9	
SHFM skor -1	43,25	39,6 – 45,62	0,029
SHFM skor 1	41,15	36,92 – 43,95	
	Medyan Albumin (g/dL)	IQR	Adj p değeri
SHFM skor -1	4,40	4,20 – 4,06	0,002
SHFM skor 0	4,30	4,30 – 4,50	
SHFM skor -1	4,40	4,20 – 4,06	<0,001*
SHFM skor 1	4,24	3,90 – 4,48	
	Medyan MHR	IQR	Adj p değeri
SHFM skor -1	13,70	10,25 – 18,10	0,006
SHFM skor 0	15,35	12,10 – 22,05	
SHFM skor -1	13,70	10,25 – 18,10	<0,001*
SHFM skor 1	23,95	14,08 – 27,22	
	Medyan NLR	IQR	Adj p değeri
SHFM skor -1	1,85	1,41 – 2,36	<0,001*
SHFM skor 0	2,64	1,85 – 3,48	

SHFM skor -1	1,85	1,41 – 2,36	<0,001*
SHFM skor 1	5,15	1,94 – 3,73	
	Medyan PLR	IQR	Adj p değeri
SHFM skor -1	103,72	84,43 – 127,62	0,027
SHFM skor 1	175,73	90,20 – 192,53	

(Pairwise comparison yapılmıştır. %95 güven aralığında $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.)

Sigara içme durumu, serum kreatinin, Pro-BNP, CRP, Albumin, Hematokrit, Monosit/HDL-K oranı, Nötrofil ve Platelet bağımsız değişkenler olacak şekilde yapılan ordinal lojistik regresyon analizinde geri eleme yöntemi kullanılmıştır. Sonuçta Pro-BNP, nötrofil, serum kreatinin ve hematokrit değişkenlerinin SHFM skoru için anlamlı prediktörler olduğu bulunmuştur ($p < 0,01$) (tablo 6.16).

Tablo 6.16. SHFM skorunun bağımsız prediktörlerini gösteren analiz sonucu (n=309).

	Tahmin	Std. Hata	Sig (p)	95% Güvenlik Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
[SHFM_Skoru = 1]	-2,723	1,109	,014	-4,896	-,549
[SHFM_Skoru = 0]	-,566	1,095	,605	-2,713	1,581
Pro-BNP	-,001	,000	<0,001*	-,002	-,001
Serum Kreatinin	-1,605	,497	0,001*	-2,579	-,632
Nötrofil sayısı	-,274	,072	<0,001*	-,415	-,132
Hematokrit	,078	,025	0,001*	,030	,127

(SHFM: Seattle Kalp Yetmezliği Modeli. Ordinal lojistik regresyon analizi yapılmıştır. $p < 0,001$ olanlar anlamlı kabul edilmiştir *).

6.6. Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Platelet/Lenfosit Oranı Bulguları

Hastaların hesaplanan Nötrofil/Lenfosit oranlarının (NLR) ve Platelet/Lenfosit oranlarının (PLR) diğer verileri ile korelasyonları analiz edilmiştir. Bu korelasyonlar, cinsiyet, yaş, beden kitle indeksi (BKİ), sigara içme durumu, kalp yetmezliği etiyojisi, kalp pili, Diabetes Mellitus ve hipertansiyon varlığı durumları, sistolik kan basıncı, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), NYHA sınıfı, Pro-BNP, CRP, e-GFR, serum kreatinin, sodyum, ürik asit, total kolesterol, LDL-K, trigliserid, albümin, lökosit, Hemoglobin, hematokrit, furosemid dozu, statin kullanım durumu değişkenleri ile yapılmıştır.

NLR ile anlamlı korelasyonu çıkan değişkenler şunlardır; yaş, Pro-BNP, CRP, e-GFR, serum kreatinin, sodyum, ürik asit, total kolesterol, trigliserid, lökosit, albumin, furosemid dozu. PLR ile anlamlı korelasyonu çıkan değişkenler ise şunlardır; Pro-BNP, CRP, trigliserid, lökosit, hemoglobin, hematokrit (Tablo 6.17).

Tablo 6.17. NLR, PLR ve MHR için korelasyon sonuçları ve katsayıları

	NLR	p	PLR	p	MHR	p
Yaş (yıl)	0,212	<0,001*	-0,010	0,858	0,127	0,022*
BKİ (kg/m ²)	-0,028	0,621	-0,087	0,120	0,207	<0,001*
SKB (mmHg)	-0,049	0,379	-0,017	0,755	0,000	0,994
SVEF (%)	-0,094	0,093	0,019	0,740	-0,151	0,007*
NYHA	0,108	0,052	0,018	0,749	0,037	0,512
Pro-BNP (pg/mL)	0,350	<0,001*	0,137	0,014*	0,184	0,001*
CRP (mg/dL)	0,349	<0,001*	0,140	0,012*	0,312	<0,001*
e-GFR	-0,261	<0,001*	-0,082	0,141	-0,174	0,002*
S. Kr (mg/dL)	-0,286	<0,001*	0,038	0,494	0,290	<0,001*
Na (mEq/L)	-0,169	<0,002*	0,009	0,875	-0,173	0,002*
ÜA (mg/dL)	0,257	<0,001*	0,015	0,783	0,310	<0,001*
TK (mg/dL)	-0,204	<0,001*	-0,099	0,075	-0,161	0,004*

LDL-K (mg/dL)	-0,089	0,114	-0,020	0,728	-0,141	0,012*
TG (mg/dL)	-0,160	0,004*	-0,211	<0,001*	0,248	<0,001*
WBC (10 ³ /µl)	0,280	<0,001*	-0,154	0,006*	0,540	<0,001*
Albumin (g/dL)	-0,176	0,002*	-0,064	0,252	-0,196	<0,001*
Hgb (g/dL)	-0,066	0,236	-0,180	0,001*	0,038	0,492
Hct (%)	-0,047	0,395	-0,135	0,015*	0,073	0,193
Furosemid (mg)	0,260	<0,001*	0,062	0,267	0,263	<0,001*
NLR	-	-	0,592	<0,001*	0,242	<0,001*
PLR	0,592	<0,001*	-	-	-0,073	0,190
MHR	0,242	<0,001*	-0,073	0,190	-	-

(Spearman korelasyonu yapılmıştır.%95 güvenlik aralığında p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir *.)

6.7. İlaç Tedavisi Karmaşıklığı Ölçeği Bulguları

Kullandıkları ilaç bilgisine eksiksiz ulaşılan 172 hastanın hesaplanan İlaç Tedavisi Karmaşıklığı Ölçeği (İTKÖ) skoru için yapılan korelasyon sonucu yaş, BKİ, SVEF, NYHA, Pro-BNP ile anlamlı ilişkisi bulunmuştur (p<0,05). Bunlardan sadece SVEF ile negatif anlamlılık vardır. İTKÖ skorunun MHR ve diğer inflamatuvar belirteçleri ile arasında anlamlı bir ilişki çıkmamıştır (tablo 6.18).

Kalp yetmezliği endikasyonu için çalışmamızdaki hastaların %96'sı beta blokör, %57'si Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, %30'u Anjiotensin reseptör antagonsti, %10'u Anjiotensin reseptör-Neprilisin inhibitörü, %80'i Aldosteron blokörü, %%73'ü kıvrım diüretiği olan furosemid, %25'i tiazid diüretiği olan hidroklorotiazid, %22'si ivabradin, %12'si digoksin, %11'i allopurinol, %5'i Amiodaron ve %36,5'i statin/fibrat kullanmaktadır.

Tablo 6.18. İTKÖ skorunun diğer değişkenler ile korelasyon sonuçları ve katsayıları

	İTKÖ skoru r	p değeri
Yaş (yıl)	0,171	0,025*
BKİ (kg/m ²)	0,163	0,033*
SKB (mmHg)	0,045	0,562
SVEF (%)	-0,206	0,007*
NYHA	0,293	<0,001*
Pro-BNP (pg/mL)	0,245	0,001
CRP (mg/dL)	-0,111	0,147
e-GFR	-0,144	0,059
S. Kr (mg/dL)	0,262	0,001*
Na (mEq/L)	-0,129	0,091
ÜA (mg/dL)	0,081	0,293
TK (mg/dL)	-0,075	0,331
LDL-K (mg/dL)	-0,148	0,054
TG (mg/dL)	0,235	0,002
WBC (10 ³ /µl)	0,032	0,675
Albumin (g/dL)	-0,044	0,575
Hgb (g/dL)	0,090	0,242
NLR	0,105	0,171
PLR	-0,077	0,318
MHR	0,104	0,175

(Spearman korelasyonu yapılmıştır.%95 güvenlik aralığında p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir *)

BKİ grupları (1-4), NYHA sınıfları (1-4), MHR grupları (1-4), SHFM skor grupları (-1-1) ayrıca cinsiyet, iskemik etioloji, Diabetes mellitus varlığı, hipertansiyon varlığı durumları için ayrı ayrı yapılan testlerde gruplar arasında İTKÖ skoru açısından anlamlı fark olup olmadığı incelenmiştir. BKİ grupları ve MHR grupları arasında anlamlı fark görülmezken, NYHA evreleri arasında ve SHFM skor grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur. DM, HT ve iskemik etioloji varlığında

medyan İTKÖ skoru anlamlı fark gösterecek şekilde yüksektir. Erkeklerde medyan İTKÖ skoru kadınlara göre anlamlı fark gösterecek şekilde yüksektir (Tablo 6.19).

Tablo 6.19. Gruplar arasındaki medyan İTKÖ Skoru farkları

	İTKÖ medyan	İTKÖ IQR	Adj p
SHFM -1 (n=110)	14	11 - 18	0,002*
SHFM 1 (n=12)	21,5	16 - 27	
SHFM 0 (n=49)	14	11 - 18	<0,001*
SHFM 1 (n=12)	21,5	16 - 27	
NYHA 1 (n=92)	13	10 - 16	0,005*
NYHA 3 (n=17)	18	14 - 25	
NYHA 1 (n=92)	13	10 - 16	0,014*
NYHA 2 (n=61)	16	12 - 19	
DM yok (n=143)	14	11 - 18	<0,001*
DM var (n=26)	20,5	16 - 28	
HT yok (n=114)	13,5	10 - 18	<0,001*
HT var (n=54)	16,5	13 - 22	
Kadın (n=44)	11,5	10 - 16	0,001*
Erkek (n=128)	15	12 - 20	
İskemik (n= 71)	16	13 - 21	<0,001*
İskemik değil (n=101)	13	10 - 17,5	
Sve/veyaF kullanıyor (n=60)	18	14 - 24	<0,001*
Sve/veyaF kullanmıyor (n=112)	13	10 - 17	
Aspirin kullanıyor	16	12 - 19	0,011*
Aspirin kullanmıyor	13	10 - 18	
Antitrombotik kullanıyor	19	14 - 25	<0,001*
Antitrombotik kullanmıyor	14	11 - 18	

(İTKÖ: İlaç tedavisi Karmaşıklığı ölçeği skoru. Kategorik parametreler için Mann-Whitney U, gruplar için Kruskal-Wallis H analizi yapılmıştır. p<0,005 anlamlı kabul edilmiştir *.)

Tablo 6.20. Tüm hastalarda CRP ve statin kullanma gruplarına göre medyan SHFM skoru ve IQR.

	Statin var	Statin yok
CRP\leq2	-1 (-1 - -1)	-1 (0 - -1)
CRP$>$2	-1 (0 - -1)	0 (0 - -1)

Bu tabloda görüldüğü gibi SHFM skoru (mortalite riski) en yüksek (0, IQR 1) olan hasta grubu CRP $>$ 2 ve statin kullanmayan hastaların olduğu gruptur. SHFM skoru (mortalite riski) en düşük (-1, IQR 0) olan hasta grubu CRP \leq 2 ve statin kullanan hasta grubudur.

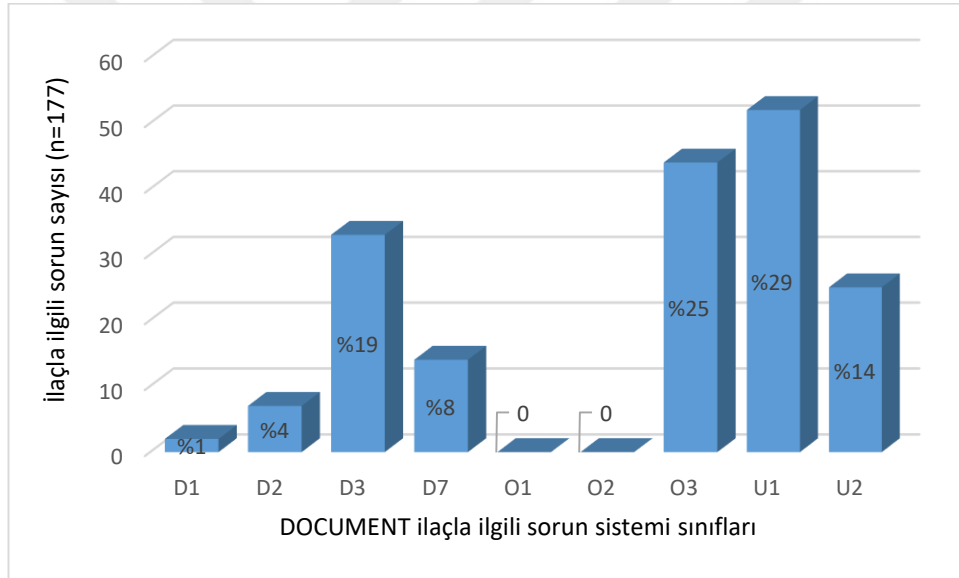
Tablo 6.21. İskemik kalp yetmezliği hastalarında CRP ve statin kullanma gruplarına göre medyan SHFM skoru ve IQR

	Statin/Fibrat var	Statin/Fibrat yok
CRP\leq2	-1 (-1 - -1)	0 (-1 - 0)
CRP$>$2	-1 (-1 - 0)	0 (-1 - 1)

Bu tabloda görüldüğü üzere SHFM skoru (mortalite riski) en yüksek (0, IQR 2) olan hasta grubu CRP $>$ 2 ve statin kullanmayan hastaların olduğu gruptur. SHFM skoru (mortalite riski) en düşük (-1, IQR 0) olan hasta grubu CRP \leq 2 ve statin kullanan hasta grubudur. Ayrıca önceki tablo ile karşılaştırınca her iki CRP grubunda da statin kullanmayan hastaların medyan SHFM skoru yükselmiştir.

6.8. DOCUMENT İlaçla İlgili Sorun Bulguları

İlaç bilgisi eksiksiz olan 172 hastanın reçeteli ilaç tedavisi DOCUMENT ilaçla ilgili sorun sınıflandırmasının (William 2012) 8 başlığından 3'üne ve 35 alt başlığından 9'una göre incelenmiş ve toplamda 177 sorun bulunmuştur. Bunlar toplamda; D1 (duplikasyon) sınıfında 2, D2 (ilaç etkileşimi) sınıfından 7, D3 (yanlış ilaç) sınıfından 33, D7 (belirgin endikasyon yok), sınıfından 14, O1 (doz çok yüksek) sınıfından 0, O2 (doz çok düşük) sınıfından 0, O3 (Yanlış/Belirsiz dozlam talimatı) sınıfından 44, U1 (eksik tedavi) sınıfından 52, U2 (tedavi edilmemiş) sınıfından 25 olacak şekilde dağılım göstermektedir. Hiç ilaç hatası bulunmayan 66 hasta vardır. Hastaların 60'ında 1, 29'unda 2, 11'inde 3 ve 6'sında 4 hata tespit edilmiştir.



Şekil 6.5. İlaçla ilgili sorunların DOCUMENT sistemi sınıflarına göre dağılımı



Şekil 6.6. Hastalardaki DOCUMENT ilaçla ilgili sorun sayısı

DOCUMENT ilaçla ilgili sorun sayısı ile anlamlı ilişki sadece NYHA sınıfları arasında bulunmuştur (Tablo 6.22).

Tablo 6.22. DOCUMENT ve İTKÖ korelasyon sonuçları ve katsayıları

	DOCUMENT İPP (r)	p	İTKÖ (r)	p
DOCUMENT İİS	-	-	0,053	0,491
İTKÖ	0,053	0,491	-	-
İlaç sayısı	0,086	0,261	0,942	<0,001
Yaş (yıl)	0,048	0,533	0,171	0,025*
BKİ (kg/m ²)	-0,072	0,347	0,163	0,033*
SKB (mmHg)	-0,031	0,683	0,045	0,562
SVEF (%)	-0,121	0,112	-0,206	0,007*
NYHA sınıfı	0,204	0,008*	0,293	<0,001*
Pro-BNP (pg/mL)	0,138	0,071	0,245	0,001*
S. Kr (md/dL)	0,091	0,237	0,262	0,001*
CRP (mg/dL)	0,107	0,162	-0,111	0,147
MHR	-0,003	0,971	0,104	0,175

NLR	0,083	0,279	0,105	0,171
PLR	-0,014	0,859	-0,077	0,318
SHFM skoru	0,124	0,105	0,138	0,072

(DOCUMENT İPP: DOCUMENT sistemine göre ilaçla ilgili sorun sayısı, %95 güven aralığında $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir *.)

Kullandıkları ilaç bilgisine eksiksiz ulaşılan 172 hastanın ilaçları arasındaki etkileşimler incelenmiştir. Etkileşimler, X kategorisinden (kombinasyondan kaçın) 1 hastada ve 1 tane, D kategorisinden (tedavi değişikliği düşün) 15 hastada ve toplam 20 tane, C kategorisinden (tedaviyi monitorize et) 157 hastada ve toplam 874 tane, B kategorisinden (değişikliğe gerek yok) 41 hastada ve toplam 58 tane ve A kategorisinden (bilinen etkileşim yok) 2 hastada ve 2 tane bulunmuştur (tablo 6.23).

Tablo 6.23. Etkileşim şiddetine göre tespit edilen toplam etkileşim sayıları

Etkileşimin Şiddeti	Toplam etkileşim sayısı (n= 954)	Etkileşimin görüldüğü hasta sayısı (n=172)
X	1	1 (%0,5)
D	20	15 (%9)
C	874	157 (%91)
B	58	41 (%24)
A	2	2 (%1)

7. TARTIŞMA

İnflamasyonun kalp hastalıkları ve kalp yetmezliği riskinde bir gösterge olması, 21. yüzyıl ile başlayan çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda interlökin (IL) -6, C-reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktörü (TNF) - α gibi sitokin aracılı inflamasyon belirteçleri ve IL-8, monosit kemoatraktan peptid (MCP) -1, makrofaj inflamatuvar protein (MIP) -1 α gibi kemokinler üzerinden araştırmalar yapılmıştır (Cesari 2003, Vasan 2003, Yndestad 2006).

Yakın zamanda inflamatuvar belirteçler olarak platelet/lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil/lenfosit oranının (NLR) akut ve kronik kalp yetmezliği hastalığında, hastalık şiddeti ve mortalite riski tahmini açısından yararlı olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (Benites-Zapata 2015, Boralkar 2020, Çakıcı 2014, Durmuş 2015, Lang 2015, Tasal 2014, Turfan 2014, Yan 2017). Kalp yetmezliği risk skoru hesaplamalarına inflamatuvar belirteçlerin eklenmesi ile ilgili çalışmalar da yapılmaktadır (Cabassi 2013, Ky 2012, Wedel 2009).

Lökosit alt gruplarından olan monositin kalp yetmezliği hastalığının sistemik inflamasyonuna etkisi olduğu gösterilmiştir (Conraads 2005, Yndestad 2006). HDL-Kolesterol'ün de antiinflamatuvar etkiler ortaya koyduğu tespit edilmiştir (Kundi 2015(a), Murphy 2008, Hafiane 2015, Parthasarathy 1990, Kundi 2015(b)). Monosit/HDL-K oranının inflamasyon ile ilişkili hastalıklarda prognostik belirteç olarak kullanılabileceği düşüncesi böbrek yetmezliği (Kanbay 2014) ve çeşitli kalp hastalıklarında yapılan çalışmalarda anlamlı sonuç vermiştir (Kundi 2015(a), Kundi 2015(b), Canpolat 2015, Cetin 2015). Ancak kalp yetmezliği hastalığı ve Monosit/HDL-K oranını araştıran bir çalışma yoktur.

Bütün bu bilgiler ışığında bu çalışmada, Monosit/HDL-K oranının kalp yetmezliği şiddeti için bir belirteç olarak kullanıp kullanamayacağının belirlenmesi amaçlanmıştır. Kalp yetmezliği hastalığı ve bu hastalığın şiddeti ile ilişkili olan parametreler ile MHR kıyaslanarak bu oranının kalp yetmezliğinin şiddetini belirlemedeki etkisi incelenmiştir.

7.1. Monosit/HDL-K Oranı ve Demografik Özellikler

Çalışmamızdaki 323 hastanın %23ü kadın ve %77si erkektir. Çoğu çalışmada olduğu gibi bizimkinde de kalp yetmezliği hastaların çoğunluğu erkektir (Groenewegen 2020). Kadınlar ile erkekler arasında yapılan analiz sonrasında iki grup arasında sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıfları ve pro-B natriüretik peptid (pro-BNP) olmak üzere kalp yetmezliği şiddetini gösteren ve mortalite riskini arttıran parametreler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca yaş, beden kitle indeksi (BKİ) ve Trigliserid ile yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) hariç kolesterol açısından da fark çıkmamıştır. C-reaktif protein (CRP) açısından da anlamlı fark olmamasına rağmen monosit /HDL-K oranı (MHR) ($p<0,001$) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ($p:0,005$) değerleri erkeklerde daha yüksek olacak şekilde anlamlı fark göstermiştir. Önceki çalışmalar erkek kalp yetmezliği hastalarında ölüm ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (Levy 2006, Pocock 2006, Pocock 2013).

Çalışmamızdaki hastaların yaşı 23 ile 85 arasında değişmekle beraber medyan yaş 52'dir (45-57). 65 yaş üstü olan hasta sayısı 10 olup bunlardan 1 tanesi 85 yaşındadır. Kalp yetmezliği hastalığı 65-69 yaş arasında 1000 kişiden yaklaşık 20'sinde ve 85 yaş üstünde 1000 kişide 80'den fazlasında olacak şekilde insidansı yükselmektedir (Levy 2006). Bu bilgiye kıyasla çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşının genç olduğunu söyleyebiliriz. Yaş ile diğer parametrelerin ilişkisine baktığımızda pro-BNP ($p<0,001$) ve NYHA ($p:0,032$) ile pozitif; SVEF ile ise negatif korelasyon ($p:0,002$) göstermektedir. Bulgularımıza göre kalp yetmezliği şiddeti ile yaşın anlamlı ilişkisi olduğunu söyleyebiliriz. Rogers ve arkadaşları (Rogers 2009), BNP değerinin kalp yetmezliğinden bağımsız olarak yaştan etkilendiğini göstermiş ve kalp yetmezliği için buna uygun BNP kesim noktası değeri önermiştir (Tablo 2.6). Ancak bu farkı 75 yaş üzeri hastalar için göstermiştir ve bizim çalışmamızda 75 yaş üstü sadece 3 hasta vardır.

Ayrıca yaş ile beraber CRP ($p: 0,002$), MHR ($p:0,022$), NLR ($p< 0,001$) değerleri ve ek olarak serum kreatinin ($p<0,001$) de anlamlı ilişki gösterecek şekilde artmaktadır. Yaşlanma sürecinin düşük seviye sistemik ve kronik inflamasyon ile karakterize olduğu yapılan çalışmalar ile genel kabul görmüştür (Starr 2019, Franceschi 2014).

Sonuçlarımızı destekleyen ve hastanın yaşının kalp yetmezliği şiddeti ve mortalitesi ile ilişkisi olduğunu gösteren pek çok risk skorlaması çalışması da vardır (Levy 2006, Pocock 2006, Wedel 2009, Pocock 2013).

Çalışmamızdaki hastaların 55'i (%17) normal kiloludur ($BKİ < 25 \text{ kg/m}^2$), 113'ü (%35) kiloludur ($25 \text{ kg/m}^2 < BKİ < 30 \text{ kg/m}^2$), 104'ü (%33) obezdir ($30 \text{ kg/m}^2 < BKİ < 35 \text{ kg/m}^2$) ve 47'si (%15) aşırı obezdir ($BKİ \geq 35 \text{ kg/m}^2$). Kalp yetmezliği şiddetinin açısından değerlendirildiğinde, BKİ ile NYHA sınıflarının ve SVEF değerlerinin anlamlı ilişkisi yoktur ($p > 0,05$) ancak pro-BNP değerlerinin negatif korelasyonu vardır ($p < 0,001$). BKİ grupları arasında SVEF değeri göstermezken pro-BNP değeri anlamlı farklılık göstermekte ve BKİ grubu yükseldikçe pro-BNP medyan değeri azalmaktadır. Obezitenin kalp yetmezliği dahil kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı bilinmekle birlikte, ilgili çalışmalar kalp yetmezliği hastalarında ise daha yüksek beden kitle indeksinin, ağırlığın ve obezitenin mortalite riskini azalttığını göstermektedir (Levy 2006, Cicoira 2007, Padwal 2014, Oga 2016, Pocock 2006). Padwal ve arkadaşları BKİ'nin mortalite ile ilişkisinin SVEF'den bağımsız olduğunu da göstermiştir (Padwal 2014). Daha yüksek BKİ olan gruptaki hastaların beklenen aksine, daha düşük BNP değerleri olduğu görülmüştür (Wang 2004, Das 2005, Krauser 2005). BNP değerinin kalp yetmezliğinden bağımsız olarak BKİ'den etkilendiği gösterilmiştir ve $BKİ \geq 35 \text{ kg/m}^2$ olanlarda kalp yetmezliği teşhisi için buna uygun bir BNP kesim noktası değeri önermiştir (Tablo 2.6) (Rogers 2009). Bu durumun adipoz dokuda çokça bulunan natriüretik peptid klerens reseptörleri sebebiyle gerçekleştiği düşünülmektedir (Wang 2004).

İnflamatuvar belirteçler açısından BKİ'nin CRP, MHR, nötrofil, lenfosit, platelet ile pozitif anlamlı ilişkisi varken NLR ve PLR ile yoktur. BKİ grupları arasında da MHR, nötrofil, lenfosit, platelet medyan değerleri fark gösterirken CRP, NLR ve PLR göstermemektedir. Kalp yetmezliğinde daha yüksek beden kitle indeksi daha düşük mortalite ile ilişkisi olsa da obezite ile inflamasyon arasındaki ilişki sebebiyle beden kitle indeksi daha yüksek olan hastalarda MHR değerinin de etkilendiğini ve daha yüksek seyrettiğini görüyoruz. Obeziteye sahip bireyler daha büyük yağ depolarına sahiptir ve bu nedenle inflamatuvar sitokinlerin üretimi ve salınımı daha fazladır. Bu durum obeziteye inflamatuvar bir hastalık kategorisi verir.

Vücuttaki yağ seviyesinin bir dizi metabolik inflamatuvar belirteç düzeyiyle ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bunlardan biri çalışmamızda da seviyesine bakılmış olan C-reaktif proteindir. (Brooks 2010, Choi 2013, Ellulu 2017, Starr 2019).

Yaptığımız analizlerde sigara içmekte olan hastalar ile hiç sigara içmemiş veya bırakmış olan hastaları kıyasladığımızda hiçbir parametre için anlamlı farklılık görülmemiştir. Sigaranın kalp yetmezliği gelişmesinde (Wilhelmsen 2001, Butler2008) ve kalp yetmezliğine bağlı mortalitede bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Pocock 2013). Sol ventriküler yetmezliği olan ve sigara içen, bırakan ve hiç kullanmamış hastalar arasında yapılan çalışmalarda mortalite ve hastaneye yatış oranı sigara içmeyenlerde daha düşük bulunmuştur (Suskin2001, Shah2010).

Çalışmamızda 163 iskemik ve 160 iskemik olmayan kalp yetmezliği etiolojisinde hasta vardır. İki grup arasında farklı parametrelerin medyan değerlerine baktığımızda total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve albümin değeri iskemik olmayan kalp yetmezliği hastalarında daha yüksekken; yaş, pro-BNP, lökosit, monosit, nötrofil, MHR ve NLR iskemik kalp yetmezliği olan hastalarda yüksektir. SVEF ve CRP farklılık göstermese de; kalp yetmezliği şiddeti açısından pro-BNP ve inflamasyon açısından MHR ve NLR değerleri iskemik etiolojinin riskini göstermektedir. İskemik etiolojinin mortalite riskini arttırdığını gösteren kalp yetmezliği risk skorları da mevcuttur (Levy 2006 ve Goda 2011). Ayrıca erkek hastaların %59,3'ünde ve kadın hastaların %21,3'ünde iskemik kalp yetmezliği olması cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermiştir ($p<0,001$). İskemik kalp yetmezliği ve erkek cinsiyeti arasında anlamlı ilişki görmemiz, erkeklerde kalp yetmezliğine bağlı mortalitenin yüksek olmasının sebeplerinden biri olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızdaki hastaların medyan sistolik kan basıncı değeri 120 mmHg'dır (110-132 mmHg). Hastaların SKB değerleri kalp yetmezliği şiddetini gösteren parametrelerden SVEF ile pozitif ($p: 0,001$) ve pro-BNP ile negatif ($p<0,001$) anlamlı ilişki göstermektedir; ancak NYHA ile korelasyonu yoktur. Hastalar, sistolik kan basıncı 120 mmHg ve altında olanlar (%52) ve sistolik kan basıncı 120 mmHg üstünde olanlar (%48) şeklinde 2 gruba ayrıldı. Bu 2 grup arasında medyan değerleri anlamlı fark gösteren parametreler şunlardır; BKİ, SVEF, pro-BNP ($p<0,005$).

BKİ ve SVEF medyan değerleri SKB 120mmHg üzerinde olan hastalarda daha yüksekken pro-BNP medyan değeri SKB 120 mmHg ve altında olan hastalarda daha yüksektir. Bu sonuçlara göre kan basıncı 120 mmHg altında olan hastaların kalp yetmezliği şiddetinin daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Yapılan çalışmaların önemli bir kısmı bizim sonuçlarımızı desteklemekte ve akut ve kronik kalp yetmezliği hastalarında daha düşük SKB değerinin daha yüksek hastaneye yatış ihtimali ve mortalite riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Levy 2006, Gheorghide 2006, Desai 2010, Banach 2011). Çalışmamızdaki analizlerin sonucunda SKB değerinin MHR ve diğer inflamatuvar belirteçlerle ilişkisinin çıkmaması kan basıncının kalp yetmezliğinin inflamasyondan ayrı nörohormonal ve hemodinamik patofizyolojisi ile ilişkili olduğu yorumunu destekler (Levy 2006).

7.2. Monosit/HDL-K Oranı ve B-Natriüretik Peptid

Çalışmamızda 323 hastanın medyan proBNP değeri 179 pg/L (73,5-511,8 pg/L) ve medyan MHR değeri 14,7 (11-20,5) tespit edilmiştir. MHR ile proBNP arasında zayıf pozitif korelasyon görülmüştür ($r: 0,184$, $p<0,001$). MHR dördütlü grupları arasında proBNP medyan değeri açısından anlamlı fark sadece MHR1 (<11) ve MHR4 (>20,5) grupları arasında görülmüştür. proBNP ile MHR arasında çok zayıf olarak bulunan bu ilişkiyi daha iyi yorumlamak için her iki parametre de hastaların düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin (HFrEF) teşhisinde ve şiddetinin belirlenmesinde önemli bir yeri olan sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) seviyeleri ve semptom varlığı ve şiddeti ile kalp yetmezliğinin fonksiyonel kapasite açısından değerlendirilmesini sağlayan New York kalp cemiyeti (NYHA) sınıflandırma sistemine göre belirlenmiş sınıfları ile kıyaslanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda medyan SVEF değeri %25'tir (% 10-40). SVEF değerinin proBNP ile anlamlı negatif korelasyonu tespit edilmiştir ($r:0,454$, $p>0,001$). NYHA sınıflandırmasına göre çalışmamızdaki 323 ayaktan kronik kalp yetmezliği hastasının sınıfları şu şekildedir: NYHA I 168 (%52), II 109 (%34), III 40 (%12), IV 6 (%2). NYHA sınıfları ve pro-BNP seviyeleri arasında korelasyon tespit edilmiştir ($r:0,268$, $p<0,001$). Ayrıca NYHA sınıfları arasında medyan proBNP seviyeleri açısından da anlamlı fark bulunmuştur.

Benzer çalışmalardan birini yapmış olan Masson ve ark (Masson 2002), yaş ortalaması 57 ve ortalama SVEF değeri 31 olan 92 ayaktan hastada BNP ve NT-proBNP ile SVEF değeri ve NYHA sınıfları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Song ve ark (Song 2005), yaş ortalaması 55 olan 348 ayaktan kalp yetmezliği hastasında NT-proBNP, SVEF değeri ve NYHA sınıfları ile anlamlı ilişki göstermiştir. Aynı şekilde, Kuster ve ark (Kuster 2003), yaş ortalamaları 57 ve ortalama SVEF değeri 27 olan 33 ayaktan kronik kalp yetmezliği hastasında yaptıkları bir çalışmada, BNP seviyesinin SVEF değeri ve NYHA sınıfları ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bütün bu çalışmalar bizimkine benzer şekilde kronik kalp yetmezliği hastalarında ve benzer yaş ve SVEF ortalamalarındaki hastalarda yapılmış olup bizim sonuçlarımız ile uyumludur ve BNP düzeyinin kalp yetmezliği şiddeti ile ilişkisini göstermektedir.

Çalışmamızda SVEF değerinin MHR ($r:0,100$, $p:0,007$) ile ilişkisine bakınca proBNP ile olduğu kadar kuvvetli olmamak üzere anlamlı korelasyon görülmüştür. proBNP için olduğu gibi SVEF açısından da MHR dördü grupları arasında sadece MHR1 (<11) ve MHR4 ($>20,5$) arasında anlamlı fark vardır. NYHA sınıfları ile MHR düzeylerini kıyasladığımızda ise anlamlı korelasyon bulunmamıştır. NYHA sınıfları arasında MHR medyan değerleri açısından bir kıyaslama yapıldığında (NYHA I: 14,6 NYHA II: 13,8 NYHA III: 19,35 NYHA IV: 15) sadece sınıf III için belirgin ve anlamlı bir yükselme görülmüştür. Ayrıca hastaları asemptomatik (NYHA sınıf I) ya da semptomatik (II-IV) olmasına göre ikiye ayırıp yapılan kıyaslamada 2 grup arasında medyan proBNP ve SVEF değerleri anlamlı fark gösterirken, MHR medyan değerleri anlamlı fark göstermemiştir.

Yukarda anlatılan çalışmalarda gösterildiği ve Kuster ve arkadaşlarının (Kuster 2003) yorumladığı gibi, BNP seviyesinin yükselmiş diyastol sonu basıncı ve sol ventrikül duvar gerginliği ile ilişkili olması ve diyastol sonu basıncının da nefes darlığı ile bağlantılı olması dolayısıyla BNP seviyesi SVEF değeri ve kalp yetmezliği fonksiyonel grupları ile ilişkilidir. Buradan vardığımız sonuç, kalp yetmezliğinde SVEF, NYHA ve BNP ile hastalığın hemodinamik, semptomatik ve nörohumoral etkileri birbiri ile ilişkili olarak değerlendirilebilirken, hastalığın inflamatuvar ilerleyişi bunlardan bağımsız olarak değerlendirilmelidir.

Hastalığın şiddetini değerlendirmek için inflamatuvar bir belirteç olarak düşünülen MHR; BNP, SVEF ya da NYHA yerine bir alternatif değil ancak onlara ek bir yardımcı belirteç olarak kullanılabilir.

7.3. Monosit/HDL-K Oranı ve C-Reaktif Protein

Öncelikle çalışmamızda CRP ile MHR arasındaki korelasyon anlamlıdır ($r: 0,312$ $p<0,001$). Ayrıca MHR grupları arasında CRP medyan değerleri açısından da anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Hastaların medyan CRP değeri 2 mg/L'dir (1-94 mg/L) ve medyan MHR değeri 14,7dir (4-230). CRP düzeyi medyan değerinin üzerinde olan hastalarda medyan MHR değeri daha yüksek ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Çalışmamızda korelasyonlar incelendiğinde CRP değeri ile pro-B natriüretik peptid (pro-BNP) arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p: 0,004$). MHR değerinin de pro-BNP ile arasındaki ilişki anlamlı çıkmıştır ($p: 0,001$). Bizim sonuçlarımızı destekler şekilde kalp yetmezliği şiddetinin CRP ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda; CRP veya high sensitive CRP (hs-CRP) değerleri, BNP veya N-Terminalpro-B Natriüretik peptid (NT-proBNP) değerleri ile ilişkisi bulunmuştur ve CRP değeri yükseldikçe BNP değerinin yükseldiği gösterilmiştir (Anand 2005, Windram 2007, Radenovic 2018, Shah 2006).

Sol ventrilüler ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ile CRP arasında anlamlı ilişki görülmezken, MHR ile SVEF arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p:0,007$). Aslında SVEF değerinin, monosit ile değil HDL-K ile olan ilişkisinden dolayı MHR oranı ile anlamlı ilişki gösterdiğini de not etmek gerekir. Bunun dışında NYHA sınıfları ile CRP arasında anlamlı korelasyon varken ($p: 0,032$) MHR ile yoktur. Ancak NYHA sınıfları arasında ortalama CRP seviyeleri farklılık göstermezken, medyan MHR seviyeleri NYHA II ve III arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,02$). Bu fark NYHA II ve III sınıfları arasında gözlenmiştir. Lökosit, nötrofil, serum kreatinin ve eGFR ile hem CRP hem MHR'nin anlamlı ilişkisi varken HGB ile her ikisinin de anlamlı ilişkisi yoktur.

İskemik olan ve iskemik olmayan kalp yetmezliği arasında CRP medyan değeri açısından anlamlı fark bulunmamışken, MHR medyan değeri açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Bazı çalışmalar kalp yetmezliği ile inflamasyon ilişkisini sadece iskemik kalp yetmezliği hastalarında değerlendirmiştir (McMurray 2009, Chirinos 2005). İskemik kalp yetmezliğinde hs-CRP ile mortalite ilişkisi olup non-iskemik kalp yetmezliğinde olmadığını gösteren çalışma da vardır (Lamblin2005).

Ancak çoğu araştırma kalp yetmezliğinde iskemik olsun veya olmasın inflamasyonun ve hs-CRP değerinin etiyojiden bağımsız olarak yükseldiğini gösterir (Yin 2004, Anand 2005, Araujo,2009).

Anand ve arkadaşları (Anand 2005), %20'si kadın, yaş ortalaması 63, SVEF ortalaması %26,9 ve NYHA sınıfı II-IV arası olan 4202 kronik kalp yetmezliği hastasının medyan CRP değerini 3,2 mg/L olarak hesaplamıştır. CRP değeri medyan değerinin üzerinde olan hastalarda daha fazla NYHA III-IV prevelansı, daha düşük SVEF değeri, daha yüksek nabız, daha yüksek atrial fibrilasyon prevelansı, daha kötü hayat kalitesi, daha yüksek nötrofil sayısı, daha düşük hemoglobin seviyesi ve daha yüksek BNP seviyesi tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda medyan değeri üzerinde CRP değeri olan hastaların BNP seviyeleri (p: 0,001) ve nötrofil sayıları (p<0,001) daha yüksek çıkmıştır. NYHA sınıfı, SVEF, nabız, hemoglobin seviyesi açısından ise anlamlı fark görülmemiştir. Ayrıca CRP medyan değerinin üzerindeki hastaların MHR oranı da anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (p<0,001).

Shah ve arkadaşları (Shah 2006), %36'sının kalp yetmezliği hastası ve ortalama SVEF'nin %57 olduğu 98 kişilik hasta grubunda çalışmıştır. hs-CRP konsantrasyonu 3 mg/L üzerinde olan hastalar, değerin altında olan hastalara göre SVEF farkı açısından anlamlı fark göstermiştir; BNP değeri ise zayıf anlamlılık göstermiştir. Bizim çalışmamızda hasta gruplandırması CRP 3 mg/L sınırına göre yapıldığında 2 mg/L sınırına göre olması ile farklı sonuç çıkmamıştır. Gruplar arasında medyan pro-BNP değeri anlamlı farklılık gösterirken (p: 0,006), SVEF açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Medyan MHR değeri ise 2 grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir (p<0,001). Bu hasta grubunun ortalama SVEF düzeyinin bizim çalışmamızdakine göre (%25) çok yüksek olduğuna dikkat etmek gerekir.

Windram ve ark ile Alonso-Martine ve ark da kalp yetmezliği hastalarında yaptıkları çalışmalarda CRP seviyesinin NYHA sınıfları ve BNP değeri ile pozitif anlamlı korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (Alonso-Martinez 2002, Windram 2007).

SVEF ile CRP ilişkisine bakan çalışmalarda genel olarak ortalama SVEF değerinin bizim çalışmamızdakine göre (%25) yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan kıyaslamalarda dikkat çeken bir sonuç sistolik kalp yetmezliği olan hastaların SVEF oranının CRP seviyesi ile anlamlı ilişki göstermemiş veya farklı kuvvetlerde anlamlı ilişki göstermiş olmasıdır (Alonso-Martinez 2002, Yin 2004, Anand 2005, Shah 2006, Windram 2007). Yin et al düşük korelasyon tespit etmişken Windram et al ilişki olmadığını tespit etmiştir. Diğer 3 çalışmada da farklı derecede anlamlılık seviyeleri tespit edilerek yükselen CRP değerine SVEF değerinin düştüğü gösterilmiştir. Anand ve arkadaşlarının 4202 hastada ortalama %26 SVEF ile yaptığı çalışmada ise medyan CRP açısından kuvvetli anlamlı fark bulunmuştur. Medyan SVEF değerine %25 olan ve NYHA sınıfı yükseldikçe hasta sayısı azalan alışmamızda (NYHA I: 169, II: 109, III: 40, IV: 6), CRP ile anlamlı ilişki grlmeyenken (p: 0,152), MHR ile anlamlı ilişki bulunmuştur (p: 0,007). MHR dörtlü grupları arasındaki SVEF medyan değerine farkına baktığımızda ise sadece MHR1 (<11) ve MHR4 (>20,5) arasında anlamlı fark görülmüştür. Ayrıca alışmamızda NYHA sınıfları ile CRP arasında her ne kadar korelasyon çıksa da sınıflar arasında CRP medyan değerine açısından anlamlı fark yoktur. NYHA ile MHR arasında korelasyon grlmeyenle birlikte sadece NYHA sınıf II-III arasında medyan MHR değerine fark görülmüştür. Ayrıca alışmamızda diğer inflamatuvar göstergeler olan lökosit, nötrofil, platelet, lenfosit sayısı ile NYHA arasında anlamlı ilişki olmadığı tespit edilmiştir. NYHA sınıfı daha yüksek olan hastalarda çalışmalar yapılmalıdır.

Monosit sayısı ile HDL-K oranının bir prediktör olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştıran ve CRP ile de kıyaslayan başka çalışmalar da vardır. Kriyonbalon bazlı kateter ablasyon sonrası hastalarda atriyal fibrilasyon (AFib) oluşma ihtimalini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada AFib oluşan hastalar ile oluşmayan hastalar arasında MHR açısından anlamlı fark varken hsCRP açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca MHR dörtlü grupları arasında da hsCRP açısından anlamlı fark grlmeyenmiştir (Canpolat 2015).

ST yükselmeli kalp krizi geçirdikten sonra brincil stent uygulaması gören hastalarda stent trombozu gelişme ihtimalini değerlendirmek için yapılan çalışmada CRP ile MHR arasında korelasyon görülmesinin yanı sıra, stent trombozu görülen hastalar ile görülmeyenler arasında da MHR ve CRP açısından anlamlı fark bulunmuştur (Çetin 2015). Son olarak koroner arter ektazisi ile ilgili yapılan çalışmada da MHR ile hsCRP arasında anlamlı korelasyon görüldüğü gibi koroner arter durumu ile MHR ve hsCRP arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ve hem hsCRP hem MHR değerinin izole koroner arter ektazisi prediktörü olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (Kundi 2015(a)).

Akut kalp yetmezliğinde çok yüksek seviyelere ulaşabilen CRP, kronik hastalarda sağlıklı kişiler ile aynı düzeyde görülebiliyor. Çalışmamızda hsCRP kullanılmamış olması ve hastalarımızın medyan CRP düzeyinin 2 mg/L yani düşük bir düzeyde olması, kullanılan ilaçların CRP seviyesini düşürürken fonksiyonel kapasiteye aynı oranda etki etmeme ihtimalini düşündürmektedir. Bu ilaçların MHR üzerindeki etkisi de değerlendirilmelidir. Bizim çalışmamızda bütün hastalar ACEI/ARB/ARNI ve B-blokör kullandığı için (ilaçla ilgili sorunlar hariç) bu kıyaslama yapılmamıştır. MHR düzeyinin akut kalp yetmezliğindeki seviyelerinin de araştırılması, literatüre katkı sağlayacaktır.

BNP belirtecinin sensitivitesine ve spesifitesine ulaşamadığı anlaşılan CRP ve MHR belirteçleri, tek başına olmasa da BNP, SVEF, NYHA ve diğer kalp yetmezliği şiddeti ve prognozunu belirlememizi sağlayan etkenlerle kombine kullanılarak kalp yetmezliğinin inflamatuvar yolağını da hesaba katarak daha yararlı sonuçlara ulaşılmasını sağlayacaktır. Ancak CRP ile MHR arasında bir üstünlük bulunabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir

7.4. Monosit/HDL-K Oranı ve Seattle Kalp Yetmezliği Modeli Skoru

Çalışmamızda 323 hastanın tamamının SHFM skoru hesaplanabilmiştir. SHFM skoru -1 olarak hesaplanan hasta sayısı 186, skoru 0 olan 97, skoru 1 olan 34, skoru 2 olan 4, skoru 3 olan 2 hasta vardır. SHFM skorunun, hesaplarken kullanılanlar dışında kalan parametrelerden düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) (p:0,002), serum kreatinin, eGFR, Pro-BNP, CRP, albumin, hematokrit, monosit/HDL-K oranı (MHR), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı

(PLR) ile anlamlı ($p < 0,001$) ilişki görülmüştür. Beden kitle indeksi (BKİ), trigliserid, lökosit ve sigara içme durumu ile anlamsız ilişkisi olduğu görülmüştür. Ayrıca anlamlı korelasyon gösteren parametrelerin skorlar arasında medyan değeri açısından da anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Bu değişkenlerin skor üzerindeki etkilerini ve potansiyel risk belirteci olma durumlarını incelemek için yaptığımız analize göre pro-BNP, serum kreatinin, nötrofil sayısı ve hematokrit anlamlı sonuç vermiştir ($p < 0,01$). CRP ($p < 0,1$), albumin, platelet, MHR ve sigara içme durumu ise anlamlı sonuç vermemiştir. Bu analizle, anlamlı sonuç veren parametrelerin birbirinden bağımsız olarak hastanın SHFM skorunu ve dolayısıyla 1 yıllık sağ kalım ihtimalini tahmin edebilme gücü olduğu gösterilmiştir.

Kalp yetmezliği hastalarında prospektif olarak yapılan bir kohort çalışmada BNP değerinin SHFM 1-yıllık sağ kalım hesabına önemli tahmin yeteneği kattığı gösterilmiştir (May 2007). Bizim çalışmamızda seçilen parametrelerin lojistik regresyon analizi ile SHFM skorunu belirlemeye katkısı incelenmiştir. Bu çalışmada olduğu gibi hastalar takip edilmediği gibi parametreler SHFM skoruna eklenerek sonuçları kıyaslanamamıştır. Ancak çalışmamızı destekleyen nokta BNP değerinin sağ kalım hesaplamalarına katkısıdır.

Adlbrecht ve ark kalp yetmezliği hastalarında yaptıkları çalışmada tüm nedenlere bağlı ölümü tahmin etmekte NT-proBNP değerinin, SHFM skoruna göre daha potent bir prediktör parametre olduğu gösterilmiştir (Adlbrecht 2013). Bizim çalışmamızda seçilen parametrelerin lojistik regresyon analizi ile SHFM skorunu belirlemeye katkısı incelenmiştir, bu çalışmadaki gibi hastalar takip edilmemiş ve BNP değerini SHFM sonucu ile kıyaslama imkanı olmamıştır. Ancak BNP değerinin sağ kalım hesaplamalarındaki anlamlı katkısı desteklenmiştir.

Wedel ve ark. çalışmalarında oluşturulan kalp yetmezliği ile ilgili risk skoru modelinin sonucuna göre tüm nedenlere bağlı ölüm ve ölümcül olmayan olumsuz sonuçlar açısından NT-proBNP kuvvetli bir prediktif parametre olarak tespit edilirken hsCRP anlamlı sonuç vermemiştir (Wedel 2009). Bu çalışma da bizim çalışmamızda SHFM skoru tahmininde proBNP değerinin anlamlı, CRP değerinin ise anlamlı olmayan sonuç vermesiyle uyum göstermiştir.

Başka bir çalışmada farklı belirteçlerin BNP-eklenmiş Seattle kalp yetmezliği modeline eklenmesi ile yapılan analizde prealbumin, modeli en çok güçlendiren prediktör olarak tespit edilirken hsCRP ise modele katkı sağlamamıştır (Cabassi 2013). Bu çalışma da bizim çalışmamızda SHFM skoru tahmininde proBNP değerinin anlamlı, CRP değerinin ise anlamlı olmayan sonuç vermesiyle uyum göstermiştir. Bizim çalışmamızda Albumin değeri anlamlı sonuç vermezken, bu çalışmada prealbumin en güçlü prediktör olarak tespit edilmiştir. Hem albümin hem prealbumin negatif faz reaktandır ve inflamasyon durumunda seviyesi düşer. Çalışmamızda albümin düzeyleri, proBNP, SVEF, NYHA, CRP ve MHR değerleri ile korelasyon göstermiş olmasına rağmen hastalarımız için SHFM skoru prediktörü olacak kadar güçlü bir belirteç olmadığını söyleyebiliriz.

Ky ve ark (Ky 2012) tarafından yapılan ve hastalara ait farklı verilerin ortalama değerleri bizimkine çok benzerlik gösteren çalışmada çoklu belirteç skorlaması oluşturulmuştur. BNP, hs-CRP, serum kreatinin ve ürik asit dahil olmak üzere toplam 7 belirteç ile oluşturularak kullanılan skorlamanın sonuçları SHFM ile kıyaslandığında ve SHFM'ye eklendiğinde daha güçlü doğruluk ve anlamlılık göstermiştir. Diğer çalışmalardan ve bizim çalışmamızdan farklı olarak CRP değerinin ölüm, kalp nakli ve kalp cihazı takılma risklerini belirlemede skorlamaya katkısı olduğu gösterilmiştir. BNP ve serum kreatinin açısından ise destekleyici sonuç görülmektedir.

Bu çalışmalarda MHR seviyeleri değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda SHFM skorunun bir prediktörü olmadığı tespit edilen MHR için diğer çalışmalarda da incelenen ve yine bir inflamatuvar belirteç olan CRP üzerinden yorumlama yapabiliriz. Çalışma sonuçlarının bazıları CRP değerinin sağ kalım tahminine katkısı olmadığını gösterirken bir tane çalışmada anlamlı katkı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda uygulanan lojistik regresyon analizi sonucunda CRP için anlamlılık derecesi 0,1 altında olacak şekilde zayıf bir prediktör etkisi olabileceği gösterilmiştir.

7.5. Monosit/HDL-K Oranı, Nötrofil/Lenfosit oranı ve Platelet/Lenfosit Oranı

Lökosit sayısı ve alt tiplerinin kardiyovasküler hastalıklarda immun belirteçler olduğunun gösterilmesi ve inflamasyonla ilişkili hastalıklarda ve kalp yetmezliğinde nötrofil ve fizyolojik strese bağlı lökopeni görülmesi ile Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR) bir belirteç olarak değerlendirilmiştir. Platelet sayısı da lökositler gibi patogenezinde oksidatif stres olan kalp yetmezliği hastalığında yükselir. Burdan hareketle, NLR ve platelet/lenfosit oranı (PLR) değerlerinin kalp yetmezliği şiddetini belirlemede ve mortalite tahmininde yararlı olduğu yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Benites Zapata 2015, Durmuş 2015, Lang 2015).

Çalışmamızda tüm hastaların (n=323) medyan monosit/HDL-K oranı (MHR) değeri 14,7 (11-20,5), medyan NLR değeri 2,13 (1,63-3,0) ve medyan PLR değerleri 109,1'die (88,4-140,7). MHR değerinin, NLR ile anlamlı PLR ile ise anlamlı olmayan ilişkisi görülmüştür. MHR dördümlü grupları arasında NLR medyan değerinin sadece MHR1 (<11) ve MHR4 (>20,5) arasında farklılık gösterdiği, PLR medyan değerinin ise gruplar arasında farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Her üç oranın kalp yetmezliği şiddetini gösteren parametreler ile ilişkisine bakıldığında şu sonuçlar elde edilmiştir: sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ile sadece MHR değerinin anlamlı ilişkisi vardır, NewYork kalp cemiyeti (NYHA) sınıfları ile her 3 değerinde anlamlı ilişkisi yoktur, pro-B-tip Natriüretik Peptid (proBNP) ile en kuvvetlisi NLR ile olmak üzere her 3 parametrenin de anlamlı ilişkisi vardır. MHR değeri ile SVEF arasındaki korelasyon incelendiğinde SVEF değerinin monosit ile değil, HDL-K ile korelasyonu olduğu görülmüştür. Bu durumda SVEF değerinin lökosit tipleri ve platelet ile ilişkisi olmadığını söyleyebiliriz. Bunun dışında MHR ve NLR değerlerinden farklı olarak PLR değerinin SHFM skoru hesaplanmasında kullanılan laboratuvar değerlerinden hiç biri ile anlamlı ilişkisi tespit edilmemiştir.

SHFM skorları ile her 3 değerinde anlamlı korelasyonu tespit edilmiştir ve her 3 parametrenin de medyan değerleri SHFM skorları arasında farklılık göstermektedir. SHFM skoru hesaplanırken lenfosit yüzdesi kullanıldığı için SHFM skorunu belirleme tahmini için yaptığımız ordinal lojistik regresyonu analizine eklenmeleri NLR ve PLR yerine nötrofil ve platelet şeklinde olmuştur. Analiz sonucunda MHR ve platelet değerlerinin anlamlı prediktör etkisi bulunmamışken

nötrofil için bulunmuştur. Analize inflamatuvar bir belirteç olarak katılan CRP değeri ise 0,1 anlamlılık derecesinin altında olmak üzere zayıf prediktör etki göstermiştir.

Benites-Zapata ve arkadaşları (Benites-Zapata 2015), bizim çalışmamıza benzer olarak NLR oranının BNP ile korelasyon gösterdiğini; ancak SVEF ile göstermediğini belirtmiştir. Ayrıca NLR oranının kalp nakli ve ölüm tahmini için bir prediktör olarak tek başına nötrofil ve tek başına lenfosit değerinden daha iyi bir parametre olduğunu göstermiştir.

Durmuş ve arkadaşları (Durmuş 2015), NLR ve PLR değerlerinin kalp yetmezliği hastalarında yüksek olacak şekilde kontrol grubuyla anlamlı fark olduğunu göstermiştir. Ayrıca NLR değerinin SVEF ile korelasyonu olduğunu, PLR değerinin ise olmadığını ortaya koymuştur. Bu çalışmaya göre daha fazla hastada, daha düşük ortalama SVEF değeri ve daha düşük ortalama NLR değeri ile yaptığımız çalışmamızda ise SVEF ile NLR arasında anlamlı ilişki çıkmamıştır. Bu durum kalp yetmezliğinin hemodinamik ve nörohormonal ve inflamatuvar patofizyolojisinin farklı derecelerde ilerleyiş sergileyebileceğini tekrar göstermiştir. Yaş, cinsiyet, SVEF, NLR ve PLR değişkenleri ile yapılan analizde sadece NLR değerinin kalp yetmezliği hastalarında mortalite prediktörü olduğunu tespit etmişlerdir.

Başka bir çalışmada, NLR değeri 3'ün üzerinde ve platelet sayısı 275 üzerinde olan hastaların, bunlardan sadece biri olan hastalara göre mortalite oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Lang 2015). Bizim çalışmamızda ise platelet sayısı SHFM skorunun bir prediktörü olarak bulunmamıştır. Çalışmanın bizimkinden farklı olarak NYHA III ve IV sınıftaki hastalarda yapılmış olması bu farklılığın bir etkeni olarak düşünülebilir.

7.6. Monosit/HDL-K Oranı ve İlaç Tedavisi Karmaşıklığı Ölçeği

Kalp yetmezliği olan hastalar için başlangıç tedavisine, hastalığın şiddeti ile uyumlu olacak şekilde doz artışları ve/veya ilaç eklenerek kombine tedaviye geçiş yapılır (Parker 2020). Sonuçta tedavide ilaç sayısının ve ilaç tedavisi karmaşıklığının artacağı aşıkardır.

Çalışmamızda kullandıkları ilaç bilgisine eksiksiz ulaşılan 172 hastanın İTKÖ skorları hesaplanabilmiştir. Medyan İTKÖ skoru 14 (11-18) ve medyan ilaç sayısı 6'dır (4 – 7). Ayrıca bu hastaların %73'ünde polifarmasi (5 veya daha fazla

sayıda ilaç) tespit edilmiştir. İlaç tedavisi kompleksitesi ile kalp yetmezliği hastalığının şiddeti arasında ilişki olduğu düşüncesinden yola çıkarak İTKÖ skoru ile SVEF, NYHA sınıfları ve pro-BNP değerleri arasındaki korelasyon incelenmiştir ve SVEF ile negatif ($p:0,007$) değerleri ile pozitif ($p<0,001$ ve $p: 0,001$) olmak üzere anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Bunun dışında İTKÖ skoru ile yaş, BKİ ve serum kreatinin arasında da anlamlı pozitif ilişki görülmüştür. Çalışmamızda medyan İTKÖ skoru kalp yetmezliğine bağlı mortalite riski daha yüksek olan erkeklerde 15 (12-20) kadınlara 11,5 (10-16) göre daha yüksek bulunmuştur. Kalp yetmezliğinin inflamatuvar göstergeleri diyebileceğimiz CRP, MHR, NLR, PLR ve WBC değerleri ise anlamlı sonuç göstermemiştir. Çalışmamızda inflamatuvar parametreler kalp yetmezliği şiddeti ile pro-BNP değerine göre genel olarak daha zayıf ilişki gösterdikleri gibi bu konuda da bir gösterge olarak yetersiz kalmışlardır. Tüm analizler İTKÖ skoru yerine ilaç sayısı ile yapıldığında da aynı sonucu vermiştir.

Sonuçlarda BKİ ile İTKÖ arasında ilişki ($p: 0,033$) görülmesine rağmen BKİ grupları arasında anlamlı fark çıkmamıştır. Ayrıca MHR dördü grupları arasında da İTKÖ skoru açısından anlamlı fark yoktur. NYHA sınıfı (I-IV) yükseldikçe medyan İTKÖ skoru da artmaktadır ancak anlamlı fark NYHA I ve III arasında bulunmuştur. SHFM skorları (-1, 0, 1) arasında da -1 ile 0 skoru arasında hariç olmak üzere anlamlı fark görülmüştür ancak SHFM skoru hesaplanırken hastaların kalp yetmezliği tedavisine özgü ilaç ve doz bilgisi de kullanıldığı için bunun kısmen beklenen bir sonuç olduğunu söyleyebiliriz.

Komorbid hastalık olarak DM ve/veya HT olan hastaların olmayanlara göre İTKÖ skorları daha yüksektir. Bu hastalıkların varlığı kalp yetmezliğine bağlı mortaliteyi arttırmakla beraber bekleneceği üzere tedavinin kompleksitesini de arttırmaktadır. Ayrıca iskemik kalp yetmezliği olan hastalarda medyan İTKÖ değeri (16), olmayanlara (13) göre daha yüksektir ve anlamlı fark göstermektedir ($p<0,001$). Bu durumun sebeplerinden biri olarak, bazı ilaçların iskemik kalp yetmezliği hastalarında daha yüksek frekansta kullanılması olabilir. Statin ve/veya fibrat kullanan hastaların %76,7'si, antitrombotik ilaç kullanan hastaların %90,3'ü, aspirin kullanan hastaların %54'ü iskemik etiyolojiye sahiptir ve anlamlı fark görülmüştür ($p<0,001$). Bu ilaç gruplarını kullanan ve kullanmayan hastalar arasında da İTKÖ değeri açısından anlamlı fark vardır. Statin ve/veya fibrat kullanan

hastaların medyan İTKÖ skoru 13, kullanmayanların 18 ($p<0,001$); antitrombotik ilaç kullananların 19, kullanmayanların 14 ($p<0,001$) ve aspirin kullananların 16, kullanmayanların 13'tür ($p:0,011$).

Çalışmamızda CRP seviyesi iskemik kalp yetmezliği olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark göstermezken MHR ve nötrofil seviyeleri iskemik hastalarda daha yüksektir. İskemik etiolojideki hastalarımızda statin kullanım oranının daha yüksek olması (%83) bu ilaç grubunun CRP üzerindeki antiinflamatuvar etkisinin olabileceğini düşündürüyor.

Düşük total kolesterol miktarı (Levy 2006, Horwich 2002) ve iskemik etiolojinin (Levy 2006, Pocock 2006) kalp yetmezliğinde mortalite riskini yükselten parametreler olması kalp yetmezliği tedavisinde statin kullanımı ile ilgili karışıklığa sebep olmuştur. Bu konuda yapılan önemli çalışmalar ve meta-analizler statin kullanımının mortalite riskini azaltmada katkısı olmadığını gösterirken (Tavazzi 2008, Kjekshus 2007, Al-Gobari 2017), bazı meta analizler ve gözlemsel araştırmalar (Krum 2007, Horwich 2004, Anker 2006, Go 2006, Foody 2006) ise yararı olabileceğini göstermiştir. Statinlerin inflamasyon, oksidatif stres ve vasküler performansa yararlı etkilerinin olması ve hastalarda hs-CRP seviyeleri ile statinin etkisi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların varlığı, incelenmeye değerdir (Jain 2005, McMurray 2009, Ridker 2005). Bununla beraber ilgili kılavuzlar, tek başına kalp yetmezliğini statin tedavisi için endikasyon kabul etmemiştir. Kalp yetmezliğine eşlik eden başka bir endikasyon varsa (örn, koroner arter hastalığı) ya da kalp yetmezliğinden önce başlanmış bir statin tedavisi varsa, kalp yetmezliğinde statin grubu ilaç kullanılabileceği şeklinde yorumlamıştır (Yancy 2013, Ponikowski 2016, Mach 2020).

SHFM skoru (mortalite riski) en yüksek (0, IQR 1) olan hasta grubu $CRP>2$ mg/L ve statin kullanmayan hastaların olduğu gruptur. SHFM skoru (mortalite riski) en düşük (-1, IQR 0) olan hasta grubu $CRP\leq 2$ mg/L ve statin kullanan hasta grubudur. Sonucumuzu destekleyen alakalı bir çalışmada, iskemik kalp yetmezliği olan ve rosuvastatin kullanan hastalardan $hs-CRP \geq 2$ mg/L olanlarda daha iyi tıbbi sonuç (kardiyovasküler ölüm, kalp krizi ya da felç) gözlenmiştir (McMurray 2009). Bizim çalışmamızda iskemik olmayan kalp yetmezliği hastaları da değerlendirilmiştir. İskemik olmayan hastalar çıkarılıp geriye kalan 613 hasta içi aynı

değerlendirme yapılırken benzer sonuçlar elde edilmiştir: SHFM skoru (mortalite riski) en yüksek (0, IQR 2) olan hasta grubu CRP>2 mg/L ve statin kullanmayan hastaların olduğu gruptur. SHFM skoru (mortalite riski) en düşük (-1, IQR 0) olan hasta grubu CRP≤2 mg/L ve statin kullanan hasta grubudur. Ayrıca diğer analiz ile karşılaştırınca iskemik hastalardan her iki CRP grubunda da statin kullanmayan hastaların medyan SHFM skoru yükselmiştir. Bizim çalışmamızda NYHA I grubu hasta yoğunluğu varken diğer çalışmada hastaların NYHA sınıfı 2'den başlamaktadır ancak sonuçların yine de birbirini desteklediği görülmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda İTKÖ skoru kalp yetmezliğinin inflamatuvar şiddeti ile ilişki göstermemekle beraber hemodinamik ve nörohumoral şiddeti ile anlamlı ve pozitif ilişki göstermiştir. Hastaneye yatan kalp yetmezliği hastaları ile yapılan bir çalışmada hastaneye yattıktan sonra tedavileri düzenlenen hastaların hastanede ve taburculuk tedavilerinde İTKÖ skorları yükselmiş ancak 90 günlük takip sonucunda hastaneye tekrar yatış ya da acil servise başvurularında bir artış değil aksine düşüş görüşmüştür (Yam 2016) Bu da ilaç tedavisi kompleksitesinin artmasının mutlak bir olumsuzluk ifade etmediğini, tedavinin optimizasyonu ve iyileşmenin sağlanması için gerekli olup yarar sağlayabileceğini de göstermektedir.

7.7. Monosit HDL-K Oranı ve DOCUMENT İlaçla İlgili Sorun Sistemi

İlaç bilgisi eksiksiz olan 172 hastanın ilaç tedavisi, ayaktan hastalara reçete edilen ilaçlarda, ilaçla ilgili sorun tespiti ve sınıflandırmasını sağlayan DOCUMENT ilaçla ilgili sorun sınıflandırmasının (William 2012) 8 başlığından 3'üne ve 35 alt başlığından 9'una göre incelenmiş ve toplamda 177 sorun bulunmuştur. Bunlar toplamda; D1 (duplikasyon) sınıfında 2, D2 (ilaç etkileşimi) sınıfından 7, D3 (yanlış ilaç) sınıfından 33, D7 (belirgin endikasyon yok) sınıfından 14, O3 (Yanlış/Belirsiz dozlam talimatı) sınıfından 44, U1 (eksik tedavi) sınıfından 52, U2 (tedavi edilmemiş) sınıfından 25 olacak şekilde dağılım göstermektedir. Hiç ilaç hatası bulunmayan 66 hasta vardır. Hastaların 60'ında 1, 29'unda 2, 11'inde 3 ve 6'sında 4 hata tespit edilmiştir.

Doksan yedi kalp yetmezliği hastasının 6 ay boyunca takip edildiği bir çalışmada, en sık tanımlanan İİS'ler bizim çalışmamıza benzer şekilde, %31 oranla "yetersiz tedavi edilen sağlık sorunu" idi (Gastelurrutia 2011). Başka bir çalışmada

141 kalp yetmezliği hastası 17 ay boyunca takip edilmiş ve Avrupa Farmasötik Bakım Ağı'na (PCNE V9.1) göre bulunan ilaçla ilgili sorunlarda en sık %33 ile laboratuvar testi ihtiyacı ardından %30 ile potensiyel etkileşimdir (Hsu 2016). Altmış kalp yetmezliği hastasının tedavileri değerlendirilerek yapılan başka bir çalışmada tespit edilen ilaçla ilgili sorunların %77'si advers ilaç reaksiyonu, %58'i ilaç etkileşimi, %55'i optimal olmayan tedavi seçimi ve %43'ü tedavi edilmemiş endikasyondur (Dempsey 2017). Diğer bir çalışmada en yüksek oranda tespit edilen ilaçla ilgili sorun kategorisi etkileşimdir (Handayany 2021).

Yapılan analize göre hasta başına tespit edilen DOCUMENT ilaçla ilgili sorun sayısı ile anlamlı ilişki sadece NYHA sınıfları arasında bulunmuştur; ancak NYHA sınıfları arasında medyan DOCUMENT ilaçla ilgili sorun sayısı açısından bir fark görülmemiştir. Dikkat çeken bir nokta, ilaçla ilgili sorun sayısının ilaç karmaşıklığı skoru ve hastanın kullandığı ilaç sayısı ile anlamlı ilişki göstermemesidir. Ancak ilaçla ilgili tespit ettiğimiz sorunlardan eksik tedavi (U1) %30 ve tedavi edilmemiş (U2) %14 gibi yüksek oranlarda görüldüğü için sorunların neden ilaç sayısından bağımsız olduğu anlaşılabilir. İlaç sayısının çokluğu sebebiyle karşılaşılabilecek duplikasyon ve etkileşim gibi sorunlara az rastlanmışken, ilaç uyuncu sorunları ise çalışmamızda incelenememiştir.

Çalışmamızda tespit edilen ilaçla ilgili sorunlar şunlardır:

D1: ACEI, ARB ve ARNI sınıflarından 2 ilacın aynı anda kullanılması.

D2: X ve D kategorisinde bulunan etkileşimler kabul edilmiş olup bazı örnekler şöyledir; varfarin ile allopurinol, varfarin ile amidaron, amidaron ile essitalopram, kolşisin ile karvedilol vd.

D3: Aspirinin eGFR<80 olan hastalarda 67 mg'dan düşük kullanılması gerektiği halde bu dozda müstahzarının olmaması ve daha yüksek dozlu preparatın kullanılması, Verapamil'in kalp yetmezliğinde kullanımının önerilmemesi, Zofenopril, Trandolapril (iskemik KY hariç), Perindopril, Sotalol, Nebivolol, İrbesartan, Telmisartan ilaçlarının sınıflarında kalp yetmezliği için önerilen etken maddelerden olmaması.

D7: Ranolazin, doksazosin ve İsosorbat için endikasyonun olmaması.

O3: Eplerenon'un 1x25 mg veya 1x50 mg şeklinde kullanılan bir ilaç olmasına rağmen 2x25 olarak reçetelenmesi. Spirinolakton dozunu azaltmak yerine gün aşırı reçetelenmesi. İsosorbit monoidrat, min 2x20/40/60 mg kullanılan bir ilaç olmasına rağmen 1x20/40/60 mg reçetelenmesi. Metoprolol 1x12,5/25/50/100/200 mg yerine 2x12,5/25/50/100/200 reçetelenmesi. Losartan 1x25/50/100/150 mg uygulanmasında doz azaltma yerine gün aşırı reçetelenmesi. Valsartan 2x20/40/80/160 mg kullanımı varken 1x20/40/80/160 reçetelenmesi. Tadalafil günde 1 defa kullanılması gerekirken günde 2 reçetelenmesi. Verapamil 3x40/80/120/240 yerine 1x40/80/120/240 reçetelenmesi. Enalapril 2x2,5/5/10/20 mg yerine 1x2,5/5/10/20 mg reçetelenmesi. • İvabradin 2x5/7,5 mg kullanımı varken 1x5/7,5 mg reçetelenmesi. Metformin 2x500/850/1000 mg kullanımı varken 1x500/850/1000 mg reçetelenmesi.

U1: Tedavisinde Aspirin, Spirinolakton, Furosemid, Beta blokör, ACE/ARB/ARNI ilaçlarından biri bulunması gereken hastalarda kullanılmıyor olması.

U2: Tedavisinde statin bulunması gereken hastalarda (iskemik KY) kullanılmaması.

7.8. Çalışmanın Kısıtları

Çalışmamızda kalp yetmezliği hastalığı olmayan bir kontrol grubu bulunmamaktadır. Hastaları belirli bir süre takip ederek tedavinin gidişatını ve mortalite oranlarını görme imkanı olmamıştır. MHR, CRP dışında TNF- α , IL-6 gibi diğer inflamatuvar belirteçlerle kıyaslama yapılmamıştır. Hastaların yüksek duyarlılıklı CRP ölçümü yapılsaydı (hsCRP), daha hassas sonuçlar elde edilebilirdi. MHR ile ilgili sadece proBNP değeri üzerinden yorum yapılmış, BNP, NT-proBNP değerleri ile ilişkisi değerlendirilememiştir. Akut kalp yetmezliği hastalarının ya da yatan hastaların MHR seviyeleri incelenmemiştir. Hastaların, DM ve HT dışındaki komorbiditeler hakkında güvenilir bilgiye ulaşılamamıştır (mesela Afib). SHFM'de ilaç kategorisi olarak ARNI bulunmadığı için bu ilacı kullananlar ARB kullanıyor olarak işaretlenmiştir. Hastanın kaç yıllık kalp yetmezliği hastası olduğu ve ne süredir ilaç kullandığı gibi bilgiler bulunmadığı için, bunların MHR üzerindeki etkisi değerlendirilememiştir.

8. SONUÇ

Kalp yetmezliğinde mortalite riski daha yüksek olan erkek cinsiyeti ve artan yaş bizim çalışmamızda da MHR ile anlamlı ilişki göstermiştir. Kalp yetmezliği şiddeti ve mortalite riski ile ilişki olup kalp yetmezliğinin hemodinamik ve nörohümorale yönünü göstererek proBNP ve SVEF seviyeleri ile MHR pozitif korelasyon göstermekte ancak NYHA sınıfları ile göstermemektedir. Mortalite riski ve inflamasyon ile ilişkili olan iskemik etiolojide de MHR değeri CRP'den farklı olarak ve NLR'den daha kuvvetli olarak anlamlı fark göstermiştir. Diğer inflamatuvar belirteçlerden CRP ve NLR'nin de MHR ile de pozitif korelasyon vardır ve her üçü de SHFM skoru ile anlamlı ilişki göstermektedir ancak MHR, SHFM skoru prediktörü olarak anlamlı sonuç vermemiştir. Hastaların İTKÖ skorları, hastalığın şiddetini gösteren parametreler ile anlamlı ilişki gösterirken MHR dahil inflamatuvar parametreler ile anlamlı ilişki göstermemiştir. Hastaların ilaçla ilgili problem sayısı herhangi bir belirteç ile anlamlı ilişki göstermemiştir. Tüm bilgi ve bulgular sonucunda MHR değerinin kalp yetmezliği şiddetini ve mortalite riskini değerlendirmede tek başına değil ancak diğer parametrelere ek olarak katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

MHR değeri kalp yetmezliği şiddetinin anlamlı; ancak diğer belirteçlere göre daha kuvvetli olmayan bir göstergesidir. Daha ileri yaşlı, NYHA sınıfları daha yüksek ve/veya hastanede yatarak tedavi gören farklı hasta gruplarında yapılan ve hastaların periyodik olarak takip edildiği çalışmalar ile konunun incelenmesine devam edilebilir. Bir belirteç olarak farmasötik bakımda kullanılabilirliğini değerlendirmek için, hastaların tedavi karmaşıklığı ve ilaçla ilgili sorun sayısı ile yapılan kıyaslamalar anlamlı sonuç vermemiştir. BNP'ye dayalı tedavi gibi MHR takibinin de tedavi sürecine katkı sağlama ihtimalinin değerlendirilmesi için direkt farmasötik bakım müdahaleleri ile hastaların takip edildiği ve MHR değerinin periyodik olarak ölçüldüğü çalışmalar yapılabilir.

9. KAYNAKLAR

Abbad AK, Lichtman AH. Basic Immunology (Temel İmmunoloji), s.269, 1. baskı, Camcıoğlu Y, Deniz G, İstanbul, İstanbul medikal yayıncılık, 2007.

Acanfora D, Gheorghide M, Trojano L, Furgi G, Pasini E, Picone C, et al. Relative lymphocyte count: A prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J* (2001) 142:167-73.

Adlbrecht C, Hülsmann M, Neuhold S, Strunk G, Pacher R. Prognostic utility of the Seattle Heart Failure Score and amino terminal proB-type natriuretic peptide in varying stages of systolic heart failure. *J Heart Lung Transplant* (2013) 32:533–538.

Ahokas RA, Warrington KJ, Gerling IC, Sun Y, Wodi LA, Herring PA, et al. Aldosteronism and peripheral blood mononuclear cell activation: a neuroendocrine immune interface. *Circ Res* (2003) 93(10):124–35.

Al-Gobari M, Le HH, Fall M, Gueyffier F, Burnand B. No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* (2017) 12:e0171168.

Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, et al. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail* (2002) 4:331–336.

Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. C-Reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* (2005) 112:1428-34.

Ancut P, Wang J, Gabuzda D. CD16+ monocytes produce IL-6, CCL2, and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1- expressing endothelial cells. *J Leukoc Biol* 2006;80:1156-1164.

Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* (2004) 90:464–470.

Anker SD, Clark AL, Winkler R, Zugck C, Cicoira M, Ponikowski P et al. Statin use and survival in patients with chronic heart failure: results from two observational studies with 5200 patients. *Int J Cardiol* (2006) 112:234–42.

Araújo JP, Lourenco P, Azevedo A, Frioies F, Rocha-Goncalves F, Ferreira A, et al. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review. *J Card Fail* (2009) 15: 256–266.

Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020; 382(20):1883-1893.

Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: A community based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* (2009) 2(6): 656–662.

Aukrust P, Ueland T, Müller F, Andreassen AK, Nordøy I, Aas H et al. Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1998;97:1136–43.

Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Müller F, Andreassen AK, et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* (1999) 83:376–382.

Ayoub KF, Pothineni NVK, Rutland J, Ding Z, Mehta JL. Immunity, Inflammation, and Oxidative Stress in Heart Failure: Emerging Molecular Targets. *Cardiovasc Drugs Ther* (2017) 31:593–608.

Balakumaran K, Patil A, Marsh S, Ingrassia J, Kuo C, Jacoby DL. Evaluation of a guideline directed medical therapy titration program in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *IJC Heart & Vasculature* (2019) 22:1–5.

Banach M, Bhatia V, Feller MA, Mujib M, Desai RV, Ahmed MI, et al. Relation of baseline systolic blood pressure and long-term outcomes in ambulatory patients with chronic mild to moderate heart failure. *Am J Cardiol* (2011) 107(8):1208-1214.

Bath PM, Gladwin A-M, Martin JF. Human monocyte characteristics are altered in hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* (1991) 90(2):175–181.

BDWG. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:89–95.

Benites-Zapata VA, Hernandez AV, Nagarajan V, Cauthen CA, Starling RC, Tang WHW. Usefulness of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Risk Stratification of Patients with Advanced Heart Failure. *Am J Cardiol* (2015) 115(1): 57–61.

Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* (2018) 137:e67–e492.

Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Pianca S, Pagliara V, Palatini P. C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. *Am Heart J* (2003) 145:1094–101.

Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* (2013) 11:55.

Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999;99:855–860.

Boralkar KA, Kobayashi Y, Amsallem M, Ataam JA, Moneghetti KJ, Cauwenberghs N, et al. Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Its Trajectory in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol* (2020) 125:229–235.

Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* (2013) 102(1):11-22.

Brasier AR, Recinos A, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2002) 22:1257–66.

Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-Reactive Protein to Abdominal Adiposity. *Am J Cardiol* (2010) 106:56 – 61.

Butler J, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Belue R, Rodondi N, Garcia M, et al. Incident Heart Failure Prediction in the Elderly: The Health ABC Heart Failure Score. *Circ Heart Fail* (2008) 1(2): 125–133.

Cabassi A, de Champlain J, Maggiore U, Parenti E, Coghi P, Vicini V, et al. Prealbumin improves death risk prediction of BNP-added Seattle Heart Failure Model: Results from a pilot study in elderly chronic heart failure patients. *International Journal of Cardiology* (2013) 168:3334–3339.

Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, Şahiner L, Kaya EB, Çay S, et al. The role of preprocedural monocyte-to-high-density lipoprotein ratio in prediction of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation. *Europace* (2015) 17:1807-15.

Cesari M, Penninx BWJH, PhD; Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K. Inflammatory Markers and Onset of Cardiovascular Events Results From the Health ABC Study. *Circulation*. (2003) 108:2317-2322.

Charach G, Grosskopf I, Roth A, Afek A, Wexler D, Sheps D, et al. Usefulness of Total Lymphocyte Count as Predictor of Outcome in Patients With Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* (2011) 107:1353–1356.

Cheng JWM. Current perspectives on the role of the pharmacist in heart failure management. *Integrated Pharmacy Research and Practice* (2018) 7:1–11.

Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Schob A, Veerani A, Perez GO, et al. Usefulness of C-reactive protein as an independent predictor of death in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* (2005) 95:88-90.

Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *obesity reviews* (2013) 14, 232–244.

Cicoira M, Maggioni AP, Latini R, Barlera S, Carretta E, Janosi A, et al on behalf of Val-HeFT Investigators. Body mass index, prognosis and mode of death in chronic heart failure: Results from the Valsartan Heart Failure Trial. *European Journal of Heart Failure* (2007) 9:397–402.

Colucci WS. Secondary pharmacologic therapy in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) in adults. <https://www.uptodate.com/contents/secondary-pharmacologic-therapy-in-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-hfref-in-adults> (Erişim 31.05.2010).

Conraads VM, Bosmans JM, Schuerwegh AJ, Goovaerts I, De Clerck LS, Stevens WJ, et al. Intracellular monocyte cytokine production and CD 14 expression are up regulated in severe vs mild chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* (2005) 24:854–59.

Cooper HA, Exner DV, Waclawiw MA, MJ Domanski. White Blood Cell Count and Mortality in Patients With Ischemic and Nonischemic Left Ventricular Systolic Dysfunction (an Analysis of the Studies Of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD]). *Am J Cardiol* (1999)84:252–257.

Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Lucchetti M, Garasto S, Carbone C, et al. Regimen complexity and medication nonadherence in elderly patients. *Therapeutics and Clinical Risk Management* (2009) 5:209–216.

Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, et al. Aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* (2006) 47:345–53.

Çakıcı M, Çetin M, Doğan A, Oylumlu M, Aktürk E, Polat M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor functional capacity in patients with heart failure. *Arch Turk Soc Cardiol* (2014) 42(7):612-620.

Çetin Özcan EH, Çetin MS, Canpolat U, Aydın S, Topaloğlu S, Aras D, et al. Monocyte/HDL-Kholesterol ratio predicts the definite stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Biomark Med* (2015) 9:967-77.

Damas JK, Gullestad L, Ueland T, Solum NO, Simonsen S, Frøland SS, et al. CXC-chemokines, a new group of cytokines in congestive heart failure—possible role of platelets and monocytes. *Cardiovasc Res* 2000;45:428–36.

Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* (2004) 350:1387-97.

Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* (2001) 37:379–85.

Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, et al. Impact of Body Mass and Body Composition on Circulating Levels of Natriuretic Peptides Results From the Dallas Heart Study. *Circulation* (2005) 112:2163-2168.

Davis RC, Hobbs FDR, Lip GYH. ABC of heart failure History and epidemiology. *BMJ* 2000;320:626-9.

de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* (2003) 362:316-322.

Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, Eren M, Şahin M, Eroğlu E, Mutlu B, Kozan Ö. Türkiye’deki kalp yetmezliği prevelansı ve öngördürücüleri: HAPPY çalışması. *Türk Kardiyol Dern Arş* (2012) 40(4):298-308.

Demirtaş S, Karaboğa İ, Karaca T. Natriüretik peptidler. *Int J Basic Clin Med* (2014) 2(3):157-64.

Dempsey JT, Matta LS, Carter DM, Stevens CA, Stevenson LW, Desai AS, et al. Assessment of Drug Therapy-Related Issues in an Outpatient Heart Failure Population and the Potential Impact of Pharmacist-Driven Intervention. *Journal of Pharmacy Practice* (2017) 30(3):318-323.

Desai RV, Banach M, Ahmed MI, Mujib M, Aban I, Love TE, et al. Impact of baseline systolic blood pressure on long-term outcomes in patients with advanced chronic systolic heart failure (insights from the BEST trial). *Am J Cardiol* (2010) 106(2):221-227.

- Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* (2001) 103:2055–59.
- De Vecchis R, Esposito C, Di Biase G, Ariano C, Giasi A, Cioppa C. B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided therapy in outpatients with chronic heart failure: a systematic review with meta-analysis. *J Cardiovasc Med.* (2014) 15(2):122–34.
- Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation What Do We Really Know? *Circ Res.* (2016) 119:159-176.
- Dixon DL, Griggs KM, Bersten AD, De Pasquale CG. Systemic inflammation and cell activation reflects morbidity in chronic heart failure. *Cytokine* (2011) 56:593–599.
- Durmuş E, Kıvrak T, Gerin F, Sunbul M, Sarı İ, Erdogan O. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol* (2015) 105(6):606-613.
- Dzau VJ. Vascular and renal prostaglandins as counter-regulatory systems in heart failure. *Eur Heart J* (1988) 9(suppl H):15–9.
- Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci* (2017) 13(4): 851–863.
- Engström G, Melander O, Hedblad B. Leukocyte Count and Incidence of Hospitalizations Due to Heart Failure. *Circ Heart Fail.* (2009) 2:217-222.
- Foody JM, Shah R, Galusha D, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM et al. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation* (2006) 113:1086–92.
- Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* (2014) 69(S1):S4–S9.

Gastelurrutia P, Benrimoj SI, Espejo J, Tuneu L, Manges MA, Bayes-Genis A. Negative Clinical Outcomes Associated With Drug-Related Problems in Heart Failure (HF) Outpatients: Impact of a Pharmacist in a Multidisciplinary HF Clinic. *J Cardiac Fail* (2011) 17:217-223 Vol. 17 No. 3 2011.

Gauldie J, Richards C, Northemann W, Fey G, Baumann H. IFNB2/BSF2/IL-6 is the monocyte-derived HSF that regulates receptor-specific acute phase gene regulation in hepatocytes. *Ann NY Acad Sci* (1989) 557:46-59.

George J, Phun Y, Bailey MJ, Kong DCM, Stewart K. Development and Validation of the Medication Regimen Complexity Index. *Ann Pharmacother* (2004) 38:1369-76.

Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* (2006) 296(18):2217-2226.

Go AS, Lee WY, Yang J, Lo JC, Gurwitz JH, et al. Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure. *JAMA* (2006) 296:2105–11.

Goda A, Williams P, Mancini D, Lund LH. Selecting patients for heart transplantation: Comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle Heart Failure Model (SHFM). *J Heart Lung Transplant* (2011) 30:1236–43.

Goetze JP, Mogelvang R, Maage L, Scharling H, Schnohr P, Sogaard P, et al. Plasma pro-B-type natriuretic peptide in the general population: screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *Eur Heart J* (2006) 27:3004–10.

Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* (2000) 35: 1628–37.

Haber HL, Leavy JA, Kessler PD, Kukin ML, Gottlieb SS, Packer M. The erythrocyte sedimentation rate in congestive heart failure. *N Engl J Med* (1991) 324:353– 8.

Hafiane A, Genest J. High density lipoproteins: measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk. *BBA Clinical* (2015) 3:175–188.

Handayany GN, Husain N, Kurniati Y. Research Study of Management of Drug Related Problems (DRPS) in Patients with Congestive Heart Failure (CHF). *Sys Rev Pharm* (2021) 12(1):1452-1458.

Hansen PR, Rieneck K, Bendtzen K. Spironolactone inhibits production of proinflammatory cytokines by human mononuclear cells. *Immunol Lett* (2004) 91:87–91.

Hasenfuss G, Mann DL, Pathophysiology of Heart Failure, pp. 442-461, In: Ziper DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, Braunwald's Heart Disease: A Textbook Of Cardiovascular Medicine, Philadelphia, Elsevier, 2019.

Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Hosp. Pharm* (1990) 47:533–543.

Heusch G, Libby P, Gersh B, Yellon D, Böhm M et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. *Lancet*. (2014) 383:1933–1943.

Ho KKL, Pinsky JL, William BK, Levy D. The Epidemiology of Heart Failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* (1993) 22:6A-13A.

Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which White Blood Cell Subtypes Predict Increased Cardiovascular Risk? *JACC* (2005) 45(10):1638–43.

Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. Low Serum Total Cholesterol Is Associated With Marked Increase in Mortality In Advanced Heart Failure. *J Card Fail* (2002) 8(4):216-24.

Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* (2004) 43:642–8.

Hsu W, Shen L, Lee C. Drug-related problems vary with medication category and treatment duration in Taiwanese heart failure outpatients receiving case management. *Journal of the Formosan Medical Association* (2016) 115:335-342.

Huehnergath KV, Mozaffarian D, Sullivan MD, Crane BA, Wilkinson CW, Lawler RL, et al. Usefulness of Relative Lymphocyte Count as an Independent Predictor of Death/Urgent Transplant in Heart Failure. *Am J Cardiol* (2005) 95:1492–1495.

Ijsselmuiden AJ, Musters RJ, de Ruitter G, van Heerebeek L, Alderse-Baas F, van Schilfgaarde M, et al. Circulating white blood cells and platelets amplify oxidative stress in heart failure. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* (2008) 5:811–820.

Ingelsson E, Arnlöv, Sundström J, Lind L. Inflammation, as Measured by the Erythrocyte Sedimentation Rate, Is an Independent Predictor for the Development of Heart Failure. *ACC* (2005) 45:802–6.

Iwaoka M, Obata J, Abe M, Nakamura T, Kitta Y, Kodama Y. Association of Low Serum Levels of Apolipoprotein A-I With Adverse Outcomes in Patients With Nonischemic Heart Failure. *J Cardiac Fail* (2007) 13:247-253.

Jain MK, Ridker PM. Anti-Inflammatory Effects Of Statins: Clinical Evidence And Basic Mechanisms. *Nature Reviews Drug Discovery* (2005) 4:977-987.

Janabi M, Yamashita S, Hirano K, Sakai N, Hiraoka H, Matsumoto K, et al. Oxidized LDL-induced NF-kappa B activation and subsequent expression of proinflammatory genes are defective in monocyte-derived macrophages from CD36-deficient patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2000) 20:1953–60.

Januzzi JL Jr, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* (2011) 58:1881–1889.

Johnsen SH, Fosse E, Joakimsen O, Mathiesen EB, Stensland-Bugge E, Njølstad I, et al. Monocyte Count Is a Predictor of Novel Plaque Formation. A 7-Year Follow-up Study of 2610 Persons Without Carotid Plaque at Baseline The Tromsø Study. *Stroke* (2005) 36:715-719.

Kabra N, Cooper HA, Naidu SS. How to assess the severity of heart failure? *Curr Opin Crit Care* (2020) 26:386–391.

Kanbay M, Solak Y, Ünal HU, Kurt YG, Gök M, Çetinkaya H, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* (2014) 46:1619–1625.

Kang JE, Han NY, Oh JM, Jin HK, Kim HA, Son IJ, et al. Pharmacist-involved care for patients with heart failure and acute coronary syndrome: a systematic review with qualitative and quantitative meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* (2016) 41(2):145–157.

Kardys I, Knetsch AM, Bleumink GS, Deckers JW, Hofman A, Stricker BH, Witteman JC. C-reactive protein and risk of heart failure. The Rotterdam Study. *Am Heart J* (2006) 152:514–520.

Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* (2007) 357:2248–61.

Koshman SL, Charrois TL, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT. Pharmacist care of patients with heart failure: a systematic review of randomized trials. *Arch. Intern. Med* (2008) 168:687–694.

Kotlyar E, Vita JA, Winter MR, Awtry EH, Siwik DA, Keaney JF, Sawyer DB, Cupples LA, Colucci WS, Sam F. The Relationship Between Aldosterone, Oxidative Stress and Inflammation in Chronic, Stable Human Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* (2006) 12(2):122-127.

Kratofil RM, Kubes P, Deniset JF, Monocyte Conversion During Inflammation and Injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:35-42.

Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL, et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: A ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J* (2005) 149:744-50.

Krum H, Latini R, Maggioni AP, Anand I, Masson S, Carretta E, et al. Statins and symptomatic chronic systolic heart failure: A post-hoc analysis of 5010 patients enrolled in Val-HeFT. *International Journal of Cardiology* (2007) 119: 48–53.

Krupicka J, Janota T, Hradec J. Natriuretic peptides in heart failure. *Coretvasa* (2013) 55:370-376.

Kundi H (a), Gök M, Kızıltunç E, Çetin M, Çiçekçioğlu H, Çetin ZG, et al. Relation Between Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio With Presence and Severity of Isolated Coronary Artery Ectasia. *The American Journal of Cardiology* (2015) 116(11):1685–1689.

Kundi H (b), Kızıltunç E, Çetin M, Çiçekçioğlu H, Çetin ZG, Çiçek G, et al. Association of monocyte/HDL-K ratio with SYNTAX scores in patients with stable coronary artery disease. *Herz* (2015) 41(6):523-9.

Kuster GM, Tanner H, Printzen G, Suter TM, Mohacsi P, Hess OM. B-type natriuretic peptide for diagnosis and treatment of congestive heart failure. *Swiss Med Wkly* (2003) 133:623–628.

Ky B, French B, Levy WC, Sweitzer NK, Fang JC, Wu AHB, et al. Multiple Biomarkers for Risk Prediction in Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail* (2012)5:183-190.

Lamblin N, Mouquet F, Hennache B, Dagorn J, Susen S, Bauters C, et al. High-sensitivity c-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *Eur Heart J* (2005) 26:2245-50.

Lang CC, Mohan M, Levin D, Choy AM, Struthers AD. Prognostic Role of Combined Platelet Count and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Outcome in Patients with Chronic Heart Failure. *JACC* (29015) Volume 65, Issue 10S, 1217-228.

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* (1999) 130:461-70.

Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* (2006) 113: 1424–33.

Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: Pathophysiology and therapy. *Circ Res.* (2013) 113:739–753.

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* (2020) 41, 111-188.

Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med* (2018) 283: 530–543.

Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* (2002) 347:161–7.

Mann DL, Management of Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction, pp. 490-522, In: Ziper DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, Braunwald's Heart Disease: A Textbook Of Cardiovascular Medicine, Philadelphia, Elsevier, 2019.

Masson S, Vago T, Baldi G, Salio M, De Angelis N, Nicolis E, et al. Comparative Measurement of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic Peptide in Ambulatory Patients with Heart Failure. *Clin Chem Lab Med* (2002) 40(8):761–763.

May HT, Horne BD, Levy WC, Kfoury AG, Rasmusson KD, Linker DT, et al. Validation of the Seattle Heart Failure Model in a community-based heart failure population and enhancement by adding b-type natriuretic peptide. *Am J Cardiol* (2007) 100:697-700.

McCullough PA, Sandberg KR. Sorting Out the Evidence on Natriuretic Peptides. *Rev Cardiovasc Med.* (2003) 4:13–S19.

McMurray JJV, Kjekshus J, Gullestad L, Dunselman P, Hjalmarsen Å, Wedel H, et al for the CORONA Study Group. Effects of Statin Therapy According to Plasma High-Sensitivity C-Reactive Protein Concentration in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) A Retrospective Analysis. *Circulation*. (2009) 120:2188-2196.

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* (2019) 381:1995-2008

Mehra MR, Uber PA, Lavie CJ, Milani RV, Park MH, Ventura HO. High-density Lipoprotein Cholesterol Levels and Prognosis in Advanced Heart Failure. *J Heart Lung Transplant* (2009) 28:876–80.

Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* (1997) 78:273–277.

Milfred-Laforest SK, Chow SL, DiDomenico RD, Dracup K, Ensor CR, Gattis-Stough W, et al. Clinical pharmacy services in heart failure: an opinion paper from the Heart Failure Society of America and American College of Clinical Pharmacy Cardiology Practice and Research Network. *J. Card. Fail* (2013) 19:354–369.

Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, Mukhamedova N, Stirzaker RA, McCormick SP et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2008) 28(11):2071–2077.

Nessler K, Windak A, Grzybczak R, Nessler MB, Siniarski A, Gajos G. High-density lipoprotein (HDL) cholesterol – more complicated than we think? *Ann Agric Environ Med* (2018) 25(3): 517–526.

Nivya K, Kiran VSS, Rago N, Jayaprakash B, Sekhar MS. Systemic review on drug related hospital admissions – A pubmed based search. *Saudi Pharmaceutical Journal* (2015) 23;1–8.

Oga EA, Eseyin OR. The Obesity Paradox and Heart Failure: A Systematic Review of a Decade of Evidence. *Journal of Obesity* Volume 2016, Article ID 9040248, 9 pages.

Okuyan B, Babi B, Sancar M, Ay P, Yücel E, Yücel A, Izzettin FV. Validation of the Turkish version of medication regimen complexity index among elderly patients. *J Eval Clin Pract* (2016) 22(5):732-736.

Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, McGregor CGA, Thomson SP, Gibbons RJ. Predictive Power of the Relative Lymphocyte Concentration in Patients With Advanced Heart Failure. *Circulation* (1998) 97:19-22.

Oosthuizen F, Dhooat E, Kazi S, Masondo B, Omarjee N, Sacoer Z. Assessing the complexity of medicine regimens – A pilot study. *Afr. J. Pharm. Pharmacol* (2011) 5(16):1863-1866.

Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. *Circulation* (2015) 131:54–61.

Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* (2020) 383:1413.

Padwal R, McAlister FA, McMurray JJV, Cowie MR, Rich M, Pocock S, et al. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *International Journal of Obesity* (2014) 38:1110–1114.

Parish RC, Evans JD. Inflammation in Chronic Heart Failure. *Ann Pharmacother* (2008) 42:1002-16.

Park JJ, Choi D, Yoon C, Oh I, Jeon E, Kim J, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein as an Inflammatory and N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide as a Neurohumoral Marker in Acute Heart Failure (from the Korean Heart Failure Registry). *Am J Cardiol* (2014) 113:511-517.

Parker RB, Nappi JM, Cavallari LH. Chronic Heart Failure, p.e35, In: Dipiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V. Pharmacotherapy-A Pathophysiologic Approach, McGraw Hill, 2020.

Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* (1990) 1044:275-283.

PCNE. Classification for Drug related problems. The PCNE Classification V 9.1 (2020) (https://www.pcne.org/upload/files/417_PCNE_classification_V9-1_final.pdf). Erişim: 20.06.2021.

Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease Application to Clinical and Public Health Practice. A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* (2003) 107:499-511.

Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* (2006) 27: 65–75.

Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al on behalf of the Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *European Heart Journal* (2013) 34:1404–1413.

Ponikowski P, Anker SD, Alhabib KF, Coyne CB, Force T, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *European Society of Cardiology* (2014)1:1–35.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2016) 37:2129–2200.

Pufulete M, Maishman R, Dabner L, Higgins JPT, Rogers CA, Dayer M, et al. B-type natriuretic peptide-guided therapy for heart failure (HF): a systematic review and meta-analysis of individual participant data (IPD) and aggregate data. *Systematic Reviews* (2018) 7:112.

Pye M, Rae AP, Cobbe SM. Study of serum C-reactive protein concentration in cardiac failure. *Br Heart J* 1990;63:228-30.

Radenovic S, Loncar G, Busjahn A, Apostolovic S, Zdravkovic M, Karlicic V, Veskovc J, Tahirovic E, Butler J, Düngen H. Systemic inflammation and functional capacity in elderly heart failure patients. *Clinical Research in Cardiology* (2018) 107:362–367.

Raphael C, Briscoe C, Davies J, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 2007; 93:476–482.

Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma Ret al. The Relationship Between Cholesterol and Survival in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* (2003) 42:1933– 40.

Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J, et al. Plasma N-terminal probrain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction: Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol* (2001) 37:1781–7.

Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-Reactive Protein Adds to the Predictive Value of Total and HDL Cholesterol in Determining Risk of First Myocardial Infarction. *Circulation* (1998) 97:2007-2011.

Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347:1557–1565.

Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-Reactive Protein Levels and Outcomes after Statin Therapy. *N Engl J Med* (2005) 352:20-8.

Rogers RK, Stoddard GJ, Greene T, Michaels AD, Fernandez G, Freeman A, et al. Usefulness of adjusting for clinical covariates to improve the ability of B-type natriuretic peptide to distinguish cardiac from noncardiac dyspnea, *American Journal of Cardiology* (2009) 104:689–694.

Sadik A, Yousif M, McElnay JC. Pharmaceutical care of patients with heart failure. *Br J Clin Pharmacol* (2005) 60(2):183–193.

Saito Y. Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use. *J Cardiol* (2010) 56:262—270.

Sato Y, Takatsu Y, Kataoka K, Yamada T, Taniguchi R, Sasayama S, et al. Serial Circulating Concentrations of C-Reactive Protein, Interleukin (IL)-4, and IL-6 in Patients with Acute Left Heart Decompensation. *Clin. Cardiol.* (1999) 22:811-813.

Satoh M, Shimoda Y, Maesawa C, Akatsu T, Ishikawa Y, Minamiet Y, et al. Activated toll-like receptor 4 in monocytes is associated with heart failure after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* (2006) 109: 226– 234

Shah SJ, Marcus GM, Gerber IL, Mckeown BH, Vessey JC, Jordan MV, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Parameters of Left Ventricular Dysfunction. *Journal of Cardiac Failure* (2006) 12(1):61-5.

Shah AM, Pfeffer MA, Hartley LH, Moyé LA, Gersh BJ, Rutherford JD, et al. Risk of All-Cause Mortality, Recurrent Myocardial Infarction, and Heart Failure Hospitalization Associated With Smoking Status Following Myocardial Infarction With Left Ventricular Dysfunction. *Am J Cardiol* (2010) 106:911–916.

Sharma R, Rauchhaus M, Ponikowski PP, Varney S, Poole-Wilson PA, Mann DL, et al. The Relationship of the Erythrocyte Sedimentation Rate to Inflammatory Cytokines and Survival in Patients With Chronic Heart Failure Treated With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *JACC* (2000) 36:523–8.

SHFM. Seattle Heart Failure Model. The University of Washington.
<https://depts.washington.edu/shfm/app.php?width=1366&height=768>.

Erişim:01.06.2021.

Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. Role of Inflammation in Heart Failure. *Curr Atheroscler Rep* (2017) 19:27.

Song BG, Jeon ES, Kim YH, Kang MK, Doh JH, KimPH, et al. Correlation Between Levels of N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Degrees of Heart Failure. *The Korean Journal of Internal Medicine* (2005) 20:26-32.

Soran H, Hamab S, Yadav R, Durrington PN. HDL functionality. *Curr Opin Lipidol* 2012, 23:353–366.

Starr KNP, Orenduff M, McDonald SR, Mulder H, Sloane R, Pieper CF, et al. Influence of Weight Reduction and Enhanced Protein Intake on Biomarkers of Inflammation in Older Adults with Obesity. *J Nutr Gerontol Geriatr* (2019) 38(1):33–49.

Stevens CD. *Clinical Immunology and Serology*, p.5, 3th edition, Philadelphia, FA Davis Company, 2009.

Stough WG, Patterson JH. Role and Value of Clinical Pharmacy in Heart Failure Management. *Clin Pharmacol Ther* (2017) 102(2):209–212.

Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of Current and Past Smoking to Mortality and Morbidity in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* (2001) 37:1677– 82.

Şişman AR, Küme T, Akan P, Tuncal P. C-Reaktif Protein: Klinik Önem, Ölçüm Yöntemlerindeki Gelişmeler, Preanalitik ve Analitik Değişkenlikler. *Türk Klinik Biyokimya Derg* (2007) 5(1): 33-41.

Takeda A, Taylor SJ, Taylor RS, Khan F, Krum H, Underwood M. Clinical service organization for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* (2012) 9:CD002752.

Tang WHW, Girod JP, Lee MJ, Starling RC, Young JB, Van Lente F, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation* (2003) 108:2964–6.,

Tang WHW, Shrestha K, Van Lente F, Troughton RW, Martin MG, Borowski AG. Usefulness of C-Reactive Protein and Left Ventricular Diastolic Performance for Prognosis in Patients With Left Ventricular Systolic Heart Failure. *Am J Cardiol* 2008;101:370–373.

Tasal A, Erturk M, Uyarel H, Karakurt H, Bacaksiz A, Vatankulu MA, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio for predicting in-hospital mortality after levosimendan infusion in patients with acute decompensated heart failure. *Journal of Cardiology* (2014) 63:418–423.

Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* (2008) 372: 1231–39.

Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol* (1996) 28:964–971.

Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* (1996) 27:1201–1206.

Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LW, Erntell H, Persson H, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* (2014) 35:1559–1567.

Turfan M, Erdoğan E, Tasal A, Vatankulu MA, Jafarov P, Sönmez O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and in-hospital mortality in patients with acute heart failure. *CLINICS* (2014) 69(3):190-193.

Ueland T, Kjekshus J, Frøland SS, Omland T, Squire IB, Gullestad L, et al. Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor type I during the acute phase following complicated myocardial infarction predicts survival in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* (2005) 46:2018–21.

Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, et al. Utility of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol* (2011)107:433–438.

Vaduganathan M, Ambrosy AP, Greene SJ, Mentz RJ, Subacius HP, Maggioni AP, et al. Predictive Value of Low Relative Lymphocyte Count in Patients Hospitalized for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* (2012) 5:750–758.

Van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A, Lainchbury JG, Richards AM, Januzzi Jr JL, et al. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol* (2006) 98: 386–90.

Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation – Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep* (2017) 14:251–265.

Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* (2004) 6;261-268.

Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harras T, Benjamin EJ, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without a prior myocardial infarction: the Framingham Study. *Circulation* (2003) 107:1486-91.

Viñals M, Martínez-González J, Badimon JJ, Badimon L. HDL induced prostacyclin release in smooth muscle cells is dependent on cyclooxygenase-2 (Cox-2). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (1997) 17:3481–8.

Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF, et al. Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels. *Circulation* (2004) 109:594-600.

Wedel H, McMurray JJV, Lindberg M, Wikstrand J, Cleland JGF, Cornel JH, et al. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *European Journal of Heart Failure* (2009) 11, 281–291.

Werner C, Werdan K, Ponicke K, Brodde OE. Impaired betaadrenergic control of immune function in patients with chronic heart failure: reversal by beta1-blocker treatment. *Basic Res Cardiol* (2001) 96:290–8.

Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men - morbidity, risk factors and prognosis. *Journal of Internal Medicine* (2001) 249: 253-261.

Williams M, Peterson GM, Tenni PC, Bindoff IK, Stafford AC. DOCUMENT: a system for classifying drug-related problems in community pharmacy. *Int J Clin Pharm* (2012) 34(1):43-52.

Windram J, Loh PH, Rigby AS, Hanning I, Clark AL, Cleland JGF. Relationship of high-sensitivity C-reactive protein to prognosis and other prognostic markers in outpatients with heart failure. *Am Heart J* (2007) 153:1048-55.

Yam FK, Lew T, Eraly SA, Lin H, Hirsch JD, Devor M. Changes in medication regimen complexity and the risk for 90-day hospital readmission and/or emergency department visits in U.S. Veterans with heart failure. *Research in Social and Administrative Pharmacy* (2016) 12:713–721.

Yan W, Li R, Jia Q, Mu Y, Liu C, He K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio compared to N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker of adverse events in elderly patients with chronic heart failure. *Journal of Geriatric Cardiology JGC* (2017) 14:127-134.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* (2013) 62:147–239.

Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* (2017) 136(6):137-161.

Yin WH, Chen JW, Jen HL, Chiang MC, Huang WP, Feng AN, et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am Heart J* (2004) 147:931–8.

Yndestad A, Damås JK, Øie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure – The whys and wherefores. *Heart Fail Rev* (2006) 11:83–92.

10. EKLER

Ek-1. İlaç Tedavisi Karmaşıklığı Ölçeği

İLAÇ TEDAVİSİ KARMAŞIKLIK ÖLÇEĞİ (İTKÖ)

Toplam ilaç sayısı (Lüzum halinde/acil durumda kullanılan ilaçlar dahil):—

Açıklama

1. İTKÖ sadece reçeteli ilaçlara uygulanır. Tüm girişler, sadece etiketteki ya da ilaç çizelgesindeki bilgi (hazırlama ya da dağıtma zamanındaki) temel alınarak yapılmalıdır. Klinik değerlendirmeye dayalı varsayımlar yapılmamalıdır.
2. Bu skalada 3 bölüm bulunmaktadır. İlerlemeden önce her bölümü doldurunuz. Son olarak, İTKÖ için her üç bölüme ait puanları toplayın.
3. Eğer ilaç tedavi protokolünde aynı ilaç (aynı ticari isim ve aynı dozaj formu) farklı güçteki formlarıyla (ör varfarin 2.5 mg, 3 mg ve 1 mg, tarif edildiği gibi) birden fazla kez yer alıyorsa bile tek ilaç olarak kabul edilir.
4. Dozun isteğe bağlı olduğu durumlarda, en düşük dozu/doz sıklığını içeren doz talimatını seçin (örn. salbutamol ölçülü doz inhaler 1–2 puf, günde 2-3 kez için, “ölçülü doz inhaler”, “değişken doz” ve “günde iki kez” olarak derecelendirilecek, fakat “bir defada çoklu birim” olarak derecelendirilmeyecektir).
5. Belli durumlarda doz sıklığının hesaplanması gerekir (ör: ranitidin 1 sabah ve 1 gece, günde iki kere demektir).
6. ‘Tarif edildiği gibi kullanın’ talimatlarının yer aldığı tedavi protokolünde doz sıklığı için puan verilmeyebilir (ör: prednizolon 2.5 mg, tarif edildiği gibi).
7. Eğer birden fazla doz sıklığı talimatı varsa, tüm doz sıklığı talimatları için skorlama yapılmalıdır (ör: salbutamol ÖDİ 2 puf, günde 2 kez ve lüzum halinde (LH), ‘ölçülü doz inhaler’, ‘bir kerede çoklu birim’, ‘günde iki kere’, ‘LH’ için de skorlanır).
8. İki veya daha fazla tedavinin birbirini dışladığı durumlarda birbirinden bağımsız , tavsiye edilen doz sıklığında ‘LH’ gibi iki veya daha fazla sayıda skorlanması gerekmektedir (ör: ‘salbutamol ÖDİ veya salbutamol nebul günde iki kez’, dozaj formları bölümünden ‘hem ölçülü doz inhaler’ hem de ‘nebul’ için puan alır; ‘lüzum halinde günde iki kere’ için ise iki kere skorlanmalıdır).
9. Uygun seçeneğin olmadığı durumlarda, yakın olan seçeneği seçin (ör: günde 6 kez, ‘dört saatte bir’ olarak kabul edilir).

A) Tedavi protokolünde bulunan her dozaj formuna karşılık gelen skoru yuvarlak içine alınız (SADECE BİR KEZ).

Dozaj Formları		Skor
ORAL	Kapsüller/Tabletler	1
	Gargaralar/Ağız suları	2
	Sakızlar/Pastiller	2
	Sıvılar	2
	Tozlar/Granüller	2
	Dilaltı tabletler/spreyler	2
TOPIKAL	Kremler/Jeller/Merhemler	2
	Sargı bezleri/gazlı bezler	3
	Kozmetik amaçlı çözeltiler	2
	Patlar	3
	Bantlar/Yamalar	2
	Spreyler	1
KULAK, GÖZ VE BURUN	Kulak damlaları/Kremleri/Merhemleri	3
	Göz damlaları	3
	Göz jelleri/merhemleri	3
	Burun damlaları/Kremleri/Merhemleri	3
	Burun Spreyleri	2
INHALASYON	Accuhaler	3
	Aerosoller (kapsül inhaler)	3
	Ölçülü Doz Inhalerler	4
	Nebulizörler	5
	Oksijen/Konsantrator	3
	Turbuhalerler	3
	Diğer kuru toz inhalerler	3
DIĞERLERİ	Diyalizat	5
	Enemalar	2
	Enjeksiyonlar: Kullanıma Hazır, Dolu	3
	Ampuller/Flakonlar	4
	Pesariler	3
	Hasta kontrollü analjezi	2
	Suppozituarlar	2
	Vajinal kremler	2
A Bölümü için Toplam		

- B) Tedavi protokolündeki her bir ilaç için doz sıklığına karşılık gelen kutuyu işaretleyin [✓]. Daha sonra her bir kategorideki [✓]'lerin sayısını toplayın ve bunları geçerli skorları ile çarpın. Tam uygun bir seçenek olmadığında, içlerinden en iyi olanı seçin.

Doz Sıklığı	İlaçlar			Toplam	Skor	Skor x İlaç sayısı
Günde bir kez					1	
Günde bir kez LH					0.5	
Günde iki kez					2	
Günde iki kez LH					1	
Günde üç kez					3	
Günde üç kez LH					1.5	
Günde dört kez					4	
Günde dört kez LH					2	
12 saatte bir					2.5	
12 saatte bir LH					1.5	
8 saatte bir					3.5	
8 saatte bir LH					2	
6 saatte bir					4.5	
6 saatte bir LH					2.5	
4 saatte bir					6.5	
4 saatte bir LH					3.5	
2 saatte bir					12.5	
2 saatte bir LH					6.5	
LH /acil durumlarda					0.5	
Gün aşırı veya daha az sıklıkla					2	
Oksijen LH					1	
Oksijen<15 sa					2	
Oksijen>15 sa					3	
B Bölümü için Toplam						

C) Eğer tedavi protokolünde varsa, ilave talimatlara karşılık gelen kutuyu işaretleyin [✓]. Sonra, herbir kategorideki [✓] 'lerin sayısını toplayın ve bunları geçerli skorlarıyla çarpın.

İlave Açıklamalar	İlaçlar								Toplam	Skor	Skor x İlaç sayısı
Tableti kır ya da ez										1	
Tableti/tozu çöz										1	
Bir defada çoklu birim (örn. 2 tablet, 2 puf)										1	
Değişken doz (örn 1-2 kapsül, 2-3 puf)										1	
Belirtilen zamanda al/kullan (örn. sabah, akşam saat 8'de)										1	
Yemekle ilişkili (örn. Yemekten sonra, yemekten önce, yemekle birlikte)										1	
Belirli bir sıvı ile al										1	
Tarif edildiği gibi al/kullan										2	
Dozu kademeli azaltma/artırma										2	
Değişken dozlam (örn: sabah 1-akşam 2, gün aşırı 1/2)										2	
C Bölümü için Toplam											

İlaç Tedavisi Karmaşıklık Ölçeği =

Toplam (A) +Toplam (B) +Toplam (C)=

Ek-2. DOCUMENT İlaçla İlgili Sorun Sınıflandırması

Code	Category	Sub-category	Sub-category description
D	<i>Drug selection</i> (Problems relating to the choice of drug prescribed or taken)	D1 Duplication D2 Drug interaction D3 Wrong drug D4 Incorrect strength* D5 Inappropriate dosage form D6 Contraindications apparent* D7 No indication apparent* D0 Other drug selection problem	Inappropriate use of two drugs from the same therapeutic class Likely interaction between two prescribed drugs (no symptoms evident yet) Incorrect drug supplied, either by an incorrect doctor's prescription or incorrectly dispensed by the pharmacy Incorrect or no details about strength of medication is supplied Formulation is inappropriate in terms of the intended use of the product Patient has a contraindication or precaution to the drug being used due to their medical conditions, or a previous allergy to the drug or drug group No clear indication for the use of the drug Other drug selection issues, such as the patient is taking expired medication or a more effective drug than the one prescribed is available
O	<i>Over or underdose</i> (Problems relating to the prescribed dose or schedule of a drug)	O1 Prescribed dose too high O2 Prescribed dose too low O3 Incorrect/unclear dosing instructions* O0 Other dose problem	Total daily dose exceeds guidelines, either due to reference dose ranges or patient parameters (age, renal function etc.) Total daily dose is not adequate for treatment Specified dosing frequency/schedule or duration of treatment is unclear or incorrect Other dose related problem, such as incorrect frequency or schedule
C	<i>Compliance</i> (Problems relating to the way the patient takes the medication)	C1 Taking too little C2 Taking too much C3 Erratic use of medication* C4 Intentional drug misuse (including OTC medications) C5 Difficulty using dosage form C0 Other compliance problem	Patient using too little of the medication due to forgetfulness or poor understanding of therapy Patient using too much of the medication due to forgetfulness or poor understanding of therapy Patient using medication on an erratic basis Suspected overuse of a drug that is potentially abused Patient has a physical problem using the dosage form due to swallowing difficulties, manual dexterity etc. Other compliance issues, such as patient choosing not to take the medication due to the product information or a media release etc.

Code	Category	Sub-category	Sub-category description	
U	<i>Undertreated</i> (Problems relating to actual or potential conditions that require management or prevention)	U1	Condition undertreated†	Patient has a symptom or condition that is not currently being treated adequately
		U2	Condition untreated†	Patient has a symptom or condition that is not being treated
		U3	Preventative therapy required	Patient requires additional therapy to prevent an adverse event occurring (due to patient's therapy, coexisting diseases or risk factors)
		U0	Other undertreated problem	Other untreated indication problem
M	<i>Monitoring</i> (Problems relating to monitoring the efficacy or adverse effects of a drug)	M1	Laboratory monitoring	Patient requires a laboratory test, such as serum electrolyte or drug levels (no symptoms evident yet)
		M2	Non-laboratory monitoring	Patient requires a non-laboratory test, such as BP, BSL or weight check (no symptoms evident yet)
		M0	Other monitoring problem	Other monitoring problem, such as patient unable to afford monitoring
		E1	Patient requests drug information	Patient requests information about their medication
E	<i>Education or Information</i> (Where a patient requests further information about a drug or disease state)	E2	Patient requests disease management advice	Patient requests information about the management or prevention of a condition
		E3	Confusion about therapy or condition‡	Patient has a poor understanding of their medical condition, but their medication compliance appears to be adequate according to the dispensing history
		E4	Demonstration of device‡	Patient has a technical problem with the administration of a device
		E0	Other education or information problem	Other education problem, such as another health professional requests information
N	<i>Not classifiable</i> (Problems that cannot be classified under another category)	N0	Clinical interventions that cannot be classified under another category§	Clinical interventions that the pharmacist feels does not belong elsewhere (must still be a clinical problem, not administrative)
T	<i>Toxicity or ADR</i> (Problems relating to the presence of signs or symptoms that may be attributed to a drug)	T1	Toxicity caused by dose	Patient has signs or symptoms of an adverse reaction that is likely to be dose-related
		T2	Toxicity caused by drug interaction	Patient has signs or symptoms of an adverse reaction that is likely to be related to the presence of an interacting drug
		T3	Toxicity evident	Patient experiencing symptoms of toxicity where there is a suspected medication cause
		T0	Other toxicity problem	Other toxicity suspected of being related to a drug
Total				

11. ETİK KURUL ONAYI

İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Paporu



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.45366
Konu : Etik Kurulu Kararı

14/12/2017

Sayın Büşra Nur ÇATTIK

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Kalp yetmezliği olan hastalarda Monosit/YDL-K oranının GWTG-HF risk skoru ile ilişkisi” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 14.12.2017 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden A38635F3XB kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi
Kavacak Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacak Kavşağı 34810
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto: bilgi@medipol.edu.tr)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kalp yetmezliği olan hastalarda Monosit/YDL-K oranının GWTG-HF risk skoru ile ilişkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Büşra Nur Çattık			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Eczacılık			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	12.12.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	12.12.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>			
Karar Bilgileri	Karar No: 509	Tarih: 13/12/2017				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlkur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma



T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI DR. SIYAMI ERSEK GÖĞÜS
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ - İSTANBUL DR. SIYAMI ERSEK GÖĞÜS
KALP VE DAMAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
10-01/2019/10-01 - 28001928 - 508.01 - E.19
0004191418

Sayı : 28001928-508.01
Konu : Büşra Nur ÇATTIK'ın Tez
Çalışması Hk.

Sayın Büşra Nur ÇATTIK

28.12.2018 tarihinde gerçekleştirilen Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Kurulu'nda " Kalp yetmezliği olan hastalarda monosit/HDL oranının GWTC-HF risk skoru ile ilişkisi " konulu doktora tezi çalışma talebiniz oy birliği ile kabul edilmiştir.

Gereğini rica ederim.

e-imzalıdır.
Prof. Dr. Cevdet Uğur KOÇOĞULLARI
Başhekim)

Başkan
Prof. Dr. Cevdet Uğur KOÇOĞULLARI
Başhekim)

Ü
Prof. Dr. Ö. N
Kardiyoloji Eğitimi Koordinatörü

Üye
Doç. Dr. Tamer OKAY
Eğitim Görevlisi

Doç. Dr. E
TSEVEN

Üye
Doç. Dr. Numan Ali AYDEMİR
Eğitim Görevlisi

Tıbbiye Cad. No:13 Haydarpaşa-Üsküdar/İstanbul

Telefon: Faks No: 0212 444 4444

e-Posta: info@siyamiersek.gov.tr İnternet Adresi: www.siyamiersek.gov.tr

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden dce24c1b-a42a-4532-9962-738b38febd55 kodu ile erişebilirsiniz.

Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilgi için: Erdem IŞIK

SÖZLEŞMELİ PERSONEL

Telefon No: 0212 444 4444

Sayı : E-10840098-772.02-2826
Konu: Etik Kurulu Kararı

16/06/2021

Sayın BÜŞRA NUR ÇATTIK

Üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13/12/2017 tarihli 509 karar no ile onay verilen "Kalp yetersizliği olan hastalarda Monosit/YDL-K oranının GWTG-HF risk skoru ile ilişkisi" isimli çalışmanız için aşağıda verilen değişiklikler uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

- Çalışmanız için daha önce yaptığımız değişiklik talebi ile 12.10.2018 tarihinde "Monosit/YDL- kolesterol Oranının Kalp Yetersizliği ile İlişkisinin Klinik Eczacılık Açısından Değerlendirilmesi" olarak değiştirilmiş olan tez adının "Monosit/HDL- kolesterol Oranının Kalp Yetersizliği ile İlişkisinin Klinik Eczacılık Açısından Değerlendirilmesi" olarak değiştirilmesi isteği.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrakınıza <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden B1705164XE kodu ile doğrulayabilirsiniz.

