

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN KRONİK
KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA ATRİYAL FİBRİLASYON
RİTMİNİN BÖBREK FONKSİYONLARI VE NGAL (NÖTROPİL
JELATİNAZ BAĞIMLI LİPOKALİN) DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr.Onur ARGAN

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Kocaeli-2014

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN KRONİK
KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA ATRİYAL FİBRİLASYON
RİTMİNİN BÖBREK FONKSİYONLARI VE NGAL (NÖTROFİL
JELATİNAZ BAĞIMLI LİPOKALİN) DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr.Onur ARGAN

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Dilek URAL

Prof.Dr.Güliz KOZDAĞ

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ahmet VURAL

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Kocaeli-2014

Etik Kurul Onay Tarihi: 12/11/2012 Proje No: 2012/12

ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin ve kliniğimizin kurucusu, bize sunduğu üstün imkanlar sayesinde bugünlere gelmemizi sağlayan ve 2008 yılında sonsuzluğa uğurladığımız Prof. Dr. Baki KOMSUOĞLU'na en içten dileklerle teşekkür eder, kendisini saygı ile anarım.

Uzmanlık tezimi almamda, tamamlamamda sabır, ilgi ve katkılarını benden hiçbir zaman esirgemeyen, tecrübe, bilgi ve samimiyetinden çok şey öğrendiğim, bir hocadan öte gördüğüm sayın hocam Prof. Dr. Güliz KOZDAĞ'a teşekkürü bir borç bilirim. Türkiye'nin en iyi aritmi ekibini oluşturan sevgili hocalarım; Ana Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Ahmet VURAL, Prof. Dr. Ayşen AĞIR, Doç. Dr. Umut ÇELİKYURT'a, sabır ve güler yüzüyle bilgi birikimlerini paylaşma ve beraber çalışma ayrıcalığına eriştiğim Prof. Dr. Dilek URAL'a, bize ekokardiyografi eğitimini veren kendisini her izlediğimde farklı birşey öğrendiğim Doç. Dr. Tayfun ŞAHİN, invaziv kardiyoji alanında beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve engin tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Ertan URAL, bilgi ve tecrübelerini her zaman bizimle paylaşan, eğitimime büyük katkısı olan Prof. Dr. Göksel KAHRAMAN, bir ağabey olarak gördüğüm Doç. Dr. Teoman KILIÇ ve Doç. Dr. Ulaş BİLDİRİCİ hocama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aynı klinikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, asistanlığımın başından bu yana çok şey paylaştığım değerli dostum Dr. Serdar BOZYEL'e ve kliniğimiz kardiyoji ve aritmi servisi, koroner yoğun bakım, ekokardiyografi, holter ve kateter laboratuvarında çalışan hemşirelerimiz, teknisyenlerimiz, sekreterlerimiz ve yardımcı personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Beni bu günlerime getiren, yanlarında her zaman kendimi güçlü ve güvende hissettiğim Babam İsmail ARGAN, yetişmemde sonsuz emeği olan canım Annem Latife ARGAN, zekası ve karakteriyle her zaman gurur duyduğum sevgili kardeşim Dr.Özge ARGAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

1	AMAÇ VE KAPSAM.....	1
2	GENEL BİLGİLER.....	3
	2.1. KALP YETERSİZLİĞİ	
	2.1.1 Tanım.....	3
	2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
	2.1.3 Tanımlayıcı Terimler.....	4
	2.1.4 Etyoloji.....	5
	2.1.5 Dilate Kardiyomyopati	7
	2.1.6 Patofizyoloji.....	10
	2.1.7 Kalp yetersizliği sınıflaması.....	11
	2.1.8 Kalp yetersizliği ve Tanı Yöntemleri.....	14
	2.2 ATRİYAL FİBRİLASYON	
	2.2.1 Tanım.....	30
	2.2.2 Ayırıcı tanı.....	31
	2.2.3 Tanı ve seyir.....	31
	2.2.4 AF tipleri.....	32
	2.2.5 AF oluşum mekanizmaları.....	32
	2.2.5.1 Atriyal etkenler.....	32
	2.2.5.2 Elektrofizyolojik etkenler.....	33
	2.2.5.3 Genetik yatkınlık.....	34
	2.2.6 Klinik etkileşim.....	34
	2.2.6.1 Atriyoventriküler ileti değişiklikleri.....	34
	2.2.6.2 Hemodinamik değişiklikler.....	35
	2.2.6.3 Tromboemboli.....	35
	2.2.7 İnme ve kanama riski değerlendirmesi.....	36
	2.2.8 AF ile ilişkili kardiyovasküler olaylar.....	37
	2.2.9 AF'ye eşlik eden hastalıklar.....	38
	2.3 KARDİYORENAL SENDROM	
	2.3.1 Tanım.....	41
	2.3.2 Sınıflandırması.....	41
	2.3.3 Patofizyoloji.....	42

2.3.4	Tamda kullanılan belirteçler.....	46
2.4	NGAL	
2.4.1	Yapı ve metabolizma.....	47
2.4.2	Fonksiyonları.....	48
2.4.3	Ekspresyonu.....	49
2.4.4	İlişkili olduğu hastalıklar.....	50
2.4.5	NGAL ve kalp yetersizliği.....	52
3	HASTALAR VE YÖNTEM	
3.1.1	Hastalar.....	54
3.1.2	Yöntem.....	54
3.1.3	Hasta dışlama kriterleri.....	55
3.1.4	İstatistiksel analiz.....	56
4	BULGULAR	
4.1	Temel klinik özellikler.....	57
4.2	Demografik verilerin karşılaştırılması.....	60
4.3	Medikal tedavilerin karşılaştırılması.....	64
4.4	Biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	65
4.5	Ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması.....	71
4.6	Kapak patolojilerinin karşılaştırılması.....	73
4.7	NGAL ile korale parametreler.....	74
5	TARTIŞMA.....	76
6	SONUÇLAR.....	90
7	ÖZET.....	91

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC/AHA : American College of Cardiology / American Heart Association

ACEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

ADKY : Akut dekompanse kalp yetersizliği

ADQI : Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative

AF : Atrial fibrilasyon

ARB : Anjiyotensin reseptör blokörü

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CO : Kardiyak output/debi

KABC : Koroner arter bypass cerrahisi

DKMP: Dilate kardiyomyopati

DM : Diyabetes mellitus

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

eGFR : Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı

EKG : Elektrokardiyografi

ESC : European Society of Cardiology

ET-1: Endotelin-1

HT : Hipertansiyon

ICD : Implantable cardioverter defibrillator

IGF-1 : İnsülin like growth factor-1

IL : İnterlökin

IV : İntravenöz

KAH : Koroner arter hastalığı

KBH :Kronik böbrek hastalığı

KDOQI :The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

KMP : Kardiyomiyopati

KMR: Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hasalığı

KRT:Kardiyak resenkronizasyon tedavisi

KVH : Kardiyovasküler hastalık

KY : Kalp yetersizliği

LA: Sol atriyum

LV: Sol ventrikül

LVEDD: Sol ventrikül diastol sonu boyutu

LVESD: Sol ventrikül sistol sonu boyutu

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

METS: Metabolik eşdeğeri

MI : Miyokard infarktüsü

NGAL: Nötrofil jelatinaz bağımlı lipokalin

NSAİİ: Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç

NYHA : New York Heart Association

PAB: Pulmoner arter basıncı

PCWP : Pulmoner kapiller kama basıncı

PET: Pozitron emisyon tomografisi

RAS : Renin anjiyotensin aldesteron sistemi

RV: Sağ ventrikül

SVO: Serebrovasküler olay

TNF : Tümör nekrozis faktör

VKI: Vücut kitle indeksi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Grafik 1. New York Kalp Birliği İşlevsel Sınıflaması ve Özgül Aktivite Skalası.....	12
Grafik 2. American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) Kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi.....	13
Grafik 3. Kalp yetersizliğine benzer belirti veren hastalar.....	14
Grafik 4. Kalp yetersizliği belirti ve bulguları.....	15
Grafik 5. İnflamasyonun kardiyorenal sendromun patofizyolojisindeki rolü	81
Grafik 6. Kalp yetersizliğinin akut ve kronik dönemde böbrek fonksiyonlarına etkisi.....	81

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hasta gruplarının genel özelliklerinin karşılaştırılması.....	58
Tablo 2. Hasta gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 3. Sinus ritmi ve atriyal fibrilasyonlu hastaların medikal tedavisinin karşılaştırılması.....	64
Tablo 4. Biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	65
Tablo 5. Ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması.....	71
Tablo 6. Ekokardiyografik kapak patolojilerinin karşılaştırılması.....	73
Tablo 7. NGAL ile korele parametreler.....	74

1-AMAC ve KAPSAM

Kalp yetersizliği, kalbin yapısal ve işlevsel bozukluğuna bağlı olarak, periferik dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek kadar kanı pompalayamaması sonucu ventrikül ve atriyumların diyastol sonu basınçlarının artması ve sonuçta konjesyona bağlı semptomların ortaya çıktığı bir tablodur (1). Son yıllardaki kalp yetersizliği tedavisindeki gelişmeler ve koroner olay gelişen hastalarda sağkalımı uzatmada kaydedilen başarılar nedeniyle ölümlerin azalmasının yanısıra yaşlı nüfusta ve kalp yetersizliği prevalansında artış izlenmiştir (5-6). Kalp yetersizliği hastaneye yatış nedenlerinin %5'ini oluşturmaktadır ve hastaneye yatış maliyetleri ulusal sağlık harcamalarının yaklaşık %2'sidir. Kalp yetersizliği tanısı alan tüm hastaların yaklaşık yarısı 5 yıl içerisinde, ilerlemiş kalp yetersizliği olgularının yarısından fazlası ise bir yıl içerisinde kaybedilmektedir. Bilindiği gibi kalp yetersizliğine eşlik eden komorbid durumlar hastalığın tevdisini güçleştirmekte ve hastaların yaşam süresinin kısılmasına neden olmaktadır.

Bu komorbid durumlardan birisi de kardiyorenal sendrom başlığı altında izlenen böbrek fonksiyon bozukluğudur. Kardiyak hastalıklar böbrek fonksiyonlarında azalma ile ilişkilidir (34). Kardiyorenal sendrom kalp ve böbreğin birindeki akut veya kronik bozulmanın, diğerinde akut veya kronik fonksiyon bozukluğuna yol açması ile gelişen durum olarak tanımlanır. Böbrek fonksiyon bozukluğu, kronik kalp yetersizliği hastalarının %50'sinde görülen komorbid bir durumdur. Akut kalp yetersizliği nedeniyle olan hastaneye yatışların %21-45'inde serum kreatinin değerlerinde artış izlenmektedir (135-136). Akut kalp yetersizliği hastalarında serum kreatininde 0,3 mg/dl'den fazla artış, artmış mortalite, uzamış hastane yatışı ile uyumlu bulunmuştur (137). Kalp yetersizliği ile eş zamanlı GFR<60 olan hastalarda mortalite riski belirgin olarak artmaktadır. Kronik böbrek hastalığı da kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür (138).

Kalp yetersizliği hastalarında en sık karşılaşılan komorbid durumlardan bir diğeri de atriyal fibrilasyondur. Kalp yetersizliği olan hastaların %30-40'ında AF ritmi izlenmektedir. Benzer şekilde AF'li hastaların %30'unda da semptomatik kalp yetersizliği görülmektedir (128-129). Kalp yetersizliğinde artan atriyal basınçlar ve volüm

yüklenmesi, ikincil kapak fonksiyon bozukluğu ve kronik nörohümorale stimülasyona bağılı olarak AF gelişme olasılığı artmaktadır. AF'li hastalarda hemodinamik olarak atriyal mekanik fonksiyon kaybına bağılı olarak kardiyak debide %5-15'lik bir azalma meydana gelmektedir. Bu durum atriyum kasılmasının ventrikül dolumuna önemli katkı sağladığı, azalmış ventrikül kompliyansının izlendiği hastalarda çok daha fazla önem kazanmaktadır. Ayrıca hız ilişkili interventriküler yada interatriyal ileti gecikmesi sol ventrikülün senkronizasyon kaybına ve kardiyak debide azalmaya neden olabilir.

Yeni nesil markerlardan olan NGAL (Nötrofil jelatinaz bağımlı lipokalin) kalp yetersizliği hastalarında artmış immün sistem aktivasyonunun, myokardiyal NGAL mRNA ve protein konsantrasyonundaki artışla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Saptanan yüksek serum NGAL değerleri çeşitli çalışmalarda kronik kalp yetersizliği hastalarında artmış mortalite ve yüksek NYHA sınıfı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (199-211). Kardiyomiyosit hasarı ile NGAL salınımındaki artış aynı zamanda kardiyorenal etkileşim anlamına gelebilir.

Ayrıca sol ventrikül fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda NGAL salınımının NT proBNP, BNP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (212). Bir başka çalışmada kalp yetersizliği hastalarında BNP ve NGAL'in beraber ölçülmesinin akut böbrek hasarında güçlü bir öngördürücü olabileceği saptanmıştır (216). Mevcut bulgular NGAL'in kardiyak hasarda ve apoptozda, oksidatif stres ve ekstrasellüler serbest radikal oluşumunu azalttığını desteklemektedir. Ayrıca akut kalp yetersizliği ile yatırılan ve kronik böbrek hastalığı zemininde böbrek fonksiyonlarında kötüleşme izlenen kalp yetersizliği hastalarında NGAL ile eGFR ve BUN arasındaki ilişki doğrulanmıştır (214).

Biz çalışmamızda kronik sistolik kalp yetersizliği hastalarında sık karşılanan bir durum olan böbrek fonksiyon bozukluğu ile yine kalp yetersizliği hastalarında en sık karşılaştığımız aritmi olan atriyal fibrilasyon ritmi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi ve bu etkileşimin NGAL üzerindeki etkilerini saptamayı amaçladık.

1-GENEL BİLGİLER

2.1 KALP YETERSİZLİĞİ

2.1.1 Tanım

Kalp yetersizliği kalbin yapısal ve işlevsel bozukluğuna bağlı olarak, periferik dokuların metabolik ihtiyaçlarının karşılayacak kadar kanı pompalayamaması sonucu ventrikül ve atriyumların diyastol sonu basınçlarının artması ve sonuçta oluşan konjesyona bağlı semptomların ortaya çıktığı karmaşık bir klinik hastalık tablosu olarak tanımlanmıştır (1).

Miyokart kontraksiyonun bozulması, kalp yetersizliği olarak adlandırılır (2). Bununla beraber bazı hastalarda korunmuş miyokart kontraksiyonuna rağmen kalp yetersizliği belirti ve bulguları mevcuttur. Bu hastalar çoğunlukla artmış hacim yüküne veya bozulmuş ventrikül dolumuna sahiptirler ve bu durum diyastolik kalp yetersizliği olarak adlandırılır (3). Sistolik kalp yetersizliği bulunan hastaların yaklaşık yarısında diyastolik kalp yetersizliği vardır (4).

2.1.2 Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun yaklaşık %1-2'sinde KY'ye rastlanmakta, KY prevalansı 70 yaş ve üzerindeki bireylerde %10'u geçmektedir (5). Daha genç yaş gruplarında KY erkekler arasında daha yaygındır; bunun nedeni en yaygın etmen olan koroner kalp hastalığının erkeklerde daha erken yaşlarda gelişmesidir. Yaşlılarda her iki cinsiyetteki prevalans eşitlenmektedir.

Koroner arter hastalığı, inme, hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalığa bağlı ölümler azalırken kalp yetersizliği prevalansında artış görülmektedir (5,6).

Bazı ülkelerde KY'ye bağlı yaşa göre düzeltilmiş mortalite, hiç değilse modern tedavi yaklaşımları sayesinde giderek düşmektedir (5,7,8). KY akut hastaneye yatışların %5'ini oluşturmaktadır, hastanede yatan hastaların %10'unda

KY vardır ve çoğu hastaneye yatış maliyetleri olmak üzere ulusal sağlık harcamalarının yaklaşık %2'sinden sorumludur (9).

KY tedavisindeki ilerlemelere rağmen, günümüzde bu hastalığın prognozu hala çok kötüdür, ancak bazı hastalar uzun yıllar yaşayabilir (10,12). KY tanısı alan tüm hastaların yarısı 5 yıl içerisinde ve ilerlemiş KY olanların yarısından fazlası ise bir yıl içinde ölmektedir (3,13,14). KY nedeni ile hastaneye yatırılan hastaların %40'ı bir yıl içinde ölmekte veya yeniden hastaneye yatmaktadır.

Diyastolik KY ile sistolik KY arasında etiyolojik ve epidemiyolojik farklılıklar mevcuttur (23,24). Diyastolik KY'li hastalar sistolik KY'li hastalara göre daha yaşlı, sıklıkla kadın cinsiyette ve genellikle daha obez hastalardır. Bu grup hastalarda koroner kalp hastalığı daha az, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon ise daha fazla rastlanmaktadır. Diyastolik KY'nin prognozu sistolik KY hastalarından daha iyidir (25).

2.1.3 Tamamlayıcı terimler

Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği

Akut KY, yeni başlayan nefes darlığı veya kronik KY'nin dekompanse olması ile tanımlanmaktadır. Hastalar periferik hipoperfüzyonla beraber periferik ve pulmoner ödem tablosu içindedirler. Akut KY'nin klinik formları; Akciğer ödemi, kardiyojenik şok, yüksek debili kalp yetersizliği ve sağ kalp yetersizliğidir (3).

Sistolik (ejeksiyon fraksiyonu düşük) ve Diyastolik (Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş) Kalp Yetersizliği

Sistolik KY kalbin sistolik işlevi azalması, dolaşımdaki konjesyon ve nöroendokrin sistemin progresif aktivasyonu ile beraberdir. Sistolik kalp yetersizliğinin en sık nedeni koroner arter hastalığıdır. Sistolik KY olan hastalarda çoğunlukla diyastolik işlev bozukluğu da bulunmaktadır (4,26).

Diyastolik KY tanısı; kalp yetersizliği belirti ve bulgularının olmasına rağmen istirahat halinde sol ventrikül işlevi korunmuş hastalarda düşünülmalıdır. Bu nedenle bazı hastalarda KY tanısında diyastolik işlev EF'den daha önemli olabilmektedir. İzole diyastolik KY nedenleri arasında başlıca; sol ventrikül hipertrofiyle giden sistemik hipertansiyon, hipertrofik kardiyomyopati ve normal ejeksiyon fraksiyonlu ileri aort darlığı sayılabilir.

Sol Sağ Kalp Yetersizliği

Sol ve sağ KY tanımlamaları hastalarda mevcut olan konjestif bulguların pulmoner veya sistemik venlerde oluşuna göre kullanılmaktadır (3). Pulmoner konjesyonundaha belirgin olduğu hastaların etyolojilerinde genellikle miyokar enfaktüsü, hipertansiyon, aort ve mitral kapak hastalıkları bulunur. Sol KY seyrinde zamanla sağ KY'nin de ortaya çıkmasıyla sıvı birikimi yaygınlaşır ve ayak bileği ödemi, konjestif hepatomegali, asit ve plevra sıvısı oluşur.

2.1.4 Etiyoloji

KY etyolojisinde rol oynayan bir çok temel etmen, kalpte hasar oluşturarak bir çok miyokart hücresinin işlevinde veya yapısında değişikliğe veya kayıba yol açarak, KY kliniğinin ortaya çıkmasına neden olur. KY'ne neden olan başlıca etyolojik faktörler; prekardiyal, miyokardiyal, endokardiyal, valvüler, vasküler, edinsel ve doğumsal hastalıklardır. KY'nin etyolojisi ülkeden ülkeye farklılık gösterir.

Gelişmiş ülkelerde koroner arter hastalığı ve hipertansiyon, az gelişmiş ülkelerde ise romatizmal kapak hastalığı, enfeksiyonlar ve beslenme bozuklukları en sık nedenler olarak gösterilebilir (27). Avrupa'da 75 yaş altınada KY'nin en sık nedeni koroner arter hastalığıdır (28).

KY etyolojisinde rol alan hastalıklar şunlardır:

A- İntrensik miyokart hastalıkları,

- 1- İskemik kalp hastalığı
- 2- Miyokardit
- 3- Kardiyomyopati
- 4- İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatoz)

B- Kalbin iş yükü artışı

- 1- Basınç yükü artışı
 - a- Sistemik hipertansiyon
 - b- Pulmoner hipertansiyon
 - c- Aort ve pulmoner kapak darlığı
 - d- Hipertrofik damar darlığı
 - e- Hipertrofik kardiyomyopati
- 2- Hacim yükü artışı
 - a- Mitral ve aort kapak yetersizliği
 - b- Triküspit yetersizliği
 - c- Konjenital sol-sağ şant (ASD,VSD,PDA)
- 3- Yüksek debili kalp yetersizliği
 - a- Tirotoksikoz
 - b- Anemi
 - c- Gebelik
 - d- Arteriovenöz fistül
 - e- Beriberi
 - f- Paget hastalığı

C- Ventrikül doluşunun engellenmesi

- 1- Kapak akımının engellenmesi: mitral darlığı, triküspit darlığı
- 2- Miyokart ve perikart kompliyansının azalması: konstrüktif perikardit, restriktif kardiyomyopati, kalp tamponadı

D- İyatrojenik miyokart hasarının gelişmesi

- 1- İlaçlar: adriamisin, disopiramid
- 2- Mediastinal radyoterapi

E- Aritmiler

F- 2.1.5 DİLATE KARDİYOMYOPATİ

Tanım

Kardiyomyopatiler, kardiyak işlev bozukluğu ile ilişkili kalp kası hastalıkları olarak tanımlanırlar. Dilate kardiyomyopati (DKMP); ventrikül yeniden şekillenmesi sonucunda sol ventrikül veya iki ventrikül boşluğunun genişlemesi ve sistolik fonksiyonda azalma ile karakterizedir. Sistolik fonksiyon azalması sağ, sol veya her iki ventrikülü içerebilir ve geleneksel olarak ejeksiyon fraksiyonunun %40'dan düşük olması şeklinde tanımlanmıştır. Dilate kardiyomyopati, miyokardın kasılma gücünün azalması ve odacıkların dilatasyonu ile sonuçlanan pek çok kardiyak hastalığın son noktasıdır (29).

Etyoloji

Kalp kası hasarına neden olan birçok kardiyak bozukluk, ventrikül yeniden şekillenmesi sonrasında, odacık dilatasyonu ve miyokardın kasılma gücünün azalması sonucu DKMP ile sonuçlanır.

DKMP tanısı konulduğunda bu hastalığa neden olabilen etyolojik ve patofizyolojik sebeplerin gözden geçirilmesi önemlidir. Bu duruma neden olabilecek birçok spesifik hastalık tanımlanmıştır. Koroner arter hastalığının eşlik ettiği DKMP iskemik DKMP olarak adlandırılır ve DKMP nedenleri arasında ilk sırada yer alır. Araştırmalarda hastaların 2/3'ünün iskemik DKMP , 1/3'ünün de iskemik olmayan DKMP olduğu saptanmıştır (29).

İskemik Dilate Kardiyomyopati

Sol ventrikül EF'sinin %40'ın altında olduğu, bölgesel duvar hareket bozukluğunun eşlik ettiği, koroner arter hastalığına sekonder gelişen DKMP'dir. 5 yıllık yaşam beklentisi %40'ın altındadır.

İskemik DKMP geçirilmiş MI veya kronik miyokart iskemisi zemininde gelişir. Uygun hücrel aerobik solunum için miyokardın yeterli kanlanması gereklidir. İskemik DKMP'ye sekonder KY farklı mekanizmalar sonucu gelişmektedir.

En önemli mekanizma miyokart infarktusu sonrasında gelişen iskemik nekrozdur. Bu dönemde kontraktıl fonksiyon bozukluğunda önemli role sahip stunning ve hibernasyon gösteren miyokart alanlarının tespiti önem taşımaktadır. Gerek stunning gerekse hibernasyondan etkilenmiş miyokart dokusu canlıdır ve daha fazla iyi kanlanma ile fonksiyonda iyileşme potansiyeli taşırlar.

İskemik kardiyomiyopatiye sebep olan diğer mekanizma akut miyokart enfarküsü sonrası gelişen patolojik yeniden yapılanmadır. İnfarktöslü miyokart dokusunun kontraksiyon yeteneğinin kaybolması sonucunda sağlam kalan iskemik olmayan miyositlerin iş yükü artmaktadır. Bu miyositlerde patolojik hipertrofi ve yeniden şekillenmenin diğer moleküler biyodinamik etkileri gelişmektedir. Ventriküler anevrizma gelişimi, aritmiler, papiller kas iskemisi ve disfonksiyona bağlı mitral yetersizliği diğer ilave önemli faktörlerdir. Tüm bu faktörlerin bir araya gelmesi ile kalp yeniden şekillenerek dilate olmakta ve KY gelişmektedir (30).

İskemik Olmayan Kardiyomiyopati

Hipertansif, valvüler, peripartum, alkolik, idiyopatik DKMP iskemik olmayan kardiyomiyopati nedenlerindedir.

Hipertansif Kardiyomiyopati:

Hipertansiyona sekonder gelişen DKMP'de sol kalp boşluklarında veya tüm kalp boşluklarında hipertrofi, genişleme ve sistolik fonksiyonda azalma mevcuttur. Sistolik fonksiyon bozukluğu artmış duvar gerimi ile orantılı değildir ve hipertansiyon düzeldiğinde hipertrofi bir miktar gerilese de ventrikül genişliği ve sistolik fonksiyon bozukluğu devam eder.

Valvüler Kardiyomiyopati:

Kalp kapaklarındaki patolojiye bağı kalp boşluklarında genişleme ve sistolik fonksiyonda azalma ile karakterizedir. Çoğunlukla sol taraf regürjitan lezyonlarında (mitral ve aort yetersizliği) daha seyrek olarak aort darlığında görülür. Tek başına mitral darlığında görülmez. Gelişmekte olan ülkelerde valvüler kardiyomiyopatilerin etyolojisinde romatizmal kapak hastalıkları başta yer alır.

Prepartum Kardiyomiyopati:

DKMP'nin bu formu ilk kez peripartum dönemde ortaya çıkan sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağı, KY semptom ve bulgularıyla tanınır. KY gelişimi gebeliğin son ayında veya doğumdan sonraki ilk 5 ay içinde görülür. Peripartum DKMP %75 oranında doğumdan sonraki ilk 2 ay içinde görülür. İnsidansı 1300-1400 gebelikte 1 olarak değerlendirilmiştir (30,32). Hastaların yaklaşık yarısında ilk 6 ay içinde sol ventrikül sistolik fonksiyonları normale döner. Bu dönem içinde sistolik fonksiyonlar normale dönmez ise sonradan iyileşme pek muhtemel değildir. Hastalarda kalp transplantasyonu gerekebilir. Ölüm genellikle ilerleyen KY, aritmiler ve emboliler nedenlidir.

Alkolik Kardiyomiyopati:

Alkol Amerika ve Avrupa ülkelerinde iskemik olmayan kardiyomiyopatilerin en önemli sebebidir. Alkoliklerde kardiyomiyopati prevalansı %11-40 arasındadır (30). On yıldan uzun süre, günde yaklaşık 80 gr alkol alımından sonra risk artar. Ekokardiyografide tüm kalp boşluklarında dilatasyon görülür ve hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon bozulmuştur.

İdiyopatik Dilate Kardiyomiyopati

İdiyopatik DKMP, ventriküllerde dilatasyon ve sistolik fonksiyon bozukluğuna neden olan, diğer sebepler ekarte edildikten sonra konulan tanıdır. Nedeni bilinmemektedir ve tüm popölasyonda 100000’de 36 oranında görölmektedir. Çoğu hastada sıvı yüklenmesi veya düşük kalp debisi belirti ve bulguları görölür. Genellikle teşhis esnasında ciddi ventrikül fonksiyon bozukluğu vardır ve hastaların fonksiyonel kapasiteleri NYHA III-IV sınıfındadır. İdiyopatik DKMP’nin doğal gidişini öngörmek oldukça zordur, geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda 5 yıllık ortalama sağ kalım %50 olarak bildirilmiştir (33).

2.1.6 Patofizyoloji

KY patogenezi tam olarak açıklamak kolay değildir. Temel sorun kalp debisinin ihtiyaçları karşılayamayacak kadar azalmasıdır. En sık görölen KY şekli miyokart kasılma bozukluğu nedeni ile meydana gelen pompa yetersizliğidir. Bununla beraber kalbin gevşeme ve genişleyebilme yetersizliği, kapakların ve diğer kalp yapılarının yapısal ve işlevsel bozuklukları, vasküler ve endokrin hastalıklar da KY nedeni olabilir. Hangi nedenle meydana gelirse gelsin mevcut KY kalp veya kalp dışı dengeleme mekanizmaları ile düzeltilmeye çalışılır.

Kardiyak adaptasyon mekanizmaları sol ventrikül atım hacmini normal sınırlar içinde tutmaya çalışır. Miyokart akut ön yük ve art yük artışına Frank-Starling mekanizması ile kontraktilesini arttırarak cevap verir (34). Kronik basınç yüklenmesi önce hipertrofiye neden olur ve daha sonra dilatasyon eklendiğinde dengelenme başlar. Kronik hacim yüklenmesinde ise önce ventrikül dilatasyonu meydana gelir ve ilerleyen dönemde basınç yükü eklenerek hipertrofiye uğrar. Başlangıçta ventrikül fonksiyonunu arttıran bu patofizyolojik süreç zamanla kalp performansında azalma ve kalp yetersizliği belirtilerinin ortaya çıkmasına sebep olur.

Miyokart performansı ve EF’deki ilerleyici azalma ile sistolik ve diyastolik sonu hacimde artış meydana gelir. Ventrikül hacmindeki artış ise ventrikülün koniden küresel bir geometriye dönüşüne neden olur ve ventrikül yeniden şekillenme(remodeling) olarak isimlendirilir. Ventrikül dilatasyonu ile birlikte

yeniden şekillenme papiller kasların pozisyonunda değişiklik, atriyoventriküler halkada genişleme ve kapak yetersizliğinde artışa neden olarak kötü prognoz ve kalp performansında ileri derece azalmaya neden olur (35). Akut miyokart infarktüsü sonrası yeniden şekillenme infarkt alanından başlar. Günler aylar içerisinde infarkt alanında başlayan incelmeye ve dilatasyon zamanla tüm ventrikül bölgesinde gözlenir. Hipertansif hastalarda ise yeniden şekillenme korunmuş sol ventrikül işlev ve kapasitesi ile beraber kalınlaşmış ventrikül duvarları (konsantriksol ventrikül hipertrofisi) ile karşımıza çıkmaktadır (36). Kalp dışı adaptasyon mekanizmaları intravasküler hacim ve vasküler direnci değiştirir ve sempato-adrenal sistem, renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAS), natriüretik peptidler, arginin vazopresin, prostaglandinler, nitrik oksit ve sitokinler gibi birçok farklı mekanizma ile etkili olurlar (37,38).

2.1.7 Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması

Kalp yetersizliğinin prognozu hakkında bilgi veren ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmede kullanılan New York Kalp Birliği (NHYA) sınıflandırması hastanın öyküsüne göre belirlenen bir sınıflandırmadır. Buna göre hastalar belirti oluşana kadar yapabildikleri efor düzeyine göre grup I'den grup IV'e kadar sınıflandırılırlar. NHYA sınıflarına uygun özgün aktivite çizelgesi yapılabilmektedir (39).

Amerika Kalp Birliği (AHA/ACC) sınıflandırılmasını da içinde alacak şekilde yeni bir sınıflandırma tanımlamıştır. Bu yeni sınıflandırma büyük ölçüde hastaların klinik durumuna dayalıdır ve hekimlerin tedavilerini özgül hasta alt gruplarına odaklanmış biçimde yönlendirilmesine izin vermektedir. Hastalar genelde bu sınıflamada ileriye doğru gidiş gösteriyor gibi olsalar da bazen D'den C'ye gerileme görülebilir (40).

Grafik 1. New York Kalp Birliği işlevsel Sınıflaması ve Özgöl Aktivite Skalası

Sınıf 1	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite kısıtlılığı olmayan hastalardır. Sıradan fiziksel aktivite ile nefes darlığı veya yorgunluk oluşmaz.	Hastalar < 7 METS enerji gerektiren işleri rahatlıkla yaparlar. Basketbol, kayak, 5 mil/saat yürüme gibi
Sınıf 2	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından hafif bir kısıtlılığı olan hastalardır. Hastalar dinlenme sırasında asemptomatiktirler. Ancak sıradan bir aktivitede nefes darlığı veya yorgunluk oluşur.	Hastalar < 5 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yapar. Dans etmek, bahçe işi, cinsel aktivite, 4 mil/saat yürüme Hastalar > 7 METS enerji gerektiren aktiviteleri yapamazlar
Sınıf 3	Kalp hastalığı olup fiziksel aktiviteleri belirgin derecede kısıtlanmış hastalardır. Dinleme sırasında asemptomatiktirler. Ancak sıradan bir fiziksel aktiviteden daha az aktivite bile nefes darlığı yada yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar < 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yapar. Durmaksızın duş alma, giyinebilme, basit ev işleri, golf 2.5 mil/saat Hastalar > 5 METS enerji gerektiren aktiviteleri yapamazlar
Sınıf 4	Kalp hastalığı olup herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık hissetmeden sürdüremeyen hastalardır. Kalp yetmezliği belirtileri dinlenme sırasında da vardır	Hastalar > 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamazlar. Hastalar sınıf 3 kalp yetersizliğinde belirtilen hiçbir aktiviteyi yapamazlar.

METS: metabolik eşdeğeri

Grafik 2. American college of cardiology/American heart association (ACC/AHA) Kalp Yetersizliği Sınıflandırma Sistemi

Evre	Tanım	Örnek
A	Kalp yapılarında saptanan bir anormallik olmamasına rağmen KY gelişimi açısından yüksek riskli hastalardır.	Sistemik HT, kardiyotoksik ajan kullanımı, Koroner arte hastalığı, alkol kullanımı
B	KY gelişimi için yüksek risk taşıyıp yapısal anormallik gelişen ancak KY semptom ve bulguları gelişmeyen hastalar	Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi-fibrozis, kardiyak dilatasyon, hiperkontraktiliteve eski miyokart enfarktüsü
C	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile beraber geçmişte veya halen KY semptomları olan hastalar	Nefes darlığı veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için tedavi alan hastalar
D	İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal ilaç tedavisine rağmen dinlenme sırasında bile KY semptomları olan hastalar	Sık hastaneye yatan veya güvenli biçimde taburcu edilmeyen hastalar, organ nakli adayları, yardımcı kalp cihazları olanlar.

Kalp yetersizliğine bağlı gelişen belirti ve fizik muayene bulguları akciğer ödemine, sistemik venöz konjesyona ve düşük kalp debisine bağlı olarak ortaya çıkar. Buna rağmen sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu ($EF < 40\%$) olan hastaların % 20 sinde klinik KY semptom ve bulguların olmadığı bildirilmiştir. Farmakolojik tedavinin yararlarına rağmen KY hastaların yaklaşık %20'sinde ise orta-ileri derecede belirtiler devam etmekte ve bu hastalarda yıllık mortalite % 50'ye kadar çıkmaktadır (40).

2.1.8 Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri

KY tanısının yanında; altta yatan kalp hastalığı, hastalığın ciddiyeti, etiyojisi, yatkınlaştıran ve şiddetlendiren etmenler, tedaviyi etkileyebilecek eşlik eden diğer hastalıklar ve hastalığın prognozunun değerlendirilmesine gereksinim vardır.KY yi maskeleyecek diğer hastalıkların dışlanması önemlidir.

Grafik 3. Kalp yetersizliğine benzer belirti veren hastalar

Obezite	Trioid hastalıkları
Pulmoner emboli	Ciddi anemi
Hepatik hastalıklar	Renal fonksiyon bozukluğu
İlaç tetiklenen sıvı birikimi (NSAİİ)	Alt ekstremite venöz bozukluğu
Hipoalbünemi	Akciğer hastalıkları
Depresyon ve anksiyete	İlaçla tetiklenen ayak bileği ödemi

Öykü ve Fizik Muayene

KY klinik bir tanıdır, dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile teşhis edilir, yardımcı laboratuvar testleri ile de desteklenir. Hastanın öyküsünden faydalanarak yapılan NYHA sınıflandırması ile saptanan fonksiyonel kapasite ile hastalığın prognozu hakkında bilgi edinilebilir.

KY'de görülen belirti ve bulgular Tablo 4'de gösterilmiştir. Nefes darlığı, ayak bileği ödemi ve yorgunluk KY'nin önemli belirtileridir. Egzersizle oluşan nefes darlığı, KY hastalarında en sık görülen belirtilerden biridir (41). Paroksizmal gece gelen nefes darlığı ise KY için daha özgün bir belirtidir. Sol ventrikül diyastol sonu basınç artışı ile ortaya çıkar (36). Ortopne, hastanın yatışından birkaç dakika sonra nefes darlığı ve sıkıntı nedeni ile oturur duruma geçmesidir. Ortopne sol ventrikül diyastol sonu basıncı artışıyla pulmoner konjesyonun gelişmesine bağlıdır (41). KY olan hastalarda görülen öksürüğün nedeni pulmoner konjesyondur.Eforla gelişen kuru öksürük, nefes darlığının eşdeğeri olarak kabul edilir (41).Bitkinlik, yorgunluk

ve iştahsızlık gibi sık görülen belirtiler kronik KY'ye zgl değildir ve kalp dışı nedenlerden kaynaklanabilmektedir.

Akciğerdeki konjesyonun başlıca fizik muayene bulgusu pulmoner rallerdir. Periferik ödem, artmış venöz basıncı, hepatomegali sistemik venöz konjesyonun karakteristik bulgularıdır. Konjestif belirtiler iyi tedavi edilmiş hastalarda genelde bulunmaz. Bununla beraber periferik ödem ve hepatomegali, juguler venöz basıncı yüksekliği olmadığında düşük tanısıl değer taşırlar. Taşıkardi de KY için özgül değildir. İleri derecede KY olan ve özellikle beta bloker ile tedavi edilen hastalarda bulunmayabilir. nc kalp sesinin duyulması ileri derecede kalp yetersizliğinin varlığını düşündürmelidir. Kardiyak muayenede duyulan üfürümlerin kaynağı ve tanıdaki yeri araştırılmalıdır. Fizik muayene bulguları tanıda yardımcı olmakla beraber genellikle duyarlılığı küçüktür ve yetersizlik bulgularının olmayışı ile tanı dışlanamaz. Bu nedenle genellikle KY olduğu düşünülen hastalarda kesin tanıyı koymak için ek tetkikler önerilmektedir.

Grafik 4. Kalp yetersizliği belirti ve bulguları

BELİRTİ	BULGU
Nefes darlığı	Juguler ven basıncında artış
Parosismal noktürnal dispne	Hepatojuguler reflü
Egzersiz toleransında azalma	üçüncü kalp sesi
Ayak bileği şişliği	Kalp tepe vurusunda sola kayma
Gece ksrğ	Kalp seslerinde üfürüm
Hırıltı	Periferik dem
Kilo artışı	Akciğerlerde krepitasyon
Kilo kaybı	Plevral efüzyon
şişkinlik hissi	Taşıkardi
İştahsızlık	Takipne
Konfüzyon, arpıntı, senkop	Düzensiz nabız
	Hepatomegali

Elektrokardiyografi

Kalp yetersizliği olan hastalarda elektrokardiyogram (EKG) rutin değerlendirilmenin bir parçasıdır. Normal bir EKG sol ventrikül sistolik işlev bozukluğunu dışlamada %90 tanısal değer taşımaktadır (43).Hastaların pek çoğunda anormal elektrokardiyografik bulgular izlenir. Bunlar geçirilmiş miyokart infarktüsüne ait patolojik Q dalgaları, dal blokları, atriyal fibrilasyon, ventrikül aritmiler, sol ventrikül hipertrofisi bulguları, özgül olmayan ST segment ve T dalga değişiklileridir.

Dal blokları ve interventriküler iletim gecikmeleri KY hastalarında sık görülür ve iskemik olmayan kardiyomiyopatilerde QRS süresi prognozun bir göstergesidir. İskemik kalp hastalığı olduğu bilinen hastalarda anterior Q dalgası ve sol dal bloğu azalmış EF'nin iyi göstergesidir (45).Sol atriyal yüklenme veya sol ventrikül hipertrofisi bulguları sistolik olduğu kadar diyastolik işlev bozukluğu ile de ilişkilidir ancak düşük tanısal değere sahiptir.

Elektrokardiyogramda atriyal fibrilasyon, flutter ve bazen ventriküler aritmi saptanması KY tedavisinin yönlendirilmesinde büyük önem taşır. KY belirti ve bulgularında artış olduğuunda yeni elektrokardiyografi çekilmesi tanısal açıdan yardım sağlamakla beraber klinik durum değişikliği olmayan hastalarda EKG'nin tekrarına gereksinim yoktur (3).

Telekardiyografi

Kalp yetersizliği tanısı için ilk incelemesi gereken tanı yöntemidir, ancak klinik bulgular ve elektrokardiyografik anormalliklerle birleştiiğinde tanısal değer taşır (46). En faydalı olduğu yer; hastanın belirti ve bulgularını açıklayacak alternatif pulmoner nedenlerin ortaya çıkarılmasıdır. Sırasıyla; kalp boyutları, sınırları, akciğer dokusu, pulmoner damar yapıları ve anormal yoğunluklar değerlendirilmelidir.KY'nin en sık görülen bulgusu kalp büyümesidir (47). Belirgin sol ventrikül işlev bozukluğunun göğüs radyografisinde kardiyomegali olmadan da bulunabileceği unutulmamalıdır. Pulmoner konjesyon ise interlobular fissürlerde sıvı

birimi, kanın yeniden dağılımı, Kerley B çizgileri, yalancı tümör görüntüsü ve çoğunlukla iki taraflı ancak tek taraflı olduğunda genellikle sağ tarafta bulunan plevra sıvısı görülebilir. Kronik kalp yetersizliğinde kalp büyümesi telekardiyografide kardiyotorsik oran 0,5'den büyük olması ile ifade edilir (47).

Laboratuvar Testleri

Kalp yetersizliği belirti ve bulguları hafif veya orta derecede ise rutin laboratuvar testleri genellikle normaldir. Ciddi KY olan hastalarda serum elektrolit düzeyleri yakından izlenmelidir. Prerenal azotemi düşük kalp debisinin ve böbrek kan akımındaki azalmayı gösterirken, artmış kreatinin düzeyleri birincil veya KY'ne ikincil olarak gelişen böbrek işlev bozukluğunu gösteriyor olabilir.

Hastalığın ilerlemesiyle beraber genellikle aneminin ortaya çıktığı bilinmektedir. Karaciğer konjesyonuna bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde artış görülebilir. Özellikle amiodaron ve warfarin tedavisi kullanacak hastalarda dikkat edilmelidir. Ayrıca ciddi KY olan hastalarda miyokardiyal doku yıkımını gösteren serum troponin T düzeylerinde de yükselme olabilir (3). Rutin bakılan biyokimya testleri, KY'nin etyolojisi hakkında bazı bilgiler verebilir. Koroner arter hastalığının değerlendirilmesi için lipit profili, homosistein, ürik asit ve kan şekeri düzeyleri incelenmektedir. Troid hastalığı KY'yi arttıracığından ya da taklit edebileceğinden önemlidir. Özellikle atriyal fibrilasyonla sık birlikteliği olduğunda tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Son zamanlarda, KY ayırıcı tanısında sıklıkla kullanılmaya başlanan ve yarı ömrü kısa olan B tipi natriüretik peptid (BNP) ve NT-pro BNP, diyastolik sonu basınç ve hacim artışına yanıt olarak ventriküllerden salgılanır ve hastanın klinik durumu hakkında önemli bilgi verir (3).

Aşırı diüretik kullanımı, ACE inhibitörü, potasyum tutucu diüretikler veöncesinde böbrek fonksiyon bozukluğunun olması kalp yetersizliğinde kötü prognoz belirteçleri olarak bilinmektedir (3). İdrar analizi, proteinüri ve glikozüri saptanmasında yararlıdır ve klinisyeni altta yatan diyabet ve renal sorunların varlığı açısından uyarır. Karaciğer enzimlerinde yükselme artmış hepatik konjesyonla ilişkili olabilir.

Ekokardiyografi

Ekokardiyografi KY tanısında kullanılan en yararlı invaziv olmayan yöntemdir. İki boyutlu/üç boyutlu ekokardiyografi, vurulu(PW) ve sürekli(CW) akım Doppler'i, renkli Doppler ve doku Doppler(TDI) görüntüleme dahil tüm kardiyak ultrasonografik görüntüleme teknikleri kullanılır (48,49,50,54). Ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, kas kitlesi, kalp boşluklarının çapı, ventrikül duvar hareket bozuklukları, kapak yetersizlikleri ve darlık dereceleri, sağ ventrikül fonksiyonları, pulmoner arter basıncı noninvaziv olarak değerlendirilebilir (55)

Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

Sistol sırasında atılan kan hacminin diyastol sonundaki kan hacmine oranına ejeksiyon fraksiyonu adı verilir. Sol ventrikülEF, hacimler, art yüke, ön yüke, kalp hızına, kapak işlevlerine bağlı olduğu için bir kasılma göstergesi değildir ve atım hacmi ile aynı anlama gelmez (3). Atım hacmi diyastolik kalp yetmezliği hastalarında ve SV konsantrik hipertrofinde azalabilirken; sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sol ventrikül genişlemesine bağlı olarak korunabilir. İleri mitral yetersizliği olan hastalarda atım hacmi azalmasına rağmen EF norma olabilir. Bu yüzden EF klinik bağlamda yorumlanmalıdır. EF ölçmede önerilen ekokardiyografik yöntem apikal biplan diskler yöntemidir(modifiye Simpson kuralı) (48,51). Bu yöntem endokart sınırının hassas çizilmesine bağlıdır ve görüntü kalitesinin yetersiz olduğu durumlarda (endokart sınırının $<80\%$ 'nin görüntülenmesi) endokart sınırını belirlemek için kontrast madde kullanılması önerilmektedir (51). Doğrusal boyutlardan EF ölçme yöntemleri olan Teichholz ve Quinones yöntemleri özellikle bölgesel sol ventrikül işlev bozukluğu olan hastalarda yanlış sonuç verebilir. Aynı durum sol ventrikül işlevini değerlendirmede kullanılan diğer bir yöntem olan fonksiyonel kısalma için de geçerlidir. Bu yöntemler ve görsel EF değerlendirme önerilmemektedir (51). Diğer sol ventrikül sistolik işlev göstergeleri sistolik doku Doppler hızları ve deformasyon ölçümleridir (strain, strain

hızı). Sol ventrikül performansının göstergesi olsa da ejeksiyon fraksiyonu ile semptomlar arasındaki ilişki güçlü değildir. Çok düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalar semptomsuz, ejeksiyon fraksiyonu nispeten iyi olan hastalar ileri derece semptomlu olabilir. Sistolik fonksiyonla ejeksiyon fraksiyonu arasındaki bu uyumsuzluk; eşlik eden kapak yetersizliği, diyastolik fonksiyon bozukluğunun derecesi, sağ ventrikül fonksiyonu, perikard fonksiyonu ve nörohormonal aktivasyon farklılıkları ile açıklanabilir (56).

Diyastolik Fonksiyon Değerlendirilmesi

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal olan KY hastalarında altta yatan patofizyolojik bozukluğun sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir ve bu yüzden bu tip KY'nin tanısında sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğunun tanısı esastır (48,50,53,57). Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğunun işlevsel ekokardiyografik göstergelerinin normal değerlerinin yaş, kalp hızı ve vücut ölçüsüne bağlı olabileceği unutulmamalıdır (53,54). Normal bir diyastolik fonksiyon, diyastolik basınçlarda anormal bir artış olmaksızın dinleme ve egzersiz sırasında ventriküllerin yeterince doluşuna izin verir. Yeterli bir doluş normal bir atım hacmi oluşumu için gereklidir. Diyastolün başlangıcı miyokart relaksasyonudur. Sol ventrikül kasılmasının sonlanmasından sonra ve erken diyastol sırasında basınçta ani bir düşme olur. Sol ventrikül basıncı sol atrium basıncını altına düştüğü zaman mitral kapaklar açılır ve hızlı diyastolik erken doluş süreci başlar. Normal koşullar altında, erken diyastol doluşu; elastik geri çekilme ve relaksasyon hızı belirler, sol atrium basıncı daha az önemlidir. Bu faz sırasında sol ventrikül doluşunun yaklaşık %80'i gerçekleşir. Hızlı doluş sonucu sol ventrikül basıncı artar ve bir an sol atrium basıncını aşar. Bu pozitif güçlerin kaybı mitral akım hızında deselerasyon ile sonuçlanır. Geç diyastol sırasında atriyal kasılma ile pozitif transmitral basınç gradyenti tekrar oluşur ve normal kişilerde sol ventrikül doluşunun %15-20'sini oluşturur. Erken ve geç diyastol sırasında sol ventrikülün dolum oranı elastik geri çekilme, miyokardiyal relaksasyon, sol ventrikül kompliyansı ve sol atriyum basıncına bağlıdır. Bu değişkenlerin durumu kardiyak hastalık sürecine,

bazal diyastolik özelliklere ve hacimler arasındaki etkileşimlere bağlı değişkenlik gösterir.

Bu faktörler tarafından etkilenen mitral kapak basınç gradiyenti sol ventrikülün doluş örneğini belirler. Diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi klinikte şu açılardan faydalı olabilir (55).

- 1- KY belirti bulguları olan normal sol ventrikül EF'li hastalarda diyastolik fonksiyon anormalliklerini tespit etmede.
- 2- KY hastalarında prognozu belirlemede
- 3- Sol ventrikül diyastolik basıncının noninvaziv olarak tahmin edilmesini sağlamada
- 4- Restriktif kardiyomiyopati ve konstriktif perikardit tanısında

Doku Doppler görüntülerden elde edilen ve mitral anülüsünde ölçülen erken diyastolik miyokardiyal hızlar (e') miyokardiyal relaksasyonun değerlendirilmesini sağlar. Normal e' (gerçek zamanlı pulsed TDI ile ölçülen, >8 cm/s septal, >10 cm/s lateral veya >9 cm/s ortalama) KY hastalarında nadirdir. E/e' oranı, sol ventrikül doluş basınçları ile ilişkilidir(53,54). Bu yüzden sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğunun ekokardiyografik kanıtı azalmış e' (e' ortalama<9 cm/s) veya artmış E/e' oranı (>15) veya bu parametrelerin birleşiminden oluşur. En az iki anormal ölçüm ve/veya AF varlığı tanı olasılığını kuvvetlendirir.

Stres Ekokardiyografi

Egzersiz ve farmakolojik stres ekokardiyografi; tetiklenebilen iskeminin varlığını ve yaygınlığını belirlemede, kasılmayan miyokart dokusunun canlılığını değerlendirmede kullanılabilir (50). Bu teknik, şüpheli ciddi aort darlığı, düşük EF ve düşük transvalvüler gradiyenti olan hastaların değerlendirilmesinde de kullanışlıdır. Diyastolik stres testi; fiziksel etkinlik sırasında KY belirtileri olan, EF'si normal ve istirahatte diyastolik işlev parametreleri tanı koydurucu olmayan hastalarda korunmuş EF'li KY tanısında gelişmekte olan bir işlemdir (53).

Kardiyak Manyetik Rezonans (KMR)

İskemi ve canlılık değerlendirilmesi de dahil olmak üzere, ekordiyografi ile elde edilen anatomik ve işlevsel bilgilerin çoğunu ve bazı ek değerlendirmeleri sağlayabilen invaziv olmayan bir tekniktir (58,59,60). KMR, hacimlerin, kütlelerin ve duvar hareketlerinin değerlendirilmesinde doğruluk ve tekrarlanabilirlik açısından altın standart kabul edilir. İnflamatuvar ve infiltratif durumların teşhisinde ve bu hastaların prognozunu öngörmeye özellikle kıymetlidir (61). KMR ayrıca şüpheli kardiyomyopati, aritmi, şüpheli kalp tümörleri veya perikardiyal hastalıkları olan hastaların değerlendirilmesinde ve kompleks doğumsal hastalıkları olan hastalarda seçilecek görüntüleme yöntemidir (61).

Lineer gadolinyum şelatları, nadir bir durum olan ve nefrotik sistemik fibrozis olarak bilinen duruma neden olabildiğinden, GFR <30 mL/dk/mg olan bireylerde kontra endikedir (62).

Pozitron Emisyon Tomografi Görüntüleme

Pozitron emisyon tomografisi (PET), (tek başına yada bilgisayarlı tomografi ile birlikte) iskemi ve canlılığın değerlendirilmesinde kullanılabilir, ancak akım işaretleyiciler (N-15 amonyum veya O-15 su) cihazın olduğu yerde siklotronun olmasını gerektirir (63,64,65). Rubidyum PET ile iskemi tetkikinde kullanılacak nispeten düşük maliyetli yerel üretilebilen bir işaretleyicidir.

Egzersiz Testi

Egzersiz testi, egzersiz kapasitesi ve eforla gelen nefes darlığı ve yorgunluk gibi belirtilerin nesnel olarak değerlendirilmesine olanak verir (66). Egzersiz sırasında gaz değişimi analiz yapılması tercih edilen bir yaklaşımdır; yüksek bir tekrarlanabilirlik düzeyi ile egzersizdeki kısıtlanmaların ölçümüne olanak vererek dispnenin kardiyak kökenli mi, yoksa solunumsal kökenli mi olduğunun ayırt edilmesini sağlar, ventilatuvar verimi değerlendirir ve prognoz hakkında bilgi verir. Doruk oksijen alımı (doruk VO₂) ve aerobik eşik hastanın işlevsel kapasitesine işaret eden yararlı göstergelerdir. Doruk VO₂ ve VE/VO₂ (egzersize verilen ventilatuvar yanıt) başta gelen prognoz değişkenleridir. Etkin tedavi almayan bir hastada normal

egzersiz kapasitesi semptomatik KY tanısını dışlar. Unutulmamalıdır ki egzersiz kapasitesi ile EF de dahil istirahat hemodinamik ölçümleri arasında zayıf bir bağlantı vardır (3).

Girişimsel Yöntemler

KY tanısı koymak için girişimsel yöntemlere ihtiyaç yoktur. Ancak KY'nin etyolojisini belirlemek, iskemik ve iskemik olmayan kalp yetersizliği ayırımı yapmak için girişimsel işlemler kullanılabilir (3).

Koroner Anjiyografi

Angina pectoris, kardiyak arrest öyküsü, kanıtlanmış miyokardiyal iskemi ve düşük EF'li hastalarda koroner anjiyografi düşünülmelidir (3). Koroner anjiyografi akut KY (şok ya da akut akciğer ödemi) olan bazı seçilmiş hastalarda özellikle bu durum akut koroner sendromla ilişkili ise acilen gereklidir (67). Koroner anjiyografi kapak hastalığı olan ve cerrahi düzeltme planlanan hastalarda endikedir.

Hemodinamik İzlem

Akut dekompanse kalp yetersizliği olan ve uygun yanıt alınmayan hastalarda, hacim fazlalığına neden olan dinamik mitral yetersizliğinde tedaviye dirençli KY ile kronik akciğer hastalığının ayırıcı tanısının yapılmasında hemodinamik izlem (Swanz-Ganz katateri) faydalı bir incelemedir (3). Rutin sağ kalp kateterizasyonu KY tedavisinin düzenlenmesi açısından önerilmektedir.

Endomiyokardiyal Biyopsi (EMB)

Özgül bazı miyokardiyal hastalıkların tanısında endomiyokardiyal biyopsiden yararlanılabilir.ESC/ACC/AHA tarafından EMB endikasyonları konusunda yayınlanan ortak bildiride bu girişimin etyolojisi bilinmeyen ve ventriküler aritmiler ve/veya AV kalp bloğu ile durumu hızla kötüleşen akut yada fulminan KY hastalarında ya da geleneksel KY tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünülmesi vurgulanmıştır. Ayrıca miyokardit ve infiltratif hastalık şüphesi olan hastalarda, endomiyokardiyal biyopsi tanıyı doğrulamak için düşünülebilir (3).

Kalp Yetersizliğinde Tedavi

KY tedavisi evresine göre belirlenir. Ventriküler hasarının ön planda olduğu başlangıç aşamasında altta yatan etiyojinin ve uygun tedavinin belirlenmesi önemlidir. KY tedavisi ilaç dışı, ilaçla, mekanik destek ve cerrahi şekilde sınıflandırılabilir.

Kalp Yetersizliğinde İlaç Dışı Tedavi

Son yıllarda KY’de ilaçla tedavide kaydedilen başarılarla rağmen, ilaç dışı tedavi halen önemini korumaktadır. Bu yaklaşım ilkelerinin başlıcaları; hasta ve ailesinin eğitimi, kilo izlemi, ideal kilonun sağlanması ve korunması, diyet ve egzersizdir.

Vücut Ağırlığının İzlenmesi

Vücut ağırlığının artış genellikle KY’nin ağırlaşmasıyla ve sıvı retansiyonu ile bağlantılı olsa da (68) hastalar ağırlık artışı olmadan da KY tablosunun ağırlaşabileceğini bilmelidir (69). Üç gün içinde 2 kg’nin üzerinde ağırlık artışı durumunda diüretik dozu arttırılıp hekime haber verilmelidir.

Tuz Kısıtlaması

Günlük tuz alımı 3 gr’yi geçmemelidir. Hastalar gıdalardaki tuz oranı hakkında eğitilmelidir.

Sıvı Tüketimi

Özellikle hiponatremi ile seyreden şiddetli KY semptomları olan hastalarda günlük sıvı alımı 1,5-2 litre ile sınırlandırılmalıdır. Hafif ya da orta şiddetli semptomları olan bütün hastalarda rutin sıvı kısıtlamasının klinik yarar sağlamadığı düşünülmektedir (70).

Alkol Tüketimi

Alkol negatif inotrop etki yapabilir ve kan basıncında artış ve aritmiye neden olabilir. Tüketimi günde 10-20 mg gr ile sınırlandırılmalıdır.

Vücut Ağırlığının Azaltılması

Obez kişilerde (vücut kitle indeksi (VKİ) <30 kg/m²) KY'nin ilerlemesini önlemek ve semptomları azaltmak için kilo verilmesi önerilmektedir.

Sigara İçmek

Kardiyovasküler bir risk faktörü olan sigarayı bırakmakla morbidite ve mortalite azalması arasındaki ilişki desteklemektedir (71,72).

Bağışıklama

Semptomatik KY hastalarda kontraendikasyon yoksa pnömokok aşısı ve yılda bir grip aşısı yapılmalıdır (73).

Depresyon ve Uyku

Depresyon mortalite ve morbidite artışı ile bağlantılı olduğundan yakından izlenmeli ve uygun tedavi verilmelidir (74). Ayrıca KY hastalarında uyku ile ilişkili solunum bozuklukları (uyku apnesi) yaygındır. Bu sorunlar morbidite ve mortalite artışı ile bağlantılıdır (75). Özellikle kilo verme ve sigara bırakılması uyku apnesinin düzeltilmesinde faydalıdır.

Aktivite ve Egzersiz

Semptomatik KY hastalarında fiziksel aktivite eksikliği yaygındır ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (76). Stabil durumdaki tüm kronik kalp yetersizliği hastalarına egzersiz programı önerilmektedir.

Sistolik Kalp Yetersizliğinde farmakolojik Tedavi

KY hastalarında tedavi hedefleri; belirti ve bulguları iyileştirmek, hastane başvurularını önlemek ve sağ kalımı arttırmaktır. Bu nedenle üç nörohormonal antagonist; ACE inhibitörleri, beta blokerler ve mineralokortikoid reseptör antagonisti sistolik KY seyrinin değiştirilmesinde temel teşkil eder ve her hastada verilmesi düşünülmelidir. Bunlar genellikle konjesyon belirti ve bulgularını rahatlatmak için verilen bir diüretik ile bir arada kullanılmaktadır.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi); sol ventrikül yeniden şekillenme ve kalp yetersizliğinin ilerlemesinde önemli rol oynayan nörohormonal aktivasyonun önlenmesinde etkin bir tedavi seçeneğidir. ESC 2012 kılavuzunda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve ACE inhibitörleri semptomu olsun ya da olmasın ejeksiyon fraksiyonu $<40\%$ olan tüm hastalarda erken ölüm riskini ve hastaneye yatışları önlemek için önerilmektedir. Benzer şekilde ACC-AHA 2013 kalp yetersizliği kılavuzunda ACE inhibitörleri, semptomatik veya öncesinde semptomu olmuş ejeksiyon fraksiyonu düşük kalp yetersizliği hastalarında kontrendikasyon olmadığı sürece mortaliteyi ve morbiditeyi düşürdüğü için Sınıf 1 kanıt düzeyi ile önerilmiştir. SOLVD-prevention çalışmasında asemptomatik hastalarda da etkin bir şekilde kullanılabilceği gösterilmiştir. Kaptopril (SAVE çalışması), ramipril (AIRE çalışması) ve trandolapril (TRACE çalışması) ile yapılan miyokart infarktüsü çalışmalarında ölüm ve KY ile hastaneye yatışları azalttığı gösterildiğinden erken dönemde başlanması önerilmektedir. Düşük dozdan başlanıp mümkün olan en yüksek doza çıkılmalıdır (3). ACE inhibitörleri zaman zaman böbrek işlevlerinde kötüleşmeye, hiperkalemiye, semptomatik hipotansiyona, öksürüğe ve nadiren anjiyodeme neden olabilirler. ACE inhibitörleri sadece yeterli böbrek işlevleri (kreatinin <2.5 mg/dl veya eGFR >30 mL/dk/1.73 m²) ve serum potasyum seviyesi normal hastalara verilmelidir.

Beta Blokerler

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi nörohormonal aktivasyonu azaltarak ve anti-iskemik özellikleri nedeni ile kalp yetersizliği mortalitesini, tekrar hastaneye yatış oranını ve ani ölüm riskini azaltarak toplam mortalitede belirgin azalma sağlamaktadır. Bisoprolol ile yapılan CIBIS II, karvedilol ile yapılan COPERNICUS ve metoprolol ile yapılan MERİT-HF çalışmalarında beta bloker tedavisinin mortaliteyi ve KY ile ilişkili hastaneye yatışları azalttığı gösterilmiştir. ESC 2012 kalp yetersizliği kılavuzunda semptomu olsun ya da olmasın ejeksiyon fraksiyonu $<40\%$ olan tüm hastalarda erken ölüm riskini ve hastaneye yatışları azaltmak için anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine (ACE inhibitörleri) ek olarak önerilmektedir. KY'de önerilen beta blokerler bisoprolol, karvedilol,

metoprolol süksinat ve nebivololdur. Benzer şekilde ACC-AHA 2013 kalp yetersizliği kılavuzunda da mortaliteyi düşürdüğü kanıtlanmış bisoprolol, karvedilol ve metaprololden birinin semptomatik veya öncesinde semptomu olmuş ejeksiyon fraksiyonu düşük kalp yetersizliği hastalarında kontrendikasyon olmadığı sürece mortaliteyi ve morbiditeyi düşürdüğü için kullanımı Sınıf 1 endikasyon ile önerilmiştir. Akut dekompanasyon durumunda beta bloker tedavisinin devam edilmesinin (doz azaltımı gerekebilirse de) güvenli olduğu gösterilmiştir (77).

Mineralokortikoid/Aldosteron Reseptör Antagonistleri (MRA)

Spironolakton ve eplerenon bilinen başlıca ajanlardır. ESC 2012 kılavuzunda EF<%35 olan bir ACE inhibitörü ve bir beta bloker tedavisine rağmen belirtileri devam eden NYHA sınıf II-IV tüm hastalara KY nedeni ile hastaneye yatışları ve erken ölüm riskini azaltmak için önerilmektedir. Spironolakton, RALES çalışmasından sonra tek seçenek MRA olarak kullanılırdı. Fakat EMPHASIS-HF çalışmasında eplerenon ile ölüm ve hastaneye yatışta belirgin azalma sağlanmış. Bu bulgular özellikle akut miyokart enfarktüsü sonrası 3-14 günde EF<%40 olan hastaların alındığı EPHECUS çalışması ile desteklenmiş ve eplerenon güvenli bir şekilde kılavuzdaki yerini almıştır (78). Bu iki ajan hiperkalemi ve böbrek işlevlerinde kötüleşmeye neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdırlar.

Anjiyotensin 2 Reseptör Blokerleri (ARB)

Anjiyotensin 2 Reseptör Blokerleri genel olarak ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalara alternatif olarak önerilir (79). ACE inhibitörleri ile aynı endikasyonları içermekle beraber yapılan çalışmalarda yüksek doz uygulamanın (ya da hastanın tolere edebildiği en yüksek doz) düşük dozdan daha fazla fayda sağladığı ve mortalitede daha fazla azalma sağladığı gösterilmiştir (80,81). Ancak EF<%40 olan ACE inhibitörü ve beta bloker ile optimal tedaviye rağmen semptomatik hastalarda tedaviye ARB eklemek artık ilk tercih değildir. Bunun nedeni EMPHASIS-HF ve RALES çalışmasında tedaviye eklenen MRA ile tüm nedenlere bağlı ölüm azalırken; optimal tedaviye eklenen ARB'nin bu sonucu vermemesidir.

İvabradin

Sinüs düğümündeki If (funny iyon) kanallarını inhibe ederek sinüs düğümü hızını ve bu şekilde kalp hızını düşürerek etki eder. SHİFT çalışmasında sinüs ritminde kalp hızı >70 vuru/dk, EF <35 olan NHYA II-IV hastalar alınmıştır. Maksimal medikal tedaviye eklenen ivabradin ile kardiyovasküler ölüme anlamlı fark saptanmaz iken KY nedeni ile hastaneye yatışlarda azalma saptanmıştır (82). BEAUTIFUL çalışmasında ise koroner arter hastalığı ve EF <40 olan hastalar alınmış, ivabradin ile kardiyovasküler ölüm, miyokart infarktüsü ya da KY ile hastaneye yatışlardan oluşan birincil sonlanım noktalarında azalma sağlanmamasına rağmen iyi tolere edilmiştir.

Digoksin ve Diğer Dijital Glikozidleri

Semptomatik KY ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda öncelikle diğer tedavilerin tercih edilmesine rağmen, ventrikül hızını yavaşlatmak amacıyla digoksin kullanılabilir. Digoksin EF <40 olan semptomatik sinüs ritmindeki hastalarda da kullanılabilir (83). Bu amaçla yapılan tek büyük çalışma olan DİG çalışmasında mortalite de değişiklik olmamasına rağmen hastaneye yatışlarda anlamlı azalma sağlanmıştır (83). Özellikle hipokalemi varlığında, atriyal ve ventriküler aritmilere neden olabilir. Düzenli olarak serum elektrolit düzeyleri ve böbrek işlevlerinin izlenimi gereklidir.

Diüretikler

KY'de en çok kullanılan kıvrım diüretiklerdir. Tiyazidlere göre daha yoğun ve daha kısa diürez sağlanmaktadır. Böbrek işlevleri bozulmuş hastalarda tiyazidlere göre daha etkindirler. Dekompanse KY'nin tedavisinde daha çok kullanılmaktadırlar ancak tiyazidlerle beraber sinerjistik etkisinden dolayı, özellikle dirençli ödemin tedavisinde kullanılabilir. Hipotansiyon, dehidrasyon ve böbrek işlev bozukluğu yaratabileceğinden hastanın konjesyon bulgularına göre tedavi dozu ayarlanmalıdır. Aşırı yüksek dozda verildiğinde meydana gelebilecek hipotansiyon ve böbrek işlev bozukluğu nedeni ile mortaliteyi azaltan ilaçların hedef dozuna ulaşılması engellenebilmektedir. Mortaliteyi azaltan etkileri yoktur.

Vazodilatatörler

KY'de özel durumlar dışında kullanımı önerilmemektedir. ACE inhibitörü ve beta bloker alamayan hastalarda hidralazin/izosorbit dinitrat kombinasyonu önerilmektedir. Nitrat tedavisinin tek başına kullanımı önerilmemektedir. A-HeFT çalışmasında diuretic (%90) ACEİ (%70), ARB (%17), beta bloker (%74), digoksin (%60) ve sipironolakton (%39) tedavisi alan NYHA III-IV Afrika kökenli Amerikalı hastalar plasebo ve hidralazin-izosorbit dinitrat tedavisine randomize edilmiştir. Çalışma mortalitedeki belirgin azalma nedeni ile erken sonlandırılmıştır. Ayrıca hidralazin-izosorbit dinitrat, KY nedeni ile hastaneye yatışta azalma sağlanmış ve yaşam kalitesini artırmıştır. Fakat siyahi olmayan bireylerdeki etkisi belirsizdir.

Alfa blokerlerin KY'de kullanımı önerilmemektedir. Nonhidopridin grubu kalsiyum kanal blokerinin (verapamil ve diltiazem) sistolik KY'de kullanımı zararlıdır, ancak diyastolik KY'de kullanımının egzersiz kapasitesini iyileştirebildiği gösterilmiştir (84,85).

Pozitif İnotrop Tedavisi

Pozitif inotrop tedavi ancak ileri KY ve şok bulguları olan hastalarda kullanılabilir. Yapılan birçok çalışmada mortalite artışında söz edilmektedir. Yeni kullanılmaya başlayan ve etkisi kalsiyum duyarlaştırıcı özelliği ile gösteren levosimendan, kronik KY'nin akut dekompanzasyonunda kullanışlı bir tedavidir. Levosimendan tedavisi sistolik işlev bozukluğuna bağlı semptomatik KY'si olan ve hipotansiyonu olmayan hastalara önerilmektedir (3,34).

Antiaritmik Tedavi

Kalp yetersizliği tedavisinde en çok kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış olan antiaritmik ilaç grubu beta blokerlerdir. Sınıf 1 antiaritmikler mortaliteyi arttırmaları nedeniyle önerilmemektedir. Sistolik işlev bozukluğu durumunda AF veya ventriküler aritmilerde beta blokerler ile amiodaronun kombinasyonu önerilmektedir. Eğer aritmi yoksa rutin olarak amiodaron kullanımı önerilmemektedir.

Mekanik Destek ve Cerrahi Tedavi

KY'li hastalarda ölümlerin yaklaşık yarısı aniden ortaya çıkar ve bunların önemli bir kısmının sebebi ventriküler aritmilerdir. Özgün antiaritmik ilaçlar bu riski azaltmazlar hatta artırırlar (86). Birincil ve ikincil koruma amaçlı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $<35\%$ olan en az 3 ay optimal medikal tedavi almasına rağmen işlevsel kapasitesi NHYA sınıf II-III olan hastalarda intrakardiyak defibrilatör (ICD) takılması önerilmektedir (87,89). Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT), ileri evre KY'de sol ventrikül EF $<35\%$ olan, 1 yıldan fazla sağ kalım süresi beklenen, QRS genişliği >120 ms olup sinüs ritminde ve sol dal bloğunda olan işlevsel kapasitesi NHYA II-IV hastalara uygulanması erken ölüm riski ve hastane yatışları azaltmaktadır (90,93). KRT endikasyonu olmayan düşük EF'li KY hastalarında geleneksel kalp pili ihtiyacı olursa ne yapılması gerektiği belirsiz olup (94), bu hastaların KRT'den fayda görme olasılığı yüksektir (95,96). İleri evre KY ve uygun hastalarda mekanik dolaşım desteği ve kalp nakli uygulanabilmektedir.

2.2 ATRİYAL FİBRİLASYON

2.2.1 Tanım

Gelişmiş ülkelerde atriyal fibrilasyonun toplumdaki tahmini prevalansı %1,5-2 olup, en sık edinilmiş kardiyak aritmidir. Ortalama yaş aralığı 75-85 arasındadır. Atriyal fibrilasyon inme riskinde beş kat, konjestif kalp yetersizliği insidansında ise 3 kat artışa neden olur (97).Atriyal fibrilasyon (AF) prevalansının önümüzdeki 50 yıl içinde en azından ikiye katlanacağı tahmin edilmektedir (98,99,100). AF prevalansı yaşla beraber artış göstermektedir. 40-50'li yaşlarda <%0.5 iken 80'li yaşlarda %5-15'ten fazladır (98,101-99,102). Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmektedir. 40 yaşına gelen bir kişide yaşam boyu AF gelişme riski %25'e yakındır (103).Bunun yanında her beş inmeden biri bu aritmiden kaynaklanmaktadır. AF nedeniyle oluşan inme sonrası ölüm riski diğer inmelere göre iki kat yüksektir (104-105). Hastaların büyük bölümünde takiplerde AF'nin kalıcı ya da ısrarcı formlarına bir progresyon gözlenmektedir. AF semptomsuz seyredilebilmekle birlikte, ciddi kardiyovasküler komplikasyonların ortaya çıktığı geri dönüşsüz bir ritim olarak da karşımıza çıkabilmektedir.

Atriyal fibrilasyonlu hastaların önemli bir kısmı hiç hastaneye başvurmamaktadır (100). AF'nin erken tanısı, ritim bozukluklarının seyirlerinin sessiz olmasından dolayı sıklıkla yapılamamaktadır. Bu ritim bozukluğunun gözlemlendiği hastaların yaklaşık üçte biri, hastalıktan habersizdir.Bu grup hasta sessiz AF sınıfına girmekte olup (semptomsuz), iskemik inme ya da taşikardiyomiyopatiyle karşımıza gelebilmekte ya da EKG çekimi sırasında tesadüfen tespit edilebilmektedir.

Ritim bozukluğunun erken dönemde tanınması, hastayı aritminin doğuracağı kötü sonuçlanımlardan koruyacak ve aritminin ilerlemesinin önlenmesine imkan sağlayacaktır.

2.2.2 Ayırıcı Tanı

EKG’de AF’nin karakteristik özellikleri;

1. Düzensiz “RR” aralıkları mevcuttur.
2. EKG’ de belirgin bir “P” dalgası yoktur.
3. Atriyal döngü uzunluğu değişkendir.

Bazı supraventriküler aritmiler; atriyal taşikardi, atriyal flutter, ani atriyal ektopik atımlar veya dual antegrad atriyoventriküler nodal ileti gibi düzensiz “RR” aralıklarının izlendiği ritimler atriyal fibrilasyon ile karışabilir. Düzensiz “RR” aralıklarının gözlemlendiği supraventriküler taşiaritmilerin ayrılmasında 12 derivasyonlu EKG kaydı kullanılır.

Ventriküler hızın yüksek olduğu durumlarda AF’nin maskelenmesinin önüne geçmek ve AF ritmini ortaya çıkarmak amacıyla valsalva manevrası, karotid sinüs masajı veya intravenöz adenozin ile atriyoventriküler nod blokajı uygulanabilir (106).

2.2.3. Tanı ve Seyir

Düzensiz olan bir nabız her zaman atriyal fibrilasyon için şüphe uyandırmaz. Tanı koyabilmek için EKG çekilmelidir. AF’ye özgü EKG özelliklerinin en az 30 sn süre ile 12 derivasyonlu bir EKG kaydında izlenmesi AF tanısı koydurur (107). 25 mm/s hızında çekilmiş bir EKG’de 10 saniye içerisindeki RR aralıklarının altı ile çarpılması ile kalp hızı hesaplanabilir. AF ile ilişkili komplikasyon oranları AF’nin kalıcı ya da diğer formları arasında değişiklik göstermemektedir (105). Bu nedenle paroksizmal AF tanısı koymak komplikasyonların önüne geçebilmek için çok önemlidir. AF ilk olarak iskemik inme ya da geçici iskemik atak ile karşımıza gelebilir. Tanı konmasından sonra AF’nin tekrarlama olasılığı ilk bir yıl için %10 ve sonraki her yıl için %5’tir (108). Zaman içerisinde çoğu hastada kalıcı AF gelişir. AF hastalarının sadece %2-3’ü paroksizmal olarak seyrederek (109).

2.2.4. AF Tipleri

Klinik olarak AF; ilk tanı konulan, paroksizmal, ısrarcı, uzun süreli ısrarcı, ve sürekli olmak üzere beş sınıflamaya ayrılabilir.

1. AF tanısı konulan her hasta, aritminin süresi ya da semptomların varlığından bağımsız olarak “ilk tanı konulan AF” olarak kabul edilir.
2. Paroksizmal AF, genellikle ilk 48 saat içerisinde kendi kendini sınırlama eğilimindedir. Bu süreç yedi güne kadar uzayabilir. Ancak ilk 48 saat klinik olarak önemlidir. Çünkü 48 saati aşan paroksizmal AF olgularında spontan kardiyoversiyon oranı azalmaktadır.
3. İsrarcı AF, yedi günden uzun sürdüğünde veya medikal veya direkt akım kardiyoversiyon gerektirdiğinde bu adı alır.
4. Uzun süreli ısrarcı AF, bir yıldan uzun süren ve bir “ritm” kontrol stratejisi planlanan AF’yi tanımlar.
5. Sürekli AF, aritminin varlığı hasta ve klinisyen tarafından kabul edildiği dönemdir. Bu nedenle bu hastalarda ritm kontrolü stratejisi izlenmemektedir.

2.2.5 AF Oluşum Mekanizmaları

2.2.5.1 Atriyal Etkenler

Her türlü yapısal kalp hastalığı, ventrikül ve atriyumlarda yavaş ama ilerleyici bir yapısal remodelinge sebep olmaktadır. Atriyumda, fibroblastların miyofibroblastlara proliferasyon ve diferansiyasyonu, konnektif doku birikimi ve fibrozis gelişimi bu sürecin yapı taşlarını meydana getirmektedir. Yapısal remodeling, kas demetleri ve lokal ileti heterojeniteleri arasında elektriksel disosiyasyona yol açmakta ve bu da AF gelişimini kolaylaştırmaktadır. Bu elektroanatomik yapı aritmiyi kalıcı hale getirecek çok sayıda reentran devrelere izin vermektedir.

AF gelişimi sonrası, atriyal elektrofizyolojik özelliklerdeki değişimler farklı patofizyolojik sonuçlara yol açmaktadır. AF sonrası erken dönemde efektif atriyal refrakter sürenin kısaldığı gösterilmiştir (110). Elektriksel remodeling süreci, AF gelişimi sonrasındaki erken dönemde AF'nin devamlılığına katkıda bulunur. Refrakter periyodun kısalmasının altında yatan ana hücrel mekanizmalar, hücre içine olan L tipi Ca^{++} akımının down-regülasyonu ve yine hücre içine olan K^+ kanallarının up-regülasyonudur. Sinüs ritmi restorasyonu sonrasındaki ilk birkaç gün içerisinde normal atriyal refrakter periyod geri döner. AF gelişimi sonrası ilk günlerde gözlenen atriyal kontraktıl fonksiyon bozukluğunun ana hücrel mekanizmaları; hücre içine olan Ca^{++} akımının down-regülasyonu, intrasellüler Ca^{++} depolarından artmış Ca^{++} salınımı ve miyofibriler denge değişimleridir. Lone AF'si olan hastalarda da fibrozis ve enflamatuvar değişiklikler gösterilmiştir (111).

2.2.5.2 Elektrofizyolojik Etkenler

Bir taşiaritminin başlaması ve devam etmesi için hem bir tetikleyiciye hem de bir altyapıya gereksinim vardır. Ancak bu mekanizmalar tam olarak ortaya konulamamıştır.

Fokal Mekanizmalar: Hücrel seviyede fokal aktivite hem reentry hem de tetiklenmiş aktivasyonu içerir. Pulmoner venlerde miyosit fiber oryantasyonu atriyum dokusundan farklıdır ve refrakter periyotlar daha kısa olmaktadır. Bu sebeple pulmoner venler atriyal taşiaritmilerin başlamasında daha yüksek potansiyele sahiptir (106). Sol atriyum ve pulmoner venlerin birleşme yerlerine yakın kenarların yüksek frekansla yapılan ablasyonu AF döngüsünde ilerleyici uzama ve paroksizmal AF'li hastalarda sinüs ritmi restorasyonu sağlar. Buna karşın ısrarcı AF'li hastalarda yüksek frekanslı ablasyonun tüm atriyuma uygulanmasına karşın ablasyon ya da sinüs ritmi restorasyonu sağlanması daha zor olmaktadır (106).

Çok Sayıda Dalgacık Hipotezi: Çok sayıda dalgacık hipotezine göre, AF görece kaotik bir hareketle bir kaç bağımsız dalgacığın atriyal kas yapısına doğru yayılımı neticesinde ortaya çıkmaktadır. Fibrilasyon dalgacıkları, ileri ve geri dalga hareketleri etkileşimi altında devam eder ve bu hareket esnasında oluşan dalga

kırılmaları ve yeni dalgacık oluşumları dalgacıkların blok, yıkım ve füzyonu ile sonuçlanır ve nihayetinde kendi kendini sınırlama eğilimi gösterir. İleri dalgacık hareketleri belirli bir sayının altına inmedikçe aritmi devamlılık gösterir. Paroksizmal AF'li hastaların çoğunluğunda aritmeye sebep olan kaynakların yerleşimi tanımlanabilirken, ısrarcı ve kalıcı AF'li hastalarda bu durum pek mümkün olamamaktadır (106).

2.2.5.3 Genetik Yatkınlık

Özellikle erken dönemde gözlenen AF'de ailesel bir komponent söz konusudur (112). Geçen yıllar içerisinde, AF'ye eşlik eden çok sayıda kardiyak sendrom ortaya konmuştur. Hem kısa ve uzun QT sendromu hem de Brugada Sendromu sıklıkla AF'nin de bulunduğu supraventriküler taşiaritmilere eşlik ederler (113). AF, PRKAG gen mutasyonunu gözleendiği hipertrofik kardiyomiyopati, ventriküler preeksitasyonun ailesel bir formu ve anormal sol ventrikül hipertrofisi gibi çeşitli kalıtsal hastalıklarda sıklıkla gözlenmektedir. AF'nin diğer ailesel formları, atriyal natriüretik peptidi kodlayan genindeki mutasyonlara (114), kardiyak sodyum kanal geni SCN5A'daki (115) fonksiyon kaybına sebep olan mutasyonlara ya da kardiyak potasyum kanalındaki bir defekte eşlik eder (116). PITX2 ve ZFHX3 genlerine yakın çeşitli genetik değişiklikler AF ve kardiyomiyopati ile ilişkili seyrebilmektedir. Diğer genetik defektlerin AF üzerindeki etkileri henüz bilinmemektedir (113).

2.2.6 Klinik Etkileşim

2.2.6.1 Atriyoventriküler ileti değişiklikleri: Aksesuar patikaların ya da his purkinje fonksiyon bozukluğunun olmadığı normal ileti sistemine sahip AF'li hastalarda atriyoventriküler nod aşırı ventrikül hızlarını filtre eden bir görev üstlenir. Atriyoventriküler iletiyi sınırlayan ana mekanizmalar atriyoventriküler nod ve mevcut iletinin intrinsek refraktorisidir. AV nodu gelen elektriksel uyarılar ventriküllere iletilmiyor, buna karşın AV nod refraktorisini atriyal atımları azaltarak ya da yavaşlatarak azaltıyor olabilir.

Sempatik ve parasempatik tonustaki değişikliler diurnal ya da egzersiz döngüsü esnasında ventrikül hızında değişkenlikle sonuçlanabilir. Yüksek ventrikül hızları sıklıkla tedavi gerektiren bir durum ortaya çıkarmaktadır. Parasempatik tonus artışı ile ventrikül hızında azalma sağlayan dijitaler, ventrikül hızlarını istirahat halinde kontrol etmeyi sağlarken, egzersiz esnasında daha az etkin olmaktadır. Beta bloker ve dihidropridin grubu olmayan kalsiyum kanal antagonistleri ventrikül hızlarını hem egzersiz hem de istirahat esnasında azaltabilmektedirler.

2.2.6.2 Hemodinamik Değişiklikler

AF'li hastalarda hemodinamik fonksiyonları etkileyen faktörler arasında koordineli atriyal ileti kaybı, yüksek ventriküler hızlar, düzensiz ventrikül yanıt, miyokardiyal kan akımında azalma ve geç dönemde atriyal ve ventriküler kardiyomiyopatiler sayılabilir.

Akut gelişen AF sonrası koordineli atriyal mekanik fonksiyon kaybına bağlı olarak kardiyak debide %5-15'lik bir azalma meydana gelir. Bu durum, atriyum kasılmasının ventrikül dolumuna önemli katkı sağladığı azalmış ventriküler kompliyansının gözleendiği hastalarda çok daha fazla önem kazanmaktadır. Kısa diyastol sürelerine bağlı olarak yüksek ventrikül hızları ventriküle dolumu kısıtlamaktadır. Hız ilişkili interventriküler ya da interatriyal ileti gecikmesi sol ventrikülün senkronizasyon kaybına ve kardiyak outputta azalmaya sebep olabilir.

Ventrikül hızlarının düzensizliği de kardiyak outputa olumsuz katkı sağlar. Ventrikül hızlarının 120-130 vuru/dk'nın üzerine çıktığı ısrarcı durumlar ventriküler taşikardiyomiyopatilere yol açabilir (34). Hızın kontrolü kardiyak fonksiyonları yerine getirebilir ve oluşabilecek dilatasyon ve atriyal hasarın önüne geçmemizi sağlar.

2.2.6.3 Tromboemboli

AF'li hastalarda inme ve sistemik tromboemboli gelişmesinin altında bir dizi patofizyolojik mekanizma yatmaktadır (117). AF'deki akış anormallikleri

neticesinde sol atriyum appendiksi içerisinde azalmış akım hızları ile sonuçlanan ve transözefageal ekokardiyografide spontan eko kontrast olarak gözlenen sol atriyal staz gözlenir. Endokardiyal anormallikler neticesinde ilerleyici atriyal dilatasyon, endokardiyal erozyon ve ekstraselüler matriksin ödematöz/fibroelastik infiltrasyonu meydana gelir. Kapak dışı AF olgularında sol atriyum apendiksi emboli olaylarının %90'ından fazlasında sorumludur. AF'da kan bileşiklerinde hemostatik ve platelet aktivasyonu, inflamasyon ve büyüme faktörü anormallikleri gibi değişiklikler görülebilmektedir (118).

2.2.7 İnme ve kanama riski değerlendirmesi

Geleneksel olarak AF, kapak hastalığına bağlı veya kapak hastalığına bağlı olmayan olgular şeklinde ayrılır. Kapak hastalıklarına bağlı AF terimi, AF'nin romatizmal kapak hastalığı (çoğunlukla mitral darlık) veya protez kalp kapakları ile ilişkili olduğunu kastetmek için kullanılmaktadır.

İNme, bir süreçtir ve AF hastalarının düşük, orta ve yüksek risk sınıflarına ayrılmasının, sonradan inme geçirecek “yüksek risk” kategorisindeki hastaların belirlenmesinde sadece orta derecede öngördürücü değeri vardır.

İNmeden korunmak için, ≥ 1 inme riski faktörüne sahip olan AF'li hastaların, ya iyi kontrollü VKA tedavisi [en az %70 gibi yüksek bir terapötik aralıktaki süre oranında, INR 2-3 olacak şekilde] ya da yeni nesil oral antikoagülden birisiyle, temel olarak oral antikoagülan kullanarak etkili inmeden korunma tedavisi almaları önerilmektedir.

2010 ESC AF kılavuzu, CHA₂DS₂-VASc [Konjestif kalp yetersizliği/sol ventrikül işlev bozukluğu, Hipertansiyon, Yaş ≥ 75 (2 kat), Diyabet, İnme (2 kat) - Vasküler hastalık, Yaş 65 - 74 ve Cinsiyet (kadın)] kısaltması ile ifade edilebilen, risk faktörlerine dayalı bir yaklaşımı önermiştir (119).

Antitrombotik tedavi, 65 yaşını geçmemiş ve lone AF (yani, gerçekten ‘düşük risk’) olan hastalarda (cinsiyet ne olursa olsun) önerilmemektedir, çünkü özellikle lone AF'de oldukça düşük mutlak olay oranı mevcuttur.

Tromboprofilaksi için karar verirken, inme riski ile majör kanama, özellikle antikoagülasyon tedavisinin en korkulan komplikasyonu olan, ölüm ve sakatlık riskinin yüksek olduğu intrakranial kanama riski arasındaki denge gözetilmelidir(120). HAS-BLED [Hipertansiyon, Anormal böbrek/karaciğer işlevleri, İnme, Kanama (Bleeding) öyküsü veya eğilimi, Labil INR, yaşlılık (Elderly, yaş >65, zayıflık, vs.), İlaç/alkol (Drugs) maruziyeti] içerir (121).

2010 ESC AF kılavuzu, Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Kılavuzu (122-123) Avrupa Kalp Ritim Birliği (EHRA) tarafından hazırlanan AF' de kanama üzerine uzlaşma belgesi ve ESC Tromboz çalışma gruplarının (124) tümü, HAS-BLED'in kullanılmasını önermektedir.

Tüm AF hastaları için kanama riski değerlendirmesi önerilir. HAS-BLED skoru ≥ 3 olan hastalarda dikkatli olunmalı, hastalar düzenli aralıklarla gözlenmeli ve potansiyel olarak geri döndürülebilir kanama risk faktörlerini düzeltmeye çalışılmalıdır. HAS-BLED puanı tek başına, hastaları OAK tedavisinden çıkarmak için kullanılmamalıdır. HAS-BLED'in yararı, klinisyenlerin kanama riski konusunda bilgilendirilmiş bir değerlendirme yapabilmelerini ve önemlisi, kontrolsüz kan basıncı, aspirin/steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı, labil INR vb. gibi kanamanın düzeltilebilen risk faktörlerini düşünmelerini sağlamaktır.

2.2.8 AF ile İlişkili Kardiyovasküler Olaylar

Atriyal fibrilasyon, artmış ölüm oranları, inme ve diğer tromboembolik olaylar, kalp yetmezliği, düşük yaşam kalitesi, azalmış egzersiz kapasitesi ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğuyla seyredilmektedir. Ölüm oranları, diğer etkenlerden bağımsız olarak, AF ile iki kat artış gösterir (125,117). AF'yle ilişkili inme, sıklıkla ciddi seyrederek ve uzun dönemde sakatlık ya da ölümle sonuçlanır. Yaklaşık her beş inmeden biri AF ile ilişkilidir. Tanı konmamış "sessiz AF" bazı kriptojenik inmelerin de muhtemel sebebinin oluşturmaktadır (125,126). Paroksizmal AF, kalıcı ya da ısrarcı AF ile aynı inme riskini taşımaktadır (105).

AF'ye bağlı hastane yatışları, tüm kardiyak aritmi yatışlarının üçte birini oluşturmaktadır. Akut koroner sendrom, kalp yetmezliğinin ilerlemesi,

tromboembolik komplikasyonlar ana sebepleri oluşturmaktadır. Yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi, AF'si olan hastalarda azalmıştır. AF'si olan hastalar, sağlıklı kontrol grupları, genel popülasyon veya sinüs ritmine sahip koroner arter hastaları ile karşılaştırıldığında daha düşük bir yaşam kalitesine sahiptirler (127).

2.8.9 AF'ye Eşlik Eden Hastalıklar

AF, bir dizi kardiyovasküler olay ile seyrebilmektedir (128,129). AF'ye eşlik eden olaylar, basit sebepsel faktörler olmaktan çok öte, aynı zamanda global kardiyovasküler risk ve kardiyak hasar için önemli birer belirteçlerdir (130).

-Yaşlanma, muhtemelen yaşa bağlı atriyal miyokard dokusu kaybı ve eşlik eden ileti bozukluklarına bağlı olarak AF gelişim riskini artırmaktadır.

-Hipertansiyon, inme ve sistemik tromboembolizm gibi AF nedenli komplikasyonlar için bir risk faktörüdür (106).

-Kalp yetersizliği olan hastaların %30-40'ında AF ritmi, AF'li hastaların %30'unda semptomatik kalp yetersizliği görülmektedir (128,129). Kalp yetersizliği, taşikardiyomiyopati veya akut AF atağı sonucunda ortaya çıkabilirken; kalp yetersizliğinde artan atriyal basınç ve volüm yüklenmesi, sekonder kapak fonksiyon bozukluğu ve kronik nörohumoral stimülasyona bağlı olarak AF'ye neden olabilir.

-Kalp kapak hastalıkları AF'li hastalarının yaklaşık %30'unda görülmektedir (128,129). Sol atriyum distansiyonu sonrası gelişen AF mitral kapak darlık ya da yetmezliğinin erken bir göstergesidir.

-Kardiyomiyopatiler, özellikle genç popülasyonda AF gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadırlar. AF'li hastaların %10'unda, seyrek görülen kardiyomiyopatilere rastlanabilmektedir. AF'li hastaların ufak bir yüzdesi elektriksel kardiyomiyopatilerle ilişkili mutasyonlara sahiptir (128-131).

-Atriyal septal defekt ilerleyen yaşlarda %10-15 oranında AF ile birlikte görülür. Bu birliktelik önceden geçirilmiş inme öyküsü ve ASD'si olan hastalarda antitrombotik tedavi açısından önem arz etmektedir (128-131).

- **Tek ventrikülü olan, büyük arter transpozisyonu nedeniyle Mustard operasyonu veya Fontan prosedürü** uygulanan hastalar AF gelişimi açısından artmış riske sahiptirler (128-131).

-**Koroner arter hastalığı** AF popülasyonunun yaklaşık %20'sinden çoğunda izlenmektedir (128,129). Komplike olmamış bir koroner arter hastalığının nasıl AF'ye yol açtığı ya da AF'nin koroner perfüzyonla ne tür bir etkileşim içerisinde olduğu henüz tam anlamıyla açıklık kazanmamıştır.

-**Tiroid fonksiyon bozukluğu**, tek başına AF sebebi olabilir ve AF ile ilişkili komplikasyonlara sebep verebilir. Son yapılan araştırmalarda, hipertroidizm ya da hipotroidizmin AF popülasyonunda yaygın olmadığı ortaya konmuştur ancak subklinik tiroid fonksiyonbozukluğuda AF' ye sebep olabilmektedir (128-129).

-**Obezite** bir çalışmada AF'li hastaların %25'inde tespit edilmiştir ve ortalama vücut kitle indeksi 27,5 kg/m² (Orta düzeyde obeziteye eşdeğer) olarak bulunmuştur (129).

-**Diabetes mellitus** (tedavi gerektiren), AF'li hastaların %20'sinde saptanmıştır (106). DM atriyal hasara katkıda bulunabilir.

- **Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA),** AF hastalarının %10-15'inde bulunmaktadır ve muhtemelen AF için spesifik bir yatkınlaştırıcı faktör olmaktan ziyade genel olarak kardiyovasküler risk için bir belirteçtir.

-**Uyku apnesi** atriyal basınç ve ölçülerde artışa ve otonomik değişikliklere sebep olması nedeniyle AF gelişiminde önemli bir patofizyolojik faktör olabilmektedir (131).

- **Kronik böbrek yetersizliği,** AF' li hastaların %10-15'inde mevcuttur. İleri derecede böbrek yetersizliği olan AF hastaları inme için yüksek risk grubundadır, aynı zamanda ölüm, koroner olaylar ve ciddi kanama açısından da yüksek risk altındadırlar. Bu hastalar yeterince araştırılmamış ve klinik araştırmalardan dışlanmış olup, risk değerlendirmeleri de karmaşıktır (132). Ayrıca, özellikle çoklu eşlik eden hastalıkları olan ve ek ilaçlar alan yaşlı AF hastalarında böbrek işlevlerinin sabit seyretmeyebileceğine dair uyarılar mevcuttur. Yakın zamanda yapılan bir analiz<45

ml/dak'lık bir tahmini glomerüler filtrasyon hızında daha yüksek bir inme riski ile beraber, proteinürinin tromboembolizm riskini %54 (RR 1.54; %95 GA 1.29–1.85) oranında arttırdığını öne sürmüştür. Böylece, kronik böbrek hastalığı AF'de tromboembolizm riskini arttırabilir, ayrıca bu tip hastalar aynı zamanda artmış mortalite ve kanama riski altındadır ve bu prospektif klinik çalışmalarda yeterince çalışılmamıştır (133). Sonuç olarak böbrek yetmezliğinin, AF ile ilişkili komplikasyonları arttırabildiği bu konuyla ilgili yeterli kontrollü veri olmamasına karşın ileri sürülmekte ve daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (131).

Ayrıca alkol alımı, cerrahi, elektrik çarpması, miyokard infarktüsü, perikardit, miyokardit, akciğer embolisi veya diğer akciğer hastalıkları, metabolik bozukluklar gibi akut, geçici durumlar da AF gelişimi ile ilişkili olabilir

2.3 KARDİYORENAL SENDROM

2.3.1 Tanım

Kardiyorenal sendrom kalp veya böbrekten birindeki akut veya kronik bozulmanın diğesinde akutveya kronik fonksiyon bozukluğuna yol açması ile gelişen durumlar olarak tanımlanabilir. Kardiyak hastalıklar böbrek fonksiyonlarında azalma ve böbrek hastalıklarında progresyonla ilişkilidir (34). Akut dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle olan hastaneye yatışların %21-45'inde serum kreatininde artış görülmektedir.(135-136) Akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda serum kreatininde 0,3 mg/dl'den fazla artış artmış mortalite, uzamış hastane yatışı ile uyumlu bulunmuştur (137). Aynı şekilde kronik böbrek hastalığı da kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür (138). Azalmış böbrek fonksiyonu kronik kalp yetmezliği olan hastaların %50 sinde görülen komorbid bir durumdur (139). Kalp yetmezliği ve eş zamanlı GFR <60 ml/dk olan hastalarda mortalite riski belirgin olarak artmaktadır (139-140).

2.3.2 Sınıflama

5 tipte incelenmektedir.

KRS Tip I:(Akut Kardiy Renal Sendrom): Akut kardiyak bozulmayla gelişen böbrek fonksiyonlarında azalma

KRS Tip II:(Kronik Kardiy Renal Sendrom): Uzun süreli kardiyak fonksiyon bozuklukları ile gelişen böbrek fonksiyonlarında azalma

KRS Tip III:(Akut renokardiyak sendrom): Böbrek fonksiyonlarında akut bozulma ile kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişmesi

KRS Tip IV: (Kronik renokardiyak sendrom): Böbrek fonksiyonlarındaki uzun süreli anormalliklerle kardiyak hastalık gelişmesi

KRS Tip V: Sekonder Kardiyorenal Sendromlar: Kalp ve böbrekte eş zamanlı olarak disfonksiyona yol açan sistemik durumlar (141).

Tip 1 Kardiyorenal Sendrom

En sık senaryo hastanın akut dekompanse kalp yetmezliği ile başvurması ve hospitalizasyon sırasında böbrek fonksiyonlarında kötüleşme olmasıdır. Akut kalp yetmezliğinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun bozulduğu hallerde akut böbrek yetmezliği gelişme olasılığı çok daha fazla olup kardiyojenik şokta bu oran %70'in üzerine çıkmaktadır.

2.3.3 Patofizyolojisi:

Azalmış renal perfüzyon, nörohumoral adaptasyon, artmış renal venöz basınç ve sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ana mekanizmaları oluşturmaktadır.

Nörohumoral adaptasyonlar: Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu sonucunda azalmış stroke volüm ve kalp debisi, arteryel dolumda azalma, artmış atriyal basınçlar ve venöz konjesyon oluşur (142). Bu hemodinamik değişiklikler vital organlardaki (kalp ve beyin) perfüzyonu korumak amacıyla kompensatuar nörohumoral adaptasyonları tetikler. Sempatik sinir sistemi ve RAAS sistemi aktivasyonuna, vazopressin ve endotelin salınımında artışa bağlı olarak su ve tuz tutulumu ile sistemik vazokonstriksiyon meydana gelir. Bu adaptasyonlar natriüretik peptid, nitrik oksit, prostaglandin, bradikinin gibi natriüretik ve vazodilatör etki gösteren mediyatörlerin etkilerini ortadan kaldırır (143-144). Ayrıca kalp ve beyin dışındaki diğer organların arteryel sisteminde vazokonstriksiyon meydana gelir. Bu etki benzer olarak renal dolaşımda da görülmektedir. Bununla birlikte myokardiyal kontraktilite ve kalp hızında artış meydana gelir. Sistemik vazokonstriksiyon kalbin ard yükünü arttırırken kalp debisini azaltır bu da renal perfüzyonun daha da azalmasına yol açar.

Renal venöz basıncın artması: İntraabdominal veya santral venöz basıncın artmasına bağlıdır, bu da glomerüler filtrasyon hızının azalmasına neden olur (145-146). Böbrek fonksiyonlarına venöz konjesyonun etkisinin incelendiği çalışmalarda glomerüler filtrasyon hızında azalmaya (147,148) ve sodyum retansiyonuna (147,149) yol açtığı gösterilmiştir. Bunun dışında asit ve interstisyel ödem de abdominal basıncı yükseltmektedir. Artan intraabdominal basınç santral venöz basıncı artırarak ve direkt olarak böbreklere baskı yaparak böbrek

perfüzyonunu bozmaktadır. Kalp yetmezlikli hastaların %60'ında intraabdominal basınç artmıştır. Kalp yetmezliği hastalarında gerek santral venöz basıncın doğrudan ölçüldüğü çalışmalarda (150,151) gerekse fizik muayene ile artmış juguler venöz dolgunluk tanısının konulduğu çalışmalarda (152) venöz basınç ile glomerüler filtrasyon hızı arasında ters bağlantı olduğu saptanmıştır. Yüksek santral venöz basıncı olanlarda böbrek fonksiyon bozukluğu daha sıkken; santral venöz basınç ölçümü 8 mmHg'nin altında olanlarda böbrek fonksiyon bozukluğunun sıklığı önemli oranda azalmıştır (150). Kırk akut dekompanse kalp yetersizliği hastasının alındığı başka bir seride 24 hastanın intraabdominal venöz basıncının artmış olduğu (İntraabdominal venöz basınç \geq 8mmHg) ve bu hastaların normal intraabdominal venöz basınçlı hastalarla kıyaslandığında daha yüksek serum kreatinin (ortalama 2,3'e karşılık 1,5 mg/dL) ve daha düşük glomerüler filtrasyon hızı (ortalama 40'a karşılık 63 mL/dk) değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (153). Ayrıca intraabdominal venöz basınç azaldıkça glomerüler filtrasyon hızının düzeldiği saptanmıştır.

Böbrek perfüzyonun azalması: Kalp yetmezliği hastalarında kardiyak output'un azalmasına bağlı olarak böbrek perfüzyon yetersizliği olur ve glomerüler filtrasyon hızında azalmaya yol açar. Jukstaglomerüler hücrelerden renin salınımını tetikler. Renin salınımı da RAS'i aktive ederek, sodyum ve volüm tutulmasına, afferent arterioller vazokonstriksiyona bağlı azalmış glomerüler perfüzyona ve ventriküler remodelinge neden olan profibrotik nörohormonların artışına neden olur.

Sağ ventrikül dilatasyon ve fonksiyon bozukluğu: Sağ ventrikül dilatasyonu ve fonksiyon bozukluğu, santral venöz basıncın artmasına yol açarak glomerüler filtrasyon hızının azalmasına neden olur. Sağ ventrikül dilatasyonu sol ventrikül dolumunu da bozar. Kalp yetmezliği tedavisi sürecinde sağ ventrikül doluş basıncının azaltılması glomerüler filtrasyon hızının artışına neden olmuştur.

Tip 2 Kardiyorenal Sendrom

Kalp yetersizlikli hastalarda eş zamanlı azalmış böbrek fonksiyonları oldukça siktir, Kronik kalp yetmezliğinde GFR <60 ml/dk (Evre 3 ve üzeri KBY) %30-40 oranında görülebilmektedir (154-155). Akut dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle

hospitalize edilen hastalarda ise GFR <60 ml/ dk olan hasta oranı %70 lere yakındır (156-157). Patofizyoloji kronik kalp yetmezliğine bağlı düşük kardiyak debi ve hipoksi, artmış sempatik sinir sistem aktivitesi, RAS aktivasyonu, böbreğe artmış oksidatif stres ve vasküler endotel üzerinde nitrik oksidin bozulmuş etkisidir (158). RAS aktivasyonu ve sonrasında gelişen böbrekte artmış ATII ve Aldosteron düzeylerinin kalp, damar yapısı ve böbreklerdeki uç organ hasarında kilit rol oynadığı gösterilmiştir (159). Böbrekte Aldosteron düzeyi artışı ile oksidatif stres belirginleşir, RAS sistemi ile ilişkili bir mitojen olan Transforming Growth Factor β düzeyleri artar. Bunu ise Fibronektin artışı ile gelişen renal fibröz ve glomerüloskleroz izler (160). Ayrıca ET-1' in de Transforming Growth Factor β 'nın böbrekteki zararlı etkilerine aracılık ettiği saptanmıştır. ET-1 inflamatuvar süreç ile ilişkilidir, inflamasyon ve fibrozisin başlaması ve devamında rol oynamaktadır (161). Böbrek fonksiyonlarında azalma kalp yetmezliği hastalarındaki en güçlü negatif prognostik faktördür (139,154,162).

Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), Kidney disease improving global outcomes (KIDIGO) ve The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)'e göre stabil kronik kalp yetersizliği hastalarında kronik böbrek hastalığı tanımı olarak albuminüri ve/veya GFR<60 ml/min/1.73m² olarak belirtilmiş. Progresyonuna ise eGFR'de yıllık >5ml/dk1.73 m² veya 5 yıllık 10 ml/dk1.73 m² azalma veya artmış albuminüri olarak tanımlanmış. Bizde hastalarımızda GFR'nin <60'ın altında olmasını sınır değer olarak aldık.

Tip 3: Akut Renokardiyak Sendrom

Akut gelişen renal fonksiyon kaybının neden olduğu akut kardiyak fonksiyon bozukluğuna verilen isimdir. Tip 3'te akut böbrek hasarı primer başlatıcı faktördür. Kalp yetmezliği, akut böbrek yetmezliğinin sık ve bazen ölümcül olabilen bir komplikasyonudur (163). Tip 1'e göre daha az görülür. Yatan hastalarda %9, yoğun bakım ünitelerinde %35 oranında görülmektedir. Patofizyolojisinde hipervolemi pulmoner ödeme katkıda bulunur. Hiperkalemi aritmi ve kardiyak arreste neden olabilir. Üremi myokardial depresan faktörlerin birikimi ile kardiyak kontraktiletiyi bozar, perikardit gelişimine de yol açabilir. Üremik asidoz ise pulmoner

vazokonstriksiyon yaparak özellikle sağ kalp yetmezliğini tetikler. Asidozun negatif inotropik etkisi de vardır ve aritmi oluşumunu kolaylaştırır. Renal iskeminin kendisinde kardiyak düzeyde apoptoz ve inflamasyonun aktivasyonunu presipite eder. Post iskemik renal hasarlanma modellerinde böbrekte nötrofil, monosit/ makrofaj ve lenfosit birikimi ve sistemik TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 artışı olduğu gösterilmiştir (164). Bu sitokinlerin kontraktileteyi etkileyerek ve kardiyak myosit apoptozisini tetikleyerek kardiyak fonksiyonları belirgin biçimde bozdukları gösterilmiştir.(164) İnsanlarda bu mekanizmayı destekleyen kanıtlar ise proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunun nörohormonlardan daha erken gelişmesi ve mortalite artışıile ilişkili olduklarının gösterilmesidir (165).

Tip 4: Kronik Renokardiyak Sendrom

Kronik böbrek hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi ve koroner aterosklerozise neden olmasından dolayı kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür (166-167). Renal klirensin azalması ile kardiyovasküler mortalitede artış olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction), TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) SAVE (Survival and Ventricular Enlargement), VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction) gibi geniş kapsamlı klinik çalışmalarda kreatinin düzeyleri 2,5 mg/dl'den yüksek olan hastalar çalışma dışı bırakılmış olmasına rağmen azalmış renal fonksiyon advers kardiyak olaylar ve mortalite için önemli bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Böbrek fonksiyonları bozulup üremi oluşunca toksinler, inhibitörler, parathormon ve proinflamatuvar sitokin düzeylerindeki artış ile oluşan zararlı çevre artmış oksidatif stres, inflamasyon ve hızlanmış ateroskleroz ile sonuçlanır ve diyaliz hastalarında görülen kötü kardiyovasküler sonuçlanımlardan sorumludur.

Tip 5: Sekonder Kardiyorenal Sendromlar

Kalp ve böbrek hastalıkları dışı nedenlere bağlı olarak (diabetes mellitus, amiloidoz, sistemik lupus eritematozus, pulmoner hipertansiyon ve sepsis gibi) kalp ve böbreğin etkilendiği kalıcı veya geri dönüşlü hasarlara neden olan durumları tanımlar.

2.3.4 Tanıda Kullanılan Erken Biyobelirteçler

İdeal biyobelirteç kolaylıkla ölçülebilen, spesifik (organ ilişkili), sensitif (hasarın erken dönemlerinde saptanabilen), kantitatif (hasarın miktarını gösterebilen) ve prognostik (hastalığın ciddiyetini gösterebilen) olmalıdır. BNP'nin akut konjestif kalp yetmezliğinde tanı ve prognoz tahmininde etkin olduğu gösterilmiştir (168). BNP'nin kronik böbrek yetersizlikli hastalarda sonuçları öngörmedeki etkinliği çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş ve çoğunda yüksek serum BNP düzeyleri ile mortalite (total ve kardiyovasküler) ve renal hastalık progresyonu arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (169,170). Ayrıca diyaliz hastalarında artmış BNP düzeyleri de artmış ölüm oranları ile ilişkili bulunmuştur (171,172). Böbrek biyobelirteçlerinden, NGAL, KIM-1 ve IL-18 ile ilerleyen zamanda gelişecek böbrek hasarı arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (173,174).

2.4 NGAL (NÖTROFİL JELATİNAZ BAĞIMLI LİPOKALİN)

(Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, Lipokalin-2, human neutrophil lipocalin, siderocalin)

NGAL, lipokalin protein ailesine ait bir üyedir. İlk olarak SV-40 ile enfekte fare böbrek hücrelerinde saptanmıştır (175). Daha sonra insan nötrofiller hücrelerinin granüllerinde de bulunmuştur (176). Bu grubun üyeleri, küçük ve hidrofobik molekülleri bağlama özelliği olan ekstraselüler proteinlerdir (177). Bu proteinler hücrelerin, bazı molekülleri bağlayıp tekrar getirmesi için gönderdiği aracı proteinler olarak tanımlanmıştır (178). İnsan nötrofil jelatinazına kovalent bağlanması ile keşfedildiği için, bu adı almıştır. NGAL dışında lipokalin ailesinin bağlıca üyeleri arasında; RBP (Retinol-binding protein), Apo-D (Apolipoprotein D), PGDS (Prostoglandin D synthase), RABP (Retinoic acid binding protein), A2U (alpha 2 globulin) ve BLG (beta-lactoglobulin) yer almaktadır (179).

2.4.1 NGAL 'in yapısı ve metabolizması

25 kilodalton ağırlığında olup, 198 aminoasit rezidüsünden oluşmaktadır (177,179). 9q34.11 kromozom lokusunda yer alan bir gen tarafından kodlanır. NGAL, 8 beta halkasının, namli şeklinde kıvrılarak oluşturduğu kaliks yapısından oluşmaktadır.

NGAL protein dizisinin ikiana özelliği bulunmaktadır, sinyal peptit içeren bir 20-amino asit N-ucu ve molekülün uzunluğunun çoğunluğunu oluşturan aminoasit 48'den 193'e uzanan bir lipokalin etki alanı (lipokalin fold) içermektedir ve bu bölge küçük lipofilik ligandları örneğin retinoidler, steroidler ve demiri bağlayan taşıyıcı bölge içerir (180). NGAL, nötrofillerde tip 4 kollajenaz ile kovalent bağlı olarak bulunmaktadır. Bu sayede proteazlara dirençli olduğu ve degradasyondan korunduğu düşünülmektedir (177,181).

Lipokalinler glomerüllerden filtre olmakta, tamama yakını proksimal tübuldeki fırçamsı kenarda bulunan megalin reseptörleri aracılığıyla absorbe edilmekte ve endositoz ile hücre içine alınmaktadır. Bunun sonucunda, sağlıklı

bireylerde idrarda düşük miktarlarda (~5ng/ml) bulunmaktadır (182). Küçük moleküler ağırlığı nedeniyle , kolaylıkla idrara geçebilmekte ve artışın nedeni hangi nedene bağlı olursa olsun plazma ve serumda tayin edilebilmektedir (177).

NGAL'in iki tip reseptörü mevcuttur; birisi renal tübuler hücrelerin yüzeyinde bulunan megalin reseptörü olup,NGAL'in endositozunda role sahiptirler (182). Diğeri 24p3R (brain-type organic cation transporter)'dir.Araştırma aşamasında olan hepatosit büyüme faktör, gelatinase B ve ekstraselüler protein kinazlar ile etkileşimi vardır (177,181).

Lipokalinlerin en önemli ligandlarından biri sideroforlardır(178,183). Bakteriler demire (ferrik demir Fe³⁺) afinitesi olan sideroforları kullanarak, demir ihtiyaçlarını karşılarlar. NGAL'e karakteristik parlak kırmızı rengini verende sideroforlardır ver biyolojik etkilerinin çoğundan sorumludurlar (183).

2.4.2. NGAL'in fonksiyonları

- Intraselüler demir metabolizmasının düzenlenmesi ve bakteriyostatik etkisi :

NGAL'in hücre içi aktivitesi, hücre içine yalnız protein yapısında yada demir bağlayıcı sideroforlar ile kompleks halinde alınıp alınmadığına bağlı olarak değişir. Sideroforlar ile kompleks halinde alınan NGAL, endozomal veziküllerin içine alındıktan sonra sitoplazmik alana göç etmekte, siderofor-demir kompleksi açığa çıkararak metabolize olmaktadır. Protein yapı ise, ya yıkılmakta ya da tekrar hücre dışına atılmaktadır. Tersine, yalnız protein yapısında olan NGAL ise hücre içine alındıktan sonra hücresel demiri bir mıknatıs gibi çekmekte ve ekstraselüler aralığa yönlendirmektedir (184,185). Bu apoptotik etkinin, NGAL'in antibakteriyel etkisine aracılık ettiği düşünülmektedir (186). Bakterilerin büyümeleri için demir gereklidir, dolayısıyla NGAL, demir depolarını tüketerek bakterilerin büyümesini engeller (bakteriyostatik etki). Fare deneylerinde, NGAL yoksunluğunun kontrol grubuna göre Gram (-) bakteri enfeksiyon ve sepsis sıklığında artışa yol açtığı gösterilmiştir (187). Bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofil aktivasyonuna bağlı NGAL düzeylerinde artış tespit edilmiş olup, antibakteriyel etkisi sayesinde doğal immunitede rol aldığı düşünülmüştür (188).

-İmmün sistemdeki rolü

Bakteriyostatik etkisinin yanı sıra NGAL proinflamatuvar özelliktedir. E.coli'nin intraperitoneal enjeksiyonu sonrasında, NGAL seviyelerinin 4 saat içerisinde serumda ve karaciğer dokusunda, 6 saat içinde dalak dokusunda (öncelikle kırmızı pulp, makrofajlar, endotel hücreleri ve fibroblastlar) yüksek olduğu gösterilmiştir (180).

-Antioksidan özelliği

Ayrıca, NGAL eksprese eden hücrelerin in vitro olarak hidrojen peroksidin sitotoksik etkilerine karşı daha dirençli olduğu bulunmuştur. Altında yatan mekanizma, şimdiye kadar belirlenen tek NGAL bağlayıcı siderofor olan Katekol'ün, NGAL yokluğunda demiri (+III demir) bağlaması ve azaltması yoluyla aktif serbest radikal oluşumunu hızlandırması, ardından ortama NGAL eklendiği zaman, bu reaksiyon inhibe olması olabilir (189). Ayrıca malign hücrelerde, apoptozisi inhibe ettiği (tiroid kanseri hücrelerinde), invazyon ve anjiyogenezi arttırdığı (pankreas kanseri) , progresyon ve metastazı arttırdığı (meme ve kolon kanseri) gösterilmiştir. Hayvan modellerinde NGAL'in ektopik ekspresyonunun kronik miyeloid lösemiye yatkınlık yaratabileceği gözlenmiştir (180).

2.4.3 NGAL Ekspresyonu

Dolaşımdaki ana kaynağını nötrofiller oluşturmaktadır (177). Aynı zamanda düşük miktarlarda böbrek, prostat, akciğer, timus, karaciğer, solunum ve sindirim yolu epitelinde, ayrıca postpartum uterus dokusu ve ek gıdaya geçiş döneminde meme dokusunda olduğu gibi involusyona uğrayan dokularda da eksprese edildiği gösterilmiştir. Hem akut hem kronik böbrek hasarına yanıt olarak NGAL ekspresyonunun artması son yıllarda önemli ölçüde önem kazanmıştır. Kontrast maddesinden postoperatif stres'e kadar uzanan çeşitli nedenlere bağlı gelişen akut böbrek hasarında, böbreklerde NGAL ekspresyonunda önemli bir artış olur (190,191). Akut renal hasarda distal tübüllerde NGAL mRNA ekspresyonu artar. Ayrıca akciğer, karaciğer ve lökositlerde de artar (192). Akut renal hasarda NGAL, distal

tübüllerde overekspresyona bağlı idrarda saptanır (193,194). Bu konuda yapılan çalışmalar göstermiştir ki; böbrek hasarı olan hastaların hem erken tanısında hemde prognozu öngörmede idrar ve serum NGAL ölçümü standart bir biyomarker haline gelmiştir (195).

2.4.4 NGAL'in İlişkili Bulunduğu Hastalıklar

İnflamatuvar hastalıklar:

-Parakeratoz: Parakeratoz bölgesindeki epidermiste NGAL ekspresyonu gösterilmiştir (196).

-Psöriasis: Atopik dermatitli olgularla karşılaştırıldığında psöriaziste 10 kat fazla upregülasyonu gösterildi (197).

-Miyokardit: Miyokarditte endotel hücreleri, perisitler, düz kas hücreleri, fibroblastlar, lökositler ve miyositlerde NGAL'in önemli upregülasyonu, NGAL reseptör ve IL-2 (NGAL düzenleyicisi) ekspresyonu gözlenmiştir (198,199).

-HIV: HIV pozitif hastalar ile karşılaştırıldığında sağlıklı bireylerde NGAL seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. 12 ay tedavi sonrası HIV hastalarının NGAL düzeyleri artarak normal değerlere yakın bir değere ulaşmıştır (200).

-Ülseratif kolit: Kolorektal karsinom, aktif ülseratif kolit, aktif crohn hastalığı ve villöz tübülovillöz adenomu olan hastalardan endoskopik olarak alınan biyopsi materyali incelendiğinde normale göre NGAL'de önemli artışlar izlenmiştir.

İskemik Hastalıklar

-SVO: Plazma NGAL seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (1201).

-Miyokard infarktüsü: Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda NGAL ekspresyonunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (202).

Metabolik Hastalıklar

-Obez insanı taklit eden bir fare modelinde adipoz dokuda NGAL düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (203).

- Serum NGAL seviyeleri gestasyonel diyabet gelişen gebelerde gelişmeyenlere göre yüksek bulunmuştur.

- Normotansif kontroller ile karşılaştırıldığında preeklampitik kadınlarda NGAL'in daha yüksek olduğu saptanmıştır. NGAL düzeyleri ile sistolik-diyastolik kan basıncı ve proteinüri arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir (204).

Renal Hastalıklar

Hem akut hem kronik böbrek hasarına yanıt olarak NGAL ekspresyonunun artması son yıllarda önemli ölçüde önem kazanmıştır. Kontrast maddesinden postoperatif stres'e kadar uzanan çeşitli nedenlere bağlı gelişen akut böbrek hasarında, böbreklerde NGAL ekspresyonunda önemli bir artış olur (190,191). Akut renal hasarda distal tübüllerde NGAL mRNA ekspresyonu artar. Ayrıca akciğer, karaciğer ve lökositlerde de artar (192). Akut renal hasarda NGAL, distal tübüllerde overekspresyona bağlı idrarda saptanır (193,194). Bu konuda yapılan çalışmalar göstermiştir ki; böbrek hasarı olan hastaların hem erken tanısında hemde prognozu öngörmeye idrar ve serum NGAL ölçümü standart bir biyomarker haline gelmiştir (195).NGAL ekspresyonu böbrek hasarının derecesi ile ilişkili saptanmıştır.

- Serum ve idrar NGAL düzeyleri otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında yüksek bulunmuş olup NGAL seviyesi hastalığın ciddiyeti ile koreledir (205).

- NGAL ekspresyonu IgA nefropatisi ve konjenital nefron eksikliği gibi fonksiyonel nefron kaybı ile karakterize hastalıkların böbrek tübüllerinde anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Serum ve idrar NGAL düzeyleri Ig A nefropatisi için (206) , idrar NGAL düzeyleri ise lupus nefriti için erken bir belirteçtir (207).

-Acil servis hastalarında yapılan yakın zamanlı bir çalışmada, plazma NGAL >400 ng/ml üzerindeki artışlar, zemininde kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda akut böbrek hasarının saptanmasında spesifik bir eşik değer olarak saptanmıştır (208).

Transplantasyon

-Transplantasyon yapılan donör kalp ve böbreklerde NGAL'de artış saptanmıştır (209-210)

2.4.5 NGAL ve Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği olgularında, artmış bağışıklık sistemi aktivasyonun, miyokardiyal NGAL mRNA ve protein konsantrasyonlarındaki artışla ilişkili olabileceği düşünölmektedir. Saptanan serum NGAL değerleri çeşitli çalışmalarda kronik kalp yetersizliği hastalarında artmış mortalite ve yüksek NYHA sınıfları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (199-211). Kardiyomiyosit hasarı ile NGAL salınımındaki artış aynı zamanda kardiyorenal etkileşim anlamına gelebilir. Küçük kapsamlı bir çalışmada, kronik KY hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre artmış serum NGAL seviyeleri gösterilmiştir. Ayrıca NGAL > 783 ng / ml olması ile artan iki yıllık mortalite arasında ilişkili bulunmuştur (211). Bu hipotezlere destek olarak, nükleer perfüzyon stres testikullanılarak değerlendirilen sol ventriköl disfonksiyonu olan hastalarda NGAL salınımının NT-proBNP, BNP ve troponin salınımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (212). Bir başka çalışmada üriner NGAL ile eGFR ve NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı ilişki ve birlikte üriner NGAL düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla kalp yetmezliği hastalarında yükseldiğini göstermişlerdir (213). Ayrıca farklı nedenlere bağlı kalp yetersizliği hastalarında serum NGAL seviyeleri yüksekliği arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (199,213). Miyokardit ve iskemiye bağlı kalp yetmezliği hastalarında ve deneklerde kardiyomiyosit ve hepatositlerde NGAL'in güçlü bir şekilde eksprese edildiği ve bunun interlökin-1 (IL-1) ile indüklendiği gösterilmiştir (198,199). İnsanlar ve farelerin postmiyokardiyal infarktöslü miyokardlarının NGAL immunboyanmasında ,NGAL aktivitesi özellikle iskemik sınır bölgelerinde belirgin olduğu bulunmuştur (199). Böylece mevcut bulgular altında kardiyak hasarda, apoptoz ve kalpte demir regölasyonunda NGAL'in rol oynadığı, oksidatif stres ve ekstraselüler serbest radikal oluşumunu azalttığını desteklemektedir. Alvelos ve arkadaşlarının yaptığı, akut kalp yetersizliği hastalarının yatış ve taburculuk sonrasında NGAL'in öngördürücölüğu ile ilgili çalışmasında, kronik böbrek hastalığı zemininde böbrek fonksiyonları kötüleşen akut kalp yetersizliği hastalarında NGAL ile eGFR ve BUN arasında ilişki doğrulanmış olup, NGAL için 130 ng/ml'lik değer renal hasar için öngördürücü sınır olarak saptandı (214). Yakın zamanda yapılan prospektif GALLANT çalışmasında da plazma NGAL'in, erken dönem akut kalp yetersizliği hastalarında kötü sonlanımı

gösteren iyi bir prognostik belirteç olduğu belirtildi (215). Alvelos ve arkadaşlarının çalışmasında 3 aylık takiplerde de sonuçlar benzerdi (214). Breidthardt T ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aynı anda kardiyak ve renal değerlendirme için BNP ve NGAL'in beraber ölçülmesinin, akut böbrek hasarında güçlü bir öngördürücü olarak değerlendirilebileceği belirtildi (216).



3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp fakültesi klinik araştırmalar Etik kurulundan 12/11/2012 tarihinde onay alınmış olup, proje numarası 2012/129'dur.

3.1.1 Hastalar

Çalışmaya 27/01/2013 ve 13/12/2013 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde takip edilen öncesinde kalp yetersizliği tanısı almış Simpson yöntemi ile ejeksiyon fraksiyonu %45'in altında saptanan, NYHA 2-4 semptomlara sahip sistolik kalp yetersizliği ile takipli 130 hasta (74 erkek, 56 kadın) ve bilinen başka hastalığı olmayan sağlıklı 50 kişilik (22 erkek, 28 kadın) kontrol grubu alınmıştır.

3.1.1 Yöntem

Kronik sistolik kalp yetersizliği ile takipli, akut kalp yetersizliği bulguları olmayan 68 sinüs ritimli ve 62 atriyal fibrilasyon ritminde olan 130 hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı, bilinen hastalığı olmayan 50 kişi prospektif olarak incelendi. Hastalardan kan örnekleri alınarak NGAL (Nötrofil jelatinaz bağımlı lipokalin) ve ürokortin testleri çalışıldı. Bu değerler ve hastaların demografik, klinik, biyokimyasal, ekokardiyografik , tedavi özellikleri ve formüller ile hesaplanan böbrek fonksiyon değerleri hesaplanarak sinüs ritimli ve atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastaları arasında ve kontrol grubu arasındaki farklılıklar araştırıldı.

Tüm hastalardan NGAL değerleri için ise Biovendor Human Lipocalin-2/NGAL ELISA kitleri (BioVendor – Laboratorní medicína a.s. Karasek 1767/1, 62100 Brno Czech Republic) ile çalışıldı. Tüm hastaların Toshiba Xario ekokardiyografi cihazı (Amerika Birleşik Devletleri, 27111 Aliso Creek Road, suite 130 Aliso Viejo, CA 92656, Toshiba Xario) kullanılarak ekokardiyografi parametreleri tespit edildi.

Her hastanın özgeçmişinde hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabet, kronik böbrek hastalığı, atriyal fibrilasyon ile takipli olup olmadığı kaydedildi.

Yapılan muayenelerde NYHA sınıflaması, boy, kilo, vucut kitle indeksi, sistolik-diastolik kan basınçları ve nabız basınçları, kullandığı ilaçlar değerlendirildi. Çekilen EKG'lerden ritm ve kalp hızı kaydedildi. NGAL, ürokortin için alınan kanlar santrufuje edilerek -80 derecede saklandı ve daha sonra toplu olarak çalışıldı. Kalp yetersizliği izleme protokolünde bulunan diğer parametreler olan hemoglobin, kreatinin, üre, pro BNP , CRP, ürik asit, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, total kolesterol, TSH, ferritin, demir bağlama kapasitesi, transferin saturasyonu, AST, ALT, albumin, kalsiyum, demir, B12, WBC, D vitamini, sedim, lenfosit/nötrofil oranı, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin değerleri ölçülerek kaydedildi. Yapılan ekokardiyografilerde sol ventrikül diastol sonu boyutu (LVEDD), sol ventrikül sistol sonu boyutu (LVESD), ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyum (LA), sağ ventrikül (RV), aort, pulmoner, mitral, triküspit kapak darlık ve yetersizlikleri, pulmoner arter basıncı (PAB), e, e', e/e' değerleri incelenerek kaydedildi. Tüm hastaların Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI yöntemleri ile GFR değerleri hesaplandı.

3.1.2 Hasta dışlama kriterleri

Gebelik, malignite, son 3 ay içerisinde geçirilmiş akut myokard infarktüsü, hipertrofik kardiyomyopati, restriktif kardiyomyopati, aktif myokardit, aort ve mitral darlığı, kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar, akut dekompanse kalp yetersizliği, akut enfeksiyon bulguları olan hastalar çalışma dışarısında tutuldu.

3.1.3 İstatistiksel analiz

Tüm analizler SPSS 13.0 istatistiksel yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ile (ort \pm SS) belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile verildi. Tüm değişkenler için normalite testi yapıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler t testi, anormal dağılım gösterenler ise Mann Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenleri karşılaştırılmasında ise ki-kare testi veya uygunsu Fisher exact testi kullanıldı. NGAL ve ürokortin ile diğer parametreler arasındaki korelasyon, Spearman korelasyon analiz yöntemi kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında değerlerin karşılaştırılmasında one way anova analiz yöntemi kullanıldı ve istatistiksel olarak anlamlı değerler Bonferroni corection yöntemi ile saptandı. İstatistiksel anlam için p değeri $<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR:

4.1 Temel klinik özellikler

Çalışmamıza kronik sistolik kalp yetersizliği tanısı almış, uygun kriterlere sahip yaş ortalaması 61 ± 13 olan 68 sinüs ritimli kalp yetersizliği hastası (Grup 1), yaş ortalaması 68 ± 14 olan 62 atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastası (Grup 2) ve yaş ortalaması 57 ± 11 olan 50 kişilik bilinen hastalığı olmayan kontrol grubu (grup 3) olmak üzere toplamda 180 kişi dahil edildi.



Tablo 1. Hasta gruplarının genel özelliklerinin karşılaştırılması

	Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastaları (Grup 1) (n=68)	Atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastaları (Grup 2) (n=62)	Kontrol grubu (Grup3) (n=50)
Yaş (yıl)	61 ±13	68±14	57±11
Cinsiyet (male/female)	37/31 (%54/%46)	37/25 (%60/%40)	22/28 (%44/%56)
New York Heart Association Class	2.75±0.44	2.68±0.47	
Koroner arter hastalığı	36 (%53)	36 (%74)	0 (%0)
Hipertansiyon	54 (%79)	45 (%73)	0 (%0)
Diabetes Mellitus	13 (%26)	21 (%34)	0 (%0)
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27±5	27±5	27±3.3
Kan Basıncı (mm/Hg)	124±18/78±12	121±11/79±10	121±7.6/79±4.8
Nitrat	61 (%90)	4 (%6.5)	0 (%0)
Aspirin	62 (%92)	37 (%60)	0 (%0)
Warfarin	6 (%9)	45 (%73)	0 (%0)
Klopidogrel	18 (%27)	6 (%9.7)	0 (%0)
ACE/ARB	45 (%66)	31 (%50)	0 (%0)
Digoksin	5 (%7)	16 (%26)	0 (%0)
B bloker	53 (%78)	49 (%79)	0 (%0)
Tiazid	26 (%38)	19 (%31)	0 (%0)
Spironolakton	9 (%13)	12 (%19)	0 (%0)

Tablo 1. Hasta gruplarının genel özelliklerinin karşılaştırılması (devamı)

	Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastaları (Grup 1) (n=68)	Atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastaları (Grup 2) (n=62)	Kontrol grubu (Grup3) (n=50)
Statin	22 (%32)	20 (%32)	0 (%0)
Loop diuretic	56 (%82)	49 (%79)	0 (%0)
Hemoglobin (g/dl)	12.5±1.9	12.6±2.7	13.3±2.3
Kreatinin (mg/dl)	1.4±1.1	1.2±0.4	0.8±0.2
Üre (mg/dl)	63±41	66±30	29±9
Pro BNP (pg/ml)	2922±5569	5159±11872	80±82
LVEDD (mm)	57.4±9.5	57.6±12.6	45.9±4.5
LVESD (mm)	43.8±11.2	44±13.4	27±3.8
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	26.3/9.7	29±11	70±6.2
LA (mm)	46.7±7.3	51±12	36±3.7
GFR (mm)	65±29	66±30	103±28
NGAL	3.6±2.3	4.3±2.1	2.7±0.9

Tablo 2. Hasta gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması

	Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastaları (Grup 1) (n=68)	Atrial fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastaları (Grup 2) (n=62)	Kontrol grubu (Grup3) (n=50)	P
Yaş (yıl)	61 ±13*	68±14 ¶*	57±11¶	p<0.001
Cinsiyet (erkek/kadın)	37/31 (%54/%46)	37/25 (%60/%40)	22/28 (%44/%56)	AD
New York Heart Association Class	2.75±0.44	2.68±0.47		AD
Koroner arter hastalığı	36 (%53)#	36 (%74) ¶	0 (%0)# ¶	p<0.001
Hipertansiyon	54 (%79) #	45 (%73) ¶	0 (%0) #¶	p<0.001
Diabetes Mellitus	13 (%26) #	21 (%34) ¶	0 (%0) #¶	p<0.001
GFR 60 altı	30(%44) #	34(%55) ¶	0 (%0) #¶	p<0.001
GFR 30 altı	4(%6)	4(%7)	0 (%0)	AD
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27±5	27±5	27±3.3	AD
Dispne	59 (%87)#	52(%84) ¶	0(%0)#¶	p<0.001
Ortopne	47(%69)#	35(%56) ¶	0 (%0) #¶	p<0.001
Boyun venöz dolgunluk	33(%49) #	25(%40) ¶	0 (%0) #¶	p<0.001

Tablo 2. Hasta gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması (devamı)

	Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastaları (Grup 1) (n=68)	Atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastaları (Grup 2) (n=62)	Kontrol grubu (Grup3) (n=50)	P
Hepatojuguler reflü	22(%32) #	20(%32) ¶	0 (%0) #¶	p<0.001
Pretibial ödem	40(%58) #	31(%50) ¶	0 (%0) #¶	p<0.001
Nabız basıncı	47±13	42±10	43±7	AD
Kalp hızı (vuru/dk)	75±10	78±15 ¶	73±4 ¶	0.045

*grup 1 ve grup 2 arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (P<0.05)

#grup 1 ve 3 arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (P<0.05)

¶ grup 2 ve grup 3 arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (P<0.05)

AD anlamlı fark saptanmadı.

Grup 1 ile grup 2 ve grup 2 ile grup 3 arasında yaş farkı istatistiksel olarak anlamlıyken grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı bir fark bulunmadı. (Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastalarının yaş ortalaması 61 ±13 yıl, atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastalarının yaş ortalaması 68±14 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 58±11 yıl idi). (Tablo2)

Cinsiyet arasında anlamlı farklılık yoktu (Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastalarının 37'si erkek/31'i kadın (%54/%46), atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği

hastalarının 37'si erkek/25'i kadın (%60/%40), kontrol grubunun 22'si erkek/28'i kadın (%44/%56) idi. (Tablo2)

Vücut kitle indeksleri arasında fark yoktu. (Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastalarının vücut kitle indeksi 27 ± 5 , atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastalarının vücut kitle indeksi 27 ± 5 , kontrol grubunun vücut kitle indeksi 27 ± 3.3 idi) (Tablo2)

Nabız basınçları arasında da 3 grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu. (Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastalarının nabız basınçları 47 ± 13 mmHg, atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastalarının nabız basınçları 42 ± 10 mmHg, kontrol grubunun nabız basınçları ise 43 ± 7 mmHg idi). (Tablo2)

Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastalarının %53'ünün (36 kişi) koroner arter hastalığı vardı. Atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastalarının ise %74'ünün (36 kişi) koroner arter hastalığı vardı. Her iki hasta grubunda anlamlı fark saptanmazken, beklendiği üzere kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlıydı. ($p<0.001$) (Tablo2)

Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastalarının %79'unun (54 kişi) hipertansiyonu vardı. Atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastalarının ise %73'ünün (45 kişi) hipertansiyonu vardı. Her iki hasta grubunda anlamlı fark saptanmazken, beklendiği üzere kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlıydı. ($p<0.001$) (Tablo2)

Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastalarının %26'sının (13 kişi) diabetes mellitusu vardı. Atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastalarının ise %34'ünün (21 kişi) diabetes mellitusu vardı. Her iki hasta grubunda anlamlı fark saptanmazken, beklendiği üzere kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklar anlamlıydı. ($p<0.001$) (Tablo2)

Grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında cinsiyet, vücut kitle indeksi ve nabız basınçları açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus açısından sinus ritminde olan ve atrial fibrilasyonda olan hastalar arasında istatistiki bir fark saptanmadı. Kontrol grubunda ise bu

hastalıklar bulunmadığı için hasta grupları ile kontrol grubu arasında yukarıda adı geçen tüm hastalıklar açısından beklenildiği şekilde istatistiksel bir anlamlılık vardı. (Tablo2)

Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastalarının kalp hızı ile diğer grupların kalp hızı arasında anlamlı fark saptanmazken, atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda kalp hızı daha yüksekti (grup 1 75 ± 10 vuru/dk, grup 2 78 ± 15 vuru/dk, grup 3 vuru/dk idi. $p=0.045$). (Tablo2)

Sinüs ritimli ve AF ritimli kalp yetersizliği hastaları arasında NYHA sınıflamaları birbirine benzerdi. Benzer şekilde dispne, ortopne, boyun venöz dolgunluğu, hepatojuguler reflü ve pretibial ödem oranları da birbirine benzer şekilde saptandı. (Tablo2)

Tablo 3. Sinüs ritmi ve atriyal fibrilasyonlu hastaların medikal tedavisinin karşılaştırılması

	Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastaları (Grup 1) (n=68)	Atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastaları (Grup 2) (n=62)	P
Nitrat	61 (%90)	4 (%6.5)	AD
Aspirin	62 (%92)	37 (%60)	<0.001
Warfarin	6 (%9)	45 (%73)	<0.001
Klopidogrel	18 (%27)	6 (%9.7)	0.014
ACE-I/ARB	45 (%66)	31 (%50)	0.062
Digoksin	5 (%7)	16 (%26)	0.004
B bloker	53 (%78)	49 (%79)	AD
Tiazid	26 (%38)	19 (%31)	AD
Spirolakton	9 (%13)	12 (%19)	AD
Statin	22 (%32)	20 (%32)	AD
Loop diuretic	56 (%82)	49 (%79)	AD
Cordarone	1 (%1)	19 (%31)	<0.001

Kontrol grubu sağlıklı bireylerden oluştuğu için ilaç kullanımı mevcut değildi. Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastaları ile AF ritmindeki kalp yetersizliği hastalarının ilaç kullanım özellikleri karşılaştırıldığında nitrat, B bloker, tiazid, spironolakton, statin ve loop diüretiği kullanımı arasında anlamlı fark yoktu. Aspirin, klopidogrel, ACEinh/ARB kullanımı sinüs ritimli kalp yetersizliği hastalarında daha fazla iken, warfarin, amiodaron, digoksin kullanımı AF ritimli kalp yetersizliği hastalarında daha fazla idi ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı idi. Hastaların ilaç kullanımları tablo 3’te özetlenmiştir.

4.2.NGAL ve diğer biyokimya parametreleri:

Tablo 4. Biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastaları (Grup 1) (n=68)	Atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastaları (Grup 2) (n=62)	Kontrol grubu (Grup3) (n=50)	P
Hemoglobin (g/dl)	12.5±1.9	12.6±2.7	13.3±2.3	AD
Kreatinin (mg/dl)	1.4±1.1#	1.2±0.4¶	0.8±0.2#¶	p<0.001
Üre (mg/dl)	63±41 #	66±30 ¶	29±9 #¶	p<0.001
Pro BNP (pg/ml)	2922±5569#	5159±11872¶	80±82#¶	0.005
GFR	65±29#	66±30¶	103±28#¶	p<0.001
NGAL	3.6±2.3#	4.3±2.1¶	2.7±0.9#¶	p<0.001
Na (mEq/L)	136±3#	136±3¶	139±2¶#	p<0.001
CRP (mg/dl)	3.6±10.5	1.9±2.7¶	0.6±0.8¶	0.05
Ürik asit (mg/dl)	6.8±2.7#*	9.0±7.7¶*	5.3±1.5#¶	p<0.001
LDL (mg/dl)	104±37*	88±33*¶	116±36¶	p<0.001
HDL (mg/dl)	35±12#	38±19¶	50±12¶#	p<0.001
Trigliserid (mg/dl)	141±64	117±63¶	159±88¶	0.008
Total kolesterol (mg/dl)	167±45*	146±46*¶	222±171¶	p<0.001

Tablo 4. Biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması (devamı)

	Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastaları (Grup 1) (n=68)	Atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastaları (Grup 2) (n=62)	Kontrol grubu (Grup3) (n=50)	P
TSH (mIU/L)	1.6±1.9	2.4±3.6¶	1.2±0.7¶	0.032
Ferritin (ng/ml)	107±219	108±230	42±048	AD
Demir bağ.kapasitesi (mcg/dl)	317±71	333±65	340±85	AD
Transferrin sat (%)	16±8#	19±13	20±11	AD
AST (U/L)	23±17#	25±18	20±7	AD
ALT (U/L)	22±17	22±23	23±14	AD
Albumin (g/dl)	3.6±0.6#	3.6±0.5¶	4.2±0.7¶#	p<0.001
Kalsiyum (mg/dl)	9.0±0.6	9.0±1.3	9.0±1.9	AD
Demir (mcg/dl)	41±31#*	62±45*	73±36#	p<0.001
B12 (pq/ml)	288±161	351±234¶	226±137¶	0.02
WBC (uL)	7892±3199	7477±2639	7180±2478	AD
MDRD	64±25#	62±27¶	99±15¶#	p<0.001
Cocroft	73±28#	71±30¶	114±29¶#	p<0.001
D vitamin (ng/ml)	11±7*#	17±9*	19±15#	p<0.001

Tablo 4. Biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması (devamı)

	Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastaları (Grup 1) (n=68)	Atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastaları (Grup 2) (n=62)	Kontrol grubu (Grup3) (n=50)	P
Sedim (mm/h)	24±20#	17±15¶	11±11#¶	p<0.001
Lenfosit/nötrofil	0.7±2.4	0.3±0.2	0.6±0.3	AD
Ckd-epi	66±26#	66±25¶	98±15¶#	p<0.001
Total bilirubin (mg/dl)	1.0±2.4	1.1±1.0¶	0.61.0±0.4¶	p<0.001
Direkt bilirubin(mg/dl)	0.41.0±0.5	0.61.0±0.9	0.41.0±1.4	AD
İndirekt bilirubin(mg/dl)	0.31.0±0.3	0.41.0±0.2	0.31.0±0.3	AD

*grup 1 ve grup 2 arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (P<0.05)

grup 1 ve 3 arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (P<0.05)

¶ grup 2 ve grup 3 arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir (P<0.05)

AD anlamlı fark saptanmadı.

Atriyal fibrilasyonu olan hastaların sinüs ritminde olan hastalara göre NGAL değerleri (4.3±2.1 ng/ml vs 3.6±2.3, p= AD) yüksek olmasına rağmen istatistiksel bir anlamlılık bulunmadı. Her iki grubun NGAL değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksekti. (p<0.001). (Tablo 4)

Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastalarının pro BNP değerleri 2922 ± 5569 pg/ml iken, atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastalarının pro BNP değeri 5159 ± 11872 pg/ml, kontrol grubunun pro BNP değeri ise 80 ± 82 idi. Sinüs ritmi ile atriyal fibrilasyon grubu arasında fark saptanmazken, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grupta da pro BNP değerleri istatistiksel olarak daha yüksekti. ($p=0,005$) (Tablo 4)

Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastalarının kreatinin değerleri, atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastalarının kreatinin değerine göre yüksek olmasına rağmen istatistiki bir fark bulunmad (1.4 ± 1.1 mg/dL iken 1.2 ± 0.4 , $p=AD$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grupta da kreatinin değerleri istatistiksel olarak daha yüksekti. ($p<0.001$) (Tablo 4)

Sinüs ritimli kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastalarının üre değerleri, Cockcroft-Gault , MDRD ve CKD-EPI ile hesaplanan GFR değerleri arasında fark saptanmazken, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grupta da GFR değerleri istatistiksel olarak daha düşüktü. ($p<0.001$) (Tablo 4)

Her 3 grupta da hemoglobin, ferritin, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, sinüs ritimli kalp yetersizliği grubunda demir değerleri hem atriyal fibrilasyon grubundan hemde kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşüktü. (sinüs grubu 41 ± 31 mcg/dl, AF grubu 62 ± 45 mcg/dl, kontrol grubu 73 ± 36 mcg/dl, $p<0.001$) (Tablo 4)

Na değerleri karşılaştırıldığında, sinüs ritmi grubu ile atriyal fibrilasyon grubu arasında fark saptanmazken, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grupta da Na değerleri istatistiksel olarak daha düşüktü. (sinüs grubu 136 ± 3 mEq/L, AF grubu 136 ± 3 mEq/L, kontrol grubu 139 ± 2 mEq/L idi. $p<0.001$) (Tablo 4)

Ürik asit değerleri atriyal fibrilasyonlu hastalarda, sinüs ritmi düşük ejeksiyon fraksiyonlu hasta grubu ve kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu yükseklik her iki gruba göre istatistiki olarak anlamlıydı. Sinüs ritmi grubunun da ürik asit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. (sinüs grubu 3.6 ± 10.5 mg/dl, AF grubu 9.0 ± 7.7 mg/dl, kontrol grubu 5.3 ± 1.5 mg/dl idi. ($p<0.001$) (Tablo 4)

Albumin değerleri karşılaştırıldığında, sinüs ritmi grubu ile atriyal fibrilasyon grubu arasında fark saptanmazken, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grupta da albumin değerleri daha dūřüktü. (sinüs grubu 3.6 ± 0.6 g/dl, AF grubu 3.6 ± 0.5 g/dl, kontrol grubu 4.2 ± 0.7 g/dl idi. $p<0.001$) (Tablo 4)

Her 3 grupta da lenfosit/nötrofil ve WBC değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4)

Sedimantasyon değerleri karşılaştırıldığında, sinüs ritmi grubu ile atriyal fibrilasyon grubu arasında fark saptanmazken, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grupta da sedimantasyon düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksekti. (sinüs grubu 24 ± 20 mm/h, AF grubu 17 ± 15 mm/h, kontrol grubu 11 ± 11 mm/h idi. $p<0.001$) (Tablo 4)

CRP değerleri AF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanırken (sinüs grubu 3.6 ± 10.5 mg/dl, 1.9 ± 2.7 mg/dl, 0.6 ± 0.8 mg/dl, $p=0.05$) diğer gruplar arasında anlamlı fark yoktu. (Tablo 4)

TSH değerleri AF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanırken (sinüs grubu 1.6 ± 1.9 mIU/L, AF grubu 2.4 ± 3.6 mIU/L, kontrol grubu 1.2 ± 0.7 mIU/L idi. $p=0.032$) diğer gruplar arasında anlamlı fark yoktu. (Tablo 4)

Her 3 grupta da kalsiyum değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4)

D vitamini değerleri karşılaştırıldığında; sinüs ritmi grubunda D vitamini değerleri hem AF grubuna hem de kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha dūřüktü. AF grubu ile kontrol grubu arasında fark yoktu. (sinüs grubu 11 ± 7 ng/ml, AF grubu 17 ± 9 ng/ml, kontrol grubu $19\pm$ ng/ml, $p<0.001$) (Tablo 4)

B12 değerleri karşılaştırıldığında AF grubunda B12 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılıklar yoktu. (Sinüs ritmi grubu 288 ± 161 pg/ml, AF grubu 351 ± 234 pg/ml, kontrol grubu 226 ± 137 pg/ml, $p=0,02$) (Tablo 4)

Total kolesterol ve LDL değerleri karşılaştırıldığında; AF grubunda total kolesterol ve LDL değerleri, sinüs grubuna ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü. Diğer iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. (Sırasıyla sinüs ritmi grubu $167\pm45/104\pm37$ mg/dl, AF grubu $146\pm46/88\pm33$ mg/dl, kontrol grubu $222\pm171/116\pm36$ mg/dl, $p<0.001$) (Tablo 4)

HDL değerleri karşılaştırıldığında; sinüs ritmi grubu ile atriyal fibrilasyon grubu arasında fark saptanmazken, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grupta da HDL değerleri daha düşüktü.(sinüs grubu 35 ± 12 mg/dl, AF grubu 38 ± 19 mg/dl, kontrol grubu 50 ± 12 mg/dl idi. $p<0.001$) (Tablo 4)

Trigliserid değerleri karşılaştırıldığında ise, kontrol grubunun trigliserid değerleri AF grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. (Sinüs grubu 141 ± 64 mg/dl, AF grubu 117 ± 63 mg/dl, kontrol grubu 159 ± 88 mg/dl idi. $p=0.008$) (Tablo 4)

Total bilirubin değerleri AF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanırken diğer gruplar arasında anlamlı fark yoktu.(sinüs grubu 1.0 ± 2.4 mg/dl, AF grubu 1.1 ± 1.0 mg/dl, kontrol grubu 0.61 ± 0.4 mg/dl idi. $p=<0.001$) (Tablo 4)

Direkt bilirubin ve indirekt bilirubin değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Direkt bilirubin değerleri sinüs grubu $0.41.0\pm0.5$, AF grubunun $0.61.0\pm0.9$, kontrol grubunun ise $0.41.0\pm1.4$ idi.)(İndirekt bilirubin değerleri ise sinus grubunda $0.31.0\pm0.3$, AF grubunda $0.41.0\pm0.2$, kontrol grubunda ise $0.31.0\pm0.3$ idi.) (Tablo 4)

4.3 Ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması

Tablo 5. Ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması

	Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastaları (Grup 1) (n=68)	Atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastaları (Grup 2) (n=62)	Kontrol grubu (Grup3) (n=50)	
LVEDD	57.4±9.5#	57.6±12.6¶	45.9±4.5#¶	p<0.001
LVESD	43.8±11.2#	44±13.4¶	27±3.8#¶	p<0.001
Ejection Fraction (%)	26.3/9.7#	29±11¶	70±6.2#¶	p<0.001
LA	46.7±7.3#*	51±12¶*	36±3.7#¶	p<0.001
RV	28±6#	29±7¶	24±1#¶	p<0.001
PAB	38±15#*	44±15¶*	22±6#¶	p<0.001
E	68±21	64±14¶	74±17¶	0.015
e'	7±9	7±11	10±12	AD
e/e'	11.5±5.4*#	9.4±2.6*¶	8.2±1.2#¶	p<0.001
Mitral yetersizliği	45 (%66) #	47(%76) ¶	4(%8) #¶	p<0.001
Aort yetersizliği	12(%15) *	25(%40) ¶*	3(%6) ¶	p<0.001
Triküspit yetersizliği	47(%69) #	45(%73) ¶	1(%2) #¶	p<0.001

LVEDD, LVESD boyutları ve ejeksiyon fraksiyonu her iki hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, sinus ritmi ile AF ritimli kalp yetersizlikleri arasında anlamlı fark yoktu. (Tablo 5)

Sol atriyum boyutları karşılaştırıldığında; AF grubunun sol atriyum değerleri, hem kontrol grubundan hem de sinüs ritmi grubundan anlamlı derecede daha genişti. (Tablo 5) Sağ ventrikül boyutlarına hasta grupları arasında farklı her iki grupta sağ ventrikül boyutları kontrol grubundan anlamlı derecede daha genişti. (Tablo 5)

Pulmoner arter basınçları karşılaştırıldığında; AF grubunun pulmoner arter basıncı, hem kontrol grubundan hem de sinüs ritmi grubundan anlamlı derecede daha yüksekti. Sinüs ritmi grubunun da pulmoner arter basınçları kontrol grubuna göre daha yüksekti. (Sinüs grubu 38 ± 15 mmHg, AF grubu 44 ± 15 mmHg, kontrol grubu 22 ± 6 mmHg, $p<0.001$) (Tablo 5)

E değerlerinde, AF ritimli kalp yetersizliği hastalarında E değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü. Ancak sinüs ritimli kalp yetersizliği hastaları ile diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. (Tablo 5)

e/e' oranı; sinüs ritmi grubunda hem AF grubundan hem de kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti. AF grubunda da e/e' oranı kontrol grubundan istatistiksel olarak daha yüksekti. (Sinüs grubu 11.5 ± 5.4 , AF grubu 9.4 ± 2.6 , kontrol grubu 8.2 ± 1.2 , $p<0.001$) (Tablo 5)

4.4.Ekokardiyografik kapak patolojilerinin karşılaştırılması

Tablo 6. Ekokardiyografik kapak patolojilerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
Mitral yetersizliği yok	23 (%34)	15(%24)	46 (%92)	P<0.001
Mitral yetersizliği hafif	11 (%16)	9 (%15)	4(%8)	
Mitral yetersizliği orta	17(%25)	26 (%50)	0(%0)	
Mitral yetersizliği ileri	17(%25)	12(%19)	0(%0)	
Aort yetersizliği yok	56(%82)	37 (%60)	47 (%94)	P<0.001
Aort yetersizliği hafif	10 (%15)	16 (%26)	2 (%4)	
Aort yetersizliği orta	1(%2)	8 (%13)	1 (%2)	
Aort yetersizliği ileri	1(%2)	1 (%2)	0(%0)	
Triküspid yetersizliği yok	21(%31)	17 (%27)	49 (%98)	P<0.001
Triküspid yetersizliği hafif	9(%13)	2 (%3)	0 (%0)	
Triküspityetersizliği orta	20 (%29)	23 (%37)	1 (%2)	
Triküspityetersizliği ileri	18 (%27)	27 (%32)	0 (%0)	

Mitral ve triküspit yetersizliği olan hasta sayısı açısından sinus ritmi ile AF grubu arasında anlamlı farklılık yokken, her iki grupta da kontrol grubuna göre mitral ve triküspit yetersizliği olan hasta sayısı anlamlı olarak daha fazlaydı. Aort yetersizliği ise AF grubunda daha fazlaydı. (Tablo 6)

4.5.NGAL ile korele parametreler

Tablo 7. NGAL ile korele parametreler

NGAL	Grup1		Grup2		Grup3	
	R	P	R	P	R	P
GFR	-0.30	0.013	0.008	0.96	0.14	0.35
Lenfosit	0.26	0.034	0.24	0.05	0.22	0.13
yaş	0.18	0.15	-0.47	0.001	0.02	0.90
Ürik asit	0.05	0.65	0.32	-0.012	0.21	0.15
HDL	0.11	0.38	0.26	0.041	0.12	0.42
TSH	0.06	0.64	0.35	0.05	0.09	0.56
WBC	0.13	0.28	0.40	0.001	0.56	<0.001
Dvit	0.08	0.53	-0.27	0.035	0.16	0.27
Platelet	0.19	0.11	0.18	0.17	0.39	0.05
CRP	0.10	0.39	0.23	0.07	0.36	0.012
Demir	0.12	0.33	0.06	0.66	-0.48	<0.001
B12	0.10	0.42	0.16	0.21	0.34	0.017
Nötrofil	0.03	0.83	0.200	0.124	0.62	<0.001
Monosit	0.05	0.7	0.09	0.5	0.30	0.033
Total bilirubin	0.30	0.014	0.104	0.42	-0.33	0.021
Direkt bilirubin	0.01	0.95	0.05	0.7	0.005	0,33
İnd.bilirubin	0.10	0.42	0.24	0.06	-0.32	0.026

NGAL değerleri, kontrol grubu hastalarında monosit,nötrofil, CRP, WBC, B12, platelet değerleri ile pozitif korelasyon; total bilirubin, indirekt bilirubin, demir değerleri ile ters korelasyon gösteriyordu. (Tablo 7)

NGAL değerleri, sinüs ritimli kalp yetersizliği hastalarında, total bilirubin, lenfosit ve aort yetersizliği ile pozitif korelasyon gösterirken, GFR ile negatif korelasyon gösteriyordu. (Tablo 7)

NGAL değerleri, atriyal fibrilasyon ritimli kalp yetersizliği hastalarında aort yetersizliği, ürik asit, HDL,TSH, WBC ile pozitif korelasyon gösterirken, yaşı ve D vitamin değerleri ile negative korelasyon gösteriyordu. (Tablo 7)

NGAL değerleri ile EF arasında hiç bir grup arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. (Tablo 7)

Glomerüler filtrasyonun 60 ml/dk altında olmasını bağımsız öngördürücülerinin Logistik Regresyon Analizi ile değerlendirilmesi:

Glomerüler filtrasyonun 60 ml/dk altında olmasını bağımsız öngördürücüleri; NYHA (hazard ratio: 2.743, 95% CI: 1.580-4.760, $p<0.001$), yaşı (hazard ratio: 1.038, 95% CI: 1.011-1.067, $p=0.006$) ve NGAL (hazard ratio: 1.250, 95% CI: 1.044-1.497, $p<0.015$) olarak saptandı.

TARTIŞMA

Biz çalışmamızda öncelikle, kalp yetersizliği hastalarında sıklıkla karşılaştığımız bir ritm bozukluğu olan atriyal fibrilasyonun böbrek fonksiyonlarına etkisini araştırmayı amaçladık. Tezimiz atriyal fibrilasyonlu hastaların böbrek fonksiyonlarının sinus ritimli hastalara göre daha kötü olabileceğiydi. Fakat böbrek fonksiyon göstergeleri olan keratin, üre, GFR ve NGAL düzeyleri arasında her iki hasta grubunda anlamlı bir fark görülmedi.

Kronik kalp yetersizliği hastalarında eş zamanlı olarak azalmış böbrek fonksiyonları oldukça siktir ve evre 3 ve üzeri kronik böbrek yetersizliği (GFR <60ml/dk) %30-40 oranında görülebilmektedir (154-155). Çalışmamızda sinus ritimli hastalarda bu oran %44 ve atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliğinde ise %55 idi. AF'li kalp yetersizliği hastalarında daha yüksek bir oran görmemize rağmen istatistiki anlamlılık saptanmadı. Hasta sayısının azlığı istatistiki anlamlılığın görülmeme nedeni olabilir. Bu durumun patofizyolojisinde kronik kalp yetersizliğine bağlı düşük kardiyak debi ile böbreğin yeterince kanlanamaması, artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu, RAS aktivasyonu, böbrekte artmış oksidatif stres ve vasküler endotel disfonksiyonu sorumludur (158). Ayrıca bir çok yayında kronik kalp ve böbrek yetersizliği hastalarında, renin angiotensin aldesteron sisteminin aktivasyonunun ve sempatik sistem aktivasyonunun kalp ve böbrekteki inflamatuvar cevabı arttırdığı bilinmektedir (51-52). Ancak artan kanıtlar, volüm yüklenmesi ve venöz konjesyonun da ek inflamatuvar mediatör kaynakları olduğunu göstermektedir. Ayrıca vasküler endotelin kendisi de biyomekanik strese ve damar gerilimine yanıt olarak salınan stokinlerin primer kaynağı olabilir (64). İnflamasyon da son günlerde kalp yetersizliğinde gündeme gelmiştir.

Böbrek fonksiyonlarında azalma kalp yetersizliği hastalarındaki en güçlü negatif prognostik faktördür (139,154,162). Akut ve Kronik kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2012 ESC Kılavuzunda çoğu kalp yetersizliği hastasında, özellikle ilerlemiş olgularda glomerüler filtrasyon hızı azalmış olup, böbrek işlevi kalp yetersizliğinin güçlü, bağımsız bir prognostik göstergesi olduğu belirtilmiştir.

Anlaşıldığı gibi kalp ve böbrek birbiri ile çok yakından ilişkili iki organdır. İster akut ister kronik olsun kalp yetersizliği gibi bir patoloji, kardiyorenal sendrom adı altında anılan böbrek disfonksiyonuna neden olmaktadır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da kalp yetersizliği hastalarında böbrek fonksiyonları kontrol grubuna göre daha düşük seviyede saptandı.

AF klinik pratikte en sık izlenen ritim bozukluğudur. Framingham çalışmasında AF'lu hastaların yaklaşık %5'inde kalp yetersizliği tablosunda bulunduğu saptanmıştır.

Kronik böbrek hastalığı da AF hastalarının %10-15'inde bulunmaktadır. Çalışmalar ile karşılaştırıldığında böbrek yetersizliği olan hastalarda AF prevalansı sağlıklı popülasyon ile karşılaştırıldığında 10-15 kat daha fazla izlenmektedir (9). Böbrek yetersizlikli hastalar yeterince araştırılmamış ve klinik araştırmalardan dışlanmış olup, risk değerlendirmeleri de karmaşıktır. Ayrıca, özellikle çoklu eşlik eden hastalıkları olan ve ek ilaçlar alan yaşlı AF hastalarında böbrek işlevlerinin sabit seyretmeyebileceğine dair uyarılar atriyal fibrilasyon tedavisi ESC Kılavuzunun 2012 odaklı güncellemesinde dikkat çekmektedir.

Böbrek ile kalp arasındaki ciddi etkileşim birçok çalışmada vurgulanmıştır; kronik böbrek hastalığı çalışmalarında diyalize girmeyen orta düzeyde kronik böbrek yetersizliği hastalarında AF ritmine %10-27 oranında rastlanmıştır (299-301). Orta düzey kronik böbrek hastalığı olan hastalarda GFR'nin bozulması AF için bağımsız bir belirleyicidir. Stabil kalp hastalarında, toplum merkezli çalışmalarda, AF prevalansı, artmış renal fonksiyon parametrelerinde bozulma ile rapor edilmektedir (299-302-303). Benzer şekilde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, normal renal fonksiyonları olan popülasyonla karşılaştırıldığında AF insidansı, renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda 2-5 kat daha fazladır (299-21-23). Yakın zamanlı bir başka çalışmada diyalize girmeyen hafiften orta düzeye kadar böbrek fonksiyon bozukluğu olan kronik böbrek hastalarında AF'nin son dönem renal yetersizliğe ilerleyişi hızlandırdığı saptanmıştır (304). Bizim çalışmamızda hem sinüs ritimli kalp yetersizliği hastalarında hem de AF'li kalp yetersizliği hastalarında böbrek yetersizliği sıklığı daha fazla ve GFR değerleri daha düşüktü. Ancak AF'li hastalar ile sinüs ritimli kalp yetersizliği hastaları arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Tromboembolizm, hem atriyal fibrilasyon ve hemde kronik böbrek hastalığında SVO insidansında artışla karakterize hiperkoagülabilitede artışa neden olmaktadır. AF serebrovasküler olay geçirme insidansında 3-5 kat, son dönem böbrek yetersizliği ise yalnız başına 4-10 kat artışla ilişkilidir.(304-306) AF'si olan diyaliz hastalarında SVO insidansı, AF'si olmayanlara göre 4.9-17 kat daha fazladır (299-300-305-306). Benzer şekilde mortalite ölçümlerinde ise; Danimarkada yapılan bir çalışmada 12 yıllık takipte normal böbrek fonksiyonu olan AF hastalarında 100 hasta yılı başına %11.21, orta derecede böbrek yetersizliği ve AF'si olan hastalarda %38,65, son dönem böbrek yetersizliği ve AF'si olan hastalarda ise %39,35 lik mortalite oranları saptanmıştır (299-307). Buda bize kalp yetersizliği hastalarında zaten sık karşılaşılan böbrek fonksiyonlarının hastalığa AF'inde eklenmesi ile düşündürmektedir. Bunu engelleyebilmek adına böbrek disfonksiyonunun hızlanması nedeniyle daha yakın böbrek fonksiyon parametrelerinin takibi önerileceğini akla getirmektedir. Ancak bizim çalışmamızda AF'li kalp yetersizliği hastalarında sinüs ritimli kalp yetersizliği hastalarına göre anlamlı olarak artmış böbrek disfonksiyonu saptamadık. Bu sonuc AF'li hastaların daha sık kullandığı warfarinin, kalpten kaynaklanan küçük embolilerin oluşumunu ve böbreğe atmasını engelleyerek böbrek fonksiyonlarının korunmasına bağlı olabileceği gibi, Renin-Angiotensin –Aldosteron aksını etkileyen ilaçların kullanımına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın engellenmesi ve hastalarımızın sıkı takibi ile açıklanabilir.

Kalp yetersizliğinde atriyal fibrilasyon ritminin böbrek fonksiyonlarına etkisi ile ilgili çok az sayıda makale bulunmakta olup, Forman ve ark.'larının yaptığı çalışmada öncesinde kalp yetersizliği tanısı almış 1004 hastada bozulan böbrek fonksiyonlarına neden olan risk faktörlerini araştırılmış (308). En yüksek risk faktörü hastanın yatışındaki yüksek kreatinin değerleri olduğu bulunmuş. Ayrıca diyabetes mellitus, sistolik kan basıncının >160mmHg olması da diğer risk faktörleri olarak saptanmış olup grafikte görülen puanlama sistemi ile bozulan böbrek fonksiyonları değerlendirilmişti. Bu çalışmada atriyal fibrilasyon, risk faktörleri içinde izlenmemektedir. Benzer şekilde bizim çalışmamızın istatistiğinde de AF kalp yetersizliği hastalarında böbrek fonksiyonlarının ağırlaştırıcı bir faktör olarak saptanmadı.

Krumholz ve ark'larının yaptığı çalışmada 18 hastaneden kalp yetersizliği ile taburcu olmuş 1681 hasta değerlendiriliyor. Hastaların %28'inde yatış sırasında böbrek fonksiyon bozukluk olduğu saptanıyor. Risk faktörleri; erkek cinsiyet, HT, Taşikardi olması (>100 vuru/dk), Sistolik kan basıncının 200'ün üzerinde olması, Yatış kreatininin 1,5mg/dl'nin üzerinde olması saptanmış. 1 faktör var ise veya faktör yoksa %16, 5 faktör veya üzeri varsa %53 böbrek fonksiyon bozukluğu geliştiği saptanıyor. Kalp yetersizliği ile hospitalize edilmiş yaşlı hastalarda hastanede uzun süreli yatış, hastane giderlerinin artması, mortaliteyle ilgili bulunuyor. Bizim çalışmamızla benzer şekilde AF risk sınıflaması içine girememiştir (309).

Cowie ve ark. yaptığı çalışmada; 299 dekompanse kalp yetersizliği ile hospitalize edilmiş hasta alınıyor. Kreatininde 0,3mg/dl 'lik artış anlamlı kabul ediliyor. Hastalar 6 ay takip ediliyorlar. Yatış sırasında 1/3 hastada böbrek fonk. bozulma izleniyor. Risk faktörleri; serum kreatinin seviyeleri, pulmoner ödem ve AF olarak saptanmış (310) Ancak bu çalışmada major komplikasyon gelişen hastalar çalışma dışı bırakılmış

Kardiyak, renal, kardiyorenal sendromda inflamatuvar aktivite ve antiinflamatuvar markerlar

Hem kronik böbrek hastalığı hem de kronik kalp yetersizliği, kandaki inflamatuvar mediatörlerin arttığı birer inflamatuvar durumdur. Hem kronik böbrek yetersizliği hem de kronik kalp yetersizliği hastalarında çeşitli inflamatuvar mediyatörler doku ve kan örneklerinde yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır. Kronik kalp ve böbrek yetersizliği hastalarında, renin angiotensin aldesteron sisteminin aktivasyonunun ve sempatik sistem aktivasyonunun kalp ve böbrekteki inflamatuvar cevabı arttırdığı bilinmektedir (51-52). Ancak artan kanıtlar sıvı yüklenmesi ve venöz konjesyonun da ek inflamatuvar mediatör kaynakları olduğunu göstermektedir. Ayrıca vasküler endotelin kendisi de biyomekanik strese ve damar gerilimine yanıt olarak salınan stokinlerin primer kaynağı olabilir (64). Sonuç olarak kronik böbrek yetersizliği ve kronik kalp yetersizliğinde olan bu inflamasyon

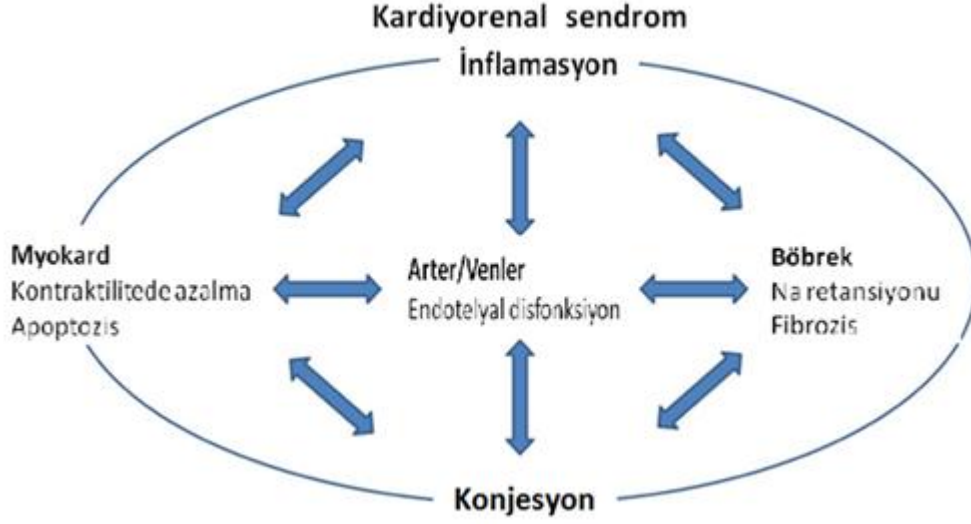
kardiyorenal sendromu güçlendirebilir. Hem kronik hem de akut alevlenmelerde inflamasyon ve konjesyon kötüleşen kalp ve böbrek fonksiyonları ve kötü sonuçları ile ilişkilendirilmektedir.

Bir çok proinflamatuvar marker, diğerlerinin salınımını arttırmakta ve inflamasyon sürecini aktive etmektedir. Bu proinflamatuvar markerlar kalp damar ve böbrek üzerinde zararlı ve ilerleyici organ hasarını göstermektedir. Bu bulgular bozulan böbrek fonksiyonlarında, inflamatuvar mediyatörlerin birbirinden bağımsız olmadıklarını ve etkileşim içinde olduğunu göstermektedir. Kanıtlar kardiyorenal sendromda durumun ağırlaşmasında, kronik inflamasyonun temel nedenlerden birisi olduğunu göstermektedir (117).

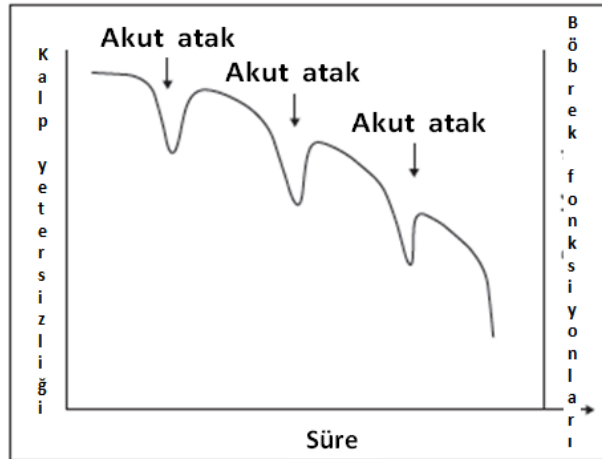
Peki inflamasyon durumunun daha da kötüleşmesinde nasıl etkilidir? Öncelikle inflamasyon, damarsal sertleşme (stifness) ve endotelial disfonksiyona yol açarak vasküler disfonksiyona neden olur. Myokardiyal hücre ölümünü arttırarak yada kontraktıl hücrelerde supresyon yaparak myokardiyal kontraktılıteyi azaltmaktadır. Bir diğeri ise, inflamasyon fibrozisi indüklemektedir. Ayrıca inflamasyon permeabiliteyi arttırarak sıvının hücre dışına, alveollere çıkmasına neden olur. Aynı zamanda venöz konjesyon periferden proinflamatuvar stokinlerin salınmasına neden olmakta ve inflamasyonu tetiklemektedir.

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda sistemik inflamatuvar belirteçlerin AF varlığı ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir (28-30). Deneysel çalışmalarda lökositlerden salınan sitokinler ve reaktif oksijen radikalleri, diğer proinflamatuvar sitokinler ve hormonların etkileri intrasellüler iyon kanalları ve konneksinlerin disfonksiyonu ile sonuçlanır. Buda extrasellüler fibrozisi tetikler. Dahası; atriyal fibrilasyon oluşumu için öncülük eden atriyal dokudaki elektriksel ve yapısal remodelinge, dolayısıyla AF için duyarlılık artışına neden olur. Yakın zamanlı bir çalışmada, kronik böbrek hastalığı ve AF olan hayvan modelinde; artmış serbest oksijen radikalleri ve angiotensin 2 salınımı ile sol atriyum dokusunda interstisiel fibrözis saptanmıştır. Dahası; antioksidan ajanların infüzyonu ile serbest oksijen radikalleri ve anjiotensin 2 salınımı ve atriyal dokudaki AF indüksiyonu inhibe olmuştur (36). Klinik temelli ve hayvan kaynaklı çalışmalardaki mevcut bilgiler ışığında, serbest oksijen radikalleri ve inflamatuvar sitokinlerin AF patogeneğinde anahtar rol oynadığına

inanmak makul görünmektedir. Yani inflamasyon AF'yi indüklediği gibi, AF'de inflamasyonu tetiklemektedir.



Grafik 5. İnflamasyonun kardiyorenal sendromdaki yeri



Grafik 6. Kalp yetersizliğinin akut ve kronik dönemde böbrek fonksiyonlarına etkisi

Dolaşımdaki inflamatuvar biyomarkerlar , kronik böbrek yetersizliği ve kronik kalp yetersizliği hastalarında fonksiyonel kapasite ve kötü klinik sonlanım ile koreledir ve klinik durum iyileştikçe düşüş göstermektedirler (311-315). Ancak antiinflamatuvar mekanizmalar hala net değildir. İnflamatuvar tedavilerin son günlerde gündeme gelmesi ile yeni nesil inflamatuvar markerların arayışı artmıştır. Biz bu aşağıdaki inflamatuvar parametrelere ek olarak NGAL değerlerini çalıştık.

İnflamatuvar parametrelerden CRP hepatositlerden akut inflamasyonda proinflamatuvar stokinlere (özellikle IL-6) cevap olarak salınan bir akut faz reaktanıdır. Kronik inflamatuvar durumlarda yükselebilmektedir. Ateroskleroz, koroner arter hastalığı ve kronik kalp yetersizliğindeki prognostik değeri ile dikkat çekmiştir (316-318). Kronik kalp yetersizliği hastalarında CRP seviyeleri; bozulan böbrek fonksiyonları ve düşen ejeksiyon fraksiyonuna seconder artan end diastolik basınçlarla korele olarak artış göstermiştir (37-39). Ayrıca CRP kronik kalp yetersizliği hastalarında hastaneye yatış, dekompanasyon ve mortalitede anlamlı bağımsız bir gösterge olarak saptanmıştır (316,338-340). Bizim çalışmamızda da CRP değerleri sinus ritmindeki hastalarda ve AF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı.(sinüs grubu 3.6 ± 10.5 mg/dl, AF grubu 1.9 ± 2.7 mg/dl, ve control grubu 0.6 ± 0.8 mg/dl, $p=0.05$)

BNP, pro-BNP ve NT-proBNP kronik böbrek ve kalp yetersizliği hastalarında, inflamatuvar markerlar ile BNP arasındaki korelasyonu gösteren kanıtlar gitgide artmaktadır. BNP seviyelerinin kronik böbrek yetersizliği hastalarında sol ventrikül duvar gerilmesine bağlı sol ventrikül disfonksiyonu ve hipervolemiye bağlı olarak arttığı da izlenmiştir. Bu sonuçlar kronik böbrek yetersizliği ve kronik kalp yetersizliği hastalarında ventriküler dolum basıncı ve inflamasyon ile BNP arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle BNP'nin hem konjesyon için hemde sistemik inflamasyon için bir marker olabileceği düşünülebilir. Bizim hastalarımızda da hem sinüs ritimli hemde AF'li hastaların BNP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. Buda hastalarımızda inflamatuvar proseslerinin yüksekliğini desteklemektedir.

İnflamatuvar parametrelerden lökosit değerlerinde 3 grup arasında da anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak sedimantasyon değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, sinüs ritmi grubu ile atriyal fibrilasyon grubu arasında fark saptanmazken, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grupta da sedimantasyon düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksekti. (sinüs grubu 24 ± 20 mm/h, AF grubu 17 ± 15 mm/h, kontrol grubu 11 ± 11 mm/h idi. $p < 0.001$) Sedimantasyon değerleri de kalp yetersizliği hastalarımızdaki inflamatuvar süreci destekler nitelikteydi.

NGAL (Nötrofil Jelatinaz Bağımlı Lipokalin)

NGAL ilk olarak akut böbrek yetersizliğinin erken bir belirteci olarak kullanılırken, araştırmacılar NGAL'in kronik kalp hastalarında diagnostik sonlanımların bir göstergesi olarak kullanılabileceğini saptamışlardır. Artan kanıtlar NGAL ve nötrofillerin inflamasyon ve aterosklerozdaki biyolojik rolünü de desteklemektedir. NGAL proinflamatuvar bir adipokindir(27). NGAL'in çeşitli kalp hastalıklarında (myokardit, koroner arter hastlığı, kalp yetersizliği, AF) yükseldiği saptanmıştır(17). İnflamasyon kronik kalp yetersizliği hastalarında böbrek yetersizliğinin progresyonuna neden olan nonhemodinamik bir mekanizmadır. Kardiyak myositler mekanik stres yada iskemi altında, geniş bir dizi inflamatuvar yanıt salgılanmasına neden olur (319). Ayrıca venöz konjesyonun kendisi de inflamatuvar mediatörlerin periferden salınmasına neden olur. Küçük bir otopsi grubunda kronik kalp yetersizliği ile ilişkili renal disfonksiyonu olan 8 hastanın otopsisinde; renal dokuda artmış interstisiyel fibrosis, CD68'de artış saptanmıştır (320). Kalp yetersizliği olgularında, artmış bağışıklık sistemi aktivasyonunun, miyokardiyal NGAL mRNA ve protein konsantrasyonlarındaki artışla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Siasos ve ark. yaptığı çalışmada 79 kalp yetersizliği hastasında çalışılan NGAL değerleri yüksek saptanmış. NGAL kreatinin, BNP ve MMP-9, TNF alfa gibi inflamatuvar ve kardiyak remodelingte rol oynayan markerlar ile korale, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters korelasyon göstermiştir(321). Bu bulgular renal disfonksiyon, kardiyak disfonksiyon ve inflamasyonda olabilen ortak patogenetik mekanizmalara dikkat çekmektedir.

Bir çok çalışmada; kronik kalp yetersizliği hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem serum hem de üriner NGAL değerlerinde artışın, eGFR'de ise ılımlı düşüşün eşlik ettiği sonuçlar saptanmış (322-325). Dahası hem serum hemde üriner NGAL seviyeleri kreatinin, BUN, cystatin C, idrar albumini gibi renal fonksiyon parametreleri ile korale idi. Araştırmacılar hem serum hem idrar NGAL'inin kronik kalp yetersizliği hastalarında böbrek hasarının erken ve duyarlı bir belirteci olabileceğini düşünmektedir. Bizim çalışmamızda da NGAL değerleri kreatinin ve BUN değerleri ile korale idi.

Ancak bazı çalışmalarda serum ve idrar NGAL değerleri bu renal parametreler ile korale değildi (324-325). ve benzer şekilde bir diğer çalışmada NGAL ile ilgili bir başka iddia; NGAL artışının myokardiyal disfonksiyondan çok alta yatan renal hasardan kaynaklandığını ve prognostik anlamlılığın böbrek fonksiyonları düzeltildikten sonra saptanamayacağı görüşündedir (326).

Renal fonksiyonlardan başka, NGAL değerleri kronik kalp yetersizliğinin ciddiyeti, NYHA sınıflaması ve BNP ile korale idi (322,323,325- 327).Bu hipotezlere destek olarak, nükleer perfüzyon stres testi kullanılarak değerlendirilen sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda NGAL salınımının BNP salınımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (212). Ayrıca bir başka çalışmada, NGAL ile eGFR ve NT-proBNP düzeyleri arasında anlamlı ilişki ile birlikte NGAL düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla kalp yetmezliği hastalarında yükseldiği gösterilmiş, bu da kardiyomiyosit hasarı ile NGAL salınımındaki artış aynı zamanda kardiyorenal etkileşim anlamına gelebileceğini düşündürmüştür (213). Bizim hastalarımızda da benzer şekilde kalp yetersizliği hastalarında eGFR değerleri kontrol grubuna göre daha düşük çıkmış, BNP ve NGAL değerleri eGFR ile ters korelasyon göstermiştir. Ancak bazı araştırmacılar cohort reanalizinden sonra bu sonuçları gözlemlememişlerdir (323-327).

Çalışmalarda ventrikül yapısı ve fonksiyonları ile ilgili farklı sonuçlar vardı. Serum NGAL değerleri küçük bir çalışmada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile zayıf olarak korale idi (325). Ancak diğer çalışmalarda plasma veya idrar NGAL değerleri ile sol ventrikül yapısı, veya kalbin sağ veya sol ventrikül sistolik

fonksiyonları gibi ekokardiyografi parametreleri arasında ilişki saptanmadı (322-326).Bizim çalışmamızda da EF ile NGAL değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

Saptanan serum NGAL değerlerinin çeşitli çalışmalarda kronik kalp yetersizliği hastalarında artmış mortalite ve yüksek NYHA sınıfı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (199-211). NGAL'in prognostik değeri ile ilgili yapılan 46 kronik kalp yetersizliği hastasının dahil edildiği bir çalışmada, serum NGAL >783 ng/mL değerinin üzerinde saptanan hastalarda 2 yılın üzerinde anlamlı artmış mortalite saptandı (325).

Bir başka çalışmada NGAL'in, akut kalp yetersizliği ile yatışı olan hastalarda taburculuk sonrasında 30 günlük sonlanımlarda BNP'den daha güçlü bir belirteç olarak saptandı (328). Diğer çalışmalarda da sistemik NGAL seviyeleri kronik kalp yetersizliği hastalarında artmış mortalite ve kalp yetersizliği ile yatışlarda artışla ilişkilendirildi (329-332). Buda hastalarımızda saptadığımız yüksek NGAL seviyelerinin mortaliteyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

İnflamasyon, kronik kalp yetersizliği ve kronik böbrek yetersizliğinde gözleendiği gibi atriyal fibrilasyonun başlamasında, sürmesinde ve recurrensinde de önemli bir faktördür. AF'de inflamasyonun rolünün araştırıldığı çalışmalarda CRP ile AF ilişkili saptanmıştır (333-355). Buda AF'nin inflamatuvar bir süreç olduğunu desteklemektedir. Atriyal fibrilasyonda meydana gelen atriyumlarda ki genişleme ve yapısal-elektriksel remodeling, atrial extracelluler matrixte meydana gelen ilerleyici fibrosis ve inflamasyonla ilişkili olabilir (336-338).Ancak, AF'nin patogenez ve progresyonunun mekanizması kesin olarak aydınlatılamamıştır. Patogenezde çeşitli mediatörler rol oynayabilir. Bu mediatörlerden birisi olan NGAL, kardiyak remodeling ile sonuçlanan kardiyovasküler inflamasyon ve fibrosiste önemli rollerden birini üstleniyor gibi görünmektedir (339-341).

Bizde çalışmamızda sinüs ritmi ve atriyal fibrilasyon ritminde olan kalp yetersizliği hastalarının hem böbrek fonksiyonlarında hem de kardiyak fonksiyonlarda rolü olan NGAL değerlerini hem kendi içinde hemde kontrol grubu ile karşılaştırdık. Ritmi ne olursa olsun kalp yetersizliği hastalarının NGAL değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksekti. (Sinüs ritimli

kalp yetersizliği hastalarının NGAL değerleri 3.6 ± 2.3 ng/ml iken, atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği hastalarının NGAL değeri 4.3 ± 2.1 ng/ml ve kontrol grubunun NGAL değeri 2.7 ± 0.9 ng/ml idi. $p<0.001$) Buda kalp yetersizliği hastalarındaki inflamatuvar s¼reci doğruluyordu.

En son 2014 yılında S¼nmez ve arkadaşlarının yaptığı ¼alıřmasında AF'nin inflamatuvar bir s¼re¼ olduğunda yola ¼ıkararak yeni nesil bir inflamatuvar merkar olan NGAL ¼alıřılmıř. Normal ejeksiyon fraksiyonlu hastalar alınmış, ¼alıřılan NGAL seviyelerinde anlamlı artış izlenmemiş. Ancak NGAL'in inflamatuvar bir marker olarak yaygın kullanıma girebilmesi ve stabilitesini kanıtlayabilmesi i¼in daha ¼ok ¼alıřmaya ihtiya¼ olduğu belirtilmiş (342).

Bizim ¼alıřmamızda ise, S¼nmez ve ark.dan farklı olarak normal ejeksiyon fraksiyonlu AF'li hastalar yerine kalp yetersizliği olan AF'li hastaları karşılaştırdık. Sin¼s ritmi veya ariyal fibrilasyon olsun olmasın kalp yetersizliği hastalarında NGAL değerlerini kontrol grubuna g¼re y¼ksek saptadık. Ancak her iki grup karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık yoktu. AF inflamatuvar bir s¼re¼ olmasına karşın kalp yetersizli hastalarında AF'ye bağlı NGAL değerleri iki grup arasına anlamlı bir farklılık yaratmamıştı. Bu benzer şekilde aynı gruplar arasında, b¼brek fonkiyonlarının istatistiki analizinde gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamış olmasına bağlı olabilir.

Slasos ve arkadaşlarının yaptığı ¼alıřmada NGAL ve BNP değerleri beraber ¼alıřılmıř. Kalp yetersizliği hastalarında NGAL değerleri anlamlı seviyede y¼ksek bulunmuş. Bu değerler artmış kreatinin değerleri ve BNP ile korale, ejeksiyon fraksiyonu ile ters korelasyon g¼stermiř. Sonu¼ olarak NGAL değerlerinin sol ventrik¼l ejeksiyon fraksiyonu, inflamatuvar biyomarkerlar ve kalp yetersizliği hastalarında kardiyak remodeling ile ilişkili olduğu d¼ř¼n¼lm¼ř (343). Bu sonu¼lar ile kalp yetersizliği hastalarında, renal disfonksiyon ile kardiyak disfonksiyon ve inflamatuvar s¼re¼ler arasındaki olası ortak patogenetik mekanizmalara dikkat ¼ekilmiřti. Bizim hastalarımızda da benzer şekilde NGAL değerleri, BNP ve artmış kreatinin değerleri ile korale idi.

Ancak bizim sonuçlarımıza zıt olarak Shrestha ve ark yaptığı çalışmada 130 kronik kalp yetersizliği hastası alınmış, sistemik NGAL değerleri kardiyak disfonksiyondan çok renal disfonksiyona bağlanmış. Renal disfonksiyon düzeltildikten sonra NGAL değerleri ile yapısal veya fonksiyonel kardiyak belirteçler arasında anlamlı bir ilişki kurulmamış (344).

Poniatowski ve ark.'nın kronik kalp yetersizliği hastalarında yaptıkları çalışmada serum ve idrar NGAL değerlerinin renal bozulmanın duyarlı erken bir belirteci olduğunu saptandı (345). Aynı grubun yaptığı bir başka çalışmada kronik kalp yetersizliği hastalarında NGAL seviyeleri eGFR ile ters korelasyon gösteriyordu (346). Bizim çalışmamızda da NGAL değerleri benzer şekilde eGFR ile ters orantılı gösteriyordu.

Ayrıca başka çalışmalarda NGAL'in kardiyorenal sendromda bağımsız bir prognoz göstergesi olduğu belirtiliyor (347–311). Alvelos ve arkadaşlarının yaptığı, akut kalp yetersizliği hastalarının yatış ve taburculuk sonrasında NGAL'in öngördürücülüğü ile ilgili çalışmada, kronik böbrek hastalığı zemininde böbrek fonksiyonları kötüleşen akut kalp yetersizliği hastalarında NGAL ile eGFR ve BUN arasında ilişki doğrulanmış olup, NGAL için 130 ng/ml'lik değer renal hasar için öngördürücü sınır olarak saptanmış(214). Bizim hastalarımız akut değil kronik kalp yetersizliği hastaları olmasına karşın, Alvelos ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde böbrek fonksiyonlarında bozulma ile korelasyon gösteren NGAL artışları tespit ettik.

Yakın zamanda yapılan prospektif GALLANT-CHF çalışmasında kalp yetersizliği tanısı ile yatırılan hastaların taburculukları sonrasında plasma NGAL ve BNP değerleri çalışılmış, 1 ay sonrasında erken dönem kötü sonlanımı gösteren iyi bir prognostik belirteç olabileceği saptanmış (215). Alvelos ve arkadaşlarının çalışmasında 3. ay takiplerinde de sonuçlar benzer bulunmuş (214). Breidthardt T ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aynı anda kardiyak ve renal değerlendirme için BNP ve NGAL'in beraber ölçülmesinin, akut böbrek hasarında güçlü bir öngördürücü olarak değerlendirilebileceği belirtildi (216). Bizim hastalarımızda da

kontrol grubuna göre BNP ve NGAL değerleri beraber yükselmişti. Prognozla olan ilişkisi hastaların izlemi ile belirlenebilir.

Son zamanlarda gündeme gelen antiinflamatuvar tedavi kardiyorenal sendromda uç organ hasarını azaltmayı ve prognozu iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Ancak yakın zamanlı büyük çalışmalarda antiinflamatuvar tedavilerin çoğunda hayal kırıklığı yaşanmıştır. Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines (RENAISSANCE), Etanercept Cytokine Antagonism in Ventricular Dysfunction (RECOVER) and Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) (352–354) çalışmalarında Anti-TNF tedavisinin klinik sonuçlarında faydası gösterilememiştir. The advanced chronic heart failure clinical assessment of immune modulation therapy (ACCLAIM) çalışmasında immün modulator terapi denenmiş, ancak mortalite ve hastaneye tekrar yatışlarda iki grup dışında fayda sağlanmamıştır. Bu gruplar öncesinde MI öyküsü olmayan ve NYHA sınıf 2 kronik kalp yetersizliği hastalarıydı ve bu hastalarda primer sonuçta anlamlı düşüş saptandı (125). Çalışmalarda ACEi, ARB ve statinlerin pleiotropik antiinflamatuvar etkilerine bağlı faydaları gösterilmiştir (355-357). Ancak CORONA çalışmasında kronik kalp yetersizliği hastalarında rosuvastatinin CRP değerlerinin düşürmesine rağmen, takiplerde faydası gösterilememiştir. Ayrıca nonfarmakolojik alternatiflerden, kronik kalp ve böbrek yetersizliği hastalarında egzersizin inflamasyonu azalttığı görüldü. Aerobik egzersiz dolaşımdaki mediyatörlerden TNF-a, TNF reseptörleri, sICAM, sVCAM'da anlamlı düşüşe neden oldu (358–361). Ayrıca iskelet kasında superoksit dismutaz and glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerde artış izlendi. Egzersiz kronik kalp yetersizliği hastalarında surveyi, inflamasyonu azaltmasına bağlı artırılabilir (362-364). Erken umut verici sonuçlara rağmen, birçok antiinflamatuvar tedavi ile ilgili klinik çalışma antiinflamatuvar tedavinin net yararını göstermekte başarısız oldu, özellikle kronik kalp yetersizliği hastalarında Heart Failure Association of the European Society of Cardiology consensus dökümanında gelecekte antiinflamatuvar tedavilerle ilgili önemli önerilerde bulunuldu. Öncelikle, örneğin akut myokard infarktüsü sonrasında olan inflamasyon tipinin kronik kalp yetersizliği hastalarında olan inflamasyondan farklı olabileceğinden hasta seçimine dikkat edilmesi, ayrıca kronik kalp yetersizliği

hastalığının farklı etyolojilere (diabetik, iskemik, hipertansif, viral, ve idiyopatik) ve cinsiyete özgü inflamatuvar süreçler olabileceği için hasta seçiminde dikkat edilmesi önerilmişti (365).

Sonuç olarak kardiyorenal sendromda kalp, böbrek ve vasküler komponentler patofizyolojide ortak rol almaktadır. İnflamasyonun etkileri, kronik kalp yetersizliği ve kronik böbrek yetersizliği hastalarında asıl nedenin yerini almakta ve uç organ hasarının oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Çeşitli inflamatuvar süreçler zaman içinde sıvı birikimine ayrıca fonksiyonel kapasitenin düşmesine ve prognozun kötüleşmesine neden olmaktadır. Kalp yetersizliği, kardiyorenal sendrom veya atriyal fibrilasyondaki antiinflamatuvar mekanizmalar hala net değildir. İnflamatuvar tedavilerin son günlerde gündeme gelmesi ile yeni nesil inflamatuvar markerların arayışı artmıştır. Bu markerlar antiremodeling-antiinflamatuvar tedavide, kalıcı remodeling gelişmeden tedaviye ne zaman başlanacağı ve klinikte fibrosis ve inflamasyon süreçlerini çözmede yararlı olacaklardır. Gün ışığına çıkmamış olan inflamatuvar süreçlerin çözülmesi antiinflamatuvar tedavilerin ilerlemesine katkı sağlayarak yeni nesil tedavilere ışık olacaktır.

Çalışmamızın sonuçları hastalarda AF ritminin olmasının böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerlemesine ek bir katkısının olmadığını düşündürmektedir. Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ritmden çok hastalığın natüründe bulunan artmış inflamatuvar yanıt ve konjesyonla ilişkili gibi görünmektedir.

SONUÇ

Sistolik fonksiyon bozukluğu olan kronik kalp yetersizliği hastalarında AF ritminin olmasının, aynı hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerlemesine ek bir katkısının olmadığını düşündürmektedir. Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ritmden çok hastalığın natüründe bulunan artmış inflamatuvar yanıt ve konjesyonla ilişkili gibi görünmektedir. Yaptığımız lojistik regresyon analizi sonucunda NGAL'i sistolik kalp yetersizliği hastalarında renal yetersizliğin bağımsız bir öngördürücüsü olarak saptadık. Ayrıca NGAL ile proBNP değerleri arasında korelasyon mevcuttu. Buda morbidite ve mortaliteyi azaltabilmek için yüksek NGAL değerlerine sahip kronik sistolik kalp yetersizliği hastalarının muayene aralıklarını daha sık tutmamız ve böbrek fonksiyonlarını daha yakın takip etmemiz gerektiğini düşündürmektedir. Renal yetersizliğin bağımsız bir öngördürücüsü olarak NGAL değerlerinin hem AF hem de sinüs grubunda benzer olması, AF'nin böbrek fonksiyon bozukluğuna katkısı olmadığı sonucumuzu doğrulamaktadır. NGAL'in inflamatuvar bir marker olarak yaygın kullanıma girebilmesi ve stabilitesini kanıtlayabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

ÖZET

SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN KRONİK KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA ATRİYAL FİBRİLASYON RİTMİNİN BÖBREK FONKSİYONLARI VE NGAL (NÖTROFİL JELATİNAZ BAĞIMLI LİPOKALİN) DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan kronik kalp yetersizliği hastalarında hem atriyal fibrilasyon ritmi hem de böbrek fonksiyon bozukluğu sık karşılaşılan komorbiditelerdendir. Biz AF ritminin kronik sistolik kalp yetersizliği hastalarında böbrek fonksiyonlarına olan etkisini araştırdık ve bu durumun NGAL (nötrofil jelatinaz bağımlı lipokalin) ile ilişkisini değerlendirdik.

Hastalar ve yöntem: Çalışmaya 27/01/2013 ile 13/12/2013 tarihleri arasında simpson yöntemi ile hesaplanan EF'si 45 ve altında, NYHA 2-4 semptomları olan kronik sistolik kalp yetersizliği ile takipli 130 hasta alındı. Bu hastaların 68'i sinüs ritimli kalp yetersizliği grubuna (37 erkek, 31 kadın) ve 62'si atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği grubuna (37 erkek, 25 kadın) randomize edildi. Ayrıca 50 kişilik sağlam kontrol grubu alındı (22 erkek, 28 kadın). Sinüs ritimli kalp yetersizliği hastalarının yaş ortalaması 61 ± 13 yıl, AF'li kalp yetersizliği hastalarının 68 ± 14 yıl, kontrol grubunun ise 57 ± 11 yıl idi. NYHA sınıflamaları ise sinüs ritmi grubunun 2.75 ± 0.44 , AF ritmi grubunun ise 2.68 ± 0.47 idi. Sinüs ritimli ve atriyal fibrilasyonlu kalp yetersizliği grupları arasında koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve diabetes mellitus yönünden anlamlı farklılık yoktu. Hastaların üre, kreatinin, MDRD-CKD-EPI-Cockcroft-Gault ile hesaplanan GFR değerleri, proBNP ve NGAL değerleri arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: GFR 60 altı olan; sinüs ritimli kalp yetersizliği hastalarında 30 kişi (%44), AF grubunda ise 34 kişi (%55) idi. GFR 30 altı olan; sinüs ritimli kalp yetersizliği hastalarında 34 kişi (%6), AF grubunda ise 4 kişi (%7) idi. Atriyal fibrilasyon ve sinüs ritmi grubu arasında anlamlı farklılık yoktu.

NGAL değerleri; sinüs ritmi grubunda 3.6 ± 2.3 , AF ritmi grubunda 4.3 ± 2.1 , kontrol grubunda ise 2.7 ± 0.9 idi. Atriyal fibrilasyon ve sinüs ritmi grubu arasında anlamlı farklılık yoktu. Hem AF hem de sinüs ritmi grubunun NGAL değerleri ise kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti. BNP değerleri sinüs ritmi grubunda 2922 ± 5569 pg/ml, AF ritmi grubunda 5159 ± 11872 pg/ml, kontrol grubunda ise

80±82 pg/ml idi. Sinüs grubu ile AF grubu arasında proBNP değerleri arasında fark saptanmazken, her iki grupta da proBNP değerleri kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Yapılan lojistik regresyon analizinde, GFR'nin 60'ın altında olmasının bağımsız öngördürücüleri NYHA, yaş ve NGAL olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları sistolik fonksiyon bozukluğu olan kronik kalp yetersizliği hastalarında AF ritminin olmasının, aynı hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerlemesine ek bir katkısının olmadığını düşündürmektedir. Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ritmden çok hastalığın natüründe bulunan artmış inflamatuvar yanıt ve konjesyonla ilişkili gibi görünmektedir. Lojistik regresyon analizi sonucunda NGAL'i sistolik kalp yetersizliği hastalarında renal yetersizliğin bağımsız bir öngördürücüsü olarak saptadık. Ayrıca NGAL ile proBNP değerleri arasında korelasyon mevcuttu. Buda yüksek NGAL değerlerine sahip kronik sistolik kalp yetersizliği hastalarının muayene aralıklarını daha sık tutmamız ve böbrek fonksiyonlarını daha yakın takip etmemiz gerektiğini düşündürmektedir. Renal yetersizliğin bağımsız bir öngördürücüsü olarak NGAL değerlerinin hem AF hem de sinüs grubunda benzer olması, AF'nin böbrek fonksiyon bozukluğuna katkısı olmadığı sonucumuzu doğrulamaktadır.

Anahtar kelimeler: NGAL, kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon, renal fonksiyon bozukluğu, kardiyorenal sendrom

SUMMARY

EFFECT OF ATRIAL FIBRILLATION RHYTHM UPON RENAL FUNCTIONS AND NGAL (NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN) VALUES IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS WITH LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION

Aim: Both atrial fibrillation rhythm and renal dysfunction are one of the most common comorbidities in chronic heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction. We studied the effect of AF rhythm upon renal functions in chronic systolic heart failure patients and evaluated the relationship of that situation with NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin).

Patients and method: 130 patients followed-up with chronic systolic heart failure, who had NYHA 2-4 symptoms and whose EF were 45 and below, which were calculated between 27/01/2013 and 13/12/2013 with Simpson method, were included into the study. 68 of those patients were randomized into sinus rhythm heart failure group (37 men, 31 women) and 62 of them were randomized into atrial fibrillation heart failure group (37 men, 25 women). Besides, a healthy control group of 50 people was taken (22 men, 28 women). The average age of patients with sinus rhythm heart failure was 61 ± 13 years, the average age of patients with AF heart failure was 68 ± 14 years and the average age of control group was 57 ± 11 years. NYHA classifications were 2.75 ± 0.44 of sinus rhythm group and 2.68 ± 0.47 of AF rhythm group. There was no significant difference in terms of coronary artery disease, hypertension and diabetes mellitus between sinus rhythm and atrial fibrillation heart failure groups. The relationship between urea, creatinine, GFR values calculated with MDRD-CKD-EPI-Cockcroft-Gault, NT-proBNP and NGAL values of the patients was examined.

Findings: There were 30 people (44%) in patients with sinus rhythm heart failure and 34 people (55%) in AF group whose GFR was below 60. There were 34 people (6%) in patients with sinus rhythm heart failure and 4 people (7%) in AF group whose GFR was below 30. There was no significant difference between atrial fibrillation and sinus rhythm group.

NGAL values were 3.6 ± 2.3 in sinus rhythm group, 4.3 ± 2.1 in AF rhythm group and 2.7 ± 0.9 in control group. There was no significant difference between atrial fibrillation and sinus rhythm group. NGAL values of both AF and sinus rhythm group were significantly higher than the values of control group. NT-proBNP values were 2922 ± 5569 pg/ml in sinus rhythm group, 5159 ± 11872 pg/ml in AF rhythm group and 80 ± 82 pg/ml in control group. While no difference was detected between NT-proBNP values of sinus group and AF group, NT-proBNP values in both groups were higher than the values of control group.

In logistic regression analysis, NYHA, age and NGAL were determined as the independent predictors of the fact that GFR was below 60 were determined.

Result: The results of our study make us think that the presence of AF rhythm in chronic heart failure patients with systolic dysfunction does not make an additional contribution to the progression of renal dysfunction in the same patients. Functional deterioration of kidney seems to be associated with increased inflammatory response and congestion inherent in the disease rather than the rhythm. As a result of logistic regression analysis, we detected NGAL, NYHA class and age as an independent predictor of renal failure in systolic heart failure patients. Due to the fact that chronic systolic heart failure patients, who had high NGAL values, were old and whose NYHA class was high, may have more advanced stage renal disease and the probability that prognoses could be worse was high, it made us think that we must increase the frequency of examination and follow-up the renal functions more closely. The fact that NGAL, as an independent predictor of renal failure, and the parameters indicating the other renal function were similar in both AF and sinus group made us think that AF does not make any contribution to renal dysfunction.

Key Words: NGAL, heart failure, atrial fibrillation, renal dysfunction, cardio-renal syndrome

KAYNAKLAR

- 1- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart 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
- 2- Houser SR, Margulies KB. Is depressed myocyte contractility centrally involved in heart failure. *Circ Res* 2003 ;92:350-358
- 3- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012;33:1187-1847
- 4- Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-225
- 5- Murdoch DR, Love MP, Robb SD, et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur heart j* 1998;19:1829-1835
- 6- Senigaglia M, Tribouilloy CM, Roderheffer RJ, et al. Cognitive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch intern med* 1999;159:29-34
- 7- Macintyre K, Capewell S, Stewart S, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102:1126-1131
- 8- Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, et al. Decreasing one year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; data from the Swedish Hospital Discharge registry 1988 to 2000. *Eur heart J* 2004;25:300-307
- 9- Cowie MR, Wood DA, Coast AJ, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83:505-510
- 10- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285:1441-1446

- 11- Seni M, Tribouilloy CM, roderheffer RJ, et al. Cognestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. Arch intern med 1999;159:29-34
- 12- Schaufelberger M, swedberg K, Koster M, et al. Decreasing one year mortality and hospitalization rates for heart failure in sweden; data from the Swedish Hospital Discharge registry 1988 to 2000. Eur heart J 2004;25:300-307
- 13- Heart disease and stroke statistic – 2011 Uptade. A Report From the America Heart Association. Circulation. 2011;123:e18(2):179-182
- 14- Stevenson LW, Braunwald E: Recognition and Managment of PAtiens with Heart Failure. PRİmari Cardiology. Phldelphia: WB saunders. 1998;175:310-329
- 15- Harzand A, tamariz L, Hare JM. Uric asid, heart failure survival, and the impact of xanthine oxidase inhibition. Congest Heart Fail 2012;18^: 179-182
- 16- Mc Murray JJ, adamopoulos s, Anker SD, et al. ESC guideline fort he diagnosis and treatment of acute and cronic heart failure 2012. European Heart Journal 2012;33:1187-1847
- 17- Lazeri C, Valente S, chiostri M,et al.
- 18- Uric asid in the early risc stratification of ST elevation myocardial infarction. İnren Emerg Med 2012;7(1):33-39
- 19- Baldus s, köster R, Cumley P, et al. Oxypurinol improves coronary and peripheral endotelial function in patients with coronary artery diseae. Fee rabic biol med 2005;39(9):1184
- 20- Cowie MR, Mosterd A, wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J 1997;18:208-225
- 21- Feig DI, Kang D, Nakagawa T, et al. UA and hypertension. curr HUpertens REP 2006; 8:111-115
- 22- Nieto FJ, iribarren C, Gross MD, et al. Uric asid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? Atherosclerosis 2000; 148(1):131-139
- 23- Heart disease and stroke statistic – 2011 Uptade. A Report From the America Heart Association. Circulation. 2011;123:e18(2):179-182
- 24- Lam CS, Donal E, Kraigher-KRainer E, vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2011;13(1):18-28

- 25- Martinez-Selles M, Doughty RN, Poppe K, et al. Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Result from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *EUR J HEART Fail* 2012; 14(5): 473-479
- 26- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6-13
- 27- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012;33:1187-1847
- 28- Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J* 1990; 120:1538-1540
- 29- Bozkurt B, Mann DL. Heart failure as consequence of dilated cardiomyopathy. In Mann LD, et al. *Heart failure* (1st ed.). Philadelphia: W.B. Saunders company 2004:363-389
- 30- Lutton SR, Ratliff NB, Young JB. Cardiomyopathy and myocardial failure. In Topol EJ, ed. *Textbook of cardiovascular medicine* (2nd ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:1819-1837
- 31- Harzand A, Tamariz L, Hare JM. Uric acid, heart failure survival, and the impact of xanthine oxidase inhibition. *Congest Heart Fail* 2012;18[^]: 179-182
- 32- Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, et al. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2000; 148(1):131-139
- 33- Cowie MR, Wood DA, Coast AJ, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83:505-510
- 34- Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13(1):18-28
- 35- Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995; 91:2504-2507
- 36- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-2018
- 37- Tan LB, Jalil JE, Pick R, et al. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991;69:1185-1195

- 38- Mann DL, Kent RL, Pearson B, Cooper G. Adrenergic effect on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992;85:790-804
- 39- Macintyre K, Capewell S, Stewart S, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102:1126-1131
- 40- Micheal R. Bristow, Management of Heart failure. A Textbook of cardiovascular Medicine, Braunwald, Zipes, Libby, sixth edition. 2001:640
- 41- Martinez-Selles M, Doughty RN, Poppe K, et al. Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Result from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *EUR J HEART Fail* 2012; 14(5): 473-479
- 42- Mattleman SJ, Hakki AH, Iskandarian AS, et al. Reliability of bedside evaluation in determining left ventricular function: correlation with left ventricular ejection fraction determined ventriculography. *J Am Coll CARDIOL* 1983; 1:417-420
- 43- Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *AM J Cardiol* 1995;75:220-223
- 44- Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, et al. Prognostic value of the signal averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;75:460-464
- 45- Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, et al. Investigation of putative cardiac beta 3-adrenoceptors in man. *Q J Med* 1993;86:255-261
- 46- Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, et al. Decreasing one year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; data from the Swedish Hospital Discharge registry 1988 to 2000. *Eur heart J* 2004;25:300-307
- 47- Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med* 1977;86:133-138
- 48- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE et al. How to Diagnose diastolic Heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(20):2539-2550

- 49- Seni M, Tribouilloy CM, roderheffer RJ, et al. Cognestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. Arch intern med 1999;384-390
- 50- Sicari R, Nihoyannopoulos P, evangelista A, et al. Stees ecocardiografy expect consensus statement european Assocation of Echocardiografy (EAE) (A registered branch of the ESC). Eur J Echocardiogr 2008;9(4):415-437
- 51- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification , eur J echocardiogr 2006;7(2):79-108
- 52- Lang RM, Babano LP, Tsang W, et al. EAS/ASe recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. J AM SOC Echocardiogr 2012;25:3-46
- 53- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE et al. How to Diagnose diastolic Heart failure: a consensus statemant on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Ecocardiografi associations of European sociatyof cardiology. Eur Heart J 2007;28(20):25392550
- 54- Nagueh SF, Middleyon KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular ralaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997;30(6):1527-1533
- 55- Schaufelberger M, swedberg K, Koster M, et al. Decreasing one year mortality and hospitalization rates for heart failure in sweden; data from the Swedish Hospital Discharge registry 1988 to 2000. Eur heart J 2004;25:300-307
- 56- Kahraman G, Ural . kalp yetersizliği ve şok sendromu. In: Komsuoğlu B ed. Klinik kardioloji (1st ed.). Kocaeli: Nobel tıp kitapevleri, 2004;377-420
- 57- Bourlaug BA, Paulus WJ. Heart Failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Eur Heart J 2011;32(6):670-679
- 58- Schwitter J. Extending the frotiers of cardiac magnetic resonance. Circulation, 2008;118:109-112
- 59- Raman SV, simonetti OP. The CMR axamination in heart failure. Heart Fail Clin 2009;5:283-300
- 60- Schwitter j, Arial AE. Assessment of Cardiac ischemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. Eur Heart J 2011; 32: 799-809

- 61- Murdoch DR, Love MP, Robb SD, et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J* 1998;19:1829-1835
- 62- Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, et al. Investigation of putative cardiac beta 3-adrenoceptors in man. *Q J Med* 1993;86:255-261
- 63- Lutton SR, Ratliff NB, Young JB. Cardiomyopathy and myocardial failure. In Topol EJ, ed. *Textbook of cardiovascular medicine* (2nd ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:1819-1837
- 64- Di Carli MF, Drozda S. Cardiac PET-CT. *J Thorac Imaging*, 2007;22;101-106
- 65- Sheikine Y, Di Carli MF. Integrated PET/CT in assessment of etiology and viability in ischemic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2008;5:136-142
- 66- Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail* 2011; 17:115-119
- 67- Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-225
- 68- Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *The Lancet* 2009;374(9689):543-550
- 69- Lewin J, Ledwidge M, O'Loughlin C, et al. Clinical deterioration in established heart failure: what is the value of BNP weight gain aiding diagnosis? *Eur J Heart Fail* 2005;7(6):953-957
- 70- Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, et al. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J Card Fail* 2007;13(2):128-132
- 71- Evangelista LS, Doering LV, Dracup K. Usefulness of a history of tobacco and alcohol use in predicting multiple heart failure readmissions among veterans. *Am J Cardiol* 2000;86(12):1339-1342
- 72- Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(6):1677-1682

- 73- Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *The Lancet* 2009;374(9689):543-550
- 74- Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348(14):1322-1332
- 75- Lewin J, Ledwidge M, O'Loughlin C, et al. Clinical deterioration in established heart failure: what is the value of BNP weight gain aiding diagnosis? *Eur J Heart Fail* 2005;7(6):953-957
- 76- Piepoli MF, Flather M, Coats AJ. Overview of studies of exercise training in chronic heart failure: the need for a prospective randomized multicentre European trial. *Eur Heart J* 1998;19:830-841
- 77- Travers B, O'Loughlin C, Murphy NF, et al. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J Card Fail* 2007;13(2):128-132
- 78- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348(14):1309-1321
- 79- Evangelista LS, Doering LV, Dracup K. Usefulness of a history of tobacco and alcohol use in predicting multiple heart failure readmissions among veterans. *Am J Cardiol* 2000;86(12):1339-1342
- 80- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet* 2010;376(9744):875-885
- 81- Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(6):1677-1682
- 82- The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1977;336(8):525-533

- 83- Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348(14):1322-1332
- 84- Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, et al. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990;66:981-986
- 85- Piepoli MF, Flather M, Coats AJ. Overview of studies of exercise training in chronic heart failure: the need for a prospective randomized multicentre European trial. *Eur Heart J* 1998;19:830-841
- 86- Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT, Wang CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract* 2002;56:57-62
- 87- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348(14):1309-1321
- 88- A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337(22):1576-1583
- 89- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet* 2010;376(9744):87
- 90- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361(14):1329-1338
- 91- Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363(25):2385-2395

- 92- Setaro JF,Zaret BL,Schulman DS,et al.Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular left ventricular diastolic filing and normal left ventricular systolic performance.Am J cardiocal 1990;66:981-986
- 93- Travers B,o'Loughlin C,Murphy NF,et al.Fluid restriction in the managment of decompensated heart failure:no impact on time to clinical stability.J Card Fail 2007;13(2)128-132
- 94- Beshai JF,Grimm RA,Nagueh SF,et al.Cardiac-resynchornization therapy in heart failure with narrow QRS complexes.N Engl J Med 2007;357(24):2461-2471
- 95- Hung MJiCherng WJ,Kuo LT,Wang CH.Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure.Int J Clin Pract 2002;56:57 62
- 96- Chung ES,Leon AR,Tavazzi L,et al.Results of the predictors of Response to CRT(PROSPER)trial.Circulation 2008;117(20):2608-2616
- 97- Atriyal fibrilasyon tedavisi ESC kılavuzunun 2012 odaklı güncellemesi
- 98- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, andpredictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001;86:516–21.
- 99- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370–5
- 100- Lip GY, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL, Fletcher RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. Br J Gen Pract 1997;47:285–9
- 101- Guo Y, Hu S, Wu Q, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. Chin Med J 2002; 115(2): 232-4

- 102- Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534-9.
- 103- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
- 104- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26.
- 105- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967-75
- 106- Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2010) 31, 2369-429
- 107- Hogue CW Jr, Hyder ML. Atrial fibrillation after cardiac operation: Risks, mechanism, and treatment. *Ann Thorac Surg* 2000;69:300-6.
- 108- Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004;35:1647-51.
- 109- Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050-6.
- 110- Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996;94:1600-6.

- 111- Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180–4.
- 112- Fox CS, Parise H, D’Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851-5.
- 113- Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference ‘Research perspectives in AF’. *Eur Heart J* 2009;30:p2969–77.
- 114- Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, de Andrade M, Burnett JC Jr, Olson TM. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008;359:158–65
- 115- Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:447–54
- 116- Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, Jin HW, Sun H, Su XY, Zhuang QN, Yang YQ, Li YB, Liu Y, Xu HJ, Li XF, Ma N, Mou CP, Chen Z, Barhanin J, Huang W. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003;299:251–4.
- 117- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–64.
- 118- Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited. *Lancet* 2009;373:155–66.

119- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.

120- Connolly SJ, Eikelboom JW, Ng J, Hirsh J, Yusuf S, Pogue J, de Caterina R, Hohnloser S, Hart RG; ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) Steering Committee and Investigators. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable. *Ann Intern Med* 2011;155:579-586.

121- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100.

122- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359-364.

123- Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation Guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011;27:74-90.

124- Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, Lane DA, Levi M, Marin F, Palareti G, Kirchhof. Bleeding risk assessment, management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Europace* 2011;13:723-746.

125- Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A,

Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–17. 47

126- Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29 2125–32.

127- Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448 e1–e19.

128- Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422–34.

129- Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423–34.

130- Hakala T, Hedman A. Predicting the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J* 2003; 37: 309-15.

131- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.

132- Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1339-1348.

133-2010 ESC Atrial fibrillation treatment guidelines

134- Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1130-1136.

135- Chittineni H, Miyawaki N, Gulipelli S, Fishbane S. Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure. *Am J Nephrol*. 2007;27(1):55-62.

136- Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):61-67

137- Damman K, Jaarsma T, Voors AA, et al. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Eur J Heart Fail*. 2009;11(9):847-854.

138-Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003;42(5):1050-1065.

139- Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):1987-1996.

140- Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation*. 2004;110(12):1514-1517.

141- Spanaus KS, Kronenberg F, Ritz E, Schlapbach R, Fliser D, Hersberger M, Kollerits B, König P, von Eckardstein A, Mild-to-Moderate Kidney Disease Study

Group (2007) B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of nondiabetic chronic kidney disease: the Mild-to-Moderate Kidney Disease Study. *Clin Chem* 53:1264-1272.

142- Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341(8):577-85.

143- Logeart D, Tabet JY, Hittinger L, Thabut G, Jourdain P, Maison P, et al. Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome. *Int J Cardiol* 2008; 127(2):228-32.

144- Cadnapahornchai MA, Gurevich AK, Weinberger HD, Schrier RW. Pathophysiology of sodium and water retention in heart failure. *Cardiology* 2001;96(3-4):122-31.

145- Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives *Circulation* 2010;121(23):2592-600.

146- Wencker D. Acute cardio-renal syndrome: progression from congestive heart failure to congestive kidney failure. *Curr Heart Fail Rep* 2007;4(3):134-8.

147- Blake WD, Wegria R. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *Am J Physiol* 1949; 157(1):1-13.

148- Burnett JC Jr, Knox FG. Renal interstitial pressure and sodium excretion during renal vein constriction. *Am J Physiol* 1980;238(4):F279-82.

149- Firth JD, Raine AE, Ledingham JG. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet* 1988;1(8593):1033-5.

150- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(7):589-96.

151- Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal

function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(7):582-8.

152- Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(8):574-81.

153- Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(3):300-6.

154- Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(3):681-689.

155- Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006;113(5):671- 678.

156- Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(3):681-689.

157- Lassus J, Harjola VP, Sund R, et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. *Eur Heart J*. 2007;28(15):1841-1847.

158- Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B (2005) The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 26:11-17.

159- Struthers AD, MacDonald TM (2004) Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res* 61:663-670.

- 160- Onozato ML, Tojo A, Kobayashi N, Goto A, Matsuoka H, Fujita T(2007) Dual blockade of aldosterone and angiotensin II additively suppresses TGF-beta and NADPH oxidase in the hypertensive kidney. *Nephrol Dial Transplant* 22:1314-1322.
- 161- Neuhofer W, Pittrow D (2006) Role of endothelin and endothelin receptor antagonists in renal disease. *Eur J Clin Invest* 36 Suppl 3:78-88.
- 162- Damman K, Navis G, Voors AA, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2007;13(8):599-608.
- 163- Kelly KJ (2006) Acute renal failure: much more than a kidney disease. *Semin Nephrol* 26:105-113.
- 164- Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL (2001) Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 103:2055-2059.
- 165- Tsagalis G, Zerefos S, Zerefos N (2007) Cardiorenal syndrome at different stages of chronic kidney disease. *Int J Artif Organs* 30:564-576.
- 166- Berl T, Henrich W (2006) Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:8-18
- 167- Fort J (2005) Chronic renal failure: a cardiovascular risk factor. *Int J Nephrol* 99:S25-S29.
- 168- Carr SJ, Bavanandan S, Fentum B, Ng L (2005) Prognostic potential of brain natriuretic peptide (BNP) in predialysis chronic kidney disease patients. *Clin Sci (Lond)* 109:75-82
- 169- Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Steinbruch S, Wollman Y, Schwartz D (2006) Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure-the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol* 38:295-310.

170- Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA (2004) Multibiomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin

T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clin Chem* 50:2279-2285.

171- Wang AY, Lam CW, Yu CM, Wang M, Chan IH, Zhang Y, Lui SF, Sanderson JE (2007) N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 18:321-330.

172- Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, MacKinnon RW, Li L, Balakrishnan VS, Pereira BJ, Bonventre JV, Jaber BL (2007) Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 18:904-912.

173- Honore PM, Joannes-Boyau O, Boer W (2007) The early biomarker of acute kidney injury: in search of the Holy Grail. *Intensive Care Med* 33:1866-1868.

174- Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P (2003) Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 14:2534-2543.

175- Hraba-Renevey S, Turler H, Kress M, Salomon C, Weil R. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism. *Oncogene* 1989 May; 4(5):601-8.

176- Triebel S, Blaser J, Reinke H, et al. 25 kDa alpha 2-microglobulin related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. *FEBS Lett* 1992; 314: 386-388.

177- Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993; 268: 10425-32.

- 178- Goetz DH, Willie ST, Armen RS, Bratt T, Borregaard N, Strong RK: Ligand preference inferred from the structure of neutrophil gelatinase associated lipocalin. 2000 Feb 29; 39(8):1935-41.
- 179- Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, et al. Neutrophilgelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage (review). Am J Kidney Dis. 2008 Sep; 52(3): 595-605.
- 180- Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra S.K. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer Biochimica et Biophysica Acta 1826 (2012) 129–169
- 181- Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/ MMP-9 and neutrophilgelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. J Biol Chem 2001; 276:37258–37265.
- 182- Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. FEBS Lett 2005 Jan 31; 579(3):773-7.
- 183- Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. Mol Cell 2002 Nov; 10(5): 1033-43.
- 184- Devireddy LR, Gazin C, Zhu X, Green MR. A cell surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. Cell 2005; 123: 1293-1305.
- 185- Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 407-413.
- 186- Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. Mol Cell 2002; 10: 1045-1056

- 187- Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917-21.
- 188- Fjaertoft G, Foucard T, Xu S, Venge P. Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections. A study of the kinetics. *Acta Paediatr* 2005; 94: 661-666.
- 189- G. Bao, M. Clifton, T.M. Hoette, K. Mori, S.X. Deng, A. Qiu, M. Viltard, D. Williams, N. Paragas, T. Leete, R. Kulkarni, X. Li, B. Lee, A. Kalandadze, A.J. Ratner, J.C. Pizarro, K.M. Schmidt-Ott, D.W. Landry, K.N. Raymond, R.K. Strong, J. Barasch, Iron trafficking in circulation bound to a siderocalin (Ngal)-catechol complex, *Nat. Chem. Biol.* 6 (2010) 602–609.
- 190- H. Bachorzewska-Gajewska, J. Malyszko, E. Sitniewska, J.S. Malyszko, K. Pawlak, M. Mysliwiec, S. Lawnicki, M. Szmitkowski, S. Dobrzycki, Could neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press. Res.* 30 (2007) 408–415.
- 191- M. Bennett, C.L. Dent, Q. Ma, S. Dastrala, F. Grenier, R. Workman, H. Syed, S. Ali, J. Barasch, P. Devarajan, Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 3 (2008) 665–673.
- 192- Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H: The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2008, 19:547–558.
- 193- Paragas N, Qiu A, Zhang Q, Samstein B, Deng S-X, Schmidt-Ott KM, Viltard M, Yu W, Forster CS, Gong G, Liu Y, Kulkarni R, Mori K, Kalandadze A, Ratner AJ, Devarajan P, Landry DW, D'Agati V, Lin C-S, Barasch J: The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med* 2011, 17:216–222.

- 194- Pickering JW, Endre ZH: The clinical utility of plasma neutrophilgelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury. *Blood Purif* 2013,35:295–302.
- 195- K.M. Schmidt-Ott, K. Mori, A. Kalandadze, J.Y. Li, N. Paragas, T. Nicholas, P. Devarajan, J. Barasch, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 15 (2006) 442–449.
- 196- L. Mallbris, K.P. O'Brien, A. Hulthen, B. Sandstedt, J.B. Cowland, N. Borregaard, M. Stahle-Backdahl, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker for dysregulated keratinocyte differentiation in human skin, *Exp. Dermatol.* 11 (2002) 584–591.
- 197- I. Nomura, B. Gao, M. Boguniewicz, M.A. Darst, J.B. Travers, D.Y. Leung, Distinct patterns of gene expression in the skin lesions of atopic dermatitis and psoriasis: a gene microarray analysis, *J. Allergy Clin. Immunol.* 112 (2003) 1195–1202.
- 198- L. Ding, H. Hanawa, Y. Ota, G. Hasegawa, K. Hao, F. Asami, R. Watanabe, T. Yoshida, K. Toba, K. Yoshida, M. Ogura, M. Kodama, Y. Aizawa, Lipocalin-2/neutrophil gelatinase-associated lipocalin is strongly induced in hearts of rats with autoimmune myocarditis and in human myocarditis, *Circ. J.* 74 (2010) 523–530.
- 199- A. Yndestad, L. Landro, T. Ueland, C.P. Dahl, T.H. Flo, L.E. Vinge, T. Espevik, S.S. Froland, C. Husberg, G. Christensen, K. Dickstein, J. Kjekshus, E. Oie, L. Gullestad, P. Aukrust, Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure 1, *Eur. Heart J.* 30 (2009) 1229–1236.
- 200- L. Landro, J.K. Damas, T.H. Flo, L. Heggelund, T. Ueland, G.E. Tjonnfjord, T. Espevik, P. Aukrust, S.S. Froland, Decreased serum lipocalin-2 levels in human immunodeficiency virus-infected patients: increase during highly active anti-retroviral therapy, *Clin. Exp. Immunol.* 152 (2008) 57–63.
- 201- I. Anwaar, A. Gottsater, B. Hedblad, B. Palmqvist, I. Mattiasson, F. Lindgarde, Endothelial derived vasoactive factors and leukocyte derived

- inflammatory mediators in subjects with asymptomatic atherosclerosis, *Angiology* 49 (1998) 957–966.
- 202- A. Sahinarslan, S.A. Kocaman, D. Bas, A. Akyel, U. Ercin, O. Zengin, T. Timurkaynak, Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease, *Coron. Artery Dis.* 22 (2011) 333–338.
- 203- Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999 Sep 7;100(10):1134-46.
- 204- R. D'Anna, G. Baviera, F. Corrado, D. Giordano, S. Recupero, B.A. Di, First trimester serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in gestational diabetes, *Diabet. Med.* 26(2009) 1293–1295.
- 205- Elneihoum AM, Falke P, Axelsson L, et al. Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases. *Stroke.* 1996;27:1734-8
- 206- Ding H, He Y, Li K, Yang J, Li X, Lu R, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2007;123:227–34.
- 207- Hinze CH, Suzuki M, Klein-Gitelman M *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of the course of global and renal childhood-onset systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 2772–81
- 208- Di Somma S, Magrini L, De Berardinis B, Marino R, Ferri E, Moscatelli P, Ballarino P, Carpinteri G, Noto P, Gliozzo B, Paladino L, Di Stasio E: Additive value of blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin to clinical judgement in acute kidney injury diagnosis and mortality prediction in patients hospitalized from the emergency department. *Crit Care* 2013,17:R29.
- 209- A. Amberger, S. Schneeberger, G. Hernegger, G. Brandacher, P. Obrist, P. Lackner, R. Margreiter, W. Mark, Gene expression profiling of prolonged cold

ischemia and reperfusion in murine heart transplants, *Transplantation* 74 (2002) 1441–1449.

210- M. Kusaka, Y. Kuroyanagi, H. Kowa, K. Nagaoka, T. Mori, K. Yamada, R. Shiroki, H. Kurahashi, K. Hoshinaga, Genomewide expression profiles of rat model renal isografts from brain dead donors, *Transplantation* 83 (2007) 62–70.

211- Bolignano D, Basile G, Parisi P, et al., Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure, *Rejuvenation Res*, 2009;12(1):7–14.

212- Haapio M, House AA, de Cal M, et al., Heart-Kidney Biomarkers in Patients Undergoing Cardiac Stress Testing, *Int J Neph*, 2011;2011:1–8.

213- Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G, et al., Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure, *Eur J Heart Fail*, 2008;10(10):997–1000.

214- Alvelos M, Lourenco P, Dias C, Amorim M, Rema J, Leite AB, et al. Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2013; 165: 51– 5.

215- Maisel A, Mueller C, Fitzgerald R, Brikhan R, Hiestand BC, Iqbal N, et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: The NGAL evaluation along B-type natriuretic peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13: 846–51

216- Breidthardt T, Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Drexler B, Klima T, Balmelli C, Schuetz P, Haaf P, Schärer M, Tamm M, Müller B, Müller C: A combined cardiorenal assessment for the prediction of acute kidney injury in lower respiratory tract infections. *Am J Med* 2012, 125:168–175.

217- Vaughan J, Donaldson C, Bittencourt J, et al. Urocortin, a mammalian neuropeptide related to fish urotensin I and to corticotropin-releasing factor. *Nature* 1995;378:287–92.

- 218- K. Takahashi, K. Totsune, O. Murakami, and S. Shibahara, "Urocortins as cardiovascular peptides," *Peptides*, vol. 25, pp. 1723–1731, 2004.
- 219- Vaughan J, Donaldson C, Bittencourt J et al. 1995 Urocortin, a mammalian neuropeptide related to fish urotensin I and to corticotropin-releasing factor. *Nature* 378: 287-292.
- 220- Scarabelli T, Knight R. Urocortins: take them to heart. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*, 2004; 2: 335–342.
- 221- Lewis K, Li C, Perrin MH, et al. Identification of urocortin III, an additional member of the corticotropin-releasing factor (CRF) family with high affinity for the CRF2 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:7570–5.
- 222- Skelton KH, Owens MJ, Nemeroff CB. The neurobiology of urocortin. *Regul Pept* 2000;93:85–92.
- 223- H. Tu, A. J. Kastin, and W. Pan, "Corticotropin-releasing hormone receptor (CRHR)1 and CRHR2 are both trafficking and signaling receptors for urocortin," *Molecular Endocrinology*, vol. 21, no. 3, pp. 700–711, 2007
- 224- Lovenberg TW, Liaw CW, Grigoriadis DE, et al (1995) Cloning and characterization of a functionally distinct corticotrophin-releasing factor receptor subtype from rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:836–840.
- 225- Lovenberg TW, Liaw CW, Grigoriadis DE, et al. Cloning and characterization of a functionally distinct corticotropin-releasing factor receptor subtype from rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:836–40.
- 226- Chang CP, Pearse RV, O'Connell S, Rosenfeld MG. Identification of a seven transmembrane helix receptor for corticotropin-releasing factor and sauvagine in mammalian brain. *Neuron* 1993;11:1187–1195.
- 227- Kishimoto T, Pearse RV, Lin CR, Rosenfeld MG. A sauvagine/corticotropin-releasing factor receptor expressed in heart and skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:1108–1112.
- 228- Reyes TM, Lewis K, Perrin MH, et al. Urocortin II: a member of the corticotropin-releasing factor (CRF) neuropeptide family that is selectively bound by type 2 CRF receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:2843–8.

- 229- Baigent SM, Lowry PJ. mRNA expression profiles for corticotrophin-releasing factor (CRF), urocortin, CRF receptors and CRF-binding protein in peripheral rat tissues. *J Mol Endocrinol* 2000;25:43–52.
- 230- Brar BK, Jonassen AK, Egorina EM, et al. Urocortin-II and urocortin-III are cardioprotective against ischemia reperfusion injury: an essential endogenous cardioprotective role for corticotropin-releasing factor receptor type 2 in the murine heart. *Endocrinology* 2004;145: 24–35.
- 231- Iino K, Sasano H, Oki Y, et al. Urocortin expression in the human central nervous system. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:107–114.
- 232- Lovenberg TW, Chalmers DT, Liu C, de Souza EB. CRF2 alpha and CRF2 beta receptor mRNAs are differentially distributed between the rat central nervous system and peripheral tissues. *Endocrinology* 1995;136:4139–4142.
- 233- Kostich WA, Chen A, Sperle K, Largent BL. Molecular identification and analysis of a novel human corticotropin-releasing factor (CRF) receptor: the CRF2 gamma receptor. *Mol Endocrinol* 1998;12: 1077–1085.
- 234- Scarabelli T, Knight R. Urocortins: take them to heart. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004;2:335–342.
- 235- Scarabelli TM, Knight R, Stephanou A, et al. Clinical implications of apoptosis in ischemic myocardium. *Curr Probl Cardiol* 2006;31:181–264.
- 236- Seres J, Bornstein SR, Seres P et al. Corticotropin-releasing hormone system in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 965–970.
- 237- Fekete EM, Zorrilla EP. Physiology, pharmacology, and therapeutic relevance of urocortins in mammals: ancient CRF paralogs. *Front Neuroendocrinol*, 2007; 28: 1–27.
- 238- Bittencourt JC, Vaughan J, Arias C, Rissman RA, Vale WW, Sawchenko PE. Urocortin expression in rat brain: evidence against a pervasive relationship of urocortin-containing projections with targets bearing type 2 CRF receptors. *J Comp Neurol* 1999;415:285–312.
- 239- Spina, M., Merlo-Pich, E., Chan, R.K.W. et al. 1996. Appetite-suppressing effects of urocortin, a CRF-related neuropeptide. *Science* 273, 1561–1564.

- 240- Asakawa, A., Inui, A., Ueno, N., Makino, S., Fujino, M.A., Kasuga, M.,1999. Urocortin reduces food intake and gastric emptying in lean and ob/ob obese mice. *Gastroenterology* 116, 1287–1292.
- 241- Holmberg BJ, Morrison CD, Keisler DH. Endocrine responses of ovariectomized ewes to i.c.v. infusion of urocortin. *J Endocrinol*2001;171:517–524.
- 242- Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, et al. Beneficial hemodynamic, endocrine, and renal effects of urocortin in experimental heart failure: comparison with normal sheep. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1495–1505.
- 243- Davis ME, Pemberton CJ, Yandle TG, et al. Urocortin-1 infusion in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1402–1409.
- 244- Hsu SY, Hsueh AJ. Human stresscopin and stresscopin-related peptide are selective ligands for the type 2 corticotropin-releasing hormone receptor. *Nat Med* 2001;7:605–611.
- 245- Li C, Vaughan J, Sawchenko PE, Vale WW. Urocortin III immunoreactive projections in rat brain: partial overlap with sites of type 2 corticotrophin releasing factor receptor expression. *J Neurosci* 2002;22:991–1001.
- 246- Takahashi K, Totsune K, Murakami O, et al. Expression of urocortin III/stresscopin in human heart and kidney. *J Clin Endocrinol Metab*2004;89:1897–1903.
- 247- Grossini E, Molinari C, Mary DA, Marino P, Vacca G. The effect of urocortin II administration on the coronary circulation and cardiac function in the anaesthetized pig is nitric-oxide-dependent. *Eur J Pharmacol* 2008;578:242–8.
- 248- Wiley KE, Davenport AP. CRF2 receptors are highly expressed in the human cardiovascular system and their cognate ligands urocortins 2 and 3 are potent vasodilators. *Br J Pharmacol.* 2004;143:508–514.
- 249- Smani T, Calderon E, Rodriguez-Moyano M, Dominguez-Rodriguez A, Diaz I, Ordóñez A. Urocortin-2 induces vasorelaxation of coronary arteries isolated from patients with heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;38:71–76.
- 250- Saruta, M., Takahashi, K., Suzuki, T., Torii, A., Kawakami, M., Sasano, H.,2004. Urocortin 1 in colonic mucosa in patients with ulcerative colitis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 5352–5361.

- 251- Bamberger, C.M., Wald, M., Bamberger, A.-M., Ergun, S., Beil, F.U., Schulte, H.M., 1998. Human lymphocytes produce urocortin, but not corticotropin-releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 708–711.
- 252- Baigent, S., Lowry, P., 2000. mRNA expression profiles for corticotropin-releasing factor (CRF), urocortin, CRF receptors and CRF-binding protein in peripheral rat tissues. *J. Mol. Endocrinol.* 25, 43–52.
- 253- Kageyama, K., Bradbury, M.J., Zhao, L., Blount, A., Vale, W., 1999. Urocortin messenger ribonucleic acid: tissue distribution in the rat and regulation in thymus by lipopolysaccharide and glucocorticoids. *Endocrinology* 140, 5651–5658.
- 254- Lewis K, Li C, Perrin MH, Blount A, et al (2001) Identification of urocortin III, an additional member of the corticotropin-releasing factor (CRF) family with high affinity for the CRF2 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:7570–7575.
- 255- Latchman D (2002) Molecules in focus urocortin. *Int J Biochem Cell Biol* 34:907–910.
- 256- Tezval H, Jurk S, Atschekzei F et al. Urocortin and CRF-R2 in human renal cell carcinoma: disruption of an endogenous inhibitor of angiogenesis and proliferation. *World J Urol* 27:825-830, 2009.
- 257- Zoumakis E, Margioris AN, Makrigiannakis A, Stournaras C & Gravanis A (1997) Human endometrium as a neuroendocrine tissue: expression, regulation and biological roles of endometrial corticotropin-releasing hormone (CRH) and opioid peptides. *Journal of Endocrinological Investigation* 20, 158–167.
- 258- Ferrari A, Petraglia F & Gursida E (1995) Corticotropin releasing factor decidualizes human endometrial stromal cells in vitro. Interaction with progesterone. *Journal Steroid Biochemistry Molecular Biology* 54, 251–255
- 259- Zoumakis E, Margioris AN, Stournaras C, et al. (2000) Corticotropin-releasing hormone (CRH) interacts with inflammatory prostaglandins and interleukins and affects the decidualization of human endometrial stroma. *Molecular Human Reproduction* 6, 344–351.
- 260- Graziani G, Tentori L, Portarena I, et al. (2002) CRH inhibits cell growth of human endometrial adenocarcinoma cells via CRH-receptor 1-mediated activation of cAMP-PKA pathway. *Endocrinology* 143, 807–813.

- 261- Florio P, Arcuri F, Ciarmela P, Runci Y, Romagnoli R, Cintonino M et al(2002) Identification of urocortin mRNA and peptide in the human endometrium. *JEndocrinol* 173:9–14.
- 262- Florio P, De Falco G, Leucci E, Torricelli M, et al. (2006) Urocortin expression is downregulated in human endometrial carcinoma. *J Endocrinol* 190:99–105.
- 263- F. Petraglia, P. Florio, R. Gallo, et al., “Human placenta and fetal membranes express human urocortin mRNA and peptide,” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 81, no. 10, pp. 3807–3810, 1996.
- 264- E. Zoumakis, K. C. Rice, P. W. Gold, and G. P. Chrousos, “Potential uses of corticotropin-releasing hormone antagonists,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1083, pp. 239–251, 2006.
- 265- P. Florio, W. Vale, and F. Petraglia, “Urocortins in human reproduction,” *Peptides*, vol. 25, no. 10, pp. 1751–1757, 2004.
- 266- Muramatsu Y, Sugino N, Suzuki T, Totsune K, et al. 2001 Urocortin and corticotropin-releasing factor receptor expression in normal cycling human ovaries. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 1362–1369.
- 267- Kimura Y, Takahashi K, Totsune K, et al. Expression of urocortin and corticotropin-releasing factor receptor subtypes in the human heart. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:340–346.
- 268- Wiley KE, Davenport AP. CRF2 receptors are highly expressed in the human cardiovascular system and their cognate ligands urocortins 2 and 3 are potent vasodilators. *Br J Pharmacol* 2004;143:508–14.
- 269- Parkes DG, Vaughan J, Rivier J, Vale WW, May CN. Cardiac inotropic actions of urocortin in conscious sheep. *Am J Physiol* 1997;272: H2115–22.
- 270- Brar BK, Jonassen AK, Stephanou A, et al. Urocortin protects against ischemic and reperfusion injury via a MAPK-dependent pathway. *J Biol Chem* 2000;275:8508–14.
- 271- Charles CJ, Rademaker MT, Richards AM. Urocortins: putative role in cardiovascular disease. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agent* 2004;2:43–7.
- 272- Terui K, Higashiyama A, Horiba N, Furukawa KI, Motomura S, Suda T. Coronary vasodilation and positive inotropism by urocortin in the isolated rat heart. *J Endocrinol* 2001;169:177–83.

- 273- Abdelrahman AM, Pang CC. Regional haemodynamic effects of urocortin in the anaesthetized rat. *Eur J Pharmacol* 2003;466:317–21.
- 274- Bale TL, Picetti R, Contarino A, Koo GF, Vale WW, Lee KF. Mice deficient for both corticotropin-releasing factor receptor 1 (CRFR1) and CRFR2 have an impaired stress response and display sexually dichotomous anxiety-like behavior. *J Neurosci* 2002;22:193–9.
- 275- Coste SC, Kesterson RA, Heldwein KA, et al. Abnormal adaptations to stress and impaired cardiovascular function in mice lacking corticotropin-releasing hormone receptor-2. *Nat Genet* 2000;24:403–9.
- 276- Gordon JM, Dusting GJ, Woodman OL, Ritchie RH. Cardioprotective action of CRF peptide urocortin against simulated ischemia in adult rat cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H330–6.
- 277- Schulman D, Latchman DS, Yellon DM. Urocortin protects the heart from reperfusion injury via upregulation of p42/p44 MAPK signaling pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H1481–8.
- 278- Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, Frampton CM, Lainchbury JG, Richards AM. Four-day urocortin-I administration has sustained beneficial haemodynamic, hormonal, and renal effects in experimental heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2055–62.
- 279- Rademaker MT, Cameron VA, Charles CJ, Richards AM. Urocortin 3: haemodynamic, hormonal, and renal effects in experimental heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:2088–98.
- 280- Rein MS, Nowak RA. 1992. Biology of uterine myomas and myometrium *in vitro*. *Semin Reprod Endocrinol* 10:310–319.
- 281- Rademaker MT, Cameron VA, Charles CJ, Richards AM. Integrated hemodynamic, hormonal, and renal actions of urocortin 2 in normal and paced sheep: beneficial effects in heart failure. *Circulation* 2005;112:3624–32.
- 282- Tao J, Li S (2005) Effects of urocortin via ion mechanisms or CRF receptors? *Biochem Biophys Res Commun* 336(3):731–736.
- 283- Davis ME, Pemberton CJ, Yandle TG, et al. Urocortin 2 infusion in healthy humans: hemodynamic, neurohormonal, and renal responses. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:461–471.

- 284- J Am Coll Cardiol HF 2013;1:433–41)^a 2013 by the American College of Cardiology Foundation
- 285- Evaluation of the clinical utility of urocortin 1 in systolic heart failure. Erkan Yildirim¹, Ibrahim Keles², Huseyin Altug Cakmak², Kahraman Cosansu³, Gunay Can⁴, Baris Ikitimur²
- 286- Wright SP, Doughty RN, Frampton CM et al. Plasma urocortin1 in human heart failure. *Circ Heart Fail*, 2009; 2: 465–471.
- 287- Gruson D, Ahn SA, Ketelslegers JM, Rousseau MF. Circulating levels of stress associated peptide Urocortin in heart failure patients. *Peptides*, 2010; 31: 354–356.
- 288- Hausenloy DJ, Yellon DM. New directions for protecting the heart against ischaemia–reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. *Cardiovasc Res* 2004;61:448–460.
- 289- Brar BK, Stephanou A, Okosi A, et al. CRH-like peptides protect cardiac myocytes from lethal ischaemic injury. *Mol Cell Endocrinol* 1999;158:55–63.
- 290- Okosi A, Brar BK, Chan M, et al. Expression and protective effects of urocortin in cardiac myocytes. *Neuropeptides* 1998;32:167–171.
- 291- Brar BK, Stephanou A, Knight R, Latchman DS. Activation of protein kinase B/Akt by urocortin is essential for its ability to protect cardiac cells against hypoxia/reoxygenation-induced cell death. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:483–492.
- 292- Liu CN, Yang C, Liu XY, Li S. In vivo protective effects of urocortin on ischemia–reperfusion injury in rat heart via free radical mechanisms. *Can J Physiol Pharmacol* 2005;83:459–465.
- 293- Honjo T, Inoue N, Shiraki R, et al. Endothelial urocortin has potent antioxidative properties and is upregulated by inflammatory cytokines and pitavastatin. *J Vasc Res* 2006;43:131–138.
- 294- Scarabelli TM, Pasini E, Stephanou A, et al. Urocortin promotes hemodynamic and bioenergetic recovery and improves cell survival in the isolated rat heart exposed to ischemia/reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:155–161.
- 295- Meili-Butz S, Buhler K, John D, et al. Acute effects of urocortin 2 on cardiac function and propensity for arrhythmias in an animal model of hypertension-induced left ventricular hypertrophy and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:797–804.

- 296- Davis ME, Pemberton CJ, Yandle TG, et al. Urocortin 2 infusion in human heart failure. *Eur Heart J* 2007;28:2589–97.
- 297- Brar BK, Jonassen AK, Egorina EM, et al. Urocortin-II and urocortin-III are cardioprotective against ischemia reperfusion injury: an essential endogenous cardioprotective role for corticotropin releasing factor receptor type 2 in the murine heart. *Endocrinology* 2004;145:24–35, discussion 21–3.
- 298- Charles CJ, Jardine DL, Rademaker MT, Richards AM. Urocortin 2 induces potent long-lasting inhibition of cardiac sympathetic drive despite baroreflex activation in conscious sheep. *J Endocrinol* 2010;204:181–9.
- 299- Salim I, Suwaidi JA, Ghadban W, Salam AM. Systematic Review of Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Kidney Disease: Prevalence, Incidence, Morbidity and Mortality. *Int J Cardiovasc Res* 1: 3.
- 300- Vazquez E, Sanchez-Perales C, Garcia-Garcia M, Castellano P, Garcia-Cortes MJ, et al. (2009) Atrial fibrillation in incident dialysis patients. *Kidney Int* 76: 324-330.
- 301- Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, Harindhanavudhi T, Ayash H, Guglielmi KE, Lerma EV (2010) Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 173-181.
- 302- Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, et al. (2010) Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 159: 1102-1107.
- 303- Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, et al. (2011) Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4: 26-32.
- 304- Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, et al. (2009) Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* 158: 629-636.

305-Salim I, Al Suwaidi J, Ghadban W, Salam AM (2013) Anticoagulation in atrial fibrillation and co-existent chronic kidney disease: efficacy versus safety. *Expert Opin Drug Saf* 12: 53-63.

306-Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT Jr, Kestenbaum B, Stehman-Breen CO (2003) Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 64: 603-609.

307-Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, et al. (2012) Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 367: 625-635.

308- D. E. Forman, J. Butler, Y. Wang et al., "Incidence, predictor admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 43, no. 1, pp. 61–67, 2004.

309- H. M. Krumholz, Y. T. Chen, V. Vaccarino et al., "Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients ≥ 65 years of age with heart failure," *American Journal of Cardiology*, vol. 85, no. 9, pp. 1110–1113, 2000.

310- M. R. Cowie, M. Komajda, T. Murray-Thomas, J. Underwood, and B. Ticho, "Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH)," *European Heart Journal*, vol. 27, no. 10, pp. 1216–1222, 2006.

311- Carlstedt F, Lind L, Lindahl B (1997) Proinflammatory cytokines, measured in a mixed population on arrival in the emergency department, are related to mortality and severity of disease. *J Intern Med* 242(5):361–365

312- Ferrari R et al (1995) Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 92:1479–1486

313- George J et al (2006) Usefulness of anti-oxidized LDL antibody determination for assessment of clinical control in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 8(1):58–62

314- McMurray J et al (1993) Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans. *Eur Heart J* 14(11):1493–1498

- 315- Testa M et al (1996) Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol* 28(4):964–971
- 316- Araujo J et al (2009) Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review. *J Card Fail* 15(3):256–266
- 317- Elster S, Braunwald E, Wood H (1956) A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 51:533–541
- 318- Shah S et al (2006) High-sensitivity C-reactive protein and parameters of left ventricular dysfunction. *J Card Fail* 12(1):61–65
- 319- Colombo PC, Ganda A, Lin J, Onat D, Harxhi A, Iyasere JE, Uriel N, Cotter G: Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. *Heart Fail Rev* 2012; 17: 177–190..
- 320- Tanaka M, Yoshida H, Furuhashi M, Togashi N, Koyama M, Yamamoto S, Yamashita T, Okazaki Y, Ishimura S, Ota H, et al: Deterioration of renal function by chronic heart failure is associated with congestion and oxidative stress in the tubulointerstitium.
- 321- Novel Biomarkers Assessing Renal Function in Heart Failure: Relation to Inflammatory Status and Cardiac Remodelling
- 322- Yndestad A, Landro L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE, et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *Eur Heart J*. 2009; 30:1229–36. [PubMed: 19329498]
- 323- Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10:997–1000. [PubMed: 18804416]
- 324- Poniatowski B, Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Kidney Blood Press Res*. 2009; 32:77–80. [PubMed: 19287180]

- 325- Bolignano D, Basile G, Parisi P, Coppolino G, Nicocia G, Buemi M. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure. *Rejuvenation Res.* 2009; 12:7–14. [PubMed: 19196011]
- 326- Shrestha K, Borowski AG, Troughton RW, Thomas JD, Klein AL, Tang WH. Renal dysfunction is a stronger determinant of systemic neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels than myocardial dysfunction in systolic heart failure. *J Card Fail.* 2011; 17:472–8. [PubMed:21624735]
- 327- Damman K, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Vaidya VS, Smilde TD, Westenbrink BD, et al. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart.* 2010; 96:1297–302. [PubMed: 20659949]
- 328- Cruz DN, Goh CY, Palazzuoli A, Slavin L, Calabro A, Ronco C, et al. Laboratory parameters of cardiac and kidney dysfunction in cardio-renal syndromes. *Heart Fail Rev.* 2011; 16:545–51.[PubMed: 21298337]
- 329- Cruz DN, Gaiao S, Maisel A, Ronco C, Devarajan P: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 1533–1545.
- 330-Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G, Vaidya VS, Smilde TD, Westenbrink BD, Bonventre JV, Voors AA, Hillege HL: Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart* 2010; 96: 1297–1302.
- 331- Bolignano D, Basile G, Parisi P, Coppolino G, Nicocia G, Buemi M: Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure. *Rejuvenation Res* 2009; 12: 7–14.
- 332-Shrestha K, Borowski AG, Troughton RW, Thomas JD, Klein AL, Tang WH: Renal dysfunction is a stronger determinant of systemic neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels than myocardial dysfunction in systolic heart failure. *J Card Fail* 2011; 17: 472–478.
- 333- Licata G, Tuttolomondo A, Di Raimondo D et al: Immuno-inflammatory activation in acute cardio-embolic strokes in comparison with other subtypes of ischaemic stroke. *Thromb Haemost*, 2009; 101: 929–37

- 334- Ehrlich JR, Kaluzny M, Baumann S et al: Biomarkers of structural remodelling and endothelial dysfunction for prediction of cardiovascular events or death in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*, 2011; 100: 1029–36
- 335- Pena JM, MacFadyen J, Glynn RJ, Ridker PM: High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial. *Eur Heart J*, 2012; 33: 531–37
- 336- Gramley F, Lorenzen J, Plisiene J et al: Decreased plasminogen activator inhibitor and tissue metalloproteinase inhibitor expression may promote increased metalloproteinase activity with increasing duration of human atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007; 18: 1076–82
- 337- Kalogeropoulos AS, Tsiodras S, Rigopoulos AG et al: Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*, 2011; 11: 77
- 338- Gai X, Lan X, Luo Z et al: Association of MMP-9 gene polymorphisms with atrial fibrillation in hypertensive heart disease patients. *Clin Chim Acta*, 2009; 408: 105–59
- 339- Vanhoutte PM: [Endothelial dysfunction in obesity]. *Ann Pharm Fr*, 2013; 71: 42–50
- 340- Ding L, Hanawa H, Ota Y et al: Lipocalin-2/neutrophil gelatinase-B associated lipocalin is strongly induced in hearts of rats with autoimmune myocarditis and in human myocarditis. *Circ J*, 2010; 74: 523–30
- 341- Choi KM, Lee JS, Kim EJ et al: Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur J Endocrinol*, 2008; 158: 203–7
- 342- novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation
- 343- Novel Biomarkers Assessing Renal Function in Heart Failure: Relation to Inflammatory Status and Cardiac Remodelling
- 344- Renal Dysfunction Is a Stronger Determinant of Systemic Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels Than Myocardial Dysfunction in Systolic Heart Failure
- 345- Poniatowski B, NGAL as a marker of renal function in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Kidney blood pres res* 2009; 32:77-80)

- 346- Damman K, Urinary NGAL, a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:997-1000.)
- 347- A. Yndestad, L. Landrø, T. Ueland et al., “Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure,” *European Heart Journal*, vol. 30, no. 10, pp. 1229–1236, 2009.
- 348- A. Aghel, K. Shrestha, W. Mullens, A. Borowski, and W.H. Tang, “Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure,” *Journal of Cardiac Failure*, vol. 16, pp. 49–54, 2010.
- 349- D. Bolignano, G. Coppolino, A. Lacquaniti, and M. Buemi, “From kidney to cardiovascular diseases: NGAL as a biomarker beyond the confines of nephrology,” *the European Society for Clinical Investigation*, vol. 40, pp. 273–276, 2010.
- 350- K. Damman, D. J. Van Veldhuisen, G. Navis et al., “Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate,” *Heart*, vol. 96, no. 16, pp. 1297–1302, 2010.
- 351- M. Alvelos, R. Pimentel, E. Pinho et al., “Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardio-renal syndrome in the general ward,” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 6, no. 3, pp. 476–481, 2011.
- 352- Anker S, Coats A (2002) How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 86:123–130
- 353- Mann DL et al (2004) Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the randomized etanercept worldwide evaluation (RENEWAL). *Circulation* 109(13):1594–1602
354. Chung ES et al. (2003) Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF therapy against congestive heart failure (ATTACH) trial. *Circulation* 107(25):3133–3140
- 355- Haramaki N, Ikeda H (2003) Statins for heart failure: a potential for new treatment. *Cardiovasc Res* 60(2):217–219

- 356- Gullestad L et al (1999) Effect of high-versus low-dose angiotensin-converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 34:2061–2067
- 357- El Desoky ES (2010) Drug therapy of heart failure: an immunologic view.
- 358- Larsen AI et al (2001) Effect of aerobic exercise training on plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 88(7):805–808
- 359- Fuchs M, Drexler H (2004) Chronic heart failure and proinflammatory cytokines: possible role of physical exercise. *Exer Immunol Rev* 10:56–65
- 360- Adamopoulos S et al (2001) Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 22(9):791–797
- 361- Conraads VM et al (2002) Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Eur Heart J* 23(23):1854–1860
- 362- Piepoli MF et al (2004) Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 328(7433):189
- 363- Belardinelli R et al (1999) Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effect on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 99(9):1173–1182
- 364- Voors AA (2009) The value of physical training in patients with heart failure. *Ned Tijdschr Geneesk* 153:A666
- 365- Heymans S et al (2009) Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the translational research committee of the heart failure association of the European society of cardiology. *Eu J Heart Fail* 11:119–129 d

