



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE SOLUNUM SIKINTISI (DİSPNE) İLE
BAŞVURAN VE KALP YETMEZLİĞİ DÜŞÜNÜLEN
HASTALARDA EKOKARDİYOĞRAFI BULGULARI
İLE BNP, SİSTATİN-C VE ÜRİK ASİTİN
TANISAL DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülçin BACAKOĞLU

Antalya, 2011



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE SOLUNUM SIKINTISI (DİSPNE) İLE
BAŞVURAN VE KALP YETMEZLİĞİ DÜŞÜNÜLEN
HASTALARDA EKOKARDİYOĞRAFI BULGULARI
İLE BNP, SİSTATİN-C VE ÜRİK ASİTİN
TANISAL DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülçin BACAKOĞLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Oktay ERAY

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir ”

Antalya, 2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık süresi boyunca hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Oktay ERAY hocamıza,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda önderliklerini ve ağabeyliklerini esirgemeyen acil tıbbın Türkiye’deki en önemli isimleri Sayın Prof. Dr. Yıldırım ÇETE, Sayın Doç. Dr. Cem OKTAY’a

Tez çalışmamın istatistiksel analizlerini yapan Sayın Doç. Dr. Cenker EKEN’e,

Eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini paylaşan anabilim dalının diğer öğretim üyeleri sayın Doç.Dr. Seçgin SÖYÜNCÜ, Sayın Yrd. Doç Dr. Fırat BEKTAŞ, Sayın Doç Dr. Mutlu KARTAL, Sayın Doç Dr. Cenker EKEN, Sayın Doç Dr. Erkan GÖKSU ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem YİĞİT’e

Tez konusunu belirlememde yardımcı olan ve bilgilerini benimle paylaşan Sayın Yrd. Doç. Dr. Emre ALTEKİN’e

Tez çalışmam sırasında tüm hastalarımın ekokardiyografilerini yapan Sayın Dr. Atakan YANIKOĞLU’na,

Çalışmalarım sırasında serum örneklerinin laboratuarda çalışılmasında yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Halide AKBAŞ’a ve Sayın Dr. Fatih DAVRAN’a

Tezin düzenlenmesinde ve yazımında emeği geçen Sayın Dr. Taylan KILIÇ’a

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, acil servis hemşirelerine, paramediklere, personellere, sekreter ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Beni bugünlere getiren canım ailem’e,

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	vi
Çizelgeler Dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KALP YETMEZLİĞİ	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tanımlayıcı Terimler	3
2.1.2.1. Akut ve kronik kalp yetmezliği	3
2.1.2.2. Sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği	4
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Etiyoloji	8
2.1.5. Kalp Yetmezliğinin Sınıflandırması	10
2.1.6. Kalp Yetmezliğinde Tanı Yöntemleri	12
2.1.7. Tanısal Testler	13
2.2. KALP YETMEZLİĞİNDE PROGNOZ BELİRTEÇLERİ	18
2.2.1. Klinik Belirteçler	18
2.2.2. Biyokimyasal Belirteçler	19
2.2.2.1. Natriüretik peptidler	21
2.2.2.2. Nörohormonlar	24
2.2.2.3. Miyokardiyal hasar ve matriks remodeling belirteçleri	25
2.2.2.4. İnflamasyon belirteçleri	26
2.2.2.5. Oksidatif stres belirteçleri	28
2.2.2.6. Adrenomedüllin ve ST2 peptidleri	28
2.2.2.7. Yeni belirteçler	29
2.2.2.8. Sistatin-C	29
2.2.2.9. Ürik asit	30

3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	48
7. ÖZET	49
8. ABSTRACT	51
9. KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Anjyotensin dönüştürücü enzim
ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure National Registry
ADKY	Akut dekompanse kalp yetmezliği
AF	Atriyal fibrilasyon
AHA/ACC	American Heart Association / American College of Cardiology
AKS	Akut koroner sendrom
AKY	Akut kalp yetmezliği
AMI	Akut miyokard infarktüsü
ANP	Atriyal natriüretik peptid
ASD	Atriyal septal defekt
BNP	Brain natriüretik peptid
BTP	Beta trace protein
BUN	Kan üre nitrojeni
Cr	Kreatinin
CRP	C reaktif protein
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
HsCRP	High sensitif CRP
HT	Hipertansiyon
IL	İnterlökin
INR	International Normalized Ratio
IVS	Interventriküler septum diyastolik çapı
JAMA	Journal of the American Medical Association

K	Potasyum
KAH	Koroner arter hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KVS	Kardiyovasküler sistem
KY	Kalp yetmezliği
LA	Sol atriyum
MCL-1	Miyozin hafif zincir-1
MI	Miyokard infarktüsü
MMP-9	Matrix metalloproteinozis
NSAID	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
NYHA	New York Heart Association
PDA	Patent ductus arteriozis
PKUB	Pulmoner kapiller uç basıncı
PRIDE	The N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department Study
PW	Posterior duvar diyastolik çapları
RA	Sağ atriyum
RAAS	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
RALES	The Randomized Aldactone Evaluation Study
RDW	Red blood cell distribution width
ROC	Reciever Operating characteristic
SGOT	Serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	Serum glutamic pyruvic transaminase
SKY	Sol kalp yetmezliği
SV	Sol ventrikül
SVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
SVKKY	Sol ventrikülü korunmuş kalp yetmezliği

TNF	Tümör nekrozis faktör
TSH	Tiroid stimule edici hormon
TTE	Transtorasik ekokardiyografi
TYjet	Triküspit jet
USAP	Unstable anjina pectoris
Val-HeFT	The Valsartan Heart Failure Trial
VSD	Ventriküler septal defekt

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. “Tek sendrom” hipotezi	6
2.2. Akut kalp yetmezliğinde sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi	17
2.3. B-tip Natriüretik Peptid moleküler formları ve işlenmesi	21
2.4. İntravasküler volüm hemostazını idame ettiren kardiyak natriüretik peptidlerin kardiyak sekresyon mekanizmasının şematize edilmesi	22
2.5. Kalp yetmezliği semptomları bulunan tedavi edilmemiş (diüretik, ACEİ gibi) hastalarda, natriüretik peptidler ile teşhis algoritması	24
2.6. Kalp yetmezliğinde sitokin hipotezi	27
2.7. Ürik asit metabolizması	31
4.1. Hasta akış şeması	38
4.2. Ürik asit düzeylerinin ROC analizi	42

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Akut ve kronik kalp yetmezliği ayrımı	4
2.2. Sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği ayrımı	5
2.3. Kötü prognozla ilgili durumlar	7
2.4. Kalp yetmezliğinin NYHA sınıflaması	10
2.5. Kalp yetmezliğinin evreleri (ACC/AHA sınıflama sistemi)	11
2.6. Kalp yetmezliğinin kalp kasının yapısı veya hasarı temelinde evrelendirilmesi	12
2.7. Kardiyojenik ve nonkardiyojenik ödem ayırımına katkı sağlayabilen radyolojik özellikler	16
2.8. Kalp yetmezliği tanısında kullanılan Framingham sistemi	18
2.9. ADKY’de hastaneye yatış esnasında kötü prognoz göstergeleri	19
2.10. Kalp yetmezliği tanısında kullanılan belirteçler	20
3.1. Çalışmadan dışlama kriterleri	34
4.1. Çalışmaya alınan hastaların vital bulguları	39
4.2. Kalp yetmezliği olan ve olmayan hasta gruplarında BNP, Sistatin C ve ürik asit değerlerinin dağılımı	40
4.3. Kalp yetmezliğini belirleyen faktörler	41
4.4. ROC eğrisinin değerleri	43

1. GİRİŞ

Kalp yetmezliği dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek seviyede yeterli kanın pompalanamadığı klinik bir sendromdur (1). Sebebi çoğu zaman yeni başlayan ventrikül disfonksiyonu veya tipik olarak kronik kalp yetmezliği semptomlarının şiddetlenmesidir. Hastane mortalitesi oldukça yüksektir (2). Akut dekompanse kalp yetmezliği ile hastaneye yatış geçtiğimiz 20 yılda %164 artmıştır ve en fazla başvuru acil servislere olmaktadır (3-5). Konjestif kalp yetmezliği yaşlı popülasyonda artış gösterirken beraberinde sağlık harcamaları, morbidite ve mortalite artışını da getirmektedir (6).

Kalp yetmezliği hastalarında mortaliteyi işaret eden faktörler; ileri yaş, diyabet (DM), böbrek yetmezliği, New York Kalp Birliği sınıfının (NYHA) yüksek olması, düşük sodyum düzeyleri, düşük vücut kitle indeksi, düşük kan basıncı, ayak bileğinde ödem olması ve yaşam kalite skorlarının düşük olmasıdır (7-10). Ancak bunların hiçbirisi çok güçlü belirleyici faktör değildir. Kalp yetmezliği düşünülen hastalarda gerek prognozu öngörmeye gerekse tanıyı koyabilmede etkin biyokimyasal parametrelere ihtiyaç duyulabilmektedir (1).

Brain natriuretik peptid (BNP) akut kalp yetmezliğinde acil servislere tanı için yerleşmiş bir belirteçdir. Duyarlılık ve seçiciliği çok iyi olmamasına rağmen akut dispnenin ayırıcı tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır (11). BNP mortalite ve tekrar hastaneye başvurmada önemli bir belirteçdir (12). BNP semptomatik ve asemptomatik ventrikül disfonksiyonu olanlarda duyarlı bir göstergedir (13-16).

Ekokardiyografi (EKO) kalp yetmezliğinin değerlendirilmesinde “altın standart” olarak kabul edilmektedir. İnvaziv değildir ve uygulama kolaylığı vardır (13).

Yüksek serum ürik asit düzeyi orta ve ciddi kronik kalp yetmezliğinde bağımsız bir prognostik faktördür (12,17). Hiperürisemi; koroner arter hastalığı (KAH), DM ve hipertansiyonu (HT) olan hastalarda artmış vasküler olay ve mortalite ile ilişkilidir (18-22).

Sistatin-C renal fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan yeni bir belirteçtir. Yaş, cins, ırk ve kas kitlesinden etkilenmez. Üretim hızı sabittir ve gün içinde diüurnal ritmi yoktur. Artmış sistatin-C düzeyi kardiyak yapı anormallikleri ile yakın ilişkilidir

(23-25). Kronik kalp yetmezliği bulunan hastalarda yapılmış çalışmalarda yüksek sistatin-C düzeyi, artmış mortalite riskini göstermektedir (26).

Dispne ayırıcı tanısında kardiyak fonksiyonları öngörmek, pulmoner ve kardiyak dispnenin ayırımında önemli rol oynamaktadır. Ayırıcı tanıda ekokardiyografi altın standart olmakla birlikte, zaman alıcı, uygulayıcı bağımlı ve her zaman ulaşılamayan bir tetkiktir. Bu yüzden ayırıcı tanıda bazı belirteçler uzun zamandır tıbbi literatürde tartışılmaktadır (12).

Kalp yetmezliği hastalarında BNP tanı ve takipte uzun süredir iyi bir belirteç olarak literatüre girmiştir (27-29). Sistatin-C ve ürik asit ise kronik kalp yetmezliğinde çalışılmış ve anlamlı bulunmuştur. Ancak acil servis koşullarında bu belirteçlerin akut kalp yetmezliğinde kullanılabilirliği ile ilgili yeterli bilgi mevcut değildir. Sistatin-C, rik asit ve BNP'yi EKO ile karşılaştıran bir çalışmaya tıbbi literatürde ulaşılamamıştır.

Bu çalışmada daha ucuz ve ulaşılabilir tetkikler olan ürik asit ve sistatin-C düzeylerinin, kalp yetmezliğini öngörmedeki değeri ile dispne ayırıcı tanısında BNP ve EKO ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETMEZLİĞİ

2.1.1. Tanım

Kalbe ait yapısal veya fonksiyonel hastalıklardan kaynaklanan, kalbin vücudun metabolik ihtiyacını karşılayabilecek seviyede yeterli kanın pompalanamadığı klinik bir sendromdur (30). Klinik kalp yetmezliği ise; sol ventrikül fonksiyonları ve nörohumoral düzenlemelerde bozulmalar sonucunda ortaya çıkan, efor kapasitesinde azalma, sıvı retansiyonu ve beklenen yaşam süresinin kısalması ile karakterize karmaşık bir sendrom olarak tanımlanabilir. Bu sendromun en önemli belirtileri dispne, yorgunluk ve sıvı birikimidir (31). Miyokard kasılmasındaki azalma kalp yetmezliğinin en sık nedenidir ve sistolik yetmezlik olarak adlandırılır. Bazı hastalarda ise korunmuş miyokard kasılmasına rağmen kalp yetmezliği semptom ve bulguları gelişebilmektedir. Bu hastalarda mevcut şikayetler, çoğunlukla artmış volüm yüküne ve bozulmuş ventrikül dolumuna bağlıdır. Bu durum diyastolik kalp yetmezliği olarak adlandırılır (1,30).

2.1.2. Tanımlayıcı Terimler

2.1.2.1. Akut ve kronik kalp yetmezliği

Akut kalp yetmezliği (AKY) sıklıkla yeni başlayan kalp yetmezliği semptomları veya kronik kalp yetmezliğinin dekompanse olması olarak tanımlanır. Hastalarda periferik hipoperfüzyon bulguları ile pulmoner ve periferik ödem tablosu vardır. Akut kalp yetmezliğinin klinik formları: akut dekompanse kalp yetmezliği, hipertansif AKY, akciğer ödemi, kardiyojenik şok, yüksek debili kalp yetmezliği ve sağ kalp yetmezliğidir (32). Kalp yetmezliğine yol açan pek çok sebep olmasına rağmen koroner arter hastalığı en sık sebeptir (2). Çizelge 2.1’de akut ve kronik kalp yetmezliği ayrımı özetlenmektedir (2).

Çizelge 2.1. Akut ve kronik kalp yetmezliği ayrımı.

Bulgular	Yeni başlayan KY	Akut Dekompanse KY	Stabil kronik KY
Semptomların ciddiyeti	Belirgin	Belirgin	Hafif-orta
Pulmoner ödem	Sıklıkla	Sıklıkla	Nadir
Periferik ödem	Nadir	Sıklıkla	Nıklıkla
Kilo artışı	Yok veya hafif	Belirgin	Sıklıkla
Total vücut volümü	Değişmez veya hafif artış	Belirgin artış	Artmış
Kardiyomegali	Nadir	Genellikle	Sıklıkla
SV sistolik fonksiyonu	Hipo, normal veya hiperkontraktilite	Azalmış	Belirgin azalmış
Duvar gerilimi	Yükselmiş	Belirgin yükselme	Yükselmiş
Sempatik sinir sistemi aktivasyonu	Belirgin	Belirgin	Hafif-belirgin
RAAS aktivasyonu	Akut artış	Belirgin	Hafif-belirgin
Akut iskemi	Sıklıkla	Bazen	Nadir
Hipertansif kriz	Sıklıkla	Bazen	Nadir
Düzeltilen nedenler	Sıklıkla	Bazen	Bazen

2.1.2.2. Sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği

Kalbin pompa fonksiyonunda azalma ile oluşan kalp yetmezliği sistolik; ventrikül dolum bozukluğu ile gelişen tablo ise sistolik fonksiyonları korunmuş (diyastolik) kalp yetmezliği olarak adlandırılır (2,33). Sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği ayrımı Çizelge 2.2’de gösterilmiştir (1). Gelişmiş ülkelerde kalp yetmezliğinin en sık nedeni iskemik kalp hastalığıdır. Bu hasta grubunda çoğunlukla sol ventrikül disfonksiyonu vardır. Sistolik kalp yetmezliğine çoğunlukla diyastolik kalp yetmezliği eşlik eder (34,35). Diyastolik kalp yetmezliği tanısı, sıklıkla kalp yetmezliği semptom ve belirtileri olmasına rağmen, istirahat halindeyken sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyonları korunmuş hastalarda düşünülmelidir. Saf diyastolik kalp yetmezliği genç hastalarda nadirdir ve sıklığı yaşla birlikte artar (32). Hipertansiyon ve SV hipertrofisi gibi ventriküler fibrozise neden olan hastalıklarda ve korunmuş SV sistolik fonksiyonu olan hipertansif kadınlarda daha sık görülmektedir. “Tek sendrom” hipotezi olarak tanımlanan bu durum Şekil 2.1’de şematize edilmiştir.

2.1.3. Epidemiyoloji

KAH, HT, DM ve kalp kapak hastalıklarının tanı ve tedavisindeki gelişmeler nedeniyle bu hastalıklara bağlı ölümler azalırken, uzun dönemde kalp yetmezliği sıklığında artış gözlenmektedir (1).

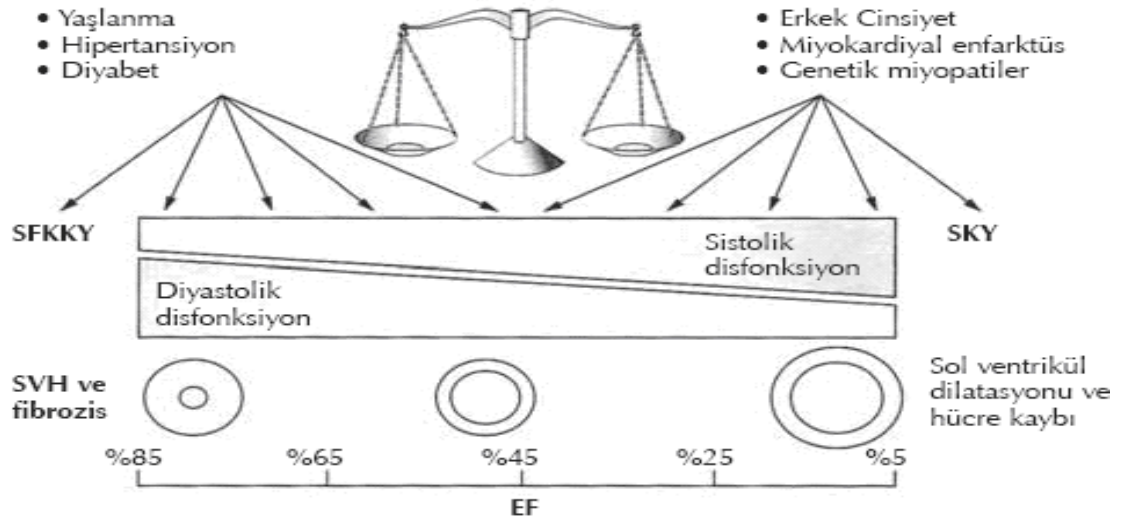
Tüm ülke nüfusunun %1,5-2 kadarı semptomatik kalp yetmezliği olup, 65 yaşın üzerinde bu oran %6-10'dur. Akut dekompanse kalp yetmezliği (ADKY) ile yatırılan hastaların %80'inden fazlası 65 yaş üzerindedir (2). Kalp yetmezliği tanısı alan hastaların %50'den fazlası 5 yıl içerisinde kaybedilmektedir (32). Kalp yetmezliği hastalarında en sık ölüm sebebi kalp yetmezliğinde ilerleme ve ani ölümdür (1).

ADKY ile hastaneye yatış geçtiğimiz 20 yılda %164 artmıştır (3). En fazla başvuru acil servislere olmaktadır. Konjestif kalp yetmezliği yaşlı popülasyonda artış gösterirken beraberinde sağlık harcamaları, morbidite ve mortalite artışını da getirmektedir (6).

Kalp yetmezliği genel olarak toplumda %0,4 ile %2 arasında değişen sıklıkta görülmektedir (1)

Çizelge 2.2. Sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği ayırımı.

Sistolik Kalp Yetmezliği	Diyastolik Kalp Yetmezliği
Dilate olmuş büyük kalp	Küçük SV kitlesi
Normal sistolik kan basıncı	Konsantrik SV hipertrofisi
Geniş bir yaş grubu, erkeklerde daha sık	Sistemik hipertansiyon
S3 galosu	Daha sık olarak yaşlı kadınlar
EKO ile sistolik ve diyastolik bozukluklar	S4 galosu
Tam oturmuş bir tedavi	Çeşitli EKO ölçümleri ile diyastolik bozukluklar
Kötü prognoz	Tam kesinleşmemiş bir tedavi
Miyokard iskemisinin rolü seçilmiş vakalarda önemli	Sistolik yetmezliğe oranla daha iyi prognoz
	Miyokard iskemisi sık



Şekil 2.1. “Tek sendrom” hipotezi. Sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliğinden sistolik fonksiyonu azalmış kalp yetersizliğine geçiş spektrumu. Kalp yetersizliği iki uç arasında herhangi bir fenotipte görülebilir. SFKKY: sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetersizliği, SVH: sol ventrikül hipertrofisi, SKY: sistolik fonksiyonu azalmış kalp yetersizliği (2).

Kişinin yaşam boyu kalp yetmezliğine yakalanma riski 1/5’dir. Kalp yetmezliği gelişiminde erkek cinsiyette miyokard infarktüsü (Mİ), kadın cinsiyette HT daha önemli rol oynar (2).

Kalp yetmezliği kötü prognoz ile birlikte. 5 yıllık mortalite %75’e kadar çıkabilmektedir. Ani ölüm riski 5 kat artmıştır. (Framingham) Prognoz sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ile ilişkilidir. Diastolik kalp yetmezliği prognozu ise sistolik disfonksiyona göre daha iyidir. Yıllık mortalite %1,3-17,5 arasındadır. Son dekadlarda yaşam beklentisini artıran, semptomları düzelter ve progresyonunu yavaşlatan Beta bloker ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri gibi ilaç tedavilerinin kullanımı yaygınlaşmıştır (2). Kalp yetmezliğinde kötü prognozla uyumlu durumlar Çizelge 2.3’de özetlenmiştir.

Çizelge 2.3. Kötü prognozla ilgili durumlar (ESC KY kılavuzu, 2008).

Klinik	Demografik özellikler	Elektrofizyolojik	Fonksiyon/egzersiz	Laboratuvar	Görüntüleme
Hipotansiyon	İleri yaş	Taşikardi Q dalgaları	İşlevsel azalma Zirve VO2 düşük	BNP ve NT pro-BNP' de belirgin artış	Düşük SVEF
NYHA III-IV	İskemik etyoloji	Geniş QRS		Hiponatremi	
Daha önce KY nedeniyle hastaneye yatış	Resusitasyonla geri döndürülen ani ölüm	SV hipertrofisi Ventriküler aritmiler		Troponinde yükselme Belirteçlerde ve nörohumoral aktivasyonda artış	
Taşikardi	Tedaviye uyumsuzluk	Düşük kalp hızı değişkenliği, Atrial fibrilasyon (AF)	< 6 dakika yürüme mesafesi	Kreatinin/BUN artışı	Sol ventrikül hacminde artış
Pulmoner raller	Böbrek işlev bozukluğu	T dalga alternansı	VE/VCO2 eğimi dk	Bilirubin artışı Anemi	Düşük kardiyak indeks
Aort stenozu	Diyabet		Periyodik solunum	Ürik asit artışı	Yüksek SV dolum basıncı
Düşük beden kitle indeksi	Anemi				Restriktif mitral dolum paterni Pulmoner HT
Uykuya ilişkili solunum bozukluğu	KOAH				Sağ ventrikül işlev bozukluğu
	Depresyon				

Benzer risk değerlendirmesi ADHERE (Actue decompensated heart failure national registry) verilerine dayanılarak yapıldığında, mortalite için en iyi öngörücülerin hastaneye girişteki yüksek kan üre azotu (> 43 mg/dl), düşük sistolik kan basıncı (< 115 mmHg) ve yüksek serum kreatinin düzeyi (> 2,25 mg/dl) olarak değerlendirilmektedir. Yüksek risk grubundaki hastaların hastaneye tekrar yatışları daha sık ve sağlık harcamaları daha yüksek olmaktadır (6,36).

Kötü yaşam beklentisi ile ilişkili faktörler: ileri yaş, erkek cinsiyet, HT, sigara içimi ve kronik böbrek yetmezliğidir (2).

2.1.4. Etiyoloji

Kalp yetmezliği herhangi bir kalp hastalığının son tanısı değil bir sendromlar bütünüdür ve temel nedenin araştırılması gerekir (31). Kalp yetmezliği etyolojisinin ve tabloyu şiddetlendiren hastalıkların saptanması, özellikle tedavinin planlanmasında ve izlemde önemli yer tutar. Kalp yetmezliği nedenleri arasında; intrinsek miyokard hastalıkları, kalbin iş yükü artışı, ventrikül doluşunu etkilenmesi, iyatrojenik miyokard hasarını gelişmesi ve aritmiler bulunmaktadır (35). Avrupa'da 75 yaş altında kalp yetmezliğinin en sık nedeni koroner arter hastalığıdır. Bu nedenle kalp yetmezliği olan hastaların çoğunda sistolik fonksiyon bozukluğu bulunmaktadır (1). Yaşlı hastalarda ise hipertansiyon ve kardiyak hipertrofi kalp yetmezliğinin daha önemli nedenidir ve çoğunda diyastolik fonksiyon bozukluğu vardır (2). Kalp yetmezliği etyolojisinde rol oynayan hastalıklar:

A- İntrensek miyokard hastalıkları

- İskemik kalp hastalığı
- Miyokardit
- Kardiyomiyopati
- İnfiltratif hastalıklar (hemakromatozis, amiloidoz, sarkoidoz)

B- Kalbin iş yükü artışı

1- Basınç yükü artışı

- Sistemik hipertansiyon
- Pulmoner hipertansiyon
- Aort ve pulmoner darlık
- Aort koarktasyonu
- Hipertrofik kardiyomiyopati

2- Volüm artışı

- Mitral ve aort yetmezliği
- Triküspit yetmezliği
- Konjenital sol-sağ şant (ASD, VSD,PDA)

3- Yüksek debili kalp yetmezliği

- Tirotoksikoz

- Ağır anemi
- Gebelik
- Arteriyovenöz fistül
- Beriberi
- Paget hastalığı
- Sepsis

C- Ventrikül doluşunun engellenmesi

- Kapak akımının engellenmesi: Mitral darlığı, triküspit darlığı
- Miyokard ve perikard kompliansının azalması: Konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati, kardiyak tamponad, endomiyokardiyal fibroelastozis

D- İyatrojenik miyokard hasarını gelişmesi

- İlaçlar: Adriamisin, disopiramid
- Mediastinal radyoterapi
- Toksinler (kurşun, arsenik ve kobalt)
- Alkol

E- Aritmiler (1,2)

Presipitan faktörler:

Etiyolojik nedenlerin yanı sıra semptomların ortaya çıkışını kolaylaştıran durumların varlığı da araştırılmalıdır. Bu faktörler:

- 1- Vücudun metabolik gereksinimini artıran faktörler: Ateş, enfeksiyon, anemi, taşikardi, gebelik, hipertiroidi, stres.
- 2- Dolaşım yükünü artıran durumlar: Fazla miktarda tuz ve sıvı alımı, böbrek yetmezliği.
- 3- Art yükü artıran durumlar: Tedavi edilmemiş hipertansiyon, pulmoner emboli.
- 4- Kasılabilirliği azaltan durumlar: Negatif inotrop kullanımı (B blokerler, kalsiyum kanal blokerleri), myokard iskemi veya infarktüsü, aşırı alkol alımı, hipotiroidi, kalp yetmezliği ilaçlarının düzenli alınmaması, ciddi bradikardi (31).

2.1.5. Kalp Yetmezliğinin Sınıflandırması

Hastalığın prognozu hakkında bilgi veren ve uzun yıllar boyunca fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmede kullanılan NYHA (New York Heart Association) sınıflandırması hastanın öyküsüne göre belirlenen bir sınıflamadır. Buna göre hastalar semptom oluşana kadar yapabildikleri efor düzeyine göre grup I'den grup IV'e kadar sınıflandırılır (37). Kalp yetmezliği NYHA sınıflaması Çizelge 2.4'de özetlenmiştir.

Amerikan kalp birliği (AHA/ACC), NYHA sınıflamasını da içine alacak şekilde yeni bir sınıflama tanımlamıştır (38). Bu yeni sınıflama büyük ölçüde hastaların kliniğine dayalıdır ve hekimlerin tedavilerini spesifik hasta alt gruplarına odaklanmış biçimde yönlendirmesine izin vermektedir. Kalp yetmezliğinin evreleri Çizelge 2.5'de özetlenmiştir.

Çizelge 2.4. Kalp yetmezliğinin NYHA sınıflaması.

Sınıf – I: Fonksiyonel kapasitede kısıtlama yok. Sıradan fiziksel egzersiz ile aşırı yorgunluk, dispne veya çarpıntıya neden olmaz.
Sınıf – II: Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma. İstirahatta rahattırlar, fakat sıradan aktivite yorgunluk, dispne veya çarpıntı ile sonuçlanır.
Sınıf – III: Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma. İstirahatta rahattırlar, fakat sıradan aktiviteden daha az bir aktivite semptomlara neden olur.
Sınıf – IV: Rahatsız olmadan herhangi bir fiziksel aktiviteyi yapamaz. Kalp yetmezliği semptomları istirahatla rağmen vardır. Herhangi bir fiziksel aktivite ile rahatsızlık olur.

Çizelge 2.5. Kalp yetmezliğinin evreleri (ACC/AHA sınıflama sistemi).

- EVRE A:** Kalp yetmezliğinin gelişimi ile kuvvetli ilişkili komorbid durumların olmasından dolayı kalp yetmezliği olan hastalar. Böyle hastalarda kalp yetmezliği belirti ve bulguları yoktur. Bu hastalar kalp yetmezliğinin belirti ve bulgularını hiç göstermemişlerdir. Kapakların veya ventriküllerin yapısal veya fonksiyonel bozuklukları yoktur. Örnekler: sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, kardiyotoksik ajan kullanımı, alkol kullanımı.
- EVRE B:** Kalp yetmezliğinin gelişimi ile kuvvetli ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olup, ancak kalp yetmezliği belirtisi olmayan, kalp yetmezliğinin belirti veya bulgularını hiç göstermemiş olan hastalar. Örnekler: sol ventrikül hipertrofisi, asemptomatik valvüler kalp hastalıklarında dilate olmuş ventriküller, geçirilmiş miyokard enfarktüsü.
- EVRE C:** Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen kalp yetmezliği olan hastalar. Örnekler: dispne veya egzersiz intoleransı olan hastalar, semptomatik olup geçmiş semptomaları için kalp yetmezliği tedavisi alan hastalar.
- EVRE D:** Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatatta belirgin kalp yetmezliği semptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalar. Örnekler: hastaneden güvenle taburcu edilemeyen, tekrar tekrar hastaneye yatırılan, hastanede kalp transplantasyonu bekleyen, hastane benzeri ortamlarda bulunan, evde semptomların azalması için sürekli intravenöz destek alan, mekanik destek cihazı ile tedavi gören hastalar.

Kalp yetmezliği tanısı alan hastaların üçte ikisinde sol ventrikül dilatasyonu ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ($EF < 40\%$) bulunmaktadır. Ayrıca hastaların %60'ında NYHA sınıflandırmasına göre ikinci ve üçüncü basamak semptomlar mevcuttur. Farmakolojik tedavinin yararlarına rağmen kalp yetmezliği hastalarının yaklaşık %20'sinde orta-ileri derecede semptomlar devam etmekte ve bu hastalarda yıllık mortalite %50'ye kadar ulaşmaktadır (38). Kalp kasının yapısı veya hasarı temeline dayanan bu durum kalp yetmezliğinin evrelendirilmesinde kullanılmış olup Çizelge 2.6'da özetlenmiştir.

Çizelge 2.6. Kalp yetmezliğinin kalp kasının yapısı veya hasarı temelinde evrelendirilmesi.

1. **Evre – A:** Kalp yetmezliği riski yüksek hasta.
2. **Evre – B:** Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu.
3. **İyi kompanse olmuş Evre – C:** Hastaların minimal semptomları olup ayaktan tedavi edilmekte.
4. **Erken dekompanse olmuş Evre – C:** Dekompanse kalp yetmezliği ile ilk kez hastaneye yatırılan hasta.
5. **Tekrar dekompanse olmuş Evre – C:** Sık dekompanse olup tekrar kalp yetmezliği ile hastaneye yatırılan hasta.
6. **Stabil, çok düşük EF'li, Evre – C:** Hasta önceden birçok kez hastaneye yatırılmış olup şuan poliklinikte takip edilmektedir.

Nguyen T.N: Management of Complex Cardiovascular Problems. Blackwell 2007.p221

2.1.6. Kalp Yetmezliğinde Tanı Yöntemleri

Kalp yetmezliği bulunan hastada, kardiyak ve non kardiyak hastalığı veya KY gelişimi ve progresyonuna sebep olan nedenleri saptamak için iyi bir hikaye ve fizik muayene olmalıdır.

Altta yatan kardiyak hastalık, hastalığın ciddiyeti, predispozan ve şiddetlendirici etmenler, tedaviyi etkileyebilecek eşlik eden diğer hastalıklar ve yetmezliği maskeleyebilecek hastalıkların dışlanması gereklidir (39).

Kalp yetmezliğine benzer semptom veren hastalıklar:

- Obezite
- Pulmoner emboli
- Hepatik hastalıklar
- İlaçla indüklenen sıvı birikimi (NSAID)
- Hipoalbuminemi
- Depresyon ve anksiyete
- Tiroid hastalıkları
- Ciddi anemi
- Renal hastalıklar
- Alt ekstremitte venöz yetmezlik
- KOAH ve astım
- İlaçla indüklenen ayak bileği ödemi (1)

Başlangıç değerlendirmesinde günlük yaşamdaki rutin işlerin yapılabilirliği sorgulanmalıdır.

Muayene kan basıncı, nabız sayısı, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi hesaplanmalıdır.

Laboratuar değerlendirmesinde; tam kan sayımı, idrar analizi, serum elektrolitleri, serum kreatinin, açlık kan şekeri, glikohemoglobin, lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyon testlerine bakılabilir.

12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) ve göğüs radyografisi başlangıçta tüm hastalara çekilmelidir.

2D-Ekokardiyografi (EKO) ile doppler SVEF, SV büyüklüğü, duvar kalınlığı ve kapak fonksiyonlarını değerlendirmek için yapılmalıdır.

Radyonüklid ventrikülografı, SVEF ve ventrikül volümlerini değerlendirmek için yapılabilmektedir.

Revaskülarizasyona uygun kalp yetmezliği hastalarında anjina ve anlamlı iskemi varsa koroner anjiyografi yapılabilir (40).

Kalp yetmezliği tanısı klavuzlarda belirtildiği gibi Şekil 2.2’de uygun bir algoritma ile özetlenmektedir (1, 32).

2.1.7. Tanısal Testler

Kalp yetmezliğinde incelemelerin amacı nedeni ortaya koymak, klinik bulguları belirlemek ve ventrikül disfonksiyonun derecesini saptamaktır.

Temel tanı yöntemleri, rutin kan testleri (tam kan sayımı, elektrolitler, kreatinin, glukoz, karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili, INR düzeyi ve tam idrar incelemesi), göğüs radyogramı, EKG ve EKO’dur. Gerekirse egzersiz testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi, 24-48 saatlik ambulator EKG monitorizasyonu, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme istenebilir ve kalp kateterizasyonu yapılabilir.

Laboratuvar bulguları:

Tam kan sayımı ile anemi varlığı araştırılmalıdır. Anemi kalp yetmezliği klinik bulgularının ortaya çıkmasını kolaylaştırır ve tedaviyi güçleştirir. Kalp yetmezliği hastalarında hafif dilüsyonel anemi bulunabilir (31). Kalp yetmezliğinde anemi kötü prognoz göstergesidir. Yine yüksek RDW mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir (2).

Kan biyokimyasında böbrek kan akımı ve glomeruler filtrasyon hızının azalması nedeniyle üre ve kreatinin düzeyinde artma saptanabilir. BUN > 43 mg/dl, kalp yetmezliğinde mortalitenin tek en iyi öngörenidir. Birlikte sistolik kan basıncı < 115 mmHg ikinci, ve kreatinin > 2.74 mg/dl üçüncü önemli mortalite öngörenidir (41). Hafif ve orta düzey yetmezlik tablosunda elektrolit düzeyleri normaldir. Ağır yetmezlikte, uzun süre sodyum kısıtlaması, diüretik tedavi ve su tutulumu sonucunda dilüsyonel hiponatremi gelişir. KKY (konjestif kalp yetmezliği) ile hastaneye yatırılan ve taburcu edilenlerin yaklaşık %25'inde hiponatremi saptanmıştır (2). Tedavi sırasında tiazid ve furasemid gibi potasyum kaybettiren ilaçların kullanılması ile hipokalemi görülebilir.

Konjestif hepatomegali ve kardiyak siroz transaminazları artırır ve hipoalbuminemiye yol açabilir. Direkt ve indirekt bilirubin artışı olur ve sarılık görülebilir.

Noradrenalin, renin, anjiyotensin II ve aldosteron yüksek olabilir. BNP düzeyleri tanı, tedavi ve pronoz tayininde kullanılan önemli bir parametredir. Atriyal fibrilasyonlu ve tedaviye direçli hastalarda tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır. İdrar incelemede idrar dansitesi artar, proteinüri saptanabilir. Antikuagüle ve ağır kalp yetmezliğinde INR düzeyine bakılmalıdır. D-dimer uzun süre yatan hastalarda, CK-MB ve Troponin ise rutin olarak istenmelidir. Ağır kalp yetmezliği ve diyabetik hastalarda arteriyel kan gazına bakılabilir. Plazma BNP veya NTproBNP hastaneye gelişte ve çıkışta istenmelidir (2).

EKG:

İstirahat EKG'si genellikle anormaldir. Sinüs taşikardisi, atriyal ve ventriküler aritmiler sık görülür (30). Patolojik Q dalgası geçirilmiş miyokard infarktüsünü; sol ventrikül hipertrofi bulguları, hipertansiyon ve aort darlığını düşündürür. Atriyal fibrilasyon varlığı dekompanse kalp yetmezliği hastalarının yaklaşık %31'inde atriyal fibrilasyon bulunur (1).

Radyoloji:

Teleradyogramda kardiyomegali en önemli bulgudur. Akut kalp yetmezliği veya diyastolik disfonksiyonda kalp-toraks oranı %50'nin altında iken, kronik kalp yetmezliğinde oran %50'nin üzerindedir (31).

Göğüs radyografisi %75 oranında kalp yetmezliğini doğrular. %25 hastada grafilerde hiçbir bulgu yoktur (2).

Sağlıklı kişilerde yerçekiminin etkisi ile akciğer tabanları apeksten daha iyi kanlanır. Normalde pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) 12 mmHg'nin altındadır. Alt lobları besleyen damarlar daha belirgindir. Kalp yetmezliğinde pulmoner kapiller basıncın artması ile interstisyel ve perivasküler ödem alt lobdaki damarlara basınç yapar. İleri evrelerde üst lob damarlar daha belirgin hale gelir ve buna pulmoner vasküler redistribüsyon denir ve PKUB 12-18 mmHg arasındadır. 18-25 mmHg'da perihiler bulanıklaşma görülür (2). Pulmoner kapiller basınç 20-25 mmHg'yı aştığında ise interstisyel ödem ortaya çıkar. İnterstisyel ödemde Kerley-B çizgileri (bazallerde plevraya uzanan septal çizgiler, uzunluğu 2 cm ve genişliği 1-2 mm'yi aşmamalıdır), perivasküler puslanma ve plevral efüzyon görülür. Plevral efüzyon genellikle iki taraflıdır. Bazen sağda yoğun olup diüretik tedavi ile kaybolur (Fantom tümörü) (31).

Devam eden sıvı birikimi alveolleri doldurarak parankimal konsolidasyona neden olur. Diffüz bilateral kenarları belirsiz opasiteler, asiner gölgeler ve kelebek tarzı dağılım gelişir (2).

Kronik kalp yetmezliğinde kardiyomegali ve pulmoner konjesyon bulgusu, ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki artışın güvenilir bir göstergesidir (31).

Kardiyojenik ve nonkardiyojenik ödem arasındaki farklar Çizelge 2.7'de özetlenmiştir (2).

Ekokardiyografi:

Kalp yetmezliği semptomları olan hastaları değerlendirmede en önemli tanı aracıdır. Yatakbaşı transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile miyokardiyal ve valvüler fonksiyonlar değerlendirilebilir. Hastanın hikayesi, fizik muayenesi, laboratuvar bulguları ve akciğer

grafisi ile pulmoner ödem sebebi saptanamıyorsa; durumu kötü olan kritik hastalarda sol ventrikül ve kapak fonksiyonlarını değerlendirmek için ilk yaklaşım TTE'dir (2). Sol ventrikül sistol fonksiyonlarını göstermede en sık sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu kullanılır. Ancak bu değer semptomlarla her zaman ilişkili olmaz (31).

Çizelge 2.7. Kardiyojenik ve nonkardiyojenik ödem ayırımına katkı sağlayabilen radyolojik özellikler.

Radyolojik özellikler	Kardiyojenik ödem	Nonkardiyojenik ödem
Kalp büyüklüğü	Normal veya normalden büyük	Genellikle normal
Vasküler pedikül genişliği*	Normal veya normalden büyük	Sıklıkla normal veya normalden az
Vasküler dağılım	Dengeli veya ters dönmüş	Normal veya dengelenmiş
Ödemin dağılımı	+	Sık bulunmaz
Plevral efüzyonlar	+	Sık bulunmaz
Peribronşiyal manşetlenme	+	Sık bulunmaz
Septal çizgiler bronkogram	Seyrek bulunur	Sık bulunur

*: Vasküler sapın genişliğinin belirlenmesi; aort kemerinin sol subklaviyan arteri içerdiği noktadan ve indirilen dikey çizgiden, superior vena kavanın sağ ana bronş sistemini kestiği noktaya kadar olan mesafe ölçülür. Sırt üstü çekilen portatif dijital anteroposterior göğüs radyografisinde > 70 mm bulunması; artmış vasküler volümü normal-düşük volümden ayırmada optimaldir. (N Engl Med 2005; 353: 2788-96)

Standart EKO'nun diyastolik disfonksiyonları saptamada değeri düşüktür. Mitral annulusun doku doppler görüntülemesi, sol ventrikül diyastol sonu basıncı belirlemede ve diyastolik disfonksiyonu değerlendirmede kullanılır (2).

Stres EKO, iskeminin belirlenmesi ve akinetik miyokard hücrelerinde canlılık araştırmasında yararlı bir yöntemdir (31).

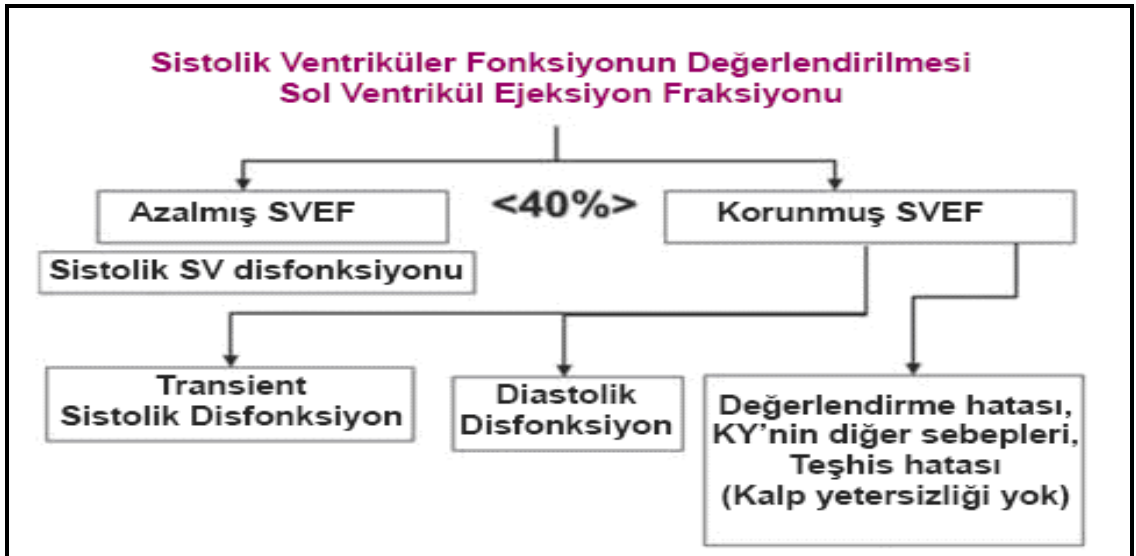
Akut kalp yetmezliğinde sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi Şekil 2.2'de şematize edilmiştir.

Metabolik Egzersiz Testi

Egzersiz testine gaz değişim ölçümlerinin eklenmesi önemli bilgi sağlar. Potansiyel iskeminin ve fonksiyonel kapasitenin objektif olarak değerlendirilmesini sağlar. Ek olarak, hastanın zirve egzersiz sırasındaki maksimum oksijen tüketimi ($VO_2\text{-max}$) ve anaerobik eşiği de değerlendirebilir. $VO_2\text{-max}$, hastanın yaş ve vücut boyutları için beklenenin %50'sinin altında (14 ml/kg/dk) ise, hasta kalp transplantasyon adayıdır (42,43).

Kalp yetmezliği tanısı klinik bir tanıdır. Tanı, dikkatli öykü, fizik muayene ile konur. Şüpheli olgularda etioloji araştırılmasına yönelik EKG, EKO, teleradyografi, kalp kateterizasyonu ve radyonüklid anjiyografi tanıda yardımcıdır. Kalp yetmezliği tanısında çeşitli standart kriterler kullanılmaktadır ve en sık Framingham sistemi kullanılır.

Framingham sistemi Çizelge 2.8'de özetlenmiştir.



Şekil 2.2. Akut kalp yetmezliğinde sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi (European Heart Journal 2005; 26: 384-416).

Çizelge 2.8. Kalp yetmezliği tanısında kullanılan Framingham sistemi.

Majör kriterler • Paroksizmal nokturnal dispne • Boyun venlerinde dolgunluk • Radyolojik olarak saptanmış kardiyomegali • Akut akciğer ödemi • S3 galo • Santral venöz basınç > 16 cmH₂O • Hepatojuguler reflü • Dolaşım zamanı > 25 sn • Tedaviye yanıt olarak 5 günde > 4,5 kg kilo kaybı
Minör kriterler • Efor dispnesi • Bilateral pretibial ödem • Gece öksürüğü • Plevral efüzyon • Vital kapasite maksimum değerinde 1/3 oranında azalma • Hepatomegali
Tanı konulması için 2 majör, 1majör+2minör veya 5 minör kriter gereklidir.

2.2. KALP YETMEZLİĞİNDE PROGNOZ BELİRTEÇLERİ

Genel olarak kalp yetmezliği hastalarında 5 yıllık sağkalım %50 civarındadır. Son evre kalp yetmezliğinde ise 1 yıllık mortalite %75'e çıkmaktadır.

2.2.1. Klinik Belirteçler

Kalp yetmezliği hastalarında; erkek cinsiyet, etiyolojide KAH varlığı, azalmış egzersiz kapasitesi, sistolik kan basıncında düşüş, düşük nabız, NYHA sınıfının artışı ve fizik muayenede S3 varlığı ile juguler venöz basıncın artması kötü prognoz ile ilişkilidir. Kalp yetmezliği hastalarında mortalitenin diğer belirteçleri; diyabet, kronik böbrek yetmezliği, Cheyne-Stokes solunumu, uyku apnesi, kardiyak kaşeksi ve depresyondur. Akciğer grafisinde kardiyotorasik oranda artış, EKO'da sol ventrikül hacminde artış, ventrikül kitlesi ve sferisite indeksinde artış, sekonder mitral ve triküspit yetmezliği ve sol atriyal genişleme yer alır. Ayrıca kardiyak indeks, hem sol hem sağ ventrikül EF'sinde azalma, pulmoner kapiller damar direnci, pulmoner arter basıncı ve pulmoner kapiller uç basıncı da, kalp yetmezliğinde prognostik göstergelerdir (1).

Kalp yetmeliğinde kötü prognoz göstergeleri Çizelge 2.9'da özetlenmiştir.

2.2.2. Biyokimyasal Belirteçler

Kalp yetmezliği hastalarında nörohumoral sistem aktive olur. Sağ kalım ile noradrenalin, renin, anjiyotensinII, arjinin vazopressin, aldosteron, atriyal ve B tipi natriüretik peptidler ve endotelin 1 arasında güçlü ters korelasyon vardır. Hiponatremi de kötü prognoz ile ilişkilidir ve muhtemelen RAAS aktivasyonuna bağlı oluşur (44). Kalp yetmezliğinde anemi daha sık saptanmaktadır. Mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörüdür (45).

Çizelge 2.9. ADKY'de hastaneye yatış esnasında kötü prognoz göstergeleri.

- Hipotansiyon
- Renal disfonksiyon
- İleri yaş
- Erkek cinsiyet
- İskemik etyoloji
- Önceden kalp yetmezliği tanısı ile hastaneye yatış
- > 30/dk solunum sayısı
- Akut veya kronik anemi
- Hiponatremi
- Yüksek troponin I veya T
- Çıkış öncesi yükselmiş B-tip Natriüretik Peptid düzeyi
- SVEF < %40

Komorbid Durumlar:

- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Demans
- Serebrovasküler veya periferik vasküler hastalık
- Hepatik siroz
- Malignite

(Arch Intern Med 2002;162: 1689-94)

Kalp yetmezliğinde miyosit stresi ile hasarı, oksidatif stres ve ekstraselüler remodelinge bağlı inflamatuvar ve norohormonal sistem aktive olarak birçok madde salınır. Kalp yetmezliği tanısında da kullanılan bu belirteçler Çizelge 2.10'da özetlenmiştir.

Çizelge 2.10. Kalp yetmezliği tanısında kullanılan belirteçler.

İnflamasyon: (***) • CRP, TNF-alfa, Fas (APO-1) • İnterlökinler 1,16 ve 18 Oksidatif stres: (**/*-) • Oksidize olmuş düşük yoğunluklu lipoproteinler • Miyeloperoksidaz • Ürino pirinler • Üriner ve plazma isoprostanlar • Plazma malondialdehit Ekstrasellüler-matriks remodeling: (**/*-) • Matriks metalloproteinazlar • Metalloproteinazların doku inhibitörleri • Kollajen propeptidler (propeptid prokollagen tip-I, plazma prokollagen tip-III) Nörohormonlar: (**/*-) • Norepinefrin, renin, anjiyotensin-II, aldesteron, arginin-vazopressin, endotelin Miyosit hasarı: (**/*-) • Troponin I ve T • Miyozin hafif-zincir kinaz I • Kalp-tipi yağ-asit protein • Kreatin kinaz MP fraksiyonu Miyosit stresi: (**/*-/***) • BNP, NT-pro-BNP • Proadrenomedüllinin orta-bölüm parçası • ST2 Yeni belirteçler: • Kromogranin, galaktin-3, osteoprotegerin, adinopektin • Doku farklılaştıran faktör 15

(*) : KY patogenezi açıklar.

(**) : Prognostik bilgi sağlar ve risk tabakalanmasını artırır.

(***) : KY teşhisi ve tedavisinin izlenmesinde faydalıdır.

(*-) : Tedavinin olası hedefini tanımlar.

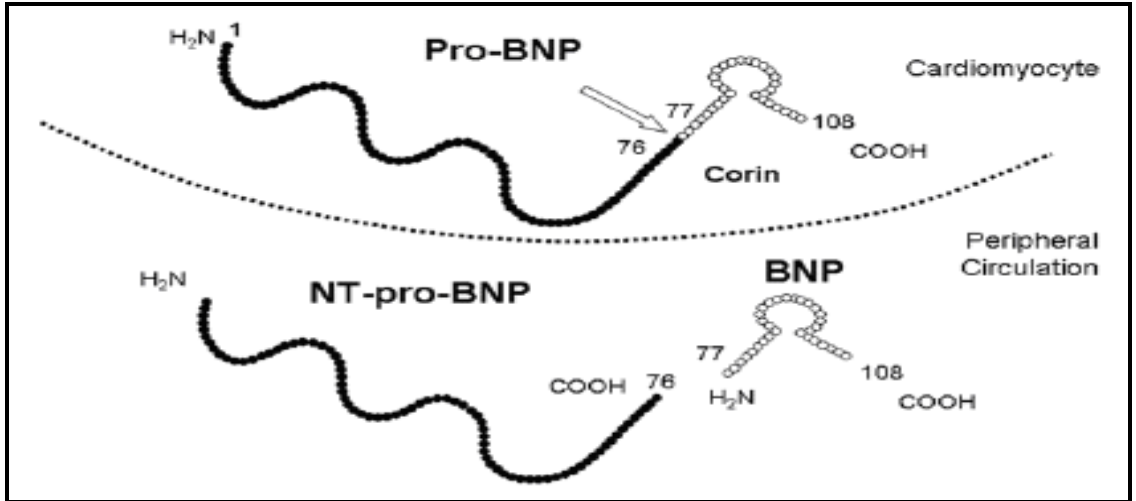
(**-) KY riskindeki kişileri tanımlar.

(N Engl J Med 2008;358:2148-59)

2.2.2.1. Natriüretik peptidler

Natriüretik peptidler; atriyal, B tipi (BNP), C tipi peptid ve ürodilatin alt gruplarına ayrılır. Pre-pro- BNP 134 aminoasite sahip öncül bir peptiddir. ProBNP 'ye parçalanır. ProBNP 108 aminoasitten oluşan, BNP'nin öncülü olan inaktif bir hormondur. Plazma BNP artmış duvar gerilimi ve yükselmiş volüme bağlı olarak kalbin ventriküllerinden salınmaktadır. Hücre içinde bu büyük molekül endopeptidaz (corin) tarafından inaktif NT-Pro-BNP ve biyoaktif BNP olarak ikiye ayrılır (46). Vücutta etki gösteren aktif hormon BNP'dir. BNP ilk kez domuz beyninden izole edilmiş ve bir nörotransmitter olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle orijinal adı Brain Natriüretik Peptiddir. BNP vücutta ventriküller dışında beyin ve amniyon dokusunda bulunur (47).

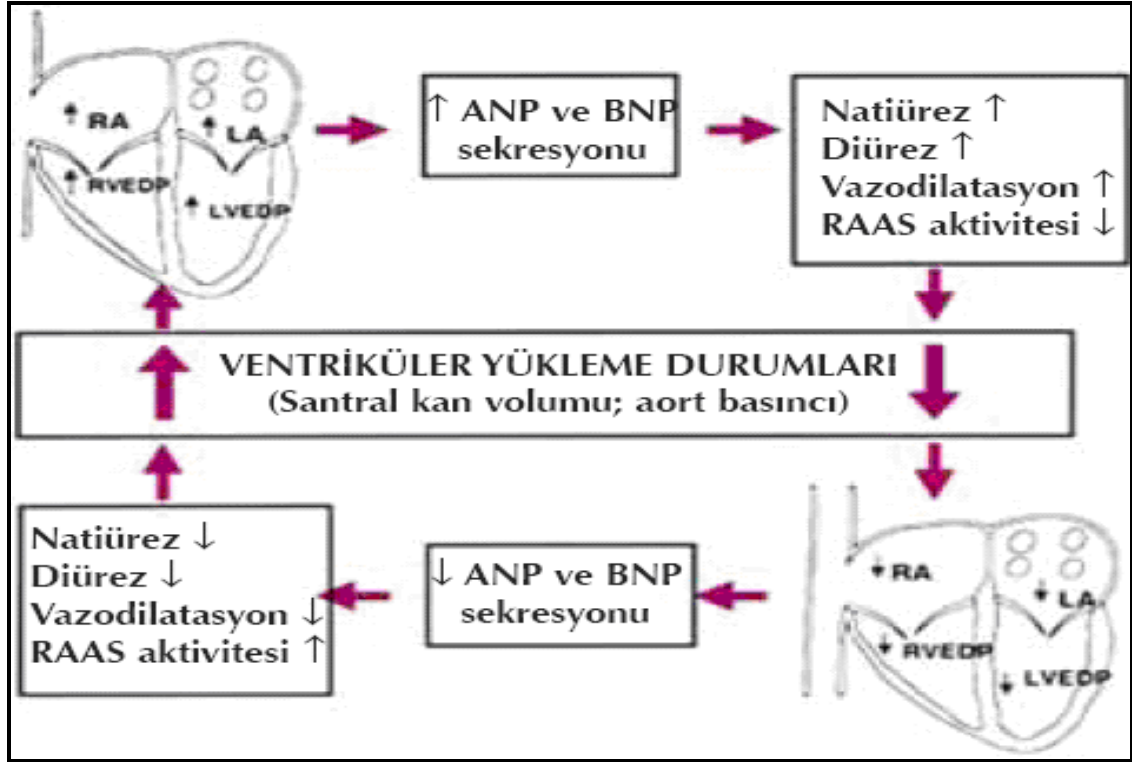
Pro-BNP' nin işlenmesi Şekil 2.3'te şematize edilmiştir.



Şekil 2.3. B-tip Natriüretik Peptid moleküler formları ve işlenmesi (46).

Mekanik ve nöroendokrin uyaranlar BNP salınımını artırır. BNP'nin plazma yarılanma ömrü 15-20 dakikadır. NT-Pro-BNP'nin ise yarılanma ömrü 60-120 dakika kadardır (48,49). Kalp yetmezliği tanısında, BNP'nin kandaki yarı ömrünün çok kısa olması nedeniyle, günün her saatinde eşit miktarda salgılanan ve daha güvenilir sonuç veren NT-Pro-BNP ölçümü tercih edilmektedir. Natriüretik peptidler vazodilatasyon, diüretik ve natriüretik etkiye sahiptir (50,51).

Kardiyak natriüretik peptidlerin kardiyak sekresyon mekanizması Şekil 2.4’de şematize edilmiştir.



Şekil 2.4. İntravasküler volüm hemostazını idame ettiren kardiyak natriüretik peptidlerin kardiyak sekresyon mekanizmasının şematize edilmesi. (RA: sağ atrium, LA: sol atrium, RVEDP: sağ ventrikül diyastol sonu, LVEDP: sol ventrikül diyastol sonu basıncı). RAAS: renin anjiotensin alderosteron sistemi. ANP: atriyal natriüretik peptid, BNP: B-tip natriüretik peptid. (Enar R: Temel kardiyoloji, Nobel Kitapevi 2007, s. 976)

Kronik kalp yetmezliği hastalarında BNP’nin tanısal amaçlı ve risk sınıflaması için kullanıldığı bir çalışmada, ölümü predikte etmede BNP, plazma noradrenalin ve endotelin 1’den daha iyi belirteç olarak saptanmıştır (52-54). Systolic Heart Failure Treatment Supported by BNP (STARS-BNP) çalışmasında Jourdain ve arkadaşları kalp yetmezliği tanısında NT-ProBNP’yi potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceğini rapor etmişlerdir. Yapılan iki çalışmada kalp yetmezliği olan hastalarda, ölüm ve tekrar hastaneye yatışı predikte etmesi açısından BNP ve NT-ProBNP’yi direk olarak karşılaştırmışlardır ve NT-ProBNP açıkça BNP’ye üstün olarak saptanmıştır (55,56).

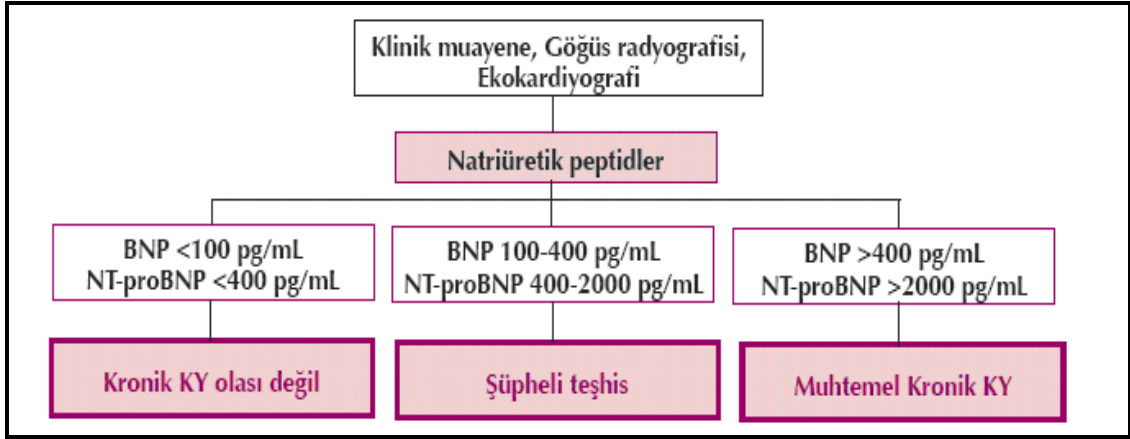
Herhangi bir KVS hastalığı olmayan sağlıklı kişilerde plazma BNP düzeyi yaş ve cinse göre değişir. Kadınlarda daha yüksek düzeylerde dir. Her iki cinste de yaş arttıkça BNP düzeyi artar. Natriüretik peptidler böbreklerden atılır. Böbrek yetmezliğine bağlı gelişen hipervolemi ve hipertansiyon durumlarında BNP salgılanması artar. Vücut kitle endeksi ile ters orantılıdır.

BNP'nin orta düzeyde yükseldiği durumlar: Akut MI, Ventriküler hipertrofi, kardiyomiyopati, tüberküloz, akciğer kanseri, pulmoner emboli, böbrek yetmezliği ve KOAH'dır. Orta derecede yüksek BNP düzeyi sol ventrikül disfonksiyonu için duyarlı olmasına rağmen herhangi bir hastalık durumu için seçici değildir. Sol ventrikül disfonksiyonu için EKO altın standarttır.

BNP en fazla dispne şikayetiyle gelen hastaların değerlendirilmesinde faydalıdır. Testin hızla yapılabilmesi klinik avantaj sağlar. BNP'nin eşik değeri 100 pg/ml'dir. Dispne ile gelen acil servise gelen hastalarda BNP < 100pg/ml kalp yetmezliği olasılığını azaltırken, > 400 pg/ml yetmezlik olasılığı artırır. Benzer sonuçlar NT-ProBNP'nin çalışıldığı PRIDE çalışmasında da bildirilmiştir. ESC-2008 kalp yetmezliği klavuzunu önerdiği BNP algoritması Şekil 2.5'de gösterilmiştir.

Standart bakım ile karşılaştırıldığında, akut dispne şikâyetiyle gelen hastalarda BNP veya NT-ProBNP'nin tek ölçümü bile kısalmış hastane yatış süresi daha düşük maliyet ile ilişkilidir. BNP düzeyi ayrıca, akut dekompanse kalp yetmezlikli hastalarda (ADKY) SVEF ne olursa olsun yaşam beklentisinin doğru öngörenidir. Hastane mortalitesi ile (bazal değerler ayarlandıktan sonra) BNP düzeyi arasında lineer ilişki vardır (2).

ADKY ile hastaneye yatırılan hastalarda, çıkış öncesi BNP düzeyi çıkış sonrası klinik sonuçların güçlü bağımsız öngörenidir. BNP düzeyi hastanede yaklaşık 600 pg/ml'nin altına düşmeyen hastalarda, çıkıştan önce yoğunlaştırılmış tedavi verilmelidir (2).



Şekil 2.5. Kalp yetmezliği semptomları bulunan tedavi edilmemiş (diüretik, ACEİ gibi) hastalarda, natriüretik peptidler ile teşhis algoritması (European Heart Journal 2008;29: 2388–2442).

Natriüretik peptidler kalp yetmezliği gelişme riski bulunan asemptomatik hastaların taranmasında faydalı olabilir. (Yaşlı, HT, DM ve asemptomatik KAH) (2)

Ayrıca bu peptidler kanser kemoterapisi ile ilişkili erken ve geç kardiyotoksik etkilerin taranmasında kullanılabilir.

BNP ve NT-ProBNP'nin direk karşılaştırılmasında; NT-ProBNP, BNP'ye göre kalp yetmezliği ile ölüm veya hastaneye yatışı öngörmede hafifçe daha üstün bulunmuştur. NT-ProBNP'nin daha uzun yarılanma ömrünün olması kendisini ventriküler stresin daha doğru ve kesin indeksi yapabilir. Bu yüzden pronozun daha iyi öngöreni olabilir (2).

2.2.2.2. Nörohormonlar

Plazma noradrenalin seviyeleri, ciddi kalp yetmezliği olanlarda ve asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu bulunan hastalarda mortalitenin bağımsız prediktörü olarak saptanmıştır. (57,58) Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) çalışmasında noradrenalin, kalp yetmezliği hastalarında 4-12 aylık mortalite ve morbidite prediktörü olarak saptanmıştır (58). Noradrenalin, anjiyotensin II, aldosterone, endotelin-1 ve arjinin vazopressin vazokonstriktör maddeler olup, ventriküler afterloadın arttığı durumlarda yükselir ve kötü pronoz ile ilişkilidir (59).

RALES (The Randomized Aldactone Evaluation Study) çalışmasında, ağır kalp yetmezliği hastalarında aldosteron blokörü spiranolakton verilmesi, plazma prokollojen tip-III düzeyi ve klinik fayda ile ilişkilendirilmiştir. AMI hastalarına spiranolakton verilmesi miyokardiyal kollojen sentezini ve kötü sol ventrikül remodelingini azaltmıştır.

Arjinin-vazopressin hipotalamusta sentez edilip, arka hipofizde depolanan bir nörohormondur. Aşırı salınımı, dilusyonel hiponatremi, sıvı birikmesi ve vazokonstrüksiyon ile ilişkili olarak kalp yetmezliğini şiddetlendirir (2).

2.2.2.3. Miyokardiyal hasar ve matriks remodeling belirteçleri

Miyosit hasarı ve matriks remodeling belirteçler; troponin, kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, miyosin hafif zincir 1 (MLC-1)'dir. Uzun zamandır serum troponin seviyelerinin kalp yetmezliği hastalarında iskemi olmaksızın arttığı bilinmektedir (60,61). Birçok çalışma, kalp yetmezliği hastalarında minimal yükselmelerin bile kötü pronoz ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir (62,63). Troponin T'nin sürekli 0,02 ng/ml üzerinde olması veya 10 günlük hastane yatışı süresinde iki defa yükseklik saptanması bir yıllık ölüm riskini 5 kat artırmaktadır (64). Bir başka çalışmada, NYHA sınıf 2-4 olan ve EF'si %35'den az olan hastaların %24'ünde troponin T yüksek olarak saptanmıştır ve bu yükseklik, mortalite ve tekrar hastaneye yatış ile ilişkili bulunmuştur.

Sol ventrikül disfonksiyonu patogenezin miyosit nekrozunun katkısı, kalp yetmezliği hastalarında kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein seviyelerinin artışının gözlenmesiyle desteklenmiştir (65). Bu sistolik proteinler, yağ asitlerini kardiyomiyositlere taşır ve bunlar kardiyak hasar ve miyokard infarktüsü (Mİ) sonrasında orta miktarlarda hızlıca dolaşıma salınır (66-68).

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinler ile NYHA sınıfı arasında pozitif korelasyon vardır ve kalp yetmezliğinde artmış mortalite ile ilişkilidir (69). Kronik kalp yetmezliği hastalarında miyosit nekrozunun mekanizması tam aydınlatılamamıştır, ancak mekanizma olarak iskemi oluşması, hücre membranının kronik hasarı ve apoptosis öne sürülmüştür (70,71).

Troponine benzer şekilde MLC-1'de miyokardiyal kontraktıl aparatın bir parçasıdır ve akut kalp yetmezliğinde ikisi de yükselebilir. Randomize çalışmalarda kronik kalp

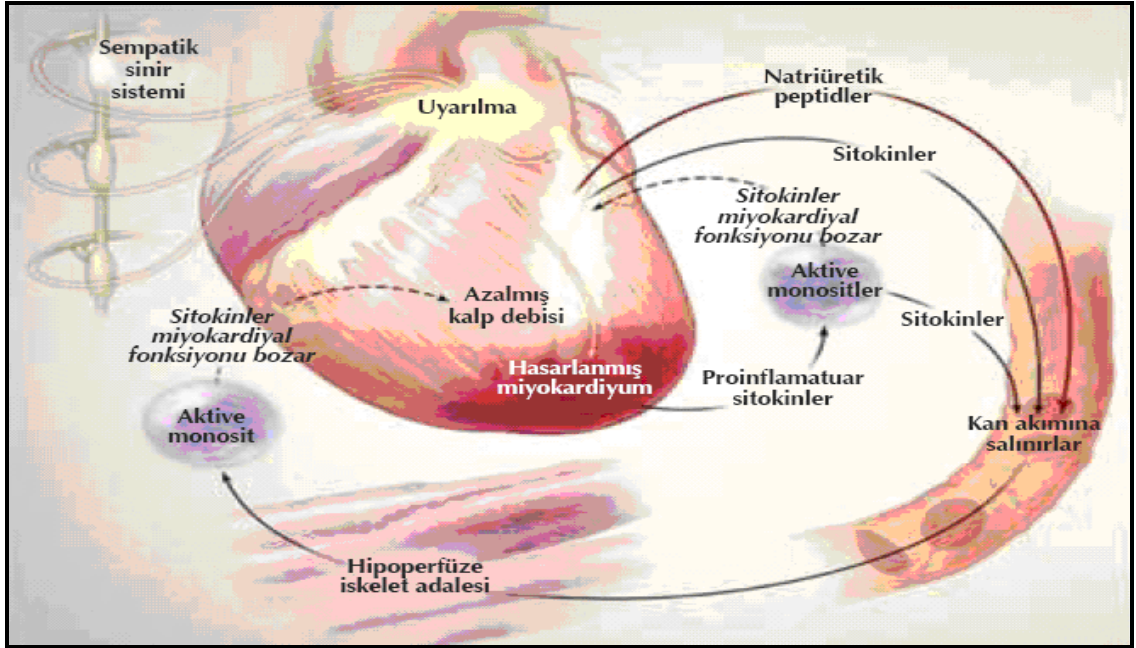
yetmezliği hastalarının yaklaşık olarak yarısında MLC-1 seviyelerinin arttığı ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (72).

Framingham kalp çalışmasında araştırmacılar matrix metalloproteinases (MMP-9) seviyelerinin ekokardiyografide sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapı, duvar kalınlığı, artmış ventriküler kitle ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (73). Extraselluler matrix belirteçlerinin artması aşırı kollajen sentezinin bir bulgusudur ve kalp yetmezliğinde kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (74).

2.2.2.4. İnflamasyon Belirteçleri

Kalp yetmezliği patagonezinin birçok yolunda inflamatuvar sitokinler yer almaktadır ve bunlar kalp yetmezliğinin ilerlemesinde önemli rol oynarlar. Kalp yetmezliğinde gelişen damarsal anomaliler, kardiyak kaşeksi ve diğerklinik durumlar Tümör nekroz faktör α (TNF- α), interlökin 6 (IL-6) ve IL-18 gibi biyolojik etkileri bilinen proinflamatuvar sitokinlerle açıklanabilir. Anormal inflamatuvar cevap aşırı nörohormonal aktivasyona ve bu sayede kalp yetmezliğinin ilerlemesine ve klinik kötüleşmeye sebep olabilir (75).

Kalp yetmezliğindeki sitokin hipotezi Şekil 2.6’da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Kalp yetmezliğinde sitokin hipotezi. Bu hipoteze göre; inflammatuar sitokinler (TNF-alfa, IL-6, IL-18) miyokardiyal hasra meydana getirmektedir. Bunların oluşumu sempatik sinir sistemi tarafından oluşturulmaktadır. Hasarlı miyokardiyum ve bir de düşmüş kalp debisi sonucunda hipoperfüze iskelet kası aynı sitokin üretimini aktive eder. Böylece miyokard fonksiyonlarında bozulmaya yol açan daha fazla miyokard hasarı oluşur (noktalı çizgiler). Birkaç kaynaktan meydana gelen sitokinler kan akımı içerisine salınırlar. Miyokardiyumdan salınan natriüretik peptidler kırmızı ile belirtilmiştir; bunların salınımı dolaşımı düzeltir (N Engl J Med 2008;358:2148–59).

Proinflamatuar sitokinlerin, miyosit apoptozisi ve nekroza neden olduğu görülmüştür. IL-6 miyositlerde hipertrofik cevaba neden olur. Oysa TNF-alfa matriks metalloproteinazlarını aktive ederek sol ventrikül dilatasyonuna sebep olur (2). C-reaktif protein (CRP) sitokinlere (IL6,7,8) yanıt olarak karaciğerde üretilir.

Klinik pratikte inflamasyonu saptamada en uygun belirteçtir. CRP akut faz reaktanı olup 24-48 saat içerisinde seviyesini 100 kat arttırabilir. Buna ek olarak inflamatuvar hastalıklar, enfeksiyonlar ve neoplastik hastalıkların nonspesifik belirteci olan CRP, ateroskleroz gelişimindeki inflamatuvar süreçte anahtar rol oynar (76).

Geleneksel CRP ölçümü poliklonal antibody kullanılarak yapılır ve düşük seviyesi 3 mg/L'dir. Bu seviye ateroskleroz gibi subklinik inflamasyon ile ilişkili olan durumları saptamada yetersizdir (76). Yüksek sensitif CRP (hsCRP) metodu 0,1–0,2 mg/L

seviyelerindeki CRP'yi ölçebilecek sensitivitede geliştirilmiştir. Daha önceki çalışmalarda hsCRP akut Mİ, akut dekompanse kalp yetmezliği ve stabil kalp yetmezliği hastalarında mortalite ve morbidite ile ilişkili saptanmıştır (77).

CRP; nitrik oksit salınımını azaltarak, endotelin-1 üretimini artırarak ve endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olarak vasküler endotelde kötü sonuçlara neden olmaktadır. Fas (Apo-1 de denmekte), TNF-alfa ailesinin üyesidir. Fas 1 Fas-ligandı ile aktive olunca apoptozise yol açarak kalp yetmezliğinin gelişmesinde ve progresyonunda önemli rol oynar. Yüksek düzeyleri ciddi hastalık ile ilişkilidir (2).

2.2.2.5. Oksidatif stres belirteçleri

Reaktif oksijen molekülleri (süperoksid anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri) ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizliktir. Bu dengesizlik endotel fonksiyonlarına ve kalp yetmezliği progresyonuna büyük zarar verir. Oksidatif stres hücrel proteinleri tahrip ederek, miyosit apoptozisi ve nekroza neden olur. Reaktif oksijen molekülleri olan isoprostan ve miyeloperoksidaz düzeyler kalp yetmezliği ciddiyeti ile koreledir.

2.2.2.6. Adrenomedüllin ve ST2 peptidleri

Adrenomedüllin 52 aminoasitli bir peptiddir. Kalp, sürrenaller, akciğer ve böbrekte sentez edilir. İnotropik ve natriüretik etkileri olan güçlü bir vazodilatördür. Basınç ve volüm yüklenmesine duyarlıdır. Kalp yetmezliği hastalarında dolaşımda adrenomedüllin düzeyi yüksektir ve kalp yetmezliğinin ciddiyeti ile koreledir. AMI sonrası NT-ProBNP ve proadrenomedüllin düzeyleri kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliğinin eşit güçlü öngörenidir.

ST2, interlökin reseptör ailesinden olup mekanik yüklenme sonucu monositlerden salgılanır. Suda çözünür ST2 infüzyonu, ciddi kalp yetmezliğinde interlökin-6 ve 12'yi baskılayarak inflamatuvar cevabı yavaşlatır. ST yüksekliği olan AMI ve dispne ile acil servise gelen hastalarında ST2 düzeyleri mortalitenin güçlü öngöreni bulunmuştur. Kalp yetmezliği hastalarında, 2 haftalık dönemde yükselmiş ST2 sonraki ölüm veya transplantasyon ihtiyacının bağımsız öngörenidir (2).

2.2.2.7. Yeni belirteçler

Kromogranin A: Miyokardiyumda üretilen bir polipeptid hormondur. Güçlü negatif inotropik etkileri vardır ve kalp yetmezliği hastalarında plazma düzeyi artmıştır.

Galektin-3: Aktive olmuş makrofajlardan üretilen bir proteindir. Artmış plazma düzeyleri kalp yetmezliği hastalarında kötü pronoz ile ilişkilidir.

Osteoprotegerin: TNF reseptör ailesindendir. Sol ventrikül disfonksiyonunun gelişimine yol açmakta ve miyokard infarktüsü sonrası yaşam beklentisini öngörmektedir. Yüksek NYHA seviyesi, yüksek ProBNP düzeyi ve düşük kardiyak indeks ile ilişkili ciddi kalp yetmezliği pogresyonuyla pozitif koreledir (23,78).

Liponektin: 244 aminoasitten oluşan peptiddir. Vücut kitle indeksi ile ters ilişkilidir. İlerlemiş kalp yetmezliği hastalarında yükselir. Ve kalp yetmezliği hastalarında ölüm ile ilişkilidir.

Büyüme farklılaştıran faktör 15: Kalp yetmezliği hastalarında ölüm riskini öngörebilir (2).

B-trace protein: Düşük moleküler ağırlıklı lipokalin protein ailesindendir. Serebrospinal sıvıda bulunur. Böbrek fonksiyon bozukluğunu göstermede serum kreatinininden daha duyarlıdır. Sergio Manzano-Fernandez ve ark. yaptıkları bir çalışmada akut dekompanse kalp yetmezliğinde BTP ve sistatin-C, kreatinin, GFR ve BUN'a göre daha üstün ve önemli prognostik değere sahip olarak saptanmışlardır (79).

2.2.2.8. Sistatin-C

Sistatin-C 122 aminoasitli, 13 kDa ağırlığında nonglikolize polipeptidli bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Tüm çekirdekli hücrelerde sabit hızda üretilir. Düşük molekül ağırlığı ve bazik PH'ından dolayı glomerüllerden serbestçe süzülür. Proksimal tübüllerden tamamına yakını geri emilerek tamamı katabolize olur. Sistatin-C'nin gün içinde belirgin bir diürenal ritmi yoktur. Sabit üretim hızı, glomerüllerden serbestçe süzülmesi, kreatinden farklı olarak vücut kitlesinden etkilenmemesi nedeniyle GFR'nin değerlendirilmesi için daha duyarlı bir parametredir. Sistatin-C serum düzeyleri yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik göstermez.

Newman ve arkadaşlarının toplam 469 hastada yaptıkları iki çalışmada GFR'deki küçük değişiklikleri saptamada sistatin-C'nin serum kreatininden daha iyi bir parametre olduğu gösterilmiştir (80).

Doğumdan sonra yüksek konsantrasyonlarda bulunan sistatin-C, takip eden haftalarda hızla azalmaktadır. Plasentayı geçebilen kreatinin ile kıyaslandığında, yenidoğanda GFR'nin maturasyon derecesini saptamada sistatin-C daha duyarlıdır. Kemoterapi alan ve böbrek transplant hastalarında böbrek fonksiyonlarını yakından izlemede sistatin-C daha iyidir.

Günümüzde rutin olarak kullanılan kreatinin/kreatinin klirensi testleri, ancak böbrek fonksiyonları bozulduktan sonra bize bilgi vermektedir. Sistatin-C ise özellikle GFR'si 40-80 ml/dk arasında olan hastalarda kreatinin/kreatinin klirensi testlerine göre daha çok bilgi vericidir (80).

Kronik böbrek yetmezliği, kreatinin kullanılarak hesaplanan GFR'nin 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında olmasıyla tanı konur. GFR'nin 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında olması kardiyovasküler risk ve ölüm ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (81).

Sistatin-C ile ilgili yapılan çalışmalarda KAH olan hastalarda risk faktörlerini ortaya koymada faydalı bir belirteçtir. Renal fonksiyon bozukluğu kalp yetmezliğinin gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. Sistatin-C de bu bağlamda önemli bir parametredir (19). Linzbach ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada kalp yetmezliği olan veya olmayan hastalarda sistatin-C ile ProBNP arasında ilişki saptanmıştır (82).

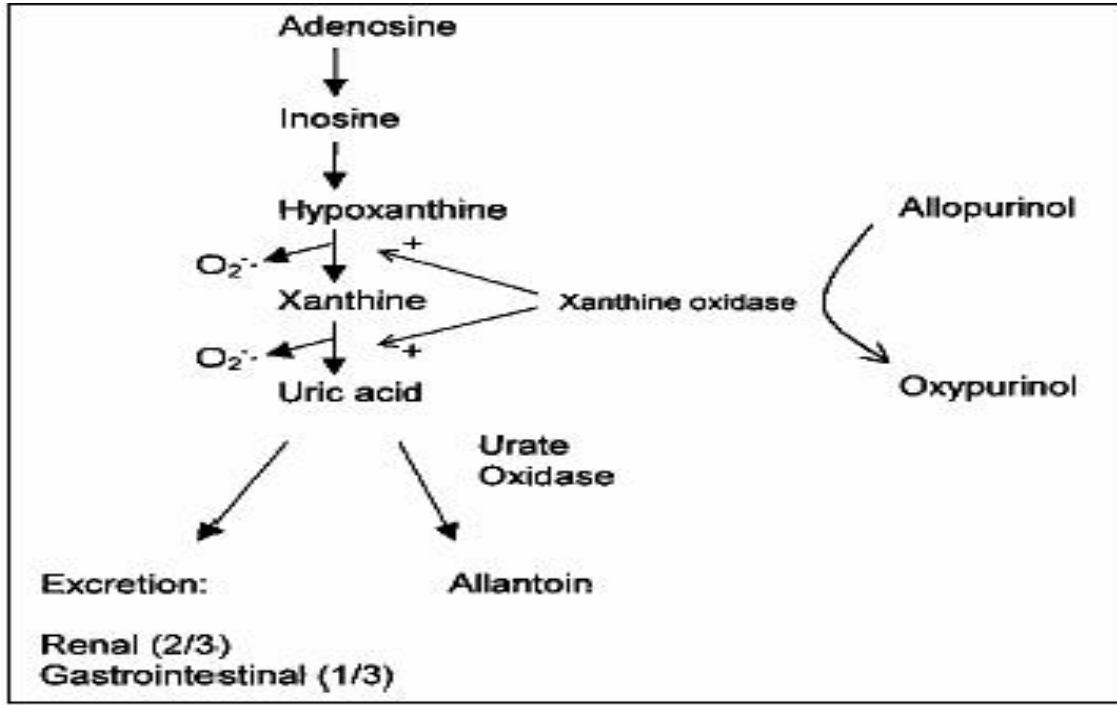
Yüksek serum sistatin-C düzeyi, altta yapısal kalp anormalliği bulunan sağlıklı kişilerde ileri kalp yetmezliğinin gelişmesinde güçlü bir belirteçtir (23).

2.2.2.9. Ürik asit

Ürik asit pürin metabolizmasının bir ürünü olarak adenosin ve guaninin yıkılması ile oluşur. Ksantin oksidaz enziminin aktivitesi ile hipoksantin ve ksantin ürik asite dönüştürülür. Bu enzimin aktivitesi özellikle karaciğer ve incebarsaklarda belirgindir. Birçok memelide ürik asit ürikaz enzimi ile allantoina dönüştürülür. Bu yüzden serum ürik asit düzeyleri düşük düzeylerde (< 2 mg/dl). Fakat insanlarda ürikaz enzimi

mutasyona uğradığı için fonksiyon gösteremez ve serum düzeyleri 2 mg/dl'nin üzerindedir.

Ürik asit metabolizması aşağıdaki Şekil 2.7'de gösterilmektedir.



Şekil 2.7. Ürik asit metabolizması.

Serum ürik asit seviyesi yapım ve vücuttan atılım arasındaki dengeye bağlıdır. Artmış yapım yüksek purin içerikli diyet veya alkol alımı, artmış hücre dönüşümü (polistemia gibi) veya enzimatik bir eksiklik (hipoksantin-guanin ribozil transferaz) sonucunda oluşabilir. Lokal ve dolaşımdaki ürik asit seviyeleri ayrıca doku oksijenizasyonu ve hemodinamik faktörlerden etkilenir. Dokuda iskemi oluştuğunda adenoazin trifosfat yıkımı başlar ve sonuçta ürik asit seviyeleri artar. Ürik asit böbreklerden süzildükten sonra proksimal tübüllerde sekresyon veya reabsorbsiyon aşamalarından geçer. Glomerül filtrasyon hızındaki azalma ürik asit seviyelerini artırsa da gastrointestinal atılımdaki artma bu yükselişi belli dereceye kadar dengeler. Hiperürisemi ayrıca ürik asidin artmış net tübül geri emilimi sonucu oluşabilir. Özellikle tiazid

diüretikleri proksimal tübüldeki ürat geri emilimini artırarak ürik asit seviyelerini artırır (83).

Postmenapozal dönemde, insulin direncinde, yüksek leptin düzeyinde, obstrüktif uyku apnesinde, periferik vasküler hastalıkta ve kırsal kesimden kente göç edenlerde yüksektir (84,85).

Yapılan çalışmalar ksantin oksidaz enzim aktivitesinin kalp yetmezliği hastalarında artan ürik asit üretimi ilişkisi olduğu gösterilmiştir (86). Yüksek serum ürik asit seviyeleri ile birlikte süperoksit üretimi ve oksidatif stres artar. Doku düzeyinde yapılan çalışmalarda kalp yetmezliği varlığında kalp dokusunda ksantin oksidaz enzim aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (86). Fonksiyonel olarak ksantin oksidaz aktivitesi kalp yetmezliğinde mekanoenerjitik ayrılma ve vasküler disfonksiyona neden olur. Mekanoenerjitik ayrılma kalbin kasılma gücünün azaldığı durumlarda miyokardın oksijen tüketiminin aynı kalması veya artması demektir. Ksantin oksidazın yarışmalı inhibitörü olan allopürinol ile inhibisyonu miyokardın enerji tüketimini normale döndürebilir. Bu etki askorbik asit tarafından da taklit edilebilir. Kalp yetmezliği hastalarında ksantin oksadaz inhibisyonu ayrıca oksidatif stresi azaltarak endotel disfonksiyonunun düzelmesine yardımcı olabilir (83). Hem ksantin oksidaz hem de ürik asitin kalp ve böbrek dokusundaki nitrik oksit sentezi üzerine olumsuz etkileri vardır (87,88). Ürik asitin nitrik oksit aktivitesini direk olarak inhibe ettiğini gösteren kanıtlar mevcuttur.

Anker ve arkadaşlarının kalp yetmezliği hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada yüksek serum ürik asit seviyelerinin bağımsız bir mortalite belirteci olduğu gösterilmiştir (17).

Leonardo Tamariz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada normal seviyelerine göre artmış serum ürik asit düzeyleri kalp yetmezliği hastalarında artmış ölüm riski ile ilişkilidir (89). Yapılan başka bir çalışmada akut koroner sendrom hastalarında serum ürik asit düzeylerinin kalp yetmezliği gelişimini öngördüğü gösterilmiştir. Ayrıca serum ürik asit seviyelerinin Killip sınıflaması ile beraber miyokard enfarktüsü hastalarında mortalitenin bir belirteci olduğu gösterilmiştir (90).

Serum ürik asit düzeylerinin kalp yetmezliği hastalarında mortalite ile ilişkili olması üzerine ksantin oksidaz inhibitörleri ile serum ürik asit seviyelerinin

düşürülmesinin yararlı sonuçları olabileceği düşünülmüştür. Ürik asit ölçümleri şu an klinik kullanımda olmasa da, ürik asit ve ksantin oksidaz enziminin kalp yetmezliği ve hipertansiyon patofizyolojisinde önemli bir yeri olduğu yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır (83).

Serum ürik asit ölçümü kolay ve ucuz olduğu için akut kalp yetmezliği risk sınıflaması ve tedavi aşamasında yararlı bir belirteç olarak kullanıma girmesini destekleyen çalışmalar mevcuttur (11).

Yine akut dispneli hastalarda; acil servise girişte ve taburculukta ölçülen serum ürik asit düzeyleri uzun dönem sonuçların güçlü bir belirleyicisidir (11).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu ileriye dönük çalışma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisinde 4 Ekim 2010 ile 30 Mart 2011 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma öncesi Etik Kurul onayı alınarak Araştırma ve Bütçe Komisyonundan laboratuvar tetkik kitlerinin çalışılması için finansal destek sağlandı. Çalışmaya katılan hastalardan sözlü ve yazılı onam alındı. Çalışma öncesi acil serviste çalışan ve çalışmayı yürütecek akademik personel bilgilendirildi. Çalışmaya acil servise nefes darlığı şikâyetleri ile gelip kalp yetmezliği düşünülen hastalar dâhil edildi. Başka sebeplere bağlı nefes darlıkları çalışmadan dışlandı. Nefes darlığının kalp yetmezliğini düşündürmesi için herhangi bir kriter belirlenmedi ve acil serviste çalışan uzman doktorun kararına bırakıldı. Çalışmadan dışlama kriterleri Çizelge 3.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 3.1. Çalışmadan dışlama kriterleri.

Dışlama kriterleri:

- 18 yaş altı
- Gut hastalığı olanlar
- Travma
- Malignite
- Son dönem KBY veya diyalize girmiş veya giren hastalar
- AKS (USAP, AMI)
- Kardiyojenik şok
- Digoksin overdozu
- Kök hücre nakli
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

Çalışmaya dahil edilmeye karar verilen hastaların sözlü ve yazılı onamlarını takiben 5cc venöz kan örneği alındı. Hastaların demografik verileri, medikal öyküleri, vital bulguları ve fizik muayene bulguları kayıt edildi. Kan alımı sırasında turnike kullanılmadı ve alınan kanlar 4000 devir/dakika ile 5 dakika santrifüj edilerek iki adet serum örneği epandorf tüplerine konuldu. Üzerlerinde kimlik bilgisi yazılı kan örnekleri -20 derece buzdolabında önceden hazırlanan sporlara kondu. Birer haftalık aralarla -80 derecedeki buzdolaplarına aktarıldı ve tüm kan örnekleri toplanıncaya kadar burada saklandı. Kan örneklerinin alımını takiben hastalar hekimlerin uygun gördükleri tedaviler doğrultusunda takip edildi. Her hastadan EKO istendi. Mesai saatleri sırasında çalışma hastalarının EKO'ları aynı kardiyoloji uzmanı tarafından 1.5 - 4.0 MHz transduser sistemine sahip Vivid 7 ultrasonografi (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA) cihazı ile yapıldı. Mesai saatleri dışında veya hafta sonu gelen hastalar için ertesi gün aynı kardiyoloji uzmanı tarafından ve aynı cihaz ile EKO işlemi gerçekleştirildi.

Hastaların EKO tetkiki sırasında 2D transtorasik EKO'da M-mod ölçümleri ile sol atriyum çapı (LA), sol ventrikül end diyastolik çapı (LVEDD), sol ventrikül end sistolik çapı (LVESD), interventriküler septum diyastolik çapı (IVS) ve posterior duvar diyastolik çapları (PW) belirlendi. M-mod ve Biplane Simpson yöntemi ile ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı. Mitral akım E velositesi (Mitral E), Mitral akım A velositesi (Mitral A), Triküspit jet velositesi (TY jet), sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) değerleri ölçüldü. Doku dopler görüntüleme ile mitral annuler ve lateral annuler velositeleri ile erken diyastolik velosite (E'), geç diyastolik velosite (A') ve sistolik velosite (S') parametleri değerlendirildi. EKO işleminden sonra hastanın solunum yetmezliğinin kalp yetmezliği nedeniyle olup olmadığına EKO parametreleri ve uzman kardiyoloğun görüşü ile karar verildi.

BNP ölçümü elektrokemiluminesans immunassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak, Elecys 2010 immunassay (Roche®Diagnostics, Mannheim, Germany) analizöründe yapıldı. Sonuçlar pg/mL olarak verildi. Serum Cystatin C düzeyleri, nefelometrik yöntemle BN II nefelometre cihazında (Siemens Healthcare Diagnostics Ltd, USA) ölçüldü. Sonuçlar mg/L olarak verildi. Serum ürik asit düzeyleri, enzimatik kolorimetrik yöntemle Modular PPP otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)

ölçüldü. Sonuçlar mg/dL olarak verildi. Ölçümler çalışmaya hasta alımının tamamlanmasından sonra tek kit serisi kullanılarak bir seferde gerçekleştirildi.

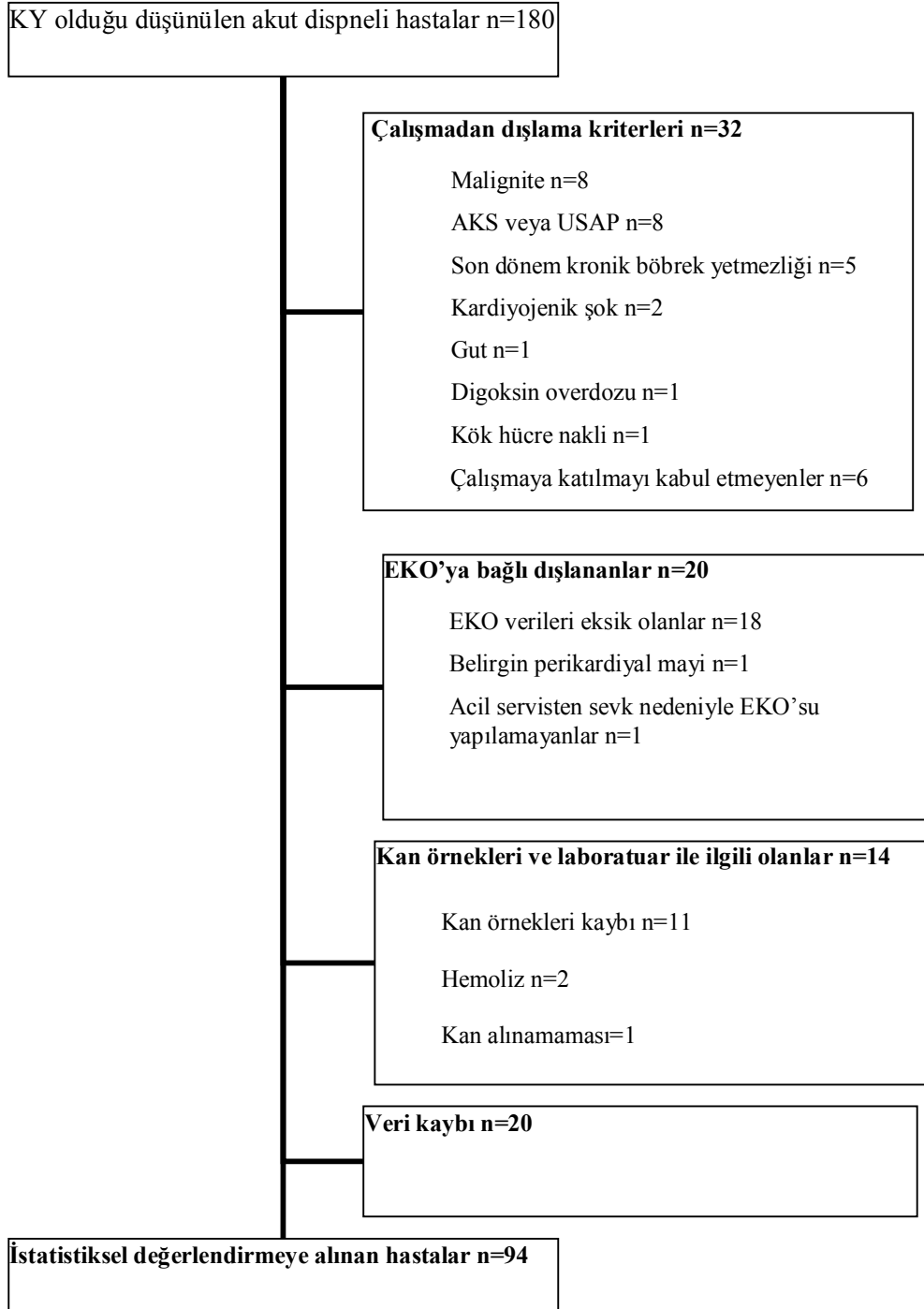
Çalışma verileri SPSS 15.0 ve Medcalc 11.0.4 programları ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ile ordinal değişkenler ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. İki grup karşılaştırmasında normal dağılıma uyan değişkenler için Student-t testi, normal dağılıma uymayan numerik değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kalp yetmezliğini tahmin etmede kullanılabilecek bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla Lojistik regresyon analizi yapıldı. Ayrıca ürik asitin kalp yetmezliğini belirlemedeki değeri ve klinik kullanımda yararlı olabilecek bir eşik değeri belirlemek amacıyla Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi gerçekleştirildi. Tüm hipotezler çift yönlü olarak kuruldu ve alfa kritik değeri 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma döneminde Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne yaklaşık 45000 hasta başvurdu. Toplam 180 hasta çalışmaya alındı. 86 hasta çalışmadan dışlandı. Dışlama kriterleri olarak 8 hastada AKS, 2 hastada kardiyojenik şok, 8 hastada malignite, 5 hastada son dönem KBY, 1 hastada gut, 1 hastada kök hücre nakli, 1 hastada digoksin overdozu mevcuttu. 6 hasta çalışmaya katılmayı reddetti. 18 hastanın EKO verisi eksik, 1 hastada ciddi perikardiyal mayi, 1 hasta digoksin overdozu ve 1 hasta EKO yapılamadan acil servisten başka hastaneye sevk olduğu için çalışmaya alınamadı. Hastalardan alınan kanlardan 10'u kayboldu. 2 adet kan hemolizli ve 2 hastadan kan alınamadığı için dışlandı. 20 hastanın verisine ulaşamadı. Geriye kalan 94 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan ve dışlanan hastalar için akış şeması Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Verileri analiz edilen hasta sayımız 94 olup bu hastaların 45'i (%47.9) kadın, 49'u (%52.1) erkekti. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları 70.7 ± 10.4 yıl, ortancası 71 (min-max: 48-95) idi. Vital bulguları değerlendirildiğinde solunum sayısı ortalaması 28.0 ± 6.8 soluk/dakika, ortancası 28 (min-max: 14-50) olarak tespit edildi. Hastaların ortalama arteriel kan basınçları 102 ± 17.8 mmHg, ortancası 100.5 (min-max: 61-150) olarak değerlendirildi.

Diğer vital bulgular Çizelge 4.1'de özetlenmiştir.



Şekil 4.1. Hasta akış şeması.

Çizelge 4.1. Çalışmaya alınan hastaların vital bulguları.

Değişkenler	Ortalama±SS N=94	Ortanca (min-max) N=94
Yaş	70.7±10.5	71.0 (48-95)
Nabız	93.5±22.2	92.0 (41-150)
Solunum	28.0±6.8	28.0 (14-50)
Ortalama arteriyel basınç	102.0±17.8	100.5 (61-150)
Saturasyon	90.9±8.1	93.0 (60-100)
Ateş	36.7±0.5	36.6 (36-38)

Kısaltmalar: SS: standart sapma; min: minimum; max: maksimum.

Çalışma sırasında çalışmaya dahil edilen hastalar için formlar incelendiğinde, çalışmaya alınan 94 hastanın 67'sinde hekimlerin dispne nedeni olarak kalp yetmezliğini, 27'sinde hem solunum hem kalp yetmezliğini belirttikleri görüldü. Klasik kalp yetmezliği bulgularının görülme sıklıkları: boyun venöz dolgunluğu 35 hasta (%37.2), hepatojugüler reflü 30 hasta (%31.9), pretibial ödem 56 hasta (%59.6) ve akciğerde ral duyulması 93 hasta (%98.9) olarak kaydedildi. Ekokardiyografik değerlendirme ve kardiyoloji uzman hekimi muayenesi sonrasında 94 hastanın 69'unda (%73.4) dispnenin sebebinin kalp yetmezliği olduğu verifiye edildi.

Kalp yetmezliği olan ve olmayan hastalarda BNP ve ürik asit değerleri açısından fark saptanırken, sistatin C açısından anlamlı fark saptanmadı.

Kalp yetmezliği tespit edilmeyen hastalarda BNP'nin ortalaması 5244±9895 pg/ml, ortancası 1550 pg/ml (min-max: 65-35000) olarak tespit edilmiştir. Kalp yetmezliği olan hastalarda ise BNP değerleri ortalama 7975±8160 pg/ml, ortancası 4737 pg/ml (min-max: 423-35000) olarak ölçüldü (p=0.00).

Ürik asitin kalp yetmezliği tespit edilmeyen hastalarda ortalaması 6.35±2.72 mg/dl, ortancası 6.20 mg/dl (min-max: 1.9-12.8) bulundu. Kalp yetmezliği olan hastalarda ise ürik asit ortalaması 7.36±2.17 mg/dl, ortancası 7.30 mg/dl (min-max: 2.20-12.70) olarak ölçüldü (p=0.04).

Sistatin C'nin kalp yetmezliği tespit edilmeyen hastalarda ortalaması 1.42 ± 0.57 mg/L, ortancası 1.32 mg/L (min-max: 0.62-2.85) iken, kalp yetmezliği tespit edilen hastalarda ortalaması 1.41 ± 0.58 mg/L, ortancası 1.25 mg/L (min-max: 0.46-3.03) olarak tespit edildi ($p=0.79$).

Çizelge 4.2. Kalp yetmezliği olan ve olmayan hasta gruplarında BNP, Sistatin C ve Ürik asit değerlerinin dağılımı.

Değişken	Kalp yetmezliği olan grup n=69 Ortanca (min-max) Ortalama $\pm$ SS	Kalp yetmezliği olmayan grup n=25 Ortanca (min-max) Ortalama $\pm$ SS	P değeri
BNP	4737 (423-35000) 7975 $\pm$ 8160	1550 (65-35000) 5244 $\pm$ 9895	0.00
Ürik asit	7.3 (2.2-12.7) 7.36 $\pm$ 2.17	6.2 (1.9-12.8) 6.34 $\pm$ 2.72	0.04
Sistatin-C	1.25 (0.46-3.03) 1.41 $\pm$ 0.58	1.32 (0.62-2.85) 1.42 $\pm$ 0.57	0.79

Kısaltmalar: BNP: Brain Natriüretic Peptic, SS: standart sapma, min: minimum, max: maksimum

Çizelge 4.2'deki veriler ışığında lojistik regresyon modellemesi yapılarak kalp yetmezliğini belirleyen bağımsız faktörler saptanmaya çalışıldı. Bu amaçla modele bağımsız değişken olarak BNP, ürik asit, sistatin-C, boyun venöz dolgunluğu, hekimin dispne etiyolojisini öngörmesi, pretibial ödem, hepatojugüler reflü ve akciğer rallerinin varlığı dahil edildi. İstatistiksel analiz sonucunda “hekimin öngörüsü” ve “ürik asit düzeyleri” kalp yetmezliğini öngörmeye anlamlı parametreler olarak bulundu (Çizelge 4.3).

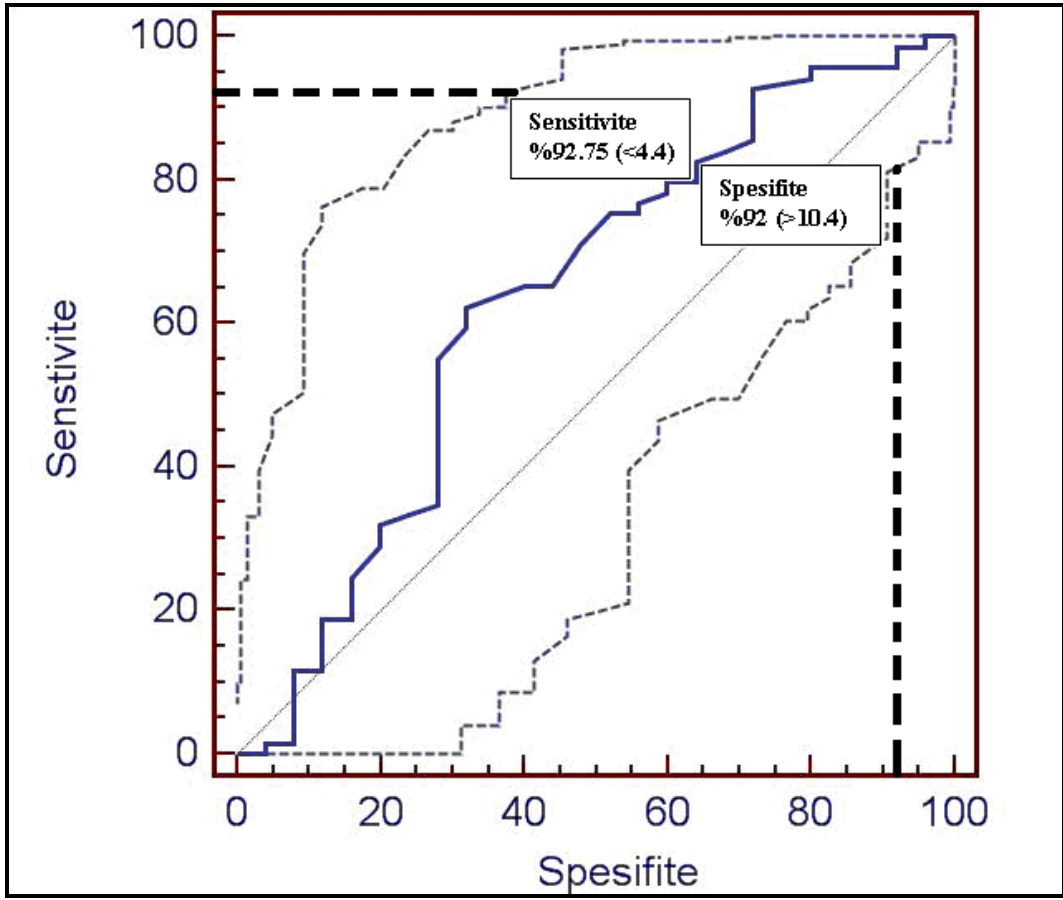
Çizelge 4.3. Kalp yetmezliğini belirleyen faktörler.

Değişken	Odds oranı	Odds Oranı için %95 GA	P değeri
BNP	1.000	1.000 ile 1.000	0.104
Ürik asit	1.427	1.059 ile 1.922	0.019
Sistatin-C	0.181	0.044 ile 0.741	0.017

Kısaltmalar: BNP: Brain Natriüretic Peptic, GA: güvenlik aralığı

Hem tek değişkenli analizde hem de çok değişkenli analizde kalp yetmezliğini belirleme açısından anlamlı bulunan ürik asit eşik düzeylerini tespit etmek amacıyla ROC analizi yapıldı. Analiz tablosunda klinik kullanım açısından ürik asitin kan düzeyinin 5’in altında ve 10’un üstündeki değerlerde olmasının kalp yetmezliğini belirlemedeki duyarlık ve seçicilik yüzdeleri %90’ın üzerinde bulundu. Ürik asit düzeyi 4.4 mg/dl’nin altındaki değerler için duyarlılık %92.7 (%95 GA 83.9-97.6) ve 10.4 mg/dl değerlerinin üstündeki değerler için seçicilik %92 (%95 GA 74-99) olarak belirlendi.

ROC analizi sonuçları Şekil 4.2 ve Çizelge 4.4’de gösterilmektedir.



Şekil 4.2. Ürik asit düzeylerinin ROC analizi.

Çizelge 4.4. Ürik asit ROC eğrisinin değerleri.

Kriterler	Sensitivite	95% Güven aralığı	Spesifite	95% Güven aralığı
≥ 1.9	100	94.8 - 100.0	0	0.0 - 13.7
> 1.9	100	94.8 - 100.0	4	0.1 - 20.4
> 2.2	98,55	92.2 - 100.0	4	0.1 - 20.4
> 2.5	98,55	92.2 - 100.0	8	1.0 - 26.0
> 3.3	95,65	87.8 - 99.1	8	1.0 - 26.0
> 3.6	95,65	87.8 - 99.1	20	6.8 - 40.7
> 4.2	94,2	85.8 - 98.4	20	6.8 - 40.7
> 4.4	92,75	83.9 - 97.6	28	12.1 - 49.4
> 4.8	85,51	75.0 - 92.8	28	12.1 - 49.4
> 4.9	84,06	73.3 - 91.8	32	14.9 - 53.5
> 5	82,61	71.6 - 90.7	36	18.0 - 57.5
> 5.2	79,71	68.3 - 88.4	36	18.0 - 57.5
> 5.3	79,71	68.3 - 88.4	40	21.1 - 61.3
> 5.5	78,26	66.7 - 87.3	40	21.1 - 61.3
> 5.9	76,81	65.1 - 86.1	44	24.4 - 65.1
> 6	75,36	63.5 - 84.9	44	24.4 - 65.1
> 6.1	75,36	63.5 - 84.9	48	27.8 - 68.7
> 6.2	71,01	58.8 - 81.3	52	31.3 - 72.2
> 6.4	65,22	52.8 - 76.3	56	34.9 - 75.6
> 6.5	65,22	52.8 - 76.3	60	38.7 - 78.9
$> 6.6 *$	62,32	49.8 - 73.7	68	46.5 - 85.1
> 6.7	59,42	46.9 - 71.1	68	46.5 - 85.1
> 6.8	55,07	42.6 - 67.1	72	50.6 - 87.9
> 8	34,78	23.7 - 47.2	72	50.6 - 87.9
> 8.1	33,33	22.4 - 45.7	76	54.9 - 90.6
> 8.3	31,88	21.2 - 44.2	80	59.3 - 93.2
> 8.5	28,99	18.7 - 41.2	80	59.3 - 93.2
> 8.6	24,64	15.1 - 36.5	84	63.9 - 95.5
> 8.7	18,84	10.4 - 30.1	84	63.9 - 95.5
> 8.8	18,84	10.4 - 30.1	88	68.8 - 97.5
> 9.8	11,59	5.1 - 21.6	88	68.8 - 97.5
> 10.4	11,59	5.1 - 21.6	92	74.0 - 99.0
> 11.6	1,45	0.04 - 7.8	92	74.0 - 99.0
> 11.8	1,45	0.04 - 7.8	96	79.6 - 99.9
> 12.7	0	0.0 - 5.2	96	79.6 - 99.9
> 12.8	0	0.0 - 5.2	100	86.3 - 100.0

5. TARTIŞMA

Çalışma döneminde acil servise kardiyak dispne nedeniyle başvurunun 180 hasta olması, dispne ayırıcı tanısının önemini bir kez daha ortaya çıkaran bir bulgudur. Bu sayıyı aşkar solunumsal problemlili hastalarla birleştirirsek hemen her gün ortalama %5-6 dispneik hastanın acil servislerimize başvurduğundan bahsedebiliriz (91). Bu hastalar literatürden de görülebileceği gibi dünyanın başka bölgelerinde de önemli bir sağlık sorununu oluşturmaktadır (11). Hekimler açısından bakıldığında dispne önemli bir tanısal çelişki gurubudur. Özellikle tedavileri ve tedavi sonrası yönlendirmeleri açısından dispnenin temel nedenine yaklaşmak hem hekim hem de hasta için önem taşıyabilmektedir. Acil servislerde hastaların kısa zaman içerisinde değerlendirilmeleri, genellikle klinik tablonun en ağır olduğunda başvuru ve hastanın geçmiş medikal öyküsüne ulaşmanın en zor olduğu alanlarda tanısal testler ile doğru tanıya yaklaşmak hekim için çok değerli olabilmektedir. Bu amaçla bizim çalışmamızda kullandığımız parametreler, özellikle de BNP çalışılmıştır. (12). Ancak ürik asit ve sistatin-C acil servis koşullarında tanısal test olarak yeterince çalışılmış testler değildir. Çalışmamızın bulguları bu açıdan önemlidir.

Sistatin-C ve ürik asit ile yapılan çalışmalarda tanısal test niteliğinden ziyade yüksek risk ve mortalite ile birlikteliklerinin sorgulandığı dikkati çekmektedir. Campbell ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada akut kalp yetmezliği ile hastaneye yatan hastalarda sistatin-C'nin hastanede kalış ve istenmeyen durumlarla birlikteliğini araştırmışlardır. (26). Sonuçları öngörmede kreatinin ile birlikte sistatin C anlamlı bulunmuştur; ancak tek başına sistatin C anlamlı bulunmamıştır. Bir yıllık mortalite ve tekrar hastaneye müracaatta ise yaş, cins, ırk, komorbidite ve kreatinin ayarlandıktan sonra sistatin C anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, bir tanısal test olarak çalışılan sistatin C için, ne tek değişkenli ne de çok değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir. Bu durum sistatin C'nin risk belirleyicisi olarak değerli olabileceği gerçeğini değiştirmez. Ancak bu konudaki değeri acil servis koşullarında ya da akut dispneik hasta grubunun ayırıcı tanısında kullanılabilir mi sorusuna olumsuz bir yanıt verebilir. En azından bizim çalışmamızın sonuçları tanısal değerini desteklememektedir.

Kalp yetmezliğinde tüm vaka mortalitelerinin öngöreni olarak ürik asit ile ilgili yapılan bir meta-analizde artmış serum ürik asit düzeylerinin hem akut hem de kronik kalp yetmezliğinde artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (89). Artmış mortalite için serum ürik asit eşik düzeyi 7 mg/dl olarak bildirilmiş, düşük serum ürik asit düzeyi ile karşılaştırıldığında, yüksek düzeyler 2 kat artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Anker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da ise artmış serum ürik asit düzeyleri ile mortalite arasında ilişki olduğu saptanmıştır (17). Başka bir çalışmada Alimonda ve arkadaşları serum ürik asit eşik değerini 7,7 mg/dl bulmuşlardır (18). Bizim çalışmamızın bulguları, ürik asitin benzer eşik düzeylerde yalnızca mortalite ve risk gruplarını belirlemek değil, kardiyak dispnenin tanısını koyabilmek açısından da kabul edilebilir duyarlılık ve seçicilik oranlarına sahip olduğunu ortaya koymaktadır (çizelge 4.4). Bu bulgulara ek olarak çok değişkenli analizde ürik asit model içerisinde bağımsız bir değişken olarak tespit edilmiştir. BNP de bir tanısal test olarak tek değişkenli analizde anlamlı bulunmuştur. Ancak multivariate modellemede BNP bir değişken olarak anlamlı bulunmamıştır. Oysa Rutten ve arkadaşları acil servise akut dispne ile başvuran ve kalp yetmezliği düşünülen hastalarda BNP ölçümünü hastanede kalış süresi, maliyet ve tanısal karar mekanizmalarına yardımcı olması ile ilişkili bulmuşlardır (92). İlk başvuruda BNP ölçülen hastalarda taburculuğun daha erken olduğu vurgulanmıştır. Yine kalp yetmezliğini dışlamak için eşik BNP düzeyi kadında 93, erkekte 144 bulunmuştur. Hastaya kalp yetmezliği demek için ise bu değer 1017 olarak saptanmıştır.

BNP ve ürik asit ölçümlerinin bir arada değerlendirildiği bizim çalışmamıza benzer olabilecek bir diğer çalışma Park ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (12). Akut kalp yetmezlikli hastalarda kısa dönem prognozunu belirlemek için planlanan bu çalışmada ürik asit düzeyi 8 mg/dl üzerinde ve BNP düzeyi 4210 pg/ml üzerinde olan hastalarda yüksek kardiyovasküler olay riski bulunmuştur. Ürik asit ve BNP kombinasyonu bu hastalarda kısa dönem sonuç saptamada tek tek değerlendirilmesine göre daha yararlı bulunmuştur. Hamaguchi S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kalp yetmezlikli hastalarda hiperürisemi (ürik asit düzeyi 7,4 mg/dl ve üzeri) bağımsız olarak uzun dönem kötü sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur (84).

Yukarıda sözü geçen çalışmalarda bizim çalışmamızla çelişen belirgin bir bulgu yoktur; ancak bizim çalışmamızda kalp yetmezliğinin logistic regresyon modellemesinde BNP'nin anlamlı bulunmaması tartışmaya değerdir. Univariante analizde anlamlı bulunmasına rağmen BNP'nin multivariate analizde anlamlı bulunmamasının nedeni hasta popülasyonunun tüm dispne hastalarından değil muhtemel kardiyak dispne ön tanılı hastalardan seçilmiş olması olabilir. Bu hasta grubunda BNP değerleri genel hasta grubuna göre oldukça yüksek olacağından, ürik asit anlamlı bir belirteç olarak çıkmasına karşın BNP'nin modele girememiş olarak yorumlanması doğru olabilir.

Çalışmamızda özellikle ekokardiyografide yeni ölçüm teknikleri standart teknikler ile birlikte kullanılmış ve tüm bu ölçümler tek bir hekim tarafından yapılarak kalp yetmezliği için kaliteli bir altın standart oluşturulmuştur. Literatürde BNP ve EKO bulgularını birlikte tartışan makaleler mevcuttur. Örneğin Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada akut dispne ile acil servise gelen hastalarda BNP'yi kullanarak kardiyak ultrasonografi ile kalp yetmezliği ayırıcı tanısını araştırmışlardır (3). Akut kalp yetmezliği bulunan hastalarda BNP değeri yüksek çıkarken ultrasonografi ile ölçülen sol ventrikül diyastol sonu çapı da korele olarak büyük çıkmıştır. 100 pg/ml'den büyük BNP ile sol ventrikül diyastol sonu çapı akut kalp yetmezliği için bağımsız belirleyiciler olarak bildirilmiştir. BNP düzeyleri 100 ile 500 pg/ml arasında yani gri zondaki olgular için ölçülen sol ventrikül diyastol sonu çapı akut kalp yetmezliğinde daha büyük çıkmıştır. Yine benzer olarak Karakılıç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, plazma BNP düzeyleri ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını yansıtan konvansiyonel parametreler ve sağ ventrikül fonksiyonlarını yansıtan doku Doppler velositeleri arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmuştur (13). Plazma BNP düzeyleri ile sol ventrikül sistol sonu çap ve mitral yetmezlik derecesi arasında, pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. BNP düzeyi ile sol ventrikül EF'si arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur. Doku doppler çalışmasında, sol ventrikülden alınan doku doppler velositeleri ile BNP arasında anlamlı ilişki olmamasına karşın, sağ ventrikül bazal ve orta peak sistolik hızları ile BNP arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Gerçekte bizim çalışmamızda kullanılan klasik ve yeni EKO parametrelerinin de tanısal değerlerini belirlemek ya da multivariate analize dahil etmek

olanaklıydı; ancak bizim çalışmamızda kalp yetmezliğinin altın standardı EKO verileri ve kardiyoloğun nihai kararı olarak kabul edildiğinden bu parametreler modelde kullanılmamıştır.

Daha önce akut kalp yetmezliğinde sistatin C ile ilgili FINN-AKVA tarafından yapılan tek bir çalışmaya rastlanmıştır (93). Bu çalışmada akut kalp yetmezlikli hastalarda yüksek sistatin C düzeyi ile artmış mortalite arasında ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda sistatin C düzeyi ile kalp yetmezliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Bütün bu araştırmalar çalışmamızın sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde bulgularımız özellikle bugün rutin kullanımda olmayan ürik asit ölçümlerinin dispne ayırıcı tanısında en az BNP kadar kullanılabilir bir parametre olarak gündeme getirilebileceğini düşündürmektedir. Özellikle hekimin ön planda kardiyak dispne düşündüğü hasta grubunda kombine tedavi yaklaşımlarını azaltarak daha hedefe yönelik klinik uygulamalara katkı sağlayacaktır. Ürik asit ölçümlerinin kronik kalp yetmezliği olan hastalarda olduğu gibi acil servis kalp yetmezliği ataklarında da prognostik belirleyici olarak katkı sağlayıp sağlamayacağının çalışılması faydalı olacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Dispne acil servisin yaşamı tehdit edebilen ek sık başvurularından birisidir ve etiyoloji açısından ayırıcı tanısı hekimler için sorun olabilmektedir.
2. Günümüzde kullanılan klinik belirleyiciler acil serviste kardiyak dispneyi ayırmada hala yeterli olmayabilmektedir. Özellikle tedavileri ve tedavi sonrası yönlendirmeleri açısından dispnenin temel nedenine yaklaşmak hem hekim hem de hasta için önem taşıyabilmektedir.
3. Çalışmamızda özellikle ekokardiyografide yeni ölçüm teknikleri standart teknikler ile birlikte kullanılmış ve tüm bu ölçümler tek bir hekim tarafından yapılarak kalp yetmezliği için kaliteli bir altın standart oluşturulmuştur.
4. Sistatin-C klinik çalışmalarda prognostik bir belirteç olarak anlamlı bulunmuş olsa da bizim çalışmamızda kardiyak dispnenin ayırıcı tanısında anlamlı bulunmamıştır.
5. BNP literatürde daha önce gösterildiği gibi kardiyak dispneli hastalarda yüksek bulunmuş olsa da bizim grubumuzun daraltılmış şüpheli kardiyak dispne hasta grubu olmasından dolayı çok değişkenli analizde modelden bağımsız bir faktör olarak gösterilememiştir.
6. Ürik asit ölçümleri ilk kez acil serviste çalışılan bir belirteç olarak hem tek değişkenli analizde hem de çok değişkenli analizde özellikle seçilmiş eşik değerlerde klinik kullanıma uygun olarak değerlendirilmiştir.
7. Bulgularımız özellikle bugün rutin kullanımda olmayan ürik asit ölçümlerinin dispne ayırıcı tanısında en az BNP kadar kullanılabilir bir parametre olarak gündeme getirilebileceğini düşündürmektedir. Özellikle bu hasta grubunda kombine tedavi yaklaşımlarını azaltarak daha hedefe yönelik klinik uygulamalara katkı sağlayacaktır.

7. ÖZET

Dispne acil servislerde sık rastlanılan bir başvuru nedenidir. Akut dispne ayırıcı tanısında kardiyak fonksiyonları öngörmek, pulmoner ve kardiyak dispnenin ayırımında önemli rol oynamaktadır. Ayırıcı tanıda ekokardiyografi (EKO) altın standart olmakla birlikte, zaman alıcı, yapan bağımlı ve her zaman ulaşılamayan bir tetkiktir. Bu yüzden yeni bazı belirteçlerin tanıdaki değerliliği araştırılmaktadır. Bunun için üzerinde en çok çalışılmış belirteç BNP'dir. Sistatin C ve ürik asitin ise kronik kalp yetmezliğinde prognozu ve mortalite riskini öngörmedeki değerliliklerine bakılmıştır. Ancak akut yetmezlik tanısındaki değerleri ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı EKO ve BNP'ye göre daha ucuz ve ulaşılabilir tetkikler olan ürik asit ve sistatin-C düzeylerinin, acil serviste kalp yetmezliğini öngörmedeki değerini saptamak ve bu belirteçlerin dispne ayırıcı tanısında BNP ve EKO ile karşılaştırmaktır.

Bu ileriye dönük çalışma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisinde 4 Ekim 2010 ile 30 Mart 2011 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya acil servise nefes darlığı şikâyetleri ile gelip hekim tarafından kalp yetmezliği düşünülen hastalar dâhil edildi. Başka sebeplere bağlı nefes darlıkları çalışmadan dışlandı. Nefes darlığının kalp yetmezliğini düşündürmesi için herhangi bir kriter belirlenmedi ve acil serviste çalışan uzman doktorun kararına bırakıldı. Hastalardan yazılı onamları alındıktan sonra BNP, sistatin-C ve ürik asit düzeyleri için kan alındı ve acil serviste kaldıkları sürede ya da en geç bir gün içinde EKO'ları yapıldı. Tüm EKO'ları yapan aynı kardiyoloji uzmanı tarafından EKO sonuçları ve klinik bulguları değerlendirmesi ile nefes darlığının nedeninin kalp yetmezliğine bağlı olup olmadığına karar verildi. Bu hastalarda araştırılan tanısal belirteçlerin değerleri hesaplandı.

Sonuçlara bakıldığında, kalp yetmezliğine bağlı dispnesi olan hastalar ile kalp yetmezliği olmayan hastalar arasında, sırasıyla ürik asit düzeylerinin 7.36 ± 2.17 mg/dl ve 6.348 ± 2.72 mg/dl, ve BNP düzeylerinin 7975 ± 8160 pg/ml ve 5244 ± 9895 pg/ml olduğu ve bu değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.000$ ve $p=0.45$). Belirteçler ve yetmezlik bulgularından oluşturulan çok değişkenli analizde ürik

asit yetmezliği belirleyen bağımsız bir faktör olarak tespit edildi. Ürik asitin sensitivitesi, 4.4 mg/L altındaki değerler için %92, spesifitesi 10.4 ve üstündeki değerler için %92 olarak tespit edildi.

Çalışmamızın sonuçları, daha ucuz ve kolay bakılabilen ürik asit ölçümünün dispnenin nedeninin kesin belirlenemediği hastalarda bir laboratuvar tetkiki olarak istenebileceğini düşündürmektedir.

8. ABSTRACT

Assessing the diagnostic value of BNP, Cystatin-C and Uric Acid accompanied by echocardiography findings in patients presenting to emergency department with dispne and thought to have heart failure

Dispne is a frequent presenting symptom in emergency department patients. Predicting cardiac functions for acute dispne evaluation has an important role for differentiating pulmonary and cardiac causes of dispne. Although echocardiography (ECHO) is gold standard for differential diagnosis, it is a time consuming, difficult to access and performer dependent test. For this reason, the diagnostic value of various new biochemical markers was studied. The most widely studied diagnostic test was BNP. Sistatin-C and uric aside were studied for their value in predicting the mortality and prognosis in chronic heart failure. However their value for acute heart failure was not determined.

In the present study, the diagnostic value of the more attainable and cheap tests, uric aside and sistatin-C according the ECHO for determining heart failure in the emergency department were evaluated, and these markers were compared with BNP and ECHO results for differentiating dispne.

This prospective observational study was conducted in Akdeniz University Emergency Department, between October 4, 2010 and March 30, 2011. Patients presenting to the emergency department with dispne symptoms and thought to have heart failure by the physician were included to the study. Other causes of dispne were excluded from the study. The heart failure diagnosis was dependent to the attending physician who evaluating the patient without any criteria. Written inform consent were approved and then blood samples were collected from patients for determining BNP, sistatin-C and uric aside levels. All patients underwent ECHO within the time they were observed in emergency department or following day after discharge by a cardiologist. The ECHO findings and clinical findings of the cardiologists stated the final diagnosis of the patients,

and if the dispne cause was cardiac or not. The value of the diagnostic tests was evaluated in these patients.

The mean average of results for uric aside found 7.36 ± 2.17 mg/dl in patients with heart failure and 6.348 ± 2.72 mg/dl in patients without heart failure. The BNP levels were found 7975 ± 8160 pg/ml in patients with heart failure and 5244 ± 9895 pg/ml in patients without heart failure. The difference between these results was statistically significant ($p=0.000$ ve $p= 0.45$). in multivariate analysis, uric aside was found as an independent factor for predicting acute heart failure. The sensitivity of uric aside was found 92% for the results below 4.4 mg/l and the specivity was found 92% for the results over 10.4 mg/l.

The results of the present study concluded that the cheap and attainable test uric aside can be attached in daily practice for differentiating cardiac dispne from other causes especially in patients with diagnostic uncertainty and difficulties.

9. KAYNAKLAR

1. Ordu S. Kronik böbrek yetersizliği olmayan ciddi kalp yetersizliği hastalarında cystatin C'nin prognostik önemi. Uzmanlık Tezi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Düzce 2009.
2. Enar R. Kanıta Dayalı Kalp Yetersizliği. Rasim Enar (Editör). Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2010.
3. Wang H, Tsai M, Chang J, Wang T, Chen W, Huang C. Cardiac ultrasound helps for differentiating the causes of acute dyspnea with available B-taype natriuretic peptide tests. The American Journal of Emergence Medicine 2010; 28: 987-93.
4. Fonarow GC. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. Am Heart J 2008;155(2): 200-7.
5. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2006; 113: e85-e151.
6. Iyengar SJ, Haas GB, Young J. Akut kalp yetmezliği. Eric J. Topol. Kardiyovasküler Tıp Ders Kitabı. 3. baskı. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007.
7. Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Sarnak MJ, Seliger S, Newman A, et al. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. J Am Coll Cardiol 2005; 45(2): 268-71.
8. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. Ann Intern Med 2006; 145(4): 237-4.
9. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO). Kidney Int 2005; 67: 2089-100.
10. Djousse L, Kurth T, Gaziano JM. Cystatin C and risk of heart failure in the Physicians'Health Study (PHS). Am Heart J 2008; 155(1): 82-6.
11. Reichlin T, Potocki M, Breidthardt T, Noveanu M, Hartwiger S, Burri E, et al. Diagnostic and prognostic value of uric acid in patients with acute dyspnea. The American Journal of Medicine 2009; 122: 1054.e7-1054.e14.

12. Park H, Kim H, Sohn J, Shin H, Cho Y, Yoon H, et al. Combination of uric acid and NT-ProBNP: a more useful prognostic marker of short-term clinical outcomes in patients with acute heart failure. *Korean J Intern Med* 2010; 25: 253-9.
13. Karakılıç E, Kepez A, Abalı G, Coşkun F, Kunt M, Tokgözoğlu L. The relationship between B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in patients with heart failure admitted to emergency department. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: 143-9.
14. McCullough PA, Sandberg KR. Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 13-9.
15. Cowie MR, Mendez GF. Brain natriuretic peptide and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 293-21.
16. Meune C, Fulla Y, Martins E, Bergmann JF, Devaux JY. B-type natriuretic peptide for the diagnostic and prognostic assessment in cardiology. Its interest and perspectives of application. *Presse Med* 2003; 32: 181-5.
17. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-7.
18. Alimondo A, Nunez J, Nunez E, Husser O, Sanchis J, Bodi V, et al. Hyperuricemia in acute heart failure. More than simple spectator? *European Journal of Internal Medicine* 2009; 20: 74-9.
19. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2009; 283: 2404-10.
20. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 7-13.
21. Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent development, and where do they leave us? *Am J Med* 2005; 118: 816-26.
22. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, Alfthan G, Laka HM, Laka TA, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: A prospective cohort study. *Arc Intern Med* 2004; 164: 1546-51.
23. Gupta S, Lemos J. Newer biomarkers in heart failure. *Heart Failure Clin* 2009; 5: 579-88.

24. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in elderly. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 79-83.
25. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2007; 115: 173-9.
26. Campbell A, Clarke W, Park H, Haq N, Barone B, Brotman D. Usefulness of cystatin C prognosis following admission of acute heart failure. *Am J Cardiol* 2009; 104: 389-92.
27. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*. 2002;106: 416-22.
28. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647-54.
29. 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.
30. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldmanmd AM, Francis GS, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Failure Society of America. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of ChronicHeart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
31. Komsuoğlu B. Klinik kardiyoloji. Baki Komşuoğlu, Erkan Ural, Dilek Ural (Editörler). 1. baskı. Nobel Tıp Kitapevleri. Kocaeli 2004; 375-421.
32. ESC GUIDELINES: Authors/Task Force Members, Karl Swedberg Writing Committee: John Cleland, Henry Dargie, Helmut Drexler, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005):

- The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005; 26: 1115-40.
33. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure; pulmonary edema, high-output failure. In Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005; 539-68.
 34. Sanderson JF. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2005; 91: 1110-21.
 35. Hunt SA. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1-82.
 36. Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2004; 293: 572-80.
 37. The Criteria Committee of the New York Heart Association, Inc. Disease of the heart and blood vessels, nomenclature and criteria for diagnosis. 6th ed. Boston: Little Brown 1964.
 38. Michael R. Bristow, Management of the Heart Failure. A Textbook of Cardiovascular Medicine, Braunwald, Zipes, Libby, Sixth edition, 2001; 640.
 39. The National Institute for Clinical Excellence. Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. NICE. Guideline NG105, 23, 2003.
 40. ACC/AHA 2005 guideline. *JACC* 2005;46/6: 1179-207.
 41. Adams KF Jr, Uddin N, Patterson JH. Clinical predictors of in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure-piecing together the outcome puzzle. *Congest Heart Fail*. 2008; 14(3): 127-34.
 42. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, Miller DD, Miller LW, Shaw LJ, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 345-52.
 43. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1780-6.

44. Hess OM, Carroll JD. Clinical Assessment of Heart Failure. Libby P, Bonow RO, Man DL, Zipes DP. Braunwald Heart Disease 8th ed. 2008 USA; 561-83.
45. Ferreira SM, Guimarães GV, Cruz FD, Issa VS, Bacal V, Souza GE, et al. Anemia and renal failure as predictors of risk in a mainly non-ischemic heart failure population. *Int J Cardiol* 2008; 22: 1- 4.
46. Troughton R, Richards A. B-type natriuretic peptides and echocardiographic measures of cardiac structure and function. *J Am Coll Cardiol Img* 2009; 2: 216-25.
47. Bilim Tibbi Laboratuvarları <http://www.bilim.gen.tr/public/haber.aspx?id=14>
48. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 261-8.
49. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension* 2000; 36: 355-9.
50. Grantham JA, Borgeson DD, Burnett JC Jr. BNP: pathophysiological and potential therapeutic roles in acute congestive heart failure. *Am J Physiol* 1997; 272: R1077-83.
51. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Redfield MM. Effect of endogenous natriuretic peptide system on ventricular and coronary function in failing heart. *Am J Physiol* 1997; 273: H2406-14.
52. Sugiura T, Takase H, Toriyama T, Goto T, Ueda R, Dohi Y. Circulating levels of myocardial proteins predict future deterioration of congestive heart failure. *J Card Fail* 2005; 11: 504-9.
53. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2357-68.
54. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME, et al. B type natriuretic peptide (BNP) and aminoterminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 610-20.
55. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006; 52: 1528-38.
56. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, Rice MM, Wergeland R, Landaas S, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 205-14.

57. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
58. Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M, et al. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Circulation* 1996; 94: 690-7.
59. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358(20): 2148-59.
60. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2953-8.
61. Vecchia LL, Mezzena G, Ometto R, Finocchi G, Bedogni F, Soffiati G, et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997; 80: 88-90.
62. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, Sasaki K, Harada A, et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84: 608-11.
63. La Vecchia L, Mezzena G, Zanolla L, Paccanaro M, Varotto L, Bonanno C, et al. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 644-52.
64. Del Carlo CH, Pereira-Barretto AC, Cassaro-Strunz C, Latorre Mdo R, Ramires JA. Serial measure of cardiac troponin T levels for prediction of clinical events in decompensated heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 43-8.
65. Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, Arao M, Miyatake Y, Takano T. Use of cytosolic and myofibril markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2002; 113: 717-22.
66. Glatz JF, van Bilsen M, Paulussen RJ, Veerkamp JH, van der Vusse GJ, Reneman RS. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta* 1988; 961: 148-52.
67. Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, Nishimura S, Kawamura K. Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 1991; 24: 195-201.
68. Kleine AH, Glatz JF, Van Nieuwenhoven FA, Van der Vusse GJ. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem* 1992; 116: 155-62.

69. Arimoto T, Takeishi Y, Shiga R, Fukui A, Tachibana H, Nozaki N, et al. Prognostic value of elevated circulating heart-type fatty acid binding protein in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2005; 11: 56-60.
70. Davies CH, Harding SE, Poole-Wilson PA. Cellular mechanisms of contractile dysfunction in human heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 189-98.
71. Wu AH, Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? *Clin Chim Acta* 1999; 284: 161-74.
72. Hansen MS, Stanton EB, Gawad Y, Packer M, Pitt B, Swedberg K, et al. Relation of circulating cardiac myosin light chain 1 isoform in stable severe congestive heart failure to survival and treatment with flosequinan. *Am J Cardiol* 2002; 90: 969-73.
73. Sundström J, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Sawyer DB, et al. Relations of plasma matrix metalloproteinase- 9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 2850-6.
74. King MK, Coker ML, Goldberg A, McElmurray JH, Gunasinghe HR, Mukherjee R, et al. Selective matrix metalloproteinase inhibition with developing heart failure: effects on left ventricular function and structure. *Circ Res* 2003; 92: 177-85.
75. Araújo JP, Lourenço P, Azevedo A, Friões F, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, et al. Prognostic value of high-sensitivity C reactive protein in heart failure: a systematic review. *J Card Fail* 2009; 15(3): 256-66.
76. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
77. Villacorta H, Masetto AC, Mesquita ET. C-reactive protein: an inflammatory marker with prognostic value in patients with decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(5): 585-9.
78. Ueland T, Yndestad A, Oie E, Florholmen G, Halvorsen B, Froland SS, et al. Dysregulated osteoprotegerin/RANK ligand/RANK axis in clinical and experimental heart failure. *Circulation* 2005; 111: 2461-8.
79. Manzano-Fernandez S, Januzzi J, Boronat-Garcia M, Bonaque-Gonzalez J, Truong Q, Pastor-Perez F, et al. B-trace protein and cystatin C as predictors of long-term outcomes in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 849-58.
80. Centro laboratuvarları <http://www.centro.com.tr/iletisim.asp>
81. Paoletti E, Bellino D, Cassottana P60. Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, et al. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(2): 320–7.

82. Linzbach S, Samigullin A, Yilmaz S, Tsioga M, Zeiher AM, Spyridopoulos I. Role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cystatin C to estimate renal function in patients with and without heart failure. *Am J Cardiol* 2009; 103(8): 1128-33.
83. Caymaz O. Ürik asit ve kronik kalp yetmezliği. *Türk J Cardiol* 2006; 9: 110-4.
84. Hamaguchi A, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, Goto K, Goto D, Yokota T, et al. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Internal Journal of Cardiology* 2010; article in press.
85. Feig DI, Kang DH, Jhonson RJ. Uric asid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1822-31.
86. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, Berger RD, Rosas GO, Kobeissi ZA, et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2407-11.
87. Saavedra WF, Paolucci N, St John ME, Skaf MW, Stewart GC, Xie JS, et al. Imbalance between xanthine oxidase and nitric oxide synthase signaling pathways underlies mechanoenergetic uncoupling in the failing heart. *Circ Res* 2002; 90: 297-304.
88. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric asid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101-6.
89. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, Jones J, Hare J. Uric acid as predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail* 2011; 17(1): 25-30.
90. Kojimo S, Sakamoto T, Ishiara M, Kimura K, Miyazaki S, Yamagishi M, et al. Prognostic usefulness OF serum uric asid after acute myocardial infarction (the Japanese Acute Coronary Syndrome Study). *Am J Cardiol* 2005; 15: 489-95.
91. Kılıçaslan I, Bozan H, Oktay C, Göksu E. Türkiye’de Acil Servise Başvuran Hastaların Demografik Özellikleri. *Türkiye Acil Tıp Derg* 2000; 5(1): 5-13.
92. Rutten J, Steyeberg E, Boomsma F, Saase J, Deckers J, Hoogsteden H, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in the emergency department: beneficial effects on hospitalization, costs, and outcome. *Am Heart J* 2008; 156: 71-7.
93. Lassus J, Harjola VP, Sund R, Siirila-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other marker of renal function and NT-proBNP. *Eur Heart J* 2007; 28: 1841-7.