



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

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ ACİL SERVİSİ'NE BAŞVURAN
HASTALARDA BNP-MORTALİTE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammet Veli GÖÇER

Antalya, 2022



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

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ ACİL SERVİSİ'NE BAŞVURAN
HASTALARDA BNP-MORTALİTE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammet Veli GÖÇER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mutlu KARTAL

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, üzerimde emeği olan, başta Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi ve tez danışmanım Prof. Dr. Mutlu KARTAL'a,

Türkiye'de Acil Tıp eğitimi konusunda Akdeniz Acil'in bir marka olmasının asıl nedenleri olan Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Yıldırım ÇETE, Prof. Dr. Oktay ERAY, Prof. Dr. Cem OKTAY, Prof. Dr. Seçgin SÖYÜNCÜ, Prof. Dr. Ahmet Fırat BEKTAŞ, Prof. Dr. Özlem YİĞİT, Prof. Dr. Aslıhan YÜRÜKTÜMEN ÜNAL'a

Eksik olduğum istatistik aşamasındaki yardımları ile Prof. Dr. Erkan GÖKSU'ya

Bana acil tıbbı sevdiren, uzmanlık eğitimim sırasında yol gösteren ve mesleki deneyimlerini paylaşan, sürekli destek olan başta Uzm. Dr. Nafis Vural olmak üzere değerli kıdemlilerime,

Zorlu uzmanlık sürecinin bitmek bilmeyen nöbetlerinde nöbetleri çekilir hale getiren değerli mesai arkadaşlarıma,

Bana tüm hayatım boyunca destek ve moral veren anneme, babama, ablama ve beni sabırla bekleyen yardımlarını esirgemeyen eşim Azra ve bana enerji veren biricik kızım Arya'ya

Sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar	iv
Tablolar Dizini	vi
Şekiller Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kalp Yetmezliği	3
2.1.1. Kalp Yetmezliği Tanım	3
2.1.2. Kalp Yetmezliğinin Tanı Yöntemleri ve Klinik Prezantasyonları	4
2.2. Natritüretik Peptitler	9
2.2.1. Genel Özellikleri	9
2.2.2. BNP Klirensi	9
2.2.3. Natriüretik Peptit Fizyolojisi	10
2.2.4. Plazma Natriüretik Peptit Seviyesini Etkileyen Faktörler.....	11
2.3. Kalp Yetmezliğinde Diğer Belirteçler	12
2.3.1. Troponin	12
2.3.2. Orta Bölgesel pro Adrenomedullin (MR-proADM)	13
2.3.3. Çözünür ST2 (sST2).....	13
2.3.4. Büyüme Farklılaşma Faktörü 15 (GDF-15)	13
2.3.5. Galektin-3.....	13
3. MATERYAL ve METOD	14
3.1. İstatiksel Analiz	15
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA.....	21
6. SONUÇ	27
7. ÖZET.....	28
8. ABSTRACT	29
9. KAYNAKLAR.....	31

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADKY	Akut Dekompanse Kalp Yetmezliği
AKY	Akut Kalp Yetmezliği
ANP	Atriyal Natriüretik Peptit
BNP	B tipi Natriüretik Peptit
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
CNP	C tipi Natriüretik Peptit
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
GDF-15	Büyüme Farklılaşma Faktörü 15
HFmrEF	Hafif derecede azalmış LVEF'li KY
HFpEF	Korunmuş LVEF'li KY
HFrEF	Düşük LVEF'li KY
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KKY	Kronik Kalp Yetmezliği
KY	Kalp Yetmezliği
LV	Sol Ventrikül
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
MI	Miyokard İnarktüsü
MR-proADM	Orta Bölgesel pro Adrenomedullin
MR-proANP	Orta Bölge proatriyal Natriüretik Peptit
NPR-A	Natriüretik Peptit Reseptörü-A
NT-proBNP	N-terminal pro-BNP
NYHA	New York Heart Association
ÖBS	Ölüm Bildirim Sistemi
proBNP	Prohormon BNP

RV	Sağ Ventrikül
sST2	Çözünür ST2
Toraks BT	Toraks Bilgisayarlı Tomografi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. NYHA kalp yetmezliği sınıflaması.....	4
2.2. Natriüretik peptitlerin yükseldiği nedenler	12
4.1. Parametrelerin P değerleri.....	17
4.2. Hastaların BNP ve troponin için ortalama değerleri	18
4.3. BNP düzeyleri ve ölüm ilişkisinde bazı değerlerin duyarlılık ve seçicilik yüzdeleri.....	19
4.4. Bazı troponin değerleri için duyarlılık ve seçicilik yüzdeleri	20

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Kalp yetmezliği tanı algoritması	6
2.2. Akut kalp yetmezliği tanı algoritması	8
2.3. Natriüretik peptitler etki mekanizması.....	10
4.1. Hasta akış şeması	16
4.2. Bir aylık-mortalite-sağ kalım dağılımı.....	17
4.3. BNP-Mortalite ilişkisi ROC analizi	18
4.4. Troponin-Mortalite ilişkisi ROC analizi	19

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nefes Darlığı acil servise başvuru sebepleri arasında ön planda bulunan bir yakınmadır. Genellikle sebep olarak akciğer veya kalp kaynaklı sorunlar düşünülüyor olsa da birçok organda gelişecek patolojiler nefes darlığına sebep olabilir. Pnömoni, reaktif hava yolu hastalığı, kalp yetmezliği (KY) akla gelen en sık tanılardandır. Radyolojik Görüntüleme teknikleri, EKG, enfektif parametre değerleri, kardiyak belirteçler (troponin, BNP) nefes darlığının kardiyak ve pulmoner sebeplerini ayırt etmek için ayırıcı tanıda sıkça kullanılır. Aynı zamanda ek patoloji düşünülen organlara göre spesifik tetkikler de kullanılmaktadır.

B tipi natriüretik peptit (BNP), orijinal olarak domuz beyin dokusundan izole edilen 32 amino asitlik bir kardiyak natriüretik peptit hormonudur. BNP natriüretik peptit ailesinin üyelerinden biridir. Natriüretik peptitler de tuz ve su kullanımı üzerine etki ederek kan basıncının düzenlenmesinde etkin rol oynarlar.

Çeşitli ölçüm yöntemleri ile plazma BNP, N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) ve orta bölge proatriyal natriüretik peptit (MR-proANP) kullanılarak çeşitli durumlarda tanı, tedavi ve mortalite üzerine fikir oluşturulabilmektedir.

BNP mevcut etki mekanizmasına bağlı olarak dekompanse kalp yetmezliği gibi durumlarda da yükselebilmektedir (1). Aynı zamanda BNP'nin plazma seviyeleri her ne kadar daha çok kalp yetmezliğinin tanısı, takibi ve tedavi süreçlerinde aktif olarak kullanılmakta olsa da başka birçok durumda yükselebilmektedir.

Acil servislerde de benzer amaçla sıkça kullanılan BNP, COVID 19 pandemisinin hayatımıza girmesi ile birlikte hastalığın şiddetini ve mortalitesini de göstermek için de kullanılmıştır (2).

Diğer yandan son yıllarda BNP düzeylerinin akut koroner sendromlu hastaların değerlendirme süreci içerisine girebileceğine ilişkin öneriler de bulunmaktadır (3-5). ESC de bu konuda kılavuza eklemeye bulunmuştur (6).

Acil servise nefes darlığıyla başvuran hastalarda zaman zaman tanısız güçlükler yaşanabilmektedir. Bu hastaların özellikle kalp yetmezliğine bağlı olması durumunda tedavi ciddi anlamda değişiklikler içermektedir. Bu noktada BNP acil servise dispne yakınmasıyla başvuran hastalarda tanı koymada ve

sonrasında da kalp yetmezliği hastalarında tedavi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yeri çok önemli bir belirteçtir.

BNP'nin acil serviste kullanımına ilişkin pek çok araştırma mevcuttur. Biz de bu noktalardan hareketle acil servis başvuruları, mortalite ve BNP düzeyleriyle eşlik eden diğer klinik parametreler arasındaki ilişkiyi irdelemek amacıyla bu araştırmayı tasarladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetmezliği

2000’li yıllara gelinmesiyle birlikte teknoloji ilerlemiş, tıp gelişmiş, insanların beslenme sorunları azalmış ve bunların sonucu ile birlikte ortalama beklenen yaşam süreleri artmıştır. 1950’lerin beklenen yaşam süresi için dünya ortalaması 48 yılken 2019’da 72,7 yıl olmuştur (7). Türkiye’de de benzer şekilde ortalama yaşam süresi(2017-2019), toplamda 78,6 yıl, erkeklerde 75,9 yıl ve kadınlarda 81,3 yıldır (8). Diğer yandan nüfusun yaşlanmasıyla beraber kardiyovasküler hastalıklar da artmış, bu hastalıkların morbiditesi artarken toplam ölüm sayıları içindeki oranları da artmıştır.

Kalp Yetmezliği hem primer hem de sekonder sebeplerle kardiyovasküler hastalıklar içinde önemli bir yer tutmaktadır. 2013 ve 2016 yılları arasında ABD’de 6,2 milyon KY hastası olduğunu tahmin edilmektedir (9). 2017 yılında küresel KY vaka sayısının 64.3 milyon olduğu tahmin edilmektedir (10). Gelişmiş ülkelerde yaşa göre ayarlanmış KY insidansı düşmektedir. Muhtemelen bu durum kardiyovasküler hastalıkların daha iyi yönetiliyor olmasından kaynaklanmaktadır (11-13). Avrupa’da KY insidansı tüm yaş gruplarında yaklaşık 3/1000, yetişkin grupta ise 5/1000’dir (14, 15). Yetişkinlerde KY prevalansı %1-2 gibi görülmektedir (11, 16-19). Prevalans yaşla birlikte artmaktadır ve 55 yaşın altındakiler için yaklaşık %1 iken, 70 yaş ve üzerindeki için %10’dan fazla bir oranda görülmektedir (20-23).

2.1.1. Kalp Yetmezliği Tanım

Kalp yetmezliği çok farklı tanımlamalar ile anlatılmış olsa da evrensel bir tanımlama şu şekilde önerilmiştir “KY, yapısal ve/veya fonksiyonel bir kardiyak anormalliğin neden olduğu ve yüksek natriüretik peptit seviyeleri ve/veya nesnel kanıtlarla desteklenen semptom ve/veya bulguları olan pulmoner veya sistemik tikanıklığın eşlik ettiği klinik bir sendromdur.” (24).

Kalp yetmezliğinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (LVEF) bağlı üç fenotipi vardır: HFrEF (düşük LVEF’li KY), HFmrEF (hafif derecede

azalmış LVEF'li KY), HFpEF (korunmuş LVEF'li KY). Aynı zamanda kalp yetmezliği sağ ventrikül (RV) disfonksiyonuna bağlı olarak da oluşabilir.

Kalp yetmezliği zamana göre de Akut Kalp Yetmezliği (AKY) ve Kronik Kalp Yetmezliği (KKY) olarak sınıflandırılmaktadır. KKY'nin aniden veya kademeli olarak artarak bozulduğu duruma da dekompanse KY denilmektedir.

KY'nin semptomların şiddetine ve fiziksel aktivite durumlarına dayalı olarak da New York Heart Association (NYHA)'ın dörtlü Class sınıflaması bulunmaktadır.

Tablo 2.1. NYHA kalp yetmezliği sınıflaması

Sınıf-1	Gündelik efor aşırı nefes darlığı, çarpıntı ve yorgunluğa sebep olmaz.
Sınıf-2	Dinlenirken rahattır, gündelik efor aşırı nefes darlığı çarpıntı ve yorgunluğa sebep olur
Sınıf-3	Dinlenirken rahattır, gündelik efordan daha az aktivite aşırı nefes darlığına, çarpıntı ve yorgunluğa sebep olur.
Sınıf-4	Rahatsızlık duymadan herhangi bir aktivite yapamaz, dinlenme sırasından semptomlar mevcut olabilir.

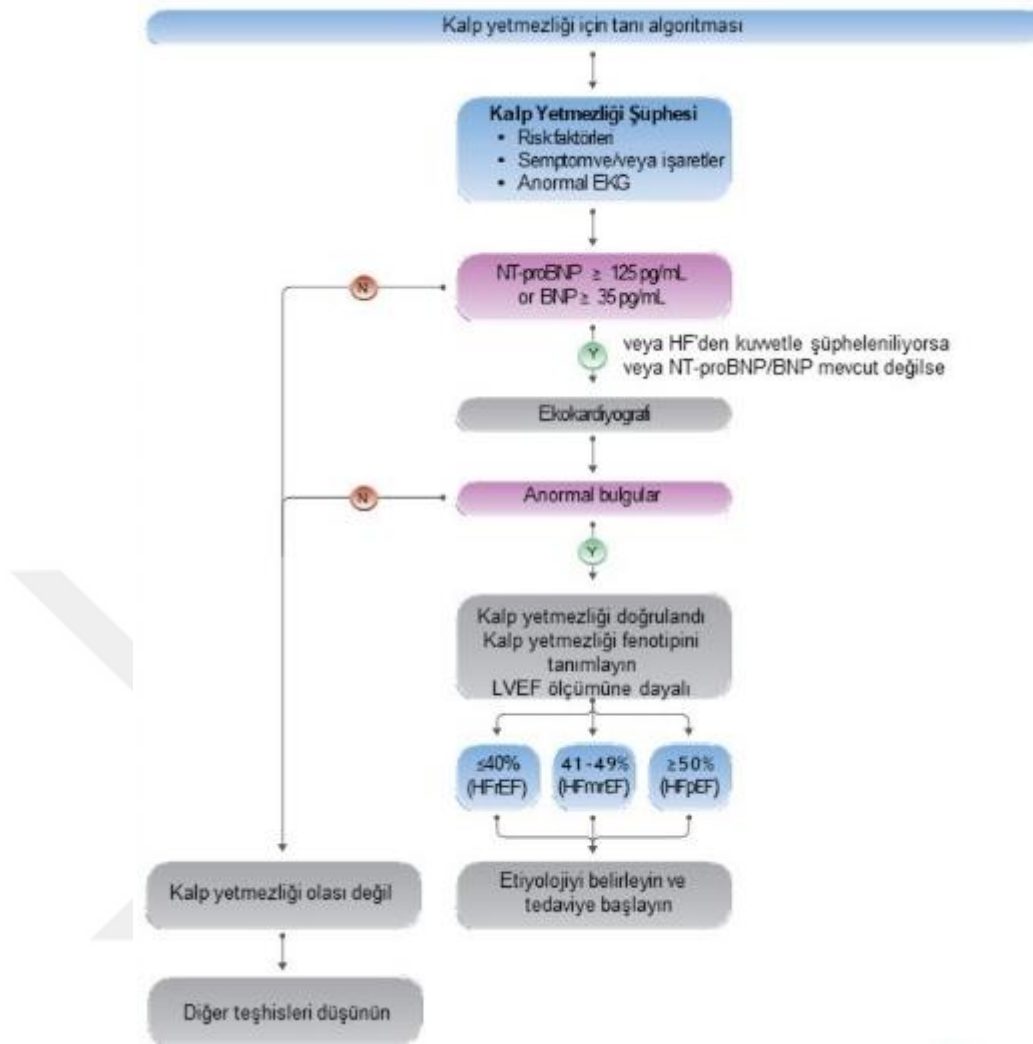
2.1.2. Kalp Yetmezliğinin Tanı Yöntemleri ve Klinik Prezantasyonları

Kalp yetmezliği tek bir patolojik süreçten oluşmaması nedeni ile hastalığın klinik prezantasyonları oldukça geniştir. Hastaların şikâyetleri arasında nefes darlığı, yorgunluk, ayak bileklerinde şişme, uykusuzluk, karın ağrısı-şişkinlik bulunabilmektedir.

Tanı koyarken hastada yükselmiş olan intrakardiyak basınçlar veya düşük kardiyak output nedeni ile oluşan birçok fizik muayene bulgusu da yardımcı olmaktadır. Bu bulgular; akciğer dinleme anormallikleri (raller), hepatomegali (sağ üst kadranda hassasiyetin eşlik edebildiği), juguler venöz dolgunluk, istirahat sinüs taşikardisi, dar nabız basıncı, terleme ve soğuk, soluk bazen de siyanotik olan ekstremitelerdir.

Kronik kalp yetmezliğinden şüphelenilen hastaların değerlendirilmesi için aşağıdaki tanı testleri önerilir (25):

1. **Elektrokardiyogram (EKG):** KY tanısında normal bir EKG görülmesi beklenmez, KY tanısı olasılığını artıran EKG anormallikleri ortaya çıkarabilir ve tedaviye de katkı sağlayabilir.
2. **Ekokardiyografi (EKO),** kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesinde önemli bir role sahiptir. LVEF'nin belirlenmesi, odacık boyutu, eksantrik veya konsantrik sol ventrikül hipertrofisi (LVH), bölgesel duvar hareketi anormallikleri (altta yatan KAH, Takotsubo sendromu veya miyokarditi düşündürülebilir), RV işlevi, pulmoner hipertansiyon, kapak işlevi ve diyastolik işlev gibi parametreler hakkında bilgi verir.
3. **Göğüs röntgeni (Göğüs X-RAY),** nefes darlığının diğer olası nedenlerini dışlamak için (akciğer hastalıkları) ve varsa KY için destekleyici kanıtları (pulmoner konjesyon veya kardiyomegali) aramak için kullanılır.
4. **Natriüretik Peptitlerin ölçülmesi,** B-tipi natriüretik peptit <35 pg/ml, N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptit <125 pg/ ml veya mid-regional pro-atriyal natriüretik peptit plazma konsantrasyonu <40 pmol/L, KY'nin olası olmadığını gösterir.
5. **Diğer Kan testleri,** Serum üre kreatinin ve elektrolit düzeyleri, tam kan sayımı, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri gibi tetkikler önerilir. Bu testler hem ayırıcı tanıda önemlidirler hem de hastalık progresyonu ve prognozu hakkında bilgi verirler.



Şekil 2.1. Kalp yetmezliği tanı algoritması (26)

Akut Kalp Yetmezliği: KKY'nin ani dekompanseasyonu şeklinde olabileceği gibi, yeni başlangıçlı KY de olabilmektedir. Sonuç olarak AKY hızlı veya kademeli bir şekilde gerçekleşen kötüleşmiş kalp yetmezliği semptomlarından oluşur ve acil tıbbi yardım ve hastaneye yatış ihtiyacı doğurur. AKY'de yüksek mortalite vardır ve tekrarlayan hastaneye yatışları mevcuttur. Hastane içi ölüm oranı %4 ila %10 arasındadır (27-30). Taburculuk sonrası 1 yıllık ölüm oranı %25-30 olup, ölüm veya tekrar yatış oranları %45'ten fazladır (28, 29, 31-33).

Yeni başlayan KY'si olan hastalarda; akut dekompanse kronik KY'si olan hastalara göre daha yüksek hastane içi mortalite vardır (27), ancak

taburculuk sonrası mortalite ve yeniden hastaneye yatış oranları daha düşüktür (27, 30, 34, 35).

AKY'de hastaların genellikle ağır solunum sıkıntısı vardır, pulmoner raller mevcut olup, ekstra kalp sesleri olan S3 veya S4 duyulabilir. Çoğu hasta taşikardik ve hipertansiftir. Kardiyak disritmiler özellikle de atriyal fibrilasyon veya ventriküler erken atımlar yaygındır. Öyküde efor dispnesi, paroksizmal nokturnal dispne veya ortopne bulunabilir. Sağ ventriküler kalp yetmezliği olan hastalarda ekstremitelerde ödem ve juguler venöz basınç artış bulguları, hepatomegali bulunabilir.

AKY tanısı için; klinik görünüm, muayene bulguları ve öykü çok önemlidir. Tanı testleri; klinik belirti ve semptomlara ek olarak, EKG ve ekokardiyografiyi ve natriüretik peptit (*BNP veya NT-proBNP veya MRproANP*) ölçümünü içermektedir. Natriüretik Peptit testi mevcut olmadığında AKY tanısını doğrulamak için göğüs X-Ray ve akciğer ultrasonu gibi ek tetkikler kullanılabilir.

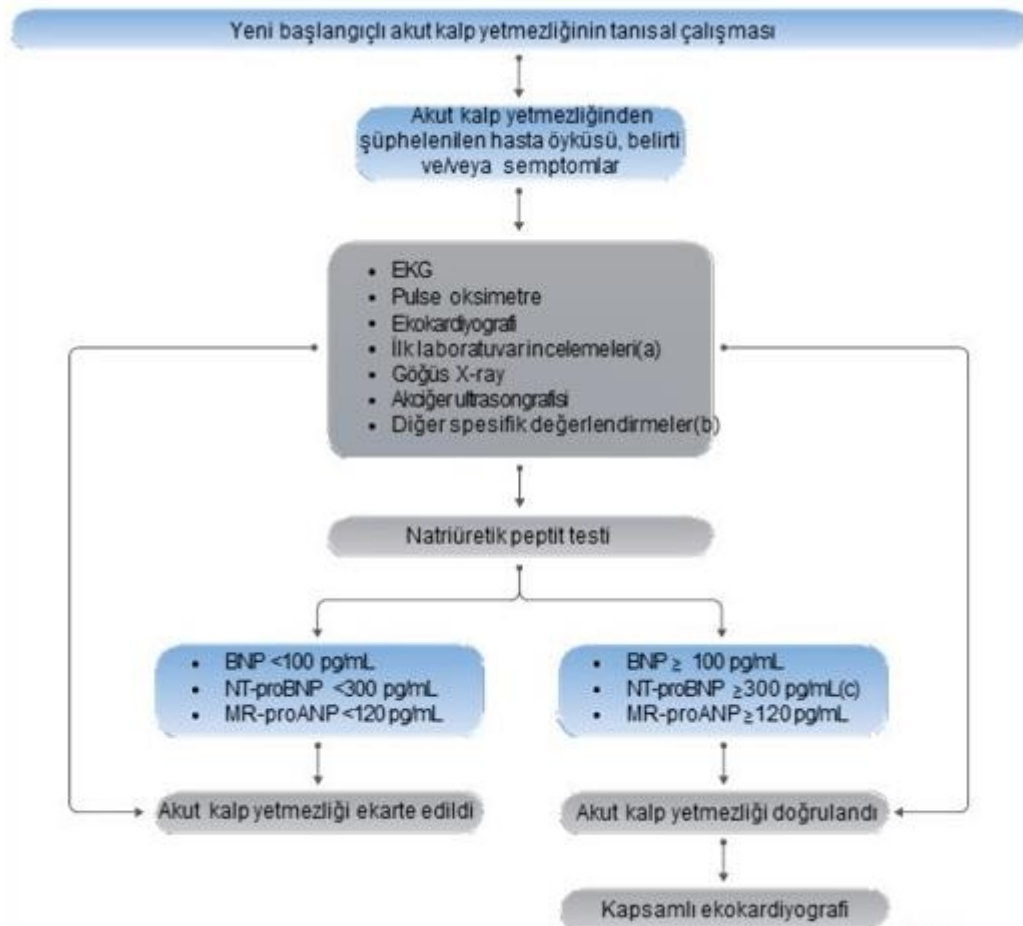
AKY'nin dört ana klinik prezantasyon şekli mevcuttur:

- **Akut Pulmoner Ödemde** akciğer konjesyonu ön plandadır. Klinik kriterleri arasında dispne (daha çok ortopne şeklinde), solunum yetmezliği(hipoksemi- hiperkapni), takipne (25'den fazla solunum sayısı) ve artan solunum yükü yer almaktadır.
- **Akut Dekompanse Kalp Yetmezliği (ADKY)**, Acil servise başvuran kalp yetmezliği hastalarının önemli bir kısmı bu gruptadır. Genellikle öyküde KY ve LVEF ilişkili kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda görülür; aynı zamanda RV disfonksiyonu da olabilir. Pulmoner ödem tablosuna göre daha yavaş başlar ve kademeli olarak artar. Ana mekanizma progresif sıvı tutulumuna bağlı konjesyondur. Bazı durumlarda buna hipoperfüzyon da eşlik edebilir.
- **İzole Sağ Ventrikül Yetmezliği:** Artmış RV ve sağ atriyal basınç ile birlikte sistemik tıkanıklık da eşlik etmektedir. RV yetmezliği ayrıca LV dolumunu da bozabilir. Sonuç olarak da sistemik kardiyak debiyi azaltabilir.

- **Kardiyojenik Şok:** Temelde kardiyak disfonksiyona bağlı, yetersiz kardiyak output ile birlikte doku hipoperfüzyonundan oluşan, çoklu organ yetmezliğinin eşlik edebileceği ölümcül bir klinik tablodur. Kardiyojenik şokta hipoperfüzyon belirtileri olmak zorundadır. Bunlar soğuk ve terli ekstremiteler, oligüri, konfüzyon, baş dönmesi, dar nabız basıncı gibi bulgulardır.

Biyokimyasal belirteçler olarak; yüksek serum kreatinin düzeyi, metabolik asidoz, yüksek serum laktat değerleri gibi doku hipoksisini ve organ disfonksiyonuna yansıtan değişiklikler bulunmaktadır.

Kan basıncı, dengeleyici değişiklikler(bozulmuş doku perfüzyon ve oksijenizasyonuna sebep olan vazokonstrüksiyon gibi) nedeniyle her zaman düşük olmamaktadır.



Şekil 2.2. Akut kalp yetmezliği tanı algoritması (26)

2.2. Natritüretik Peptitler

2.2.1. Genel Özellikleri

Natriüretik peptitler, biyolojik olarak aktif üç peptitten oluşur: atriyal natriüretik peptit (ANP), B tipi natriüretik peptit (BNP) (ilk olarak beyinde tanımlanması nedeni ile beyin natriüretik peptit eski adlandırma) ve C tipi natriüretik peptit (CNP). ANP ve BNP kalp tarafından salgılanır ve kardiyak hormonlar olarak görev yapar. Hem ANP hem de BNP, natriüretik peptit reseptörü-A'ya (NPR-A veya guanilil siklaz-A) bağlanır. Hedef dokularda hücre içi siklik guanozin monofosfattaki (cGMP) artışlar yoluyla etkilerini gösterir. ANP ve BNP'nin ekspresyonu ve salgılanması, çeşitli faktörler tarafından uyarılır ve çoklu sinyal yollarıyla düzenlenir (36).

Aktif olan 32 aminoasitlik BNP; prohormon olan proBNP'nin bölünmesi ile oluşur. Aynı zamanda bu bölünme ile geriye biyolojik olarak aktif olmayan 76 aminoasitlik N-terminal-proBNP çıkmaktadır.

İnsan da BNP geni, kromozom 1 üzerinde bulunur ve prohormon olan proBNP'yi kodlar. Kardiyak miyositler, BNP ile ilgili peptitlerin üretiminin ana kaynağını oluşturur. Son zamanlarda, kardiyak fibroblastların da BNP ürettiği gösterilmiştir. Esas olarak atriyal dokudan kaynaklanan atriyal natriüretik peptitlerin aksine, BNP ile ilgili peptitler esas olarak ventriküler miyositlerden üretilir. BNP, natriüretik peptit klirens reseptörü tip C'ye bağlanarak plazmadan temizlenir (37).

Biyolojik olarak aktif BNP ve prohormonun geri kalan kısmı olan NT-proBNP, insan kanında immunoassay yöntemler ile ölçülebilir.

2.2.2. BNP Klirensi

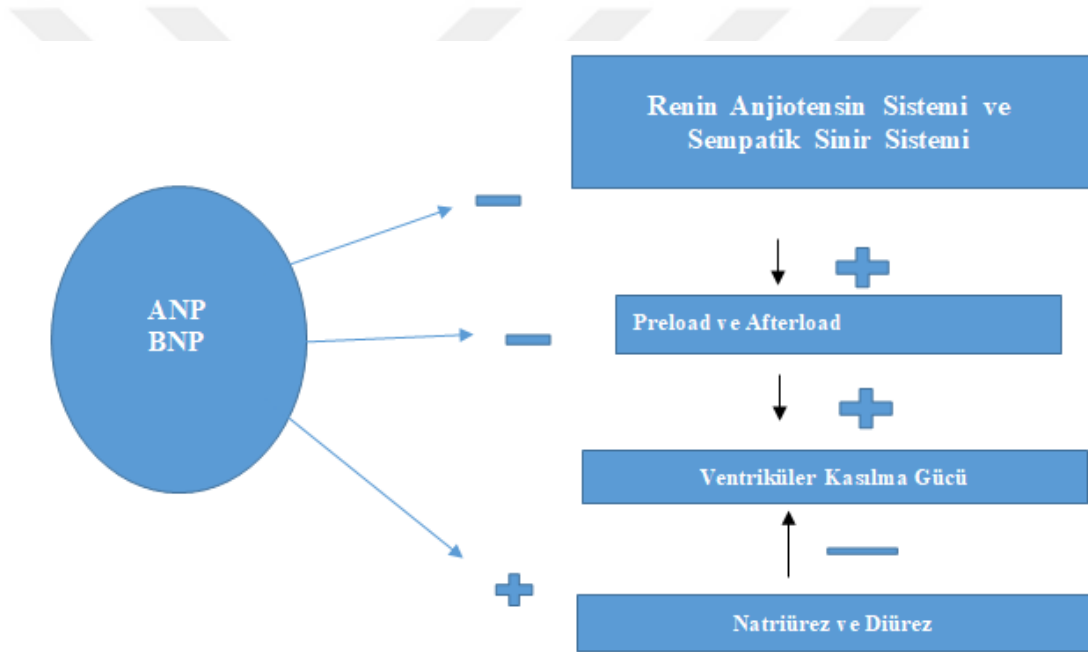
BNP'nin yarı ömrü yaklaşık 20 dakikadır. NT-proBNP'nin yarı ömrü ise yaklaşık 120 dakikadır (38). BNP; reseptör aracılı endositoz ile dolaşımda nötral endopeptidaz ile ve muhtemelen pasif renal atılım ile metabolize olur; NT-proBNP ise pasif olarak renal atılım ve endotelyal retikulum sistemi gibi yollarla yavaş ve pasif olarak metabolize olur. BNP ve NT-proBNP idrarda saptanabilir. BNP'ye göre NT-proBNP'nin idrardaki düzeyleri daha yüksektir. NT-proBNP

sodyum tüketiminden ve glomerül filtrasyon hızından BNP'ye kıyasla daha az etkilenir. Kalp yetmezliği tanı ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde her ikisinin de yeri vardır (39).

2.2.3. Natriüretik Peptit Fizyolojisi

BNP, Atrial Natriüretik Peptit ile birlikte natriüretik peptit sistemini oluşturur.

Natriüretik peptit sisteminin diüretik, natriüretik ve hipotansif etkileri vardır. Bu etkilerini renal ve sistemik sempatik aktiviteyi, renin-anjiyotensin sistemini, endotelin sekresyonunu inhibe ederek gösterirler (40).



Şekil 2.3. Natriüretik peptitler etki mekanizması

Ventriküler hücreler artmış olan dolum basıncına yanıt olarak natriüretik peptit salınımını artırır. Kalp yetmezliğinde her iki natriüretik peptidin salınımı da böylece artmış olacaktır (41).

Kalp yetmezliği olan hastalarda artmış BNP ve ANP sekresyonu; nöroepinefrin, endotelin ve anjiyotensin 2'nin etkilerini bir miktar ortadan kaldıracaktır, bu sistemin sebep olduğu vazokonstriksiyon ve sodyum tutulumunu sınırlandırabilir (42, 43).

BNP'nin sayılan etkileri haricinde başka çok önemli etkileri de mevcuttur. Bunlardan birisi de kardiyak yeniden şekillenme üzerine etkileridir. Ventriküler BNP üretimi, kalp yetmezliğinde ve miyokard enfarktüsünü çevreleyen alanda lokal olarak güçlü bir şekilde düzenlenir. Biyolojik etkiler arasında kardiyak ve vasküler miyosit büyümesi de yer alır.

Kardiyovasküler patolojilere sekonder olarak kollajen birikimi oluşmaktadır. Bunun sonucunda miyokardiyal fibrozis ve ventriküler disfonksiyon meydana gelmektedir. BNP devre dışı bırakılmış farelerde yapılan bir çalışmada artmış ventriküler basınca yanıt olarak kardiyak fibrozis ortaya çıkmıştır (44). Başka bir çalışmada da farelerde BNP geninin devre dışı kalmasının kardiyak fibroze, hipotansiyona ve kemik malformasyonlarına yol açtığı gösterilmiştir (45). Sonuç olarak BNP'nin kollajen birikimine ve ilerleyici Kalp Yetmezliğine sebep olan patolojik yeniden şekillenmeye karşı koruma sağladığı düşünülmektedir.

Hastalarda KY olsun ya da olmasın BNP, klinik olarak ölümün güçlü bir belirleyicisidir. Ayrıca, herhangi bir BNP düzeyi ile ilişkili ölüm riski, KY olan ve olmayan hastalar arasında benzerdir. Klinisyenler kalp yetmezliğini dışlamış oldukları hastalarda bile yüksek BNP değerini dikkate almalıdır. Kalp yetmezliği tanısı içinde daha yüksek beden kitle endeksi ve daha yüksek LVEF, daha düşük BNP seviyeleri ile ilişkilidir (46).

2.2.4. Plazma Natriüretik Peptit Seviyesini Etkileyen Faktörler

Natriüretik Peptitlerin yükseldiği birçok durum mevcuttur. Her ne kadar Kalp Yetmezliği tanı algoritmasında kullanılmakta olsalar da hem kardiyak hem de kardiyak olmayan birçok hadise nedeni ile yükseldikleri için tanı da anamnez, muayene ve diğer tetkiklerin de birlikte kullanılması gerekmektedir.

Tablo 2.2. Natriüretik peptitlerin yükseldiği nedenler

<i>KARDİYAK NEDENLER</i>	<i>NON-KARDİYAK NEDENLER</i>
• <i>Kalp Yetmezliği</i> • <i>Pulmoner Emboli</i> • <i>Akut Koroner Sendrom</i> • <i>Miyokardit</i> • <i>Kalp Kontüzyonu</i> • <i>Kardiyoversiyon, ICD şoku</i> • <i>Sol Ventrikül Hipertrofisi</i> • <i>Hipertrofik veya Restriktif KMP</i> • <i>Kalp Kapak Hastalıkları</i> • <i>Konjenital Kalp Hastalıkları</i> • <i>Taşiaritmiler</i> • <i>Pulmoner Hipertansiyon</i> • <i>Kalbi içeren Cerrahiler</i>	• <i>İleri yaş</i> • <i>Böbrek Yetmezliği</i> • <i>Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu</i> • <i>İskemik İnme</i> • <i>Subaraknoid Kanama</i> • <i>KOAH</i> • <i>Şiddetli Enfeksiyonlar (pnömoni, sepsis, COVID-19(2) vb.)</i> • <i>Şiddetli yanıklar</i> • <i>Anemi</i> • <i>Paraneoplastik Sendrom</i> • <i>Şiddetli metabolik bozukluklar</i> • <i>Hormon Anormallikleri (Tirotoksikoz, diyabetik ketoasidoz...)</i> • <i>Obezite (Daha yüksek VKİ ile daha düşük plazma BNP değerleri) (47-50)</i> • <i>İlaçlar (Sacubitril-valsartan kullanımı sonrası artmış plazma BNP değerleri)</i>

2.3. Kalp Yetmezliğinde Diğer Belirteçler

2.3.1. Troponin

Troponin aslen miyokardiyal enfarktüs(MI) tanısı ve yönetiminde kullanılıyor olsa da yükseldiği birçok durum mevcuttur. Bunlardan biri de kalp yetmezliğidir (3). Kalp yetmezliğinde troponinin yükselmesinin de birçok sebebi vardır. Bu sebeplerden bazıları; Tip 1 ve Tip 2'yi de içeren miyokard enfarktüsü ile inflamasyon, sitotoksikite ve apoptozun dahil olduğu koroner olmayan diğer nedenlerdir. Troponin yükselmesi altta yatan diğer

nedenlerden bağımsız olarak Kalp Yetmezliğinde prognostik bir belirteçtir (51).

2.3.2. Orta Bölgesel pro Adrenomedullin (MR-proADM)

Kalp yetmezliğinde azalmış olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, artmış olan pulmoner arter basıncı ve diyastolik disfonksiyon nedeni ile dolaşımdaki adrenomedullin seviyeleri artar. MR-proADM'nin kalp yetmezliğinde prognostik değeri bulunmaktadır (52, 53).

2.3.3. Çözünür ST2 (sST2)

ST2 kalp gerilimine bağlı olarak kalp yetmezliğinde kardiyak remodelling ve fibrozis ile ilişkilidir. sST2 plazma konsantrasyonları kalp yetmezliği ciddiyetini göstermektedir (54, 55).

2.3.4. Büyüme Farklılaşma Faktörü 15 (GDF-15)

GDF-15 kardiyak stresi azaltır ve kardiyak remodellinge katkı sağlar. GDF-15 akut miyokardiyal enfarktüs ve kalp yetmezliğinde artar (56-58).

2.3.5. Galektin-3

Galektin 3 kardiyak yaralanma sonrası gelişen fibrozise etki ediyor görünmektedir. Kalp yetmezliğinde Galektin-3'ün prognostik olduğu gösterilmiştir (59-61).

3. MATERYAL ve METOD

Bu geriye dönük çalışma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi yetişkin acil servisine 11 Mart 2020 - 09 Nisan 2021 tarihleri arasında başvuran ve BNP düzeyi çalışılmış hastalarla gerçekleştirildi. Çalışma öncesinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (Karar No: 07.07.21-509). Veriler Başhekimlik onayıyla Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Bilgi Yönetim Sistemi'nden (MIA-Med®) sağlandı.

- Hastaların araştırmaya alınma kriterleri:
 - 18 yaş ve üzerinde olmak
 - BNP düzeyi çalışılmış olması
- Hastaların araştırmadan çıkarılma kriterleri:
 - Ana yakınması travma ilişkili olgular
 - Gebeler

BNP istenmiş ancak sistemden sonucuna ulaşılamayan veya laboratuvar tarafından onaylanmamış olan olgular çıkarıldı. BNP düzeyi için Siemens Healthcare Diagnostics® kitleri kullanıldı. Bu hasta grubunda aynı zamanda yaş, cinsiyet, yatış durumu, hipotansiyon, hipoksi, toraks bilgisayarlı tomografi (toraks BT) sonuçları da kaydedildi. Olguların oksijen saturasyonlarının 93 ve altındaki değerleri hipoksi olarak kabul edildi. Sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın altında olan değerler, hipotansiyon olarak kabul edildi. Toraks BT görüntülemesi yapılan hastalarda bronkovasküler ağaçta görülen kalınlaşma, interlobüler septal kalınlaşma, buzlu cam opasiteleri(radyolog tarafından COVID 19 pnömonisi lehine yorumlanmamış olanlar), bilateral plevral efüzyon, pulmoner ödem gibi bulguların raporlandığı vakalar Toraks BT de yetmezlik bulgusu pozitif olarak kabul edildi.

Birincil sonlanım parametresi olarak BNP düzeyi ölüm ilişkisi belirlendi. İkincil sonlanım parametresi olarak ölüm ve troponin düzeyi, yaş, cinsiyet, hipoksi, hipotansiyon, toraks BT sonuçları arasında ki ilişki belirlendi.

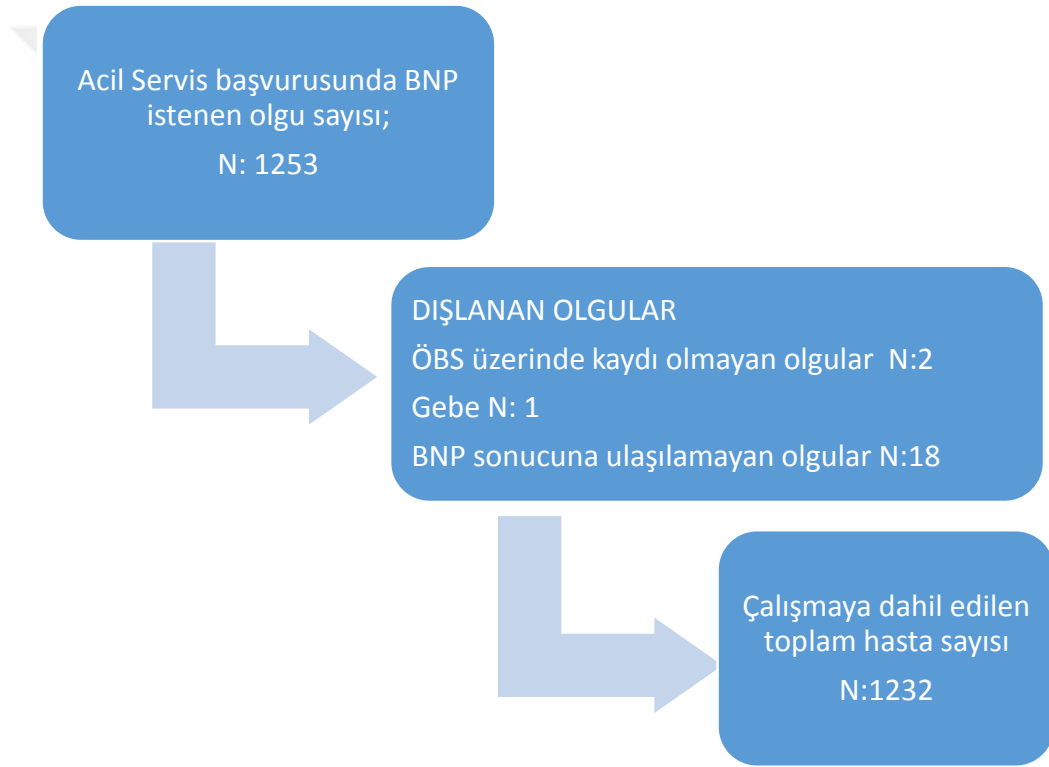
Hastaların 1 aylık mortalitesinin tespiti için ölüm bildirim sistemi (ÖBS) kullanıldı.

3.1. İstatiksel Analiz

Çalışma verileri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 istatistiksel programı ile analiz edildi (SPSS Inc Chicago, IL). Elde edilen verilerde grupların karşılaştırıldığı analizlerde kategorik değişkenler için Ki-kare test, ortalamalar için Mann Whitney U testi kullanıldı. BNP, troponin ve yaş normal dağılıma uymadıkları için Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Ölüm ile yatış durumu/hipoksi/cinsiyet/hipotansiyon/toraks BT de yetmezlik arasında ki ilişki Ki-Kare testi ile analiz edildi. Ek olarak Recevier Operating Characteristics (ROC) eğri analizi, troponin ve BNP için mortalite ve sağ kalanlar arasındaki ayırmda ölçüm kabiliyeti olan değerli bir istatistiksel yöntem olduğundan istatistiksel değerlendirmede kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

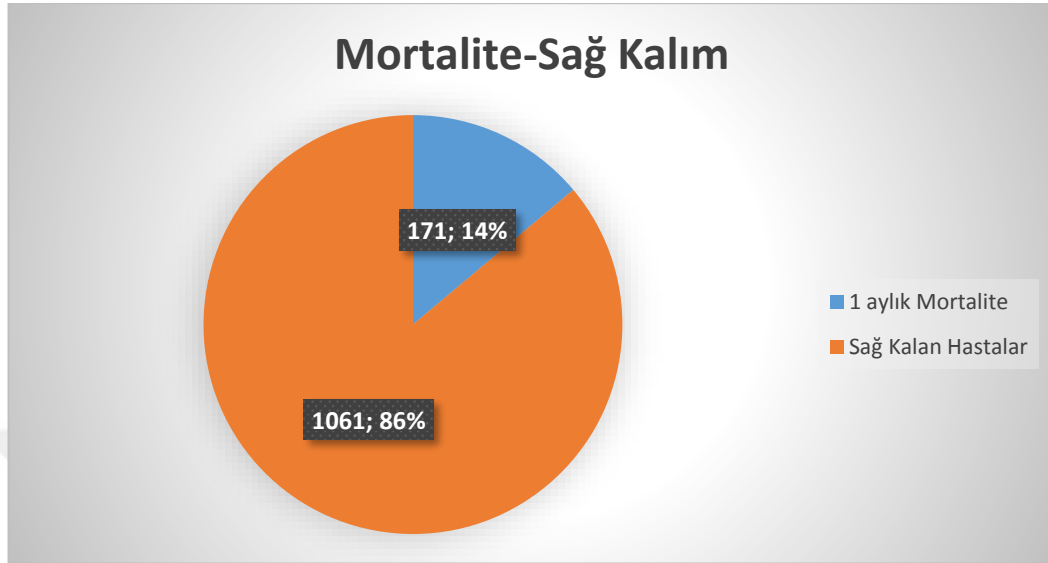
Akdeniz Üniversitesi Hastanesi yetişkin acil servisine 11 Mart 2020 - 09 Nisan 2021 tarihleri arasında başvuran, BNP testi istenmiş olan 1253 hasta tespit edildi. Bu süre içerisinde başvuran iki hastanın Ölüm Bildirim Sistemi üzerinde kayıtlarına ulaşılamaması, bir hastanın gebe hasta olması, on sekiz hastanın ise BNP sonuçlarının bulunmaması nedeni ile yirmi bir hasta çalışmadan çıkarıldı. Araştırmaya verilerine ulaşılabilen toplam 1232 hasta dahil edildi.



Şekil 4.1. Hasta akış şeması

Çalışmaya dâhil edilen hastaların ortalama yaşı $68,9 \pm 13,14$ (min-maks 19-100) olup, 539'u (%43.8) kadındı. Başvuru esnasında 53 olgunun hipotansif, 498 olgunun hipoksik olduğu gözlemlendi. Başvuran hastalardan 706'sına (%57) toraks BT çekilmiş, 367 (%30) olgu kalp yetmezliği lehine değerlendirilmiştir. Toplam 837 (%68) olgunun hastaneye yatışı yapılmış, 8'i (%1) acil serviste eksitus, 387

(%31) olgu ise taburcu olmuştur. Bir aylık değerlendirmede 171 (%14) olgunun mortalite ile sonlandığı saptandı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Bir aylık-mortalite-sağ kalım dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların ölümünü etkileyen faktörler incelendiğinde BNP düzeyi ($p=0,004$), troponin değeri ($p<0,000$), yaş ($p=0,001$), hastaneye yatış durumu ($p<0,000$), hipotansiyon ($p<0,000$) ve hipoksi ($p=0,003$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastaların ölümüyle cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı ($P=0,763$). Çalışmada ayrıca toraks BT sonuçları ve mortalite sonlanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı($p=0,328$).

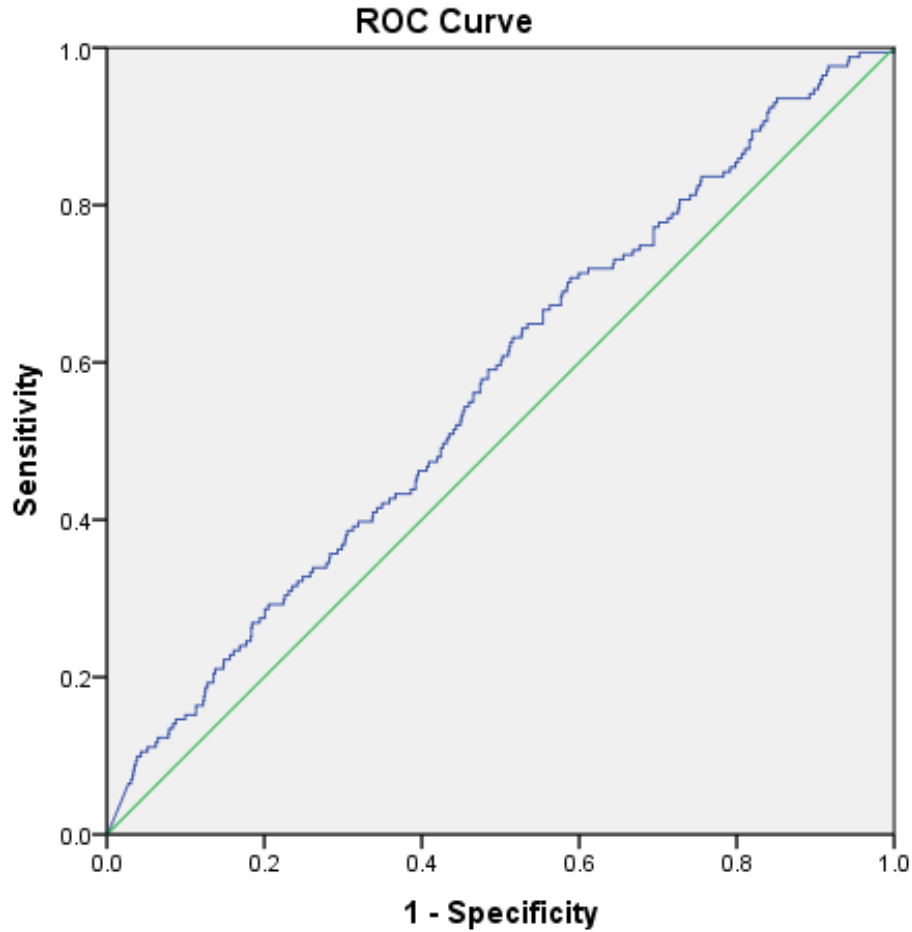
Tablo 4.1. Parametrelerin P değerleri

Parametre	P değeri
BNP	0,004
Troponin	0,000
Yaş	0,001
Yatış	0,000
Hipotansiyon	0,000
Hipoksi	0,003
Cinsiyet	0,763
Toraks BT yetmezlik bulguları	0,328

Tablo 4.2. Hastaların BNP ve troponin için ortalama değerleri

	BNP	Troponin
Ortalama	1048	323
Median	599	21
Minimum	3	0
Maximum	7546	25000

BNP düzeyi ve mortalite ilişkisi için yapılan ROC eğrisinde Area Under Curve (AUC) değeri 0.568 ($p=0.04$) olarak tespit edildi, sensitivite ve spesifite değerleri belirlendi ve bunların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. BNP < 35 değerinin ölüm açısından duyarlılığı %97 ve >1500 değeri için seçicilik %78 olarak tespit edildi. Troponin <58 değeri için ölüm açısından duyarlılık %40, seçicilik %77; troponin > 1001 değeri için seçicilik %97 olarak tespit edildi.

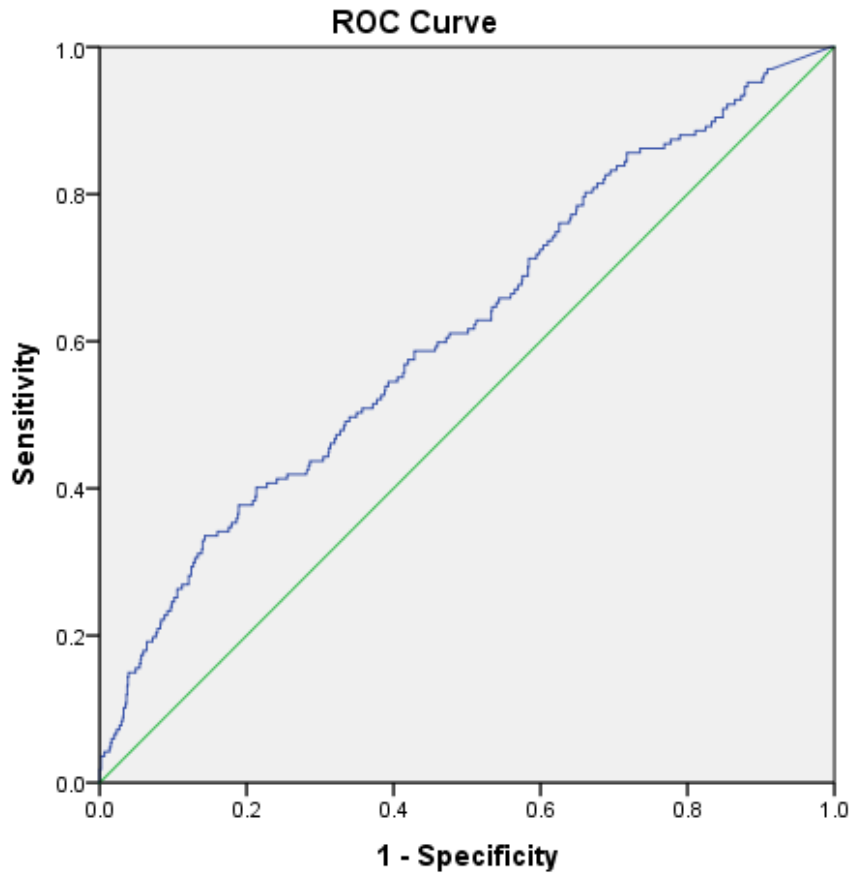


Şekil 4.3. BNP-Mortalite ilişkisi ROC analizi

Tablo 4.3. BNP düzeyleri ve ölüm ilişkisinde bazı değerlerin duyarlılık ve seçicilik yüzdeleri

BNP	Sensitivite	Spesifite
35	%97	%7
100	%90	%17
500	%64	%46
1000	%39	%68
1500	%29	%78

Troponin değeri için Area Under Curve (AUC) değeri 0.61 (p=0,03) olarak tespit edildi, sensitivite ve spesifite değerleri belirlendi ve bunların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.



Şekil 4.4. Troponin-Mortalite ilişkisi ROC analizi

Tablo 4.4. Bazı troponin değerleri için duyarlılık ve seçicilik yüzdeleri

Troponin	Sensitivite	Spesifite
58(Hastane eşik değeri)	%40	%77
100	%33	%86
300	%19	%93
506	%15	%95
1001	%10	%97

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın birincil amacı BNP ve bir aylık mortalite arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmaktı. Çalışmamız sonuçlarına göre de acil serviste kalp yetmezliği ön tanısı alan hastalarda BNP düzeyiyle mortalite arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Natriüretik peptitlerin renin anjiotensin sistemi, sempatik sinir sistemi ve kalp üzerindeki remodelling gibi diğer etkileri oldukça geniş bir etkiye sebep olmaktadır. BNP de bu oldukça geniş etki mekanizması nedeni ile ayırıcı tanıda uzun zamandır kullanılmakta olup, klinisyenlere son yıllarda kalp yetmezliğinin tanısı, tedavi yanıtı ve takibi açısından oldukça yardımcı olmaktadır (25, 62).

Kalp yetmezliğinde BNP değerlerinin yanında hastaların mevcut vital bulguları (kan basıncı, oksijen saturasyonu), ek kan testleri (troponin vs.), kişisel özellikleri (yaş, ek hastalıklar vs.) de klinisyenlere hastanın yönetimi konusunda fikir vermektedir. Prognoz açısından kalp yetmezliği hastalarının yatış ihtiyacının olması da önemli görülmektedir. Dolayısı ile çalışmamız sonuçlarında da BNP ile birlikte BNP değerleri çalışılmış hastalarda troponin seviyesi, oksijen saturasyonu, kan basıncı, cinsiyet, yaş, hastaneye yatış, toraks BT gibi parametreler de incelenmiş, cinsiyet ve toraks BT haricindeki tüm parametreler ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Literatürdeki birçok çalışmada da başta BNP'nin tanısal ve prognostik gücü olmak üzere; bahsettiğimiz diğer parametrelerin mortalite ile ilişkilerine dair birçok çalışma bulunmaktadır.

Wallen ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada BNP'nin 5 yıllık mortaliteyi tahmin etmede başarılı olduğunu ortaya koymuştur (63). Lourenco ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise BNP seviyelerinde hastaneye yatış sonrası düşme yaşandığında sağ kalımın arttığını göstermişlerdi (64). York ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise BNP ve yaş, hem KY olan hem de olmayan hastalarda mortalitenin en güçlü belirleyicilerindendi (46). Bu 30.487 hasta üzerinde ki araştırmada 400 pgr/ml üzerindeki BNP düzeyinin 3 yıllık mortaliteyi belirlemek açısından, kalp yetmezliği olsun ya da olmasın, anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim araştırmamızda da BNP düzeyinin artışıyla mortalitenin yükseldiği tespit edilmiştir. 1500 pgr/ml üzeri BNP değeri için sensitivite %29, spesifite %78 olarak hesaplanmıştır. Yine BNP düzeyinin 100

pgr/ml ve altında olması durumunda %90 duyarlılık bulunmuştur. Her ne kadar seçiciliğin yüksek olması için yüksek BNP değerleri gerekli gibi görölse de AUC 0,61 olarak hesaplanmıştır. Bu durum da pek çok orta düzeyde artış tespit edilen hastanın mortalitesinin yüksek olabileceği görüşünü desteklemektedir. Klinik tablosu kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek BNP düzeylerinin tespiti durumunda mortalitenin yüksek olması nedeniyle daha ciddi girişim ve seçenekler (non-invazif ventilasyon, yatış gibi) kararı almak konusunda yol gösterici olabilir. Diğer yandan ciddi düşük değerde BNP düzeyi hem kalp yetmezliği dışlanmasının sağlaması hem de mortalitenin ön görülebilmesi sebebiyle ciddi anlamda yardımcı bir test olabilir. Özellikle kalp yetmezliği açısından değerlendirmenin güç olduğu hastalarda düşük BNP düzeyi hasta taburculuğunda etkili bir parametre olarak yer alabilir.

York ve ark. yaptıkları araştırmada kalp yetmezliği tanısı olmayan hastalar için de BNP düzeyinin mortalite açısından anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir (45). Bizim araştırmamızda kalp yetmezliği tanısı olan ya da olmayan arasındaki farka bakılmamıştır. Bu konuda araştırmamıza bakarak yorum yapmak mümkün değildir. Diğer yandan daha önceki araştırmaların da bulguları göz önüne alındığında, kalp yetmezliği tanısı olmayan fakat bu klinikle başvuran hastalarda BNP'nin iyi bir yardımcı değerlendirme aracı olabileceği söylenebilir. Bu konuda yapılacak yeni araştırmalar yol gösterici olacaktır.

Bütün faydalarına rağmen başka birçok klinik ve klinik dışı sebepten dolayı BNP'nin plazma seviyesinin değişiyor olması ise BNP'nin negatif özellikleri arasında bulunmaktadır. Ancak tüm bu BNP düzeyini etkileyen durumların tüm hastalar içerisinde eşit dağılım gösterdiği var sayılabilir.

Çalışmamızın ikincil amaçları ise bir aylık mortalite ve Troponin, Yaş, Cinsiyet, Hipoksi, Hipotansiyon, Toraks Bilgisayarlı Tomografi arasındaki ilişkinin belirlenmesi idi.

Çalışmamızda mortalite ile arasında anlamlı ilişki saptadığımız bir diğer parametre olan kardiyak troponinler iskemik kalp hastalığında olduğu gibi kalp yetmezliğinde de araştırılmıştır. Troponin düzeylerindeki artışın iskemik kalp hastalığı olsun ya da olmasın kalp yetmezliğinde kötü prognostik etkiyi gösterdiğine ilişkin araştırmalar mevcuttur (65, 66).Gherasim ve arkadaşlarının

2019 da yapmış olduğu bir çalışmada troponin seviyelerinin kalp yetmezliğinde prognoz tahmininde faydalı olduğu ortaya çıkmıştır (67). Yine Wettersen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre akut kalp yetmezliğinde, troponin seviyelerinin kısa ve uzun dönem mortalite ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (68). 2020 yılında Packer ve ark yaptıkları araştırmada özelikle yüksek sensitif troponin ve kalp yetmezliği arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Buna göre yüksek sensitif troponin düzeyinin artmasıyla beraber prognozun kötüleştiği tespit edilmiştir (69). Bizim araştırmamızda da yüksek sensitif troponin düzeyiyle mortalite arasında bir bağlantı tespit edilmiştir. Özellikle 1000 pgr/mlt üzerindeki değerler için (yaklaşık 18 kat artış) seçicilik %97 olmaktadır. Her ne kadar bu değer oldukça yüksek olsa da düşük eşik değerler için dahi mortalite bağlantısı mevcuttur. Bu açıdan bakıldığında kalp yetersizliği nedeniyle acil servise başvurmuş hastalarda troponin değer ialışılmalı ve hastanın prognozu açısından göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda BNP ve troponin düzeyinin yanı sıra başka parametreler de ölümle ilişkilendirilebilmiştir. Yaş, hipoksi ve hipotansiyon da ölüm açısından anlamlı bulunmuştur. Özellikle hipotansiyon ve hipoksi kardiyak performansın bilinen iyi belirteçleridir (4,70,71). Özelikle perfüzyon bozukluğunun göstergesi olabilecek hipotansiyon günlük pratikte de sık kullanılan bir prognostik parametredir. Buradan hareketle başvuruda hipoksik ve hipotansiyonu olan hastanın mortalitesinin yüksek olabileceğini söylemek mümkündür. Diğer yandan bu parametrelere ek olarak BNP düzeyinin yüksek olması durumu da söz konusuysa hastanın mortalitesinin yüksek olacağı kuvvetle muhtemel olarak söylenebilir. Eğer hastanın hipoksisi ve hipotansiyonuna ek olarak BNP yüksekliliği de mevcutsa tedavi seçeneklerinin de bu duruma uygun olarak tercih edilmesinde yarar olabilir. Lee ve arkadaşlarının, Patel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonuçlarında da benzer şekilde kalp yetmezliği ile başvuran hastalarda gelişmiş olan hipotansiyon ve mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuş, mortalite hipotansiyonla birlikte artmıştır (70, 71).

Cinsiyet ve mortalite ilişkisi tarandığında çalışmamızla benzer olarak Taylor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da anlamlı bir fark bulunamamıştır (75-84 yaşları arası hariç) (72). Adams ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise

çalışmamızın aksine kadın cinsiyetin prognozu erkek cinsiyete göre daha iyi bulunmuştur (73). Bu değişken sonuçlar araştırmaların yapıldığı hasta havuzlarının demografik özellikleriyle ilişkili olabilir. Bir diğer bu duruma ilişkin sayılabilecek değişken de araştırmamızın yapıldığı dönemde SARS COVID 19 pandemisinin devam ediyor olması olabilir. Bu dönemdeki hasta davranış paternlerindeki değişkenlikler (hastaneye başvuruların ve takiplerin azalması vb.), ayrıca COVID 19 hastalık sürecindeki henüz tam açıklanamayan değişiklikler cinsiyet - mortalite ilişkisinde rol oynamış olabilir.

Setoguchi ve arkadaşlarının, Solomon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda da kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye yatışı yapılmış olan hastaların mortalite oranları, yatış yapılmayan hastalara göre daha yüksek çıkmıştır (32, 74). Bizim çalışmamızda da hastaneye yatırılan kalp yetmezliği hastalarında mortalite yüksek olarak tespit edilmiştir. Kalp yetmezliği için hastaneye yatış gerekliliğini belirleyen parametreler prognozu kötü olabilecek hastayı tanımladığı için bu hastalarda mortalitenin yüksek olması beklenen bir durumdur. Kalp yetmezliği olan hastada hastaneye yatış açısından değerli parametreler arasında BUN/kreatinin yüksekliği, IV vazoaktif ajan gerekliliği, ciddi takipne (solunum sayısı >32/dk), perfüzyon bozukluğunun klinik bulguları gibi parametrelerin yanında troponin yüksekliği de mevcuttur (75).

Bizim hastalarımızda bu durumun tümü araştırılmamış olmasına rağmen hipotansiyon ve troponin yüksekliğinin mortaliteyi etkilemesi ve bu hastaların da yatırılma eğilimi nedeniyle, yatırılan hastalarda mortalite anlamlı yüksek bulunmuştur. Diğer yandan yatırılan ve durumu kötüleşen, ölen hastalar için yapılacak ek parametre değerlendirmeleri de hasta için verilecek kararı etkileyebilir. BNP düzeyi henüz acil servislerde kalp yetmezliğinin prognozu açısından çok yüksek oranda kullanılmasa da bulduğumuz sonuçlarla beraber ciddi yüksek BNP yüksekliği tespit edilen hastaların hospitalizasyonu yararlı olabilir. Bu konuda yapılacak daha kapsamlı araştırmalar bilgi verebilir.

Çalışmamızın çeşitli sınırlamaları olmuştur. Öncelikle çalışmanın geriye dönük yapılması nedeni ile bazı hastalarda verilere ulaşmada zorluklar yaşanmıştır. Diğer yandan kalp yetmezliği hastalarında değerlendirme parametrelerinin çok benzer olması veri kaybının sınırlı olmasına neden olmuştur.

Bu aşamada yaşanan sorunlar çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilse de bulunan sonuçların çoğunun literatürle benzer olması bu etkinin minimal olduğunu düşündürmektedir. Konuyla ilgili ileriye yönelik araştırmalar bu konudaki sorunları çözebilir.

Çalışmada kullanılan BNP kiti çalışma boyunca sadece tek bir hastada 5000 değerinin üstünde görülmüş olup, diğer 39 hastada sonuç >5000 olarak verilmiştir. Bu durum BNP için kesme değerinin belirlenmesinde bir sorun gibi gözükse de 1000 üzerindeki BNP değerlerinde seçiciliğin %97 olması 5000 değerinin üzerini de zaten anlamlı duruma getirmektedir.

Hasta verilerini toplama süreci COVID 19 pandemisiyle çakışmaktadır. Bu dönemde pek çok kalp yetmezliği hastasında COVID 19 testlerinin yapılmasına, yine diğer yandan pek çok COVID 19 ön tanılı fakat yetmezlik de olabilecek hastaya bilgisayarlı tomografi çekilmesine neden olmuştur. Bu açıdan bakıldığında yalnızca yetmezlik hastalarında görüntüleme yapılmamış olması bilgisayarlı tomografi sonuçlarının istatistiksel değerini değiştirmiş olabilir. Ayrıca tomografi raporları belirli kişiler tarafından değil, o sırada ilgili birimde raporlayan hekimlerce yazılmıştır. Bu durum bilgisayarlı tomografi verilerini etkilemiş olabilir. Her ne kadar bilgisayarlı tomografi özellikle COVID19 pandemisi döneminde ciddi bir tanısal araç olarak kullanılmış olsa da kalp yetmezliği hastalarında daha pratik tanı yöntemlerinin (klinik, ekokardiyografi, BNP) oldukça etkin olduğu ortadadır. Bu konuda daha seçilmiş hasta gruplarıyla ileriye dönük araştırmalar tasarlanması durumunda ek bilgiler elde edilebilir.

BNP ve Troponin düzeylerinin yüksekliğinin böbrek yetmezliği ile de ilişkisinin bulunduğu bilinmektedir. Çalışmamız da bu durum göz önünde bulundurulmamıştır. Diğer yandan böbrek yetmezliği gelişmiş olması prognozu kötüleştiren faktörlerden birisidir. Hem bu hastalarda troponin yüksekliğinin olması yine kötü prognozu destekleyen bir bulgu olabilir.

Ek olarak hastaların hastaneye yatış kararının alınmasında birçok etken vardır. Her ne kadar uluslararası kılavuzlar doğrultusunda yatış kararı verilse de klinisyenlerin kişisel farkları bu kararı etkileyebilmektedir (75). Diğer yandan literatürle benzer sonuçların elde edilmesi bu durumun etkisinin az olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda bahsedilen sınırlamaların birçoğunun sebebi çalışmanın geriye dönük olarak yapılmış olmasından kaynaklanmaktadır. Bahsedilen sınırlamaların da değerlendirileceği, sınırlamaların dikkate alınarak yapılacağı yeni araştırmalar literatüre katkı sağlayacaktır.



6. SONUÇ

- 1) Acil servise başvuran ve kalp yetmezliği tanısı alan hastalarda BNP seviyesi mortalite ile ilişkilidir. 1500 pgr/mlt üzeri hastalar için seçicilik %78, 100 pgr/mlt altındaki değerler için duyarlılık %90'dır.
- 2) Acil servise başvuran ve kalp yetmezliği tanısı alan hastalarda troponin düzeyi mortalite ile ilişkilidir. Bu hastalar değerlendirilirken yükselmiş troponin düzeyleri göz önüne alınmalıdır.
- 3) Acil servise başvuran ve kalp yetmezliği tanısı alan hastalarda ileri yaş, triyajda hipotansiyon ve hipoksi bulunması artmış mortalite ile ilişkilidir. Bu hastaların değerlendirmesi sırasında bu parametreler göz önüne alınmalıdır.
- 4) Acil servise başvuran ve kalp yetmezliği tanısı alan hastalardan, yatış kararı verilmiş olan hastalarda mortalite artmış olarak bulunmuştur.
- 5) Acil servise başvuran ve kalp yetmezliği tanısı alan hastalarda cinsiyet ve Toraks BT sonuçları ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Nefes darlığı şikayeti acil servise olan başvuru sebepleri arasında sık görülen semptomlardan biridir. Dolayısıyla ayırıcı tanılar açısından da geniş bir tanı yelpazesine sahiptir. Bu tanılardan biri olan kalp yetmezliğinin de hem tanısının konulmasında hem de tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan tetkiklerden biri BNP'dir. Çalışmamızın birincil amacı BNP ve bir aylık mortalite arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmaktır. Çalışmamızın ikincil amacıysa bir aylık mortalite ve troponin, yaş, cinsiyet, hipoksi, hipotansiyon, toraks bilgisayarlı tomografi sonuçları arasındaki ilişkinin belirlenmesidir.

Materyal ve Metod: Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi erişkin acil servisine 11 Mart 2020 - 09 Nisan 2021 tarihleri arasında başvuran ve BNP düzeyi çalışılmış olan hastalarla gerçekleştirildi. Retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları incelenerek ek olarak Ölüm Bildirim Sistemi taranarak hastaların bir aylık mortalite verileri alındı. 18 yaşının altında olan veya gebe olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. BNP verileri ve mortalite verileri eksik olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 1232 hastadan 539'u (%43,8) kadın, 693'ü (%56,2) erkekti. Çalışmaya dahil edilmiş olan hastaların minimum yaşı 19, maksimum yaşı 100, ortalama yaş $68,9 \pm 13,14$ idi. Başvuran 1232 hastadan başvurudan itibaren bir ay içinde ki ölen hasta sayısı 171(%14) idi.

BNP düzeyiyle mortalite arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,004$). Mortaliteyle ilişkili diğer faktörler troponin düzeyi ($p<0,000$), yaş ($p=0,001$), hastaneye yatış durumu ($p<0,000$), hipotansiyon ($p<0,000$) ve hipoksi ($p=0,003$) olarak tespit edildi. Hastaların ölümüyle cinsiyet arasında istatistiksel anlamı ilişki bulunamadı ($P=0,763$).Toraks Bilgisayarlı Tomografide tespit edilen kalp yetmezliği sonuçları ile mortalite ilişkisi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı($p=0,328$)

Sonuç: BNP düzeyleri mortaliteyi göstermekte önemli bir belirteçtir ve hastaların prognoz tahmininde faydalı olabilecektir. BNP'nin yanında troponin düzeylerinin yüksek olması, ilerleyen yaş, hastaların hipoksik ve hipotansif olmaları ve hastaneye yatış ihtiyaçlarının bulunması da mortaliteyi artırmaktadır ve bu belirteçlerin kullanılmasının faydası olacaktır.

Anahtar Kelimeler: BNP ve Mortalite, Troponin ve Mortalite, Kalp Yetmezliği.

8. ABSTRACT

Introduction and Aim: The complaint of dyspnea is one of the common symptoms among emergency department admissions. Therefore, it has a wide diagnostic range in terms of differential diagnoses. BNP is one of the tests used both in the diagnosis of heart failure, which is one of these diagnoses, and in the evaluation of the response to treatment. The primary aim of our study is to reveal the relationship between BNP and 1-month mortality. The secondary aims of our study are to determine the relationship between 1-month mortality and Troponin, Age, Gender, Hypoxia, Hypotension, Thorax Computed Tomography.

Materials and Methods: This study was carried out with patients who applied to the adult emergency department of Akdeniz University Hospital between 11 March 2020 and 09 April 2021 and whose BNP levels were studied. The 1-month mortality data of the patients were obtained by retrospectively examining the hospital information management system and patient files, and additionally scanning the Death Notification System. Patients under the age of 18 or pregnant were not included in the study. Patients with missing BNP data and mortality data were excluded from the study.

Results: Of the 1232 patients included in the study, 539 (43.8%) were female and 693 (56.2%) were male. The minimum age of the patients included in the study was 19, the maximum age was 100, and the mean age was 68.9 ± 13.14 years. The number of patients who died within one month from 1232 patients who applied was 171 (14%).

When the factors affecting the mortality of the patients included in the study were examined, BNP level ($p=0,004$), troponin level ($p<0,000$), age ($p=0,001$), hospitalization status ($p<0,000$), hypotension ($p<0,000$) and hypoxia ($p= 0,003$) was found to be statistically significant. No statistically significant relationship was found between the death of the patients and gender ($P=0,763$). No significant correlation was found between the results of heart failure in Thorax Computed Tomography and mortality ($p=0,328$).

Conclusion: BNP levels are an important indicator of mortality and may be useful in predicting the prognosis of patients. In addition to BNP, high troponin levels, advancing age, hypoxic and hypotensive patients, and the need for hospitalization also increase mortality, and the use of these markers will be beneficial.

Key Words: BNP and Mortality, Troponin and Mortality, Heart Failure.



9. KAYNAKLAR

1. Huang Y-T, Tseng Y-T, Chu T-W, Chen J, Lai M-Y, Tang W-R, et al. N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP)-based score can predict in-hospital mortality in patients with heart failure. Scientific reports. 2016; 6(1):1-13.
2. Türkyılmaz E, Karagöz A. COVID-19 pandemisinde troponin, BNP ve D-Dimer kullanımı. Kocabay G, editör Koronavirüs hastalığı. 2019.
3. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Eur Heart J. 2012;33(16):2001-6.
4. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. J Am Coll Cardiol. 2003;41(8):1264-72.
5. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2001;345(14):1014-21.
6. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2020;42(14):1289-367.
7. Bank W. World Bank; 2019 [Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN>].
8. TUIK. Hayat Tabloları, 2017-2019. TUIK; 17.09.2020.

9. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
10. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28(15):1682-90.
11. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet*. 2018;391(10120):572-80.
12. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Current heart failure reports*. 2014;11(4):404-15.
13. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Cardiac failure review*. 2017;3(1):7.
14. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *European heart journal*. 2013;34(19):1424-31.
15. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104(4):342-50.
16. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.
17. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circulation research*. 2013;113(6):646-59.
18. Smeets M, Vaes B, Mamouris P, Van Den Akker M, Van Pottelbergh G, Goderis G, et al. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ open*. 2019;9(1):e022972.

19. Virani S, Alonso A, Benjamin E, Bittencourt M, Callaway C, Carson A, et al. American Heart Association Council on E, Prevention Statistics C, Stroke Statistics S: Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
20. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *European journal of heart failure*. 2016;18(3):242-52.
21. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
22. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *European journal of heart failure*. 2002;4(4):531-9.
23. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, et al. Racial differences in incident heart failure among young adults. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(12):1179-90.
24. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021.
25. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726.

26. 2021 ESC Akut Kalp Yetmezliği Kılavuzu [Guideline]. acilci.net; 2022 [2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Available from: <https://acilci.net/2021-esc-kilavuzu-akut-kalp-yetmezligi/>.
27. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V-P, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *European heart journal*. 2006;27(22):2725-36.
28. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo- Leiro MG, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long- Term Registry. *European journal of heart failure*. 2017;19(10):1242-54.
29. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status–impact of the clinical classification on in- hospital and long- term outcomes; insights from the ESC- EORP- HFA Heart Failure Long- Term Registry. *European journal of heart failure*. 2019;21(11):1338-52.
30. Miró Ò, Garcia Sarasola A, Fuenzalida C, Calderón S, Jacob J, Aguirre A, et al. Departments involved during the first episode of acute heart failure and subsequent emergency department revisits and rehospitalisations: an outlook through the NOVICA cohort. *European journal of heart failure*. 2019;21(10):1231-44.
31. Crespo-Leiro M, Anker S, Maggioni A, Coats A, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):613-25.
32. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent

- mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482-7.
33. Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, Cotter G, Metra M. Acute heart failure: more questions than answers. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020;63(5):599-606.
 34. Butt JH, Fosbøl EL, Gerds TA, Andersson C, McMurray JJ, Petrie MC, et al. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: insights from a nationwide cohort. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(10):1777-85.
 35. Javaloyes P, Miro O, Gil V, Martín- Sánchez FJ, Jacob J, Herrero P, et al. Clinical phenotypes of acute heart failure based on signs and symptoms of perfusion and congestion at emergency department presentation and their relationship with patient management and outcomes. *European journal of heart failure*. 2019;21(11):1353-65.
 36. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019;111:18-25.
 37. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):257-60.
 38. Weber M, Mitrovic V, Hamm C. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide - Diagnostic role in stable coronary artery disease. *Exp Clin Cardiol*. 2006;11(2):99-101.
 39. Ilerigelen B. Kalp Yetersizliği Tanısında BNP. *KY Bülteni*. 2008.
 40. Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1221-7.
 41. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology*. 1993;132(5):1961-70.
 42. Elsner D, Muntze A, Kromer EP, Riegger GA. Effectiveness of endopeptidase inhibition (candoxatril) in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1992;70(4):494-8.

43. Wilkins MR, Unwin RJ, Kenny AJ. Endopeptidase-24.11 and its inhibitors: potential therapeutic agents for edematous disorders and hypertension. *Kidney Int.* 1993;43(2):273-85.
44. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(8):4239-44.
45. Ogawa Y, Itoh H, Tamura N, Suga S-i, Yoshimasa T, Uehira M, et al. Molecular cloning of the complementary DNA and gene that encode mouse brain natriuretic peptide and generation of transgenic mice that overexpress the brain natriuretic peptide gene. *The Journal of clinical investigation.* 1994;93(5):1911-21.
46. York MK, Gupta DK, Reynolds CF, Farber-Eger E, Wells QS, Bachmann KN, et al. B-Type Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients With and Without Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;71(19):2079-88.
47. Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation.* 2005;112(14):2163-8.
48. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(9):1590-5.
49. Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):85-90.
50. McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, Maisel AS, Hollander JE, Abraham WT, et al. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med.* 2004;164(20):2247-52.
51. Gaggin HK, Januzzi JL, Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(12):2442-50.
52. Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi JL, Jr. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin

- testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *Eur Heart J*. 2012;33(17):2197-205.
53. Maisel A, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, et al. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(10):1057-67.
 54. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL, Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(18):1458-65.
 55. Januzzi JL, Jr., Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):607-13.
 56. Kempf T, Bjorklund E, Olofsson S, Lindahl B, Allhoff T, Peter T, et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(23):2858-65.
 57. Kempf T, von Haehling S, Peter T, Allhoff T, Cicoira M, Doehner W, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(11):1054-60.
 58. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;115(8):962-71.
 59. Lainscak M, Coletta AP, Sherwi N, Cleland JG. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America Meeting 2009: FAST, IMPROVE-HF, COACH galectin-3 substudy, HF-ACTION nuclear substudy, DAD-HF, and MARVEL-1. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(2):193-6.
 60. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(5):323-8.

61. Fiuzat M, Schulte PJ, Felker M, Ahmad T, Neely M, Adams KF, et al. Relationship between galectin-3 levels and mineralocorticoid receptor antagonist use in heart failure: analysis from HF-ACTION. *J Card Fail.* 2014;20(1):38-44.
62. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1997;96(2):509-16.
63. Wallen T, Landahl S, Hedner T, Nakao K, Saito Y. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart.* 1997;77(3):264-7.
64. Lourenco P, Ribeiro A, Pintalhao M, Silva S, Bettencourt P. Predictors of Six-Month Mortality in BNP-Matched Acute Heart Failure Patients. *Am J Cardiol.* 2015;116(5):744-8.
65. Perna ER, Macin SM, Canella JP, Augier N, Stival JL, Cialzeta JR, et al. Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation.* 2004;110(16):2376-82.
66. La Vecchia L, 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(1):88-90.
67. Gherasim L. Troponins in Heart Failure - a Perpetual Challenge. *Maedica (Bucur).* 2019;14(4):371-7.
68. Wettersten N, Maisel A. Role of Cardiac Troponin Levels in Acute Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2015;1(2):102-6.
69. Packer M, Januzzi JL, Ferreira JP, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Concentration-dependent clinical and prognostic importance of high-sensitivity cardiac troponin T in heart failure and a reduced ejection fraction and the influence of empagliflozin: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(9):1529-38.
70. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2006;151(1):76-83.

71. Patel PA, Heizer G, O'Connor CM, Schulte PJ, Dickstein K, Ezekowitz JA, et al. Hypotension During Hospitalization for Acute Heart Failure Is Independently Associated With 30-Day Mortality. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(6):918-25.
72. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Jones NR, Roalfe AK, Lay-Flurrie S, Marshall T, et al. National trends in heart failure mortality in men and women, United Kingdom, 2000–2017. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(1):3-12.
73. Adams KF, Sueta CA, Gheorghiade M, O'Connor CM, Schwartz TA, Koch GG, et al. Gender Differences in Survival in Advanced Heart Failure. *Circulation*. 1999;99(14):1816-21.
74. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *American heart journal*. 2007;154(2):260-6.
75. Storrow AB, Bales B, Collins SP. Heart Failure In: Tintinalli JE, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Stapczynski JS, Cline DM, et al., editors. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 9e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020. p. 367-75.