

**T.C
FATİH ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KALP YETERSİZLİĞİ OLAN YAŞLI HASTALARDA,
HİPERÜRİSEMİ GÖRÜLME SIKLIĞI VE KALP
YETERSİZLİĞİNİN FONKSİYONEL KAPASİTESİ İLE
ÜRİK ASİT DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ömer Çağlar Yılmaz
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA-2011

**T.C
FATİH ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KALP YETERSİZLİĞİ OLAN YAŞLI HASTALARDA,
HİPERÜRİSEMİ GÖRÜLME SIKLIĞI VE KALP
YETERSİZLİĞİNİN FONKSİYONEL KAPASİTESİ İLE
ÜRİK ASİT DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Ömer Çağlar Yılmaz**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.Yusuf Selçoki**

ANKARA-2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini her zaman örnek aldığım, sadece mesleki alanda değil, hayatın tüm alanlarında yardımını esirgemeyen, ihtiyacımız olduğunda kimi zaman bir baba, kimi zaman bir ağabey yakınlığını hissettiğimiz, çok kıymetli hocam Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Beyhan Eryonucu'ya, ayrıca asistanlığım süresince bilgi ve birikimlerinden faydalandığım hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Yusuf Selçoki'ye ve Yrd. Doç. Dr. İnci Aslı Atar'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Kendileriyle çalışmaktan daima büyük zevk aldığım asistan arkadaşlarıma ve klinik personelimize, ablamız İlkay Erdem hemşire hanıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Tezin tasarlanmasından bitişine kadar olan süreçte yardımını esirgemeyen, yanında yaptığım rotasyon boyunca her konuda yeniliklere ön yargısız ve bilimsel olarak yaklaşmayı öğreten değerli hocam Pittsburgh Üniversitesi öğretim üyesi ve EECP laboratuvarı yöneticisi Sayın Doç. Dr. Özlem Soran'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bugünlere gelmemde her zaman destek olan ve sıkıntılarımı paylasan Anneme, Babama, Kardeşime, hayat arkadaşım Firdevs'e ve biricik oğlumuza teşekkür ederim.

Dr. Ömer Çağlar Yılmaz

ÖZET

Giriş: Kalp yetersizliği (KY) günümüzde mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerindendir. Ürik asit (ÜA) yüksekliğinin KY bulunan hastalarda önemli klinik sonuçları olduğu öne sürülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda KY olan hastalarda ÜA yüksekliğinin mortalite üzerine olan olumsuz etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmada New York Kalp Derneğine (NYHA) göre fonksiyonel kapasitesi sınıflandırılan hastalarda, ÜA seviyesi ile KY sınıfı arasındaki korelasyonu araştırmayı ve son 6 ay içinde hiperürisemisi olan ve olmayan hastalar arasında hastane yatış sayısını karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Kesitsel, çok merkezli olarak planlanan çalışmaya kardiyoloji polikliniklerine başvuran, 60 yaş üstünde, ACE inhibitörü ve/veya ARB ile birlikte diüretik kullanan; sol ventrikül disfonksiyonu girişimsel ya da girişimsel olmayan yöntemlerle teyit edilen 141 hasta alındı. Hiperürisemi için tedavi alan hastalar, Kronik böbrek yetersizliği (hemodiyaliz tedavisi gören ya da $Kr > 2,5$ mg/dl) olan hastalar ve KOAH'lı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların ÜA, kan şekeri, kreatinin değerlerine bakıldı. Demografik veriler, kardiyovasküler risk faktörleri, ejeksiyon fraksiyonları, KY sebepleri, son altı aydaki yatış sayıları kayıt altına alındı. Serum ÜA seviyesi 7 mg/dl üstünde ise hiperürisemi olarak kabul edildi.

Sonuçlar: Çalışmaya dâhil edilen hastaların ortalama yaşı 69 ± 8 idi. Hastaların %64'ü erkekti ve %97'sinde en az bir kardiyovasküler risk faktörü mevcuttu. KY etiyojisine bakıldığında % 79'unda iskemik KY belirlendi, %52'sinde hiperürisemi saptandı. Pearson korelasyon analizi ile yapılan inceleme sonucunda, NYHA fonksiyonel kapasitesi

ve ÜA düzeyi arasında istatistiksel anlamda pozitif korelasyon belirlendi ($p<0,05$). ÜA düzeyi yükseldikçe NYHA sınıfının artmakta olduğu yani hastaların fonksiyonel kapasitesinin kötüleşmekte olduğu tespit edildi. Hastaların Ejeksiyon Fraksiyonu ile ÜA seviyesi arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel anlamda negatif korelasyon saptandı ($P<0,05$). Normal ürik asit seviyesi olanların %25'i, hiperürisemisi olan hastaların ise %61'i son altı ay içinde en az bir kez hastaneye yatmıştı. Hiperürisemisi olan hastalarla olmayan hastalar karşılaştırıldığında, son altı aydır hastaneye yatış sayısı ÜA yüksekliği olan hastalarda önemli ölçüde yüksek bulundu ($P<0,05$).

Tartışma: Çalışmamızın sonucunda, yaşlı, hiperürisemisi olan KY mevcut hastalarda ÜA düzeyi yükseldikçe NYHA sınıfının artmakta olduğunu ve hiperürisemisi olan hastalarda son 6 ay içinde hastane yatış sayısının hiperürisemisi olmayan hastalara göre önemli ölçüde yüksek olduğunu tespit ettik.

Bu veriler ışığında, hiperürisemi tespit edilen KY hastalarında hiperürisemi tedavisine rutin olarak başlanmasının uzun dönemde kardiyovasküler istenmeyen olaylar üzerine etkisi yapılacak araştırmalar ile değerlendirilmelidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kalp yetersizliği, Hiperürisemi, Hastaneye Yatış

ABSTRACT

The Association Between Hyperuricemia and Functional Capacity in Elderly Patients With Chronic Heart Failure

Background: Even though the association between hyperuricemia and heart failure (HF) has remained controversial, previous studies have demonstrated that uric acid (UA) might be an independent risk factor for cardiovascular diseases. The aim of this study is to investigate the correlation between UA levels and functional capacity in elderly patients with chronic HF and compare the hospitalization rates within the six months prior to the study enrollment in patients with and without hyperuricemia.

Methods: Hundred forty-one patients over the age of 60 years, diagnosed with HF and managed by optimal medical treatment were enrolled into this cross-sectional, multicenter study. Data on patient demographics, medical history, functional capacity, EF, UA, blood glucose and creatinine levels were collected. Hyperuricemia was defined as UA>7mg/dl. Functional capacity was assessed by New York Heart Association (NYHA) classification.

Results: The mean age of the study cohort was 69±8 years and 64% was men; 97% had at least one cardiovascular risk factor, 79% had ischemic HF and 52% had hyperuricemia. Serum UA level increased in parallel to HF severity expressed as NYHA class ($p<0,05$) and inversely correlated with EF ($P<0.05$). Twenty five percent of patients who had normal UA levels were hospitalized at least once within 6 months however 61% of patients with hyperuricemia were hospitalized. Patients with hyperuricemia were found to be hospitalized more frequently in the last 6 months, increasing UA levels correlate with increasing number of hospitalizations. The hospitalization rates within the six months prior

to the study enrollment was significantly higher in patients with hyperuricemia compared to patients with normal UA levels ($P < 0.05$).

Conclusion: These results showed that in elderly patients with HF there was a significant negative correlation between UA levels and EF and a significant positive correlation between UA levels and NYHA class. Patients with high UA levels had significantly higher numbers of hospitalizations within the six months prior to the study enrollment comparing to patients with normal UA levels. These findings suggest that measurement of UA levels in elderly patients with HF may add valuable prognostic information to predict cardiac events. Further studies need to be conducted to evaluate the effects of anti-hyperuricemic drugs on adverse cardiovascular event rates in patients with HF.

KEYWORDS: Heart Failure, Hyperuricemia, Hospitalization

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER.....	II
ABSTRACT-KEYWORDS	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMA LİSTESİ	VIII
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kalp Yetersizliği.....	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2. Tanımlayıcı Terimler.....	3
2.1.2.1. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği.....	3
2.1.2.2. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği.....	4
2.1.2.3. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Etiyoloji.....	6
2.1.5. Patofizyoloji.....	8
2.1.6. Kalp Yetersizliği Sınıflandırması.....	10
2.1.7. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri.....	12
2.1.7.1. Öykü ve Fizik Muayene.....	12
2.1.7.2. Elektrokardiyografi.....	13
2.1.7.3. Telekardiyografi.....	14
2.1.7.4. Laboratuvar Testleri	14
2.1.7.5. Ekokardiyografi.....	16
2.1.7.6. Radyonüklit Anjiyografi.....	16
2.1.7.7. Solunum Fonksiyon Testleri.....	17
2.1.7.8. Egzersiz Testi.....	17
2.1.7.9. Holter Elektrokardiyografi.....	17
2.1.7.10. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme.....	18
2.1.7.11. Bilgisayarlı Tomografi.....	18
2.1.7.12. Kardiyak kateterizasyon.....	19
2.1.7.12.1. Koroner anjiyografi.....	19
2.1.7.12.2. Sağ kalp kateterizasyonu.....	19
2.1.7.12.3. Endomiyokardiyal biyopsi.....	19
2.1.8. Kalp Yetersizliğinde Tedavi.....	20
2.1.8.1. Kalp Yetersizliğinde Non-Farmakolojik Tedavi.....	20
2.1.8.2. Kalp Yetersizliğinde İlaçla Tedavi.....	21
2.1.8.2.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri.....	21
2.1.8.2.2. Beta Blokerler.....	21
2.1.8.2.3. Aldosteron antagonistleri.....	22
2.1.8.2.4. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri.....	22
2.1.8.2.5. Hidralazin ve izosorbid dinitrat (H-ISDN).....	23

2.1.8.2.6. Digoksin.....	23
2.1.8.2.7. Diuretikler.....	23
2.1.8.3. Mekanik Destek ve Cerrahi Tedavi.....	24
2.1.8.3.1 Kalp yetersizliği olan hastalarda revaskularizasyon.....	24
2.1.8.3.2 Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT).....	24
2.1.8.3.3 İmplant edilebilen kardiyoverter defibrillatör (ICD).....	25
2.1.8.3.4 Kardiyak transplantasyon.....	25
2.1.8.3.5 Sol ventrikül destek cihazları ve yapay kalp.....	25
2.1.8.3.6 Ultrafiltrasyon.....	25
2.2. Ürik Asit Metabolizması ve Sistemik Etkileri.....	26
2.2.1 Ürik Asit (ÜA).....	26
2.2.2. Serbest Radikaller.....	28
2.2.3 Antioksidan Savunma.....	29
2.2.4 Antioksidan olarak ürik asit.....	30
2.2.5 Prooksidan olarak ürik asit.....	30
2.2.6 Ürik asit ve Kardiyovasküler Risk.....	33
2.2.6.1 Ürik Asit ve Hipertansiyon.....	33
2.2.6.2 Ürik Asit , Metabolik sendrom ve Diyabet.....	35
2.2.6.3 Ürik Asit, Koroner Arter Hastalığı ve Kalp Yetersizliği.....	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	37
3.1 Hasta Grubu.....	37
3.2 Hasta Dışlama Kriterleri.....	37
3.3 Öykü.....	37
3.4 Laboratuvar İnceleme.....	38
3.5 İstatiksel Analiz.....	38
4. BULGULAR.....	39
4.1 Hastaların Kişisel Özellikleri.....	39
4.2 Hastaların İlaç Tedavi Bulguları.....	39
4.3 NYHA Gruplarına Göre Kişisel Özellikler.....	41
4.4 NYHA Gruplarına Göre Hastaların İlaç Tedavi Bulguları.....	42
4.5 Laboratuvar verileri ve NYHA Gruplarına Göre Tanımlanmış Bulgular....	43
4.6 Cinsiyete Göre Gruplandırılmış Hastalarda Bulgular.....	45
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ.....	51
7. KAYNAKLAR.....	52

KISALTMALAR

KY	:	Kalp Yetersizliği
EF	:	Ejeksiyon Fraksiyonu
pVO2	:	Pikoksijen tüketimi
NYHA	:	New York Kalp Derneği
ESC	:	Avrupa Kardiyoloji Derneği
ACC	:	Amerika Kardiyoloji Koleji
AHA	:	Amerika Kalp Derneği
ABD	:	Amerika Birlesik Devletleri
KAH	:	Koroner arter hastalığı
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
KOAH	:	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
EKG	:	Elektrokardiyografi
AF	:	Atriyal fibrilasyon
ACE	:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
BNP	:	Beyin natriuretik peptit
ARB	:	Anjiotensin reseptor blokleri
H-ISDN	:	Hidralazin ve izosorbid dinitrat
ICD	:	Implante edilebilen kardiyoverter defibrillatör
ÜA	:	Ürik asit
NO	:	Nitrik Oksit

TABLolar ve ŐEKİLLER

TABLolar

Tablo 1 : ESC ve WHO'ya göre kalp yetersizliği etiyolojisinde rol alan hastalıklar.....	7
Tablo 2 : New York Kalp Derneği fonksiyonel sınıflaması.....	11
Tablo 3 : ACC/AHA kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi.....	11
Tablo 4 : Kalp yetersizliği tanısında kullanılan Framingham Kriterleri.....	13
Tablo 5 : Hastaların Demografik ve Klinik Karakteristiklikleri.....	40
Tablo 6 : Hastaların almakta oldukları medikal tedavi.....	41
Tablo 7 : NYHA evrelerine göre gruplandırılmış demografik veriler.....	42
Tablo 8 : NYHA evrelerine göre gruplandırılmış ilaç tedavi bulguları.....	43
Tablo 9 : Cinsiyete göre demografik ve klinik karakteristikler.....	45

ŐEKİLLER

Şekil 1. Ürik asit biyosentezi.....	26
Şekil 2. Ürik asitin olası prooksidan etkileri.....	32
Şekil 3. Hiperüriseminin olası hipertansiyon mekanizması.....	35
Şekil 4A. NYHA evresine göre serum ÜA düzeyleri.....	44
Şekil 4B. Hastane yatış sayısına göre serum ÜA düzeyleri.....	44

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği (KY) günümüzde mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden kabul edilen, tipik olarak istirahat veya efor sırasında; nefes darlığı veya halsizliğe yol açan, sıvı retansiyon bulgularına sebep olan ve hayat tarzını olumsuz etkileyen klinik sendromdur (1). Toplumda genel olarak prevalansı %2 ile %3 arasında değişmektedir, ilerleyen yaş ile bu prevelans değişmekte, 70-80 yaş arasındaki nüfusta %10 ile %20 arasında seyretmektedir (1).

Nüfusun yaşlanması, koroner olay gelişen hastalarda sağkalımı uzatmada kaydedilen başarılar ve yüksek risk altındaki kişilerde ya da ilk olayı atlatarak sağ kalan hastalarda koroner olayları ertelemede kaydedilen başarılar nedeniyle toplam KY prevalansı gittikçe yükselmektedir (2, 3).

Yarattığı morbidite nedeniyle toplum sağlığını olumsuz etkileyen bu klinik sendrom, akut hastaneye yatışların %5'ini oluşturmaktadır, hastanede yatan hastaların %10'unda vardır ve çoğu hastaneye yatış maliyetleri olmak üzere ulusal sağlık harcamalarının yaklaşık %2'sinden sorumludur (4).

KY iyi bilinen ve üzerinde birçok araştırma yapılmış bir klinik sendrom olmasına rağmen bazı noktalarda patofizyolojisi çok iyi anlaşılamamıştır ve kolay uygulanabilir prognostik ve diyagnostik belirteçlerin aranmasına devam edilmektedir (5).

Kalp yetersizliğinin prognostik açıdan değerlendirilmesinde üç faktör önemli gözükmemektedir; bunlar hemodinamik faktörler (ejeksiyon fraksiyonu(EF) gibi), hastanın fonksiyonel durumu (pik oksijen tüketimi(pVO₂)) ve metabolik faktörlerdir (nöroendokrin ve immünolojik süreçler)(6).

Metabolik faktörlerden ürik asit (ÜA) yüksekliğinin KY bulunan hastalarda önemli klinik sonuçları olduğu öne sürülmektedir. KY olan hastalarda hiperürisemi, bozulmuş oksidatif metabolizma ve hiperinsülineminin (6-9), inflamatuvar sitokin aktivasyonunun (10) ve bozulmuş vasküler fonksiyonun belirteci olarak gösterilmiştir (11, 12).

Bu çalışmada New York Kalp Derneğine (NYHA) göre fonksiyonel kapasitesi sınıflandırılan hastalarda ÜA seviyesi ile KY sınıfı arasındaki korelasyonu araştırmayı ve son 6 ay içinde hiperürisemisi olan ve olmayan hastalar arasında hastane yatış sayısını karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetersizliği

2.1.1. Tanım

Kalp yetmezliği; kalbin herhangi bir sebeple oluşan yapısal veya fonksiyonel bozukluğu sonucu, ventrikül doluşunun veya kan ejeksiyon yeteneğinin bozulduğu, bu duruma egzersiz toleransının sınırlanmasına sebep olabilecek nefes darlığı veya yorgunluk ile periferik veya pulmoner ödeme yol açabilecek sıvı retansiyonunun ana bulgu olarak eşlik edebileceği karmaşık bir klinik sendromdur (13).

2.1.2. Tanımlayıcı terimler

2.1.2.1. Akut ve kronik kalp yetersizliği

Akut KY hızlı başlangıçlı, pulmoner ve periferik ödem gibi kardiyak fonksiyon bozukluğuna ikincil bulguların görüldüğu, daha önce bilinen kardiyak disfonksiyonu olmayan hastalarda yeni gelişen veya kronik kalp yetersizliği zemininde meydana gelen, genellikle yaşamı tehdit eden ve acil tedavi gerektiren klinik durumdur (14).

Süre açısından değerlendirildiğinde yeni başlangıçlı, geçici ve kronik KY olmak üzere ayırım yapılmaktadır. Yeni başlangıçlı KY, akut veya yavaş başlangıçlı olan ilk KY tablosudur. Geçici KY belli bir zaman dilimiyle sınırlı, yineleyen veya ataklarla seyreden semptomatik KY'ne verilen addır, Kronik KY ise inatçı, stabil seyreden veya ağırlaşıp, dekompanse olabilen klinik durumdur (1).

2.1.2.2. Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği

Sistolik KY sol ventrikül kontraktilite bozukluğunun varlığı ile birlikte seyreden, kardiyak işlev bozukluğu ve kalp yetmezliği semptomları ile karakterize durumdur. Gelişmiş ülkelerde KY'nin en sık nedeni iskemik kalp hastalığıdır. Bu bağlamda, birçok kalp yetmezliği bulgusu, diyastolik bozukluk genellikle mevcut olmasına ve çoğunlukla diyastolik işlev bozukluğu birlikte bulunmasına rağmen (15, 16), sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ile ilişkilidir (17).

Diyastolik kalp yetersizliği, kalp yetmezliği semptomları ve bulguları ile karakterize, korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ve anormal diyastolik fonksiyonun eşlik ettiği klinik sendromdur (18). Ölçülen EF, ortalama olarak %40-50 düzeyinden yüksektir (19) ve kesitsel ekokardiyografi çalışmalarında, kalp yetmezliği tanısı konulan hastaların %40 ile %70'i arasında diyastolik kalp yetersizliği saptanmıştır (20). Saptanan diyastolik disfonksiyon genç hastalarda nadirken (50 yaş altı nüfusun yaklaşık %15'i), yaşla birlikte sıklığında önemli bir artış görülmüştür (70 yaş üzeri hastaların yaklaşık %50'si) (21-25).

2.1.2.3. Sol ve sağ kalp yetersizliği

Sol ve sağ KY terimleri sistemik ya da pulmoner venlerde konjesyonun ağır bastığı durumları ifade etmek için kullanılmaktadır. Sağ kalp yetmezliği terimi periferik bulgu ve belirtileri olan kalp yetersizliğini, pulmoner konjesyon bulguları olmadan tarif eder.

Sağ ventrikül yetersizliğinin en yaygın nedeni, sol ventrikül yetersizliği sonucu böbrek perfüzyonunun yetersiz olması, tuz ve su retansiyonu ve sistemik dolaşımda sıvı birikimi sonucunda pulmoner arter basıncında artıştır (1).

2.1.3. Epidemiyoloji

Kalp yetersizliği 65 yaş üstü hastaların hastaneye en sık başvuru nedenini oluşturmaktadır (13). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) temsil ettiği nüfusu 900 milyonu bulan 51 ülkede yaklaşık 15 milyon (1), ACC–AHA'nın (Amerikan Kardiyoloji Koleji- Amerika Kalp Derneği) temsil ettiği Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) ise de toplam 5 milyon KY hastası bulunmaktadır (13). ABD'de bu sayıya her sene 550 bin yeni tanı alan hasta eklenmekte (26) ve KY toplamda bir yılda 12-15 milyon poliklinik ziyareti ve 6,5 milyon gün hastane yatışı ile ilişkilendirilmektedir (27).

ESC verilerine göre KY prevalansı %2 ile 3 arasında değişmektedir, gelişen tedavi yöntemleri ile AKS'larda sağkalımın artırılması ve kalp yetersizliğinin birincil olarak yaşlı hastalarda insidansının artması (28) ile yaş ilerledikçe bu oran giderek artmakta (2, 29-31) 70-80 yaş arasında %10-20'lere kadar çıkmaktadır (1).

KY klinik sonlanımı genellikle olumsuzdur, ancak bazı hastalar uzun yıllar yaşayabilir (32-34). Genel popülasyona baktığımızda tedavideki ilerlemelere rağmen KY nedenli ölümlerin sayısı giderek artmıştır, bu artışta kısmen miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda daha iyi ve kurtarıcı tedavi uygulanması ile KY olan hasta popülasyonundaki artış bir etken olabilir (26).

KY olan hastaların prognozunu değerlendirdiğimizde hastaların maalesef %50'si 4 yıl içinde ölmektedir (1), eğer bu hastalar kötüleşmiş semptomlar nedeni ile hastaneye yatırılmışlar ise bu süre 1 yılda %40 ölüm veya tekrar hastaneye yatış gibi daha kötü sonuçları verebilmektedir (1). Hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %80'inin 65 yaş üstü, hastalardan oluştuğu gösterilmiştir (35).

ESC verilerine göre kalp yetersizliği ulusal sağlık harcamalarının %2 sinden sorumludur, ABD sağlık sigortası kayıtlarına bakıldığında KY'liği hastaneden taburcu olan hastalarda en sık konulan tanıdır ve klinik olarak tanı ve tedavisi için en çok harcama yapılan hastalıktır (36).

2.1.4. Etiyoloji

Kalp yetersizliğine yol açabilecek birbirinden çok farklı hastalıklar vardır, sebep olan patolojiyi saptamak, tanıda, tedavide, korunmada ve prognozu belirlemede büyük önem taşımaktadır (37).

Koroner arter hastalığı (KAH) en yaygın miyokart hastalığı nedenidir ve KY bulunan hastaların yaklaşık %70'inde etiyolojik sebeptir (2, 38). Hastaların %10'unda kapak hastalığı, %10'unda ise kardiyomiyopati vardır (1). ESC kılavuzları (1) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (39) kriterlerine göre kalp yetersizliği etiyolojisinde rol oynayan hastalıklar Tablo-1 de verilmiştir.

Tablo 1 : ESC ve WHO'ya göre kalp yetersizliği etiyojisinde rol alan hastalıklar

Koroner kalp hastalığı	İskemi, Miyokart enfarktüsü öyküsü
Valvüler	Romatizmal ateş kaynaklı veya yaşlı hastalarda kalsifik aort stenozuna bağlı
Kardiyomiyopatiler	Hipertrofik, dilate, restriktif , sınıflandırılmamış veya aritmojen sağ ventrikuler kardiyomyopati
Endokrin	Diabetes mellitus, hipo/hipertiroidi, Cushing sendromu, adrenal yetersizlik, aşırı büyüme hormonu, feokromositoma
İlaçlar	β-blokerler, antiaritmikler, sitotoksik ilaçlar, kalsiyum antagonistleri,
Nütrisyonel	Tiamin, selenyum, karnitin eksikliği. Obezite, kaseksi
İnfiltratif	Sarkoidoz, amiloidoz, hemokromatoz, bağ dokusu hastalığı
Toksinler	Alkol, madde, kokain, eser maddeler (civa, kobalt, arsenik)
Diğer	Chagas hastalığı, HIV enfeksiyonu, peripartum kardiyomiyopati, son evre böbrek yetersizliği, viral miyokardit, perikardiyal hastalıklar, Löffler hastalığı
Konjenital kalp hastalıkları	
Aritmiler	
Hipertansiyon	

2.1.5. Patofizyoloji

KY kardiyak yapıdaki, fonksiyondaki, ritimdeki veya iletimdeki bir anormallik sonucu ortaya çıkan bir sendromdur (40). KY etiyojisinde birçok faktör etkin olduğundan, patogenezin açıklanması da zorluklar içermektedir. Hastalığın patolojisinde sadece kardiyak oksijen sunumunun eksikliği değil buna yanıt olarak meydana gelen sistemik yanıt, durumu daha kompleks hale getirmektedir.

Kardiyak output belirleyicileri, kalp hızı ve atım hacmidir. Atım Hacmini ise preload, kontraktilite ve afterload belirler. Bu üç değişken kalp yetmezliği patofizyolojik sonuçlarının anlaşılmasında ve potansiyel tedavi uygulamalarında önemlidir. Preload ileriye iletebilecek hacmin, kontraktilite pompa yeteneğinin ve afterload kalbin karşısındaki iş yükünün bir göstergesidir (40). Kardiyak Preload intravasküler hacimden ve ventriküler doluşta herhangi bir sınırlamadan etkilenir. Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) veya Astım hastalarında artmış pozitif plevral basınç azalmış preloada sebep olabilir (40). Kardiyak kontraktilite de etkin olan kardiyak kas pompası kendisine gelen volümü ileri iletebilecek yetenektir. Eğer gelen volüm artarsa fizyolojik olarak kontraktilitede artırılarak yanıt verilir. Bu durum Frank-Starling mekanizması olarak adlandırılır (41).

Atım hacminin ikinci belirleyicisi kardiyak kontraktilite, kalbin musküler pompalamasını temsil eder ve yaygın olarak ejeksiyon fraksiyonu olarak ifade edilir. Kalbin iç dinamiklerine bağlı olarak aynı preload da farklı atım hacimleri meydana

gelebilir(40). Geçirilmiş miyokart enfarktüsü sonucu meydana gelen nonfonksiyone miyokart kontraktilitenin bozulmasında önemli bir etkendir.

Afterload kalbin karşısında çalışmak zorunda olduğu yüküdür ve klinikte genellikle ortalama arter basıncı ile tahmin edilmektedir. Afterload sadece vasküler rezistansa karşı değil, duvar gerilimi ve intratorasik basınca karşıda yapılan bir iştir ve bu üç değişken KY'liği olan hastalarda bozulmuştur (41).

Yukarıdaki patofizyolojik değişkenlerin hepsi birlikte ele alındığında kalp yetersizliği en iyi şekilde değerlendirilebilir. Ancak KY'nin arkasındaki patoloji sadece kardiyak yapısal anomalilerden kaynaklanmaz, aynı zamanda azalmış doku perfüzyonundan kaynaklanan aktive olmuş nörohormonal sistemde kardiyak cevabi etkiler (42). Renin-Anjiotensin sisteminin aktivasyonu su ve tuz tutulumunu arttırarak preload artışına, vazokonstriksiyonu arttırarak afterload artışına ve kardiyak kontraktilitede artışa neden olur. Başlangıçta, bu yanıt kompensasyon için yeterli olacaktır ancak uzun süreli aktivasyon miyosit kaybına neden olur ve hayatta kalan miyositlerde ve ekstra sellüler matrikste uyumsuz değişikliklere yol açar. Meydana gelen bu hasara yanıt olarak strese maruz kalan miyokardiyumda remodeling ve dilatasyon gelişir (43). Remodeling aynı zamanda valvüler anulusun genişlemesi sonucu mitral yetersizliği gelişmesi ve atriyal remodelinge bağlı kardiyak aritmilerin meydana gelmesi gibi ek kardiyak komplikasyonlara da yol açar (42). Aynı zamanda devam eden sodyum tutulumu, periferik ödem ve plevral efüzyon gelişmesine de sebep olur (44).

Diyastolik disfonksiyonun patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır, diyastolik fonksiyon iki faktör tarafından belirlenir, pasif bir süreç olan sol ventrikül elastikiyeti veya

gerilebilirliği ve enerji gerektiren, aktif miyokart gevşeme veya relaksasyon süreci (45). Miyokardın Gevşemesi erken diyastolde oluşur ve aktif bir süreçtir, bir emme etkisi yaratılarak sol ventrikül doluşu artırılmaktadır. Sol ventrikül hipertrofisi gibi yapısal veya iskemi gibi fonksiyonel değişiklikler neticesinde sol ventriküler gerilebilirlik ve relaksasyonun kaybı bozulmuş sol ventrikül dolusu (preload) ile sonuçlanır (40). Diyastolik disfonksiyon ile görülen egzersiz intoleransı büyük ölçüde ventriküler doluş bozukluğu ve buna bağlı artmış sol atriyal ve pulmoner venöz basınç dolayısıyla meydana gelen pulmoner konjesyon sebebiyledir (46). Ayrıca egzersiz sırasında yetersiz kardiyak output, iskelet kaslarının zayıf perfüzyonuna, özellikle bacak kaslarının ve solunuma yardımcı aksesuar kasların beslenmesinde yetersizliğe sebep olarak egzersiz intoleransına katkıda bulunur (47).

2.1.6. Kalp yetersizliği sınıflandırması

KY şiddetini belirlemek ve klinik takibinde kolaylık sağlamak için yaygın olarak NYHA (Tablo 2) veya ACC/AHA (Tablo 3) kalp yetersizliği sınıflandırmalarına başvurulmaktadır. NYHA sınıflandırması semptomlar ve egzersiz kapasitesini temel alan işlevsel bir sınıflamadır (48,49). Klinikte yararlı olduğu görülmüştür ve randomize çalışmaların çoğunda rutin olarak bu sınıflandırma kullanılmaktadır. ACC/AHA sınıflandırması ise KY'ni yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayırmaktadır ve belirgin KY bulunan hastaların hepsi C ve D evrelerindedir (13).

Tablo 2: New York Kalp Derneği fonksiyonel sınıflaması

NYHA işlevsel sınıflandırması	
Semptomları ve fiziksel aktiviteyi temel alan ağırlık derecesi	
Sınıf 1	Fiziksel hareket kısıtlanması yok. Sıradan bir fiziksel aktiviteyle nefes darlığı ya da yorgunluk oluşmamaktadır
Sınıf 2	Hafif hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat, ancak olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açıyor.
Sınıf 3	Belirgin hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat, ancak olağan düzeyin altında fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açıyor.
Sınıf 4	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinliği sürdürüyor. Dinlenme sırasında semptomlar var. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artıyor

Tablo 3: ACC/AHA kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi

ACC/AHA kalp yetersizliği evreleri	
Kalp kasının yapısı ya da hasarı temelinde kalp yetersizliği evreleri	
Evre A	Yapısal kalp hastalığı olmayan, kalp yetersizliği gelişmesi açısından yüksek riskli hastalar. Saptanan herhangi bir yapısal ya da işlevsel anormallik yok; herhangi bir bulgu ya da semptom yok.
Evre B	Kalp yetersizliği gelişmesiyle yakından bağlantılı gelişmiş yapısal kalp hastalığı var, ancak herhangi bir bulgu ya da semptom yok.
Evre C	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili şimdi veya geçmişte kalp yetmezliği semptomları olan hastalar.
Evre D	Maksimum tıbbi tedaviye rağmen gelişmiş yapısal kalp hastalığı ve dinlenme halinde saptanmış kalp yetersizliği semptomları var.

2.1.7. Kalp yetersizliği tanı yöntemleri

2.1.7.1. Öykü ve fizik muayene

KY tanısı öykü ve beraberinde konjesyon ve end-organ hipoperfüzyonunu gösteren bulguların fizik muayenede saptanması ile konulur. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların görüntülenmesi ve biyobelirteçlere bakılması ise bu tanıyı destekler (50). Hastanın hikâyesi dikkatli bir şekilde alınmalı, özgeçmişinde KY etiyojisine yönelik faktörler sorgulanmalı ve başvuru anındaki semptomlar değerlendirilmelidir. Semptom ve bulgular hekime başvuru nedenini oluşturduğu için erken tanı konulmasında önemli rol oynamaktadır, nefes darlığı, yorgunluk ve halsizlik tipik belirtilerdir, ancak özellikle yaşlılarda bu belirtileri doğru yorumlamak deneyim gerektirir (51-53).

Klinik KY bulgularının belirlenmesi gözlem, palpasyon ve oskültasyonu kapsayan dikkatli bir klinik muayeneyle, nabız, kan basıncı, sıvı yüklenme bulguları, akciğerler ve kalbin değerlendirilmesini içerir (54-58).

Egzersizle oluşan nefes darlığı en sık görülen belirtilerinden biridir, paroksizmal noktürnal dispne ise daha özgün bir belirtidir ve sol ventrikül diyastol sonu basınç artışıyla ortaya çıkar (59).

Öykü ve fizik muayeneden faydalanılarak, klinik çalışmalarda kalp yetersizliği tanısına yardımcı olmak için Framingham kriterleri (Tablo 4) yaygın olarak kullanılmıştır, kalp yetersizliği tanısı için iki majör veya bir majör + iki minör kriter yeterli olarak görülmektedir (60).

Tablo 4: Kalp yetersizliği tanısında kullanılan Framingham Kriterleri

**KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİNDE
FRAMİNGHAM KRİTERLERİ**

MAJOR KRİTERLER:

- Ortopne veya paroksizmal noktürnal dispne
- Juguler venöz dolgunluk
- Kardiyomegali
- Akut pulmoner ödem
- S3 Gallop
- Venöz basınç yükselmesi
- Hepatojuguler reflü
- Santral venöz basınç >16
- Dolaşım süresinin 25 milisaniyeden uzun olması
- Raller

MİNOR KRİTERLER:

- Pretibial ödem
- Gece gelen öksürük
- Efor dispnesi
- Heptomegali
- Plevral effüzyon
- Taşikardi (120 atım/dk)
- Maksimum vital kapasitede 1/3'ten fazla azalma

MAJOR VEYA MİNOR KRİTER

- Tedaviye yanıt olarak beş gün içinde 4,5 kg kilo kaybı
-
-

2.1.7.2. Elektrokardiyografi (EKG)

Kalp yetersizliği göstergesi olan hiç bir spesifik elektrokardiyografik değişiklik olmamasına rağmen, EKG klinisyene önemli tanıs ve prognostik bilgiler sunar. Kalp yetersizliği şüphesi olan her hastadan istenmelidir. Elde edilmiş bir patolojik EKG her zaman sistolik disfonksiyonun göstergesi değildir, diğer taraftan, normal bir EKG

neredeşye sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu dışlar (61, 62), EKG si tamamıyla normal olan bir hastada sistolik işlev bozukluğu olma ihtimali %10'dan düşüktür (63).

Kalp yetersizliği olan hastalarda atriyal ve ventriküler aritmiler sık rastlanan bulgulardır (64), ileri yaştaki kardiyomiyopatili hastaların %25'inde atriyal fibrilasyon (AF) bulunmaktadır (65).

KY şüphesi olan hastaların EKG sinde sıklıkla saptanan bulgular; sinüs taşikardisi, sinüs bradikardisi, atriyal taşikardi, atriyal flutter, AF, ventriküler aritmiler, iskemi, infarktüs, Q dalgaları, sol ventrikül hipertrofisi, atrioventriküler blok, mikro voltaj, QRS uzunluğu ve sol dal bloğu morfolojisidir (1). KY'ne eşlik eden AF'si, ventriküler veya atriyal taşikardisi ve sol dal bloğu olan hastalarda prognoz diğer hastalara göre daha kötüdür (66, 67).

2.1.7.3. Telekardiyografi

Kalp yetersizliğinde tanısal incelemelerin önemli bileşenlerinden biridir. Normal olabilir veya daha sıklıkla kardiyomegali, pulmoner konjesyon belirtileri (interstisyel, peribronşial, perivasküler ve alveolar ödem ve vasküler yapılarda dilatasyon) veya plevral efüzyon görülebilir. Radyolojik bulguların varlığı ve yoğunluğu KY'nin süresine ve şiddetine bağlıdır (68).

2.1.7.4. Laboratuvar testleri

KY'den kuşkulanan hastalarda rutin tanısal değerlendirmede tam kan sayımı (hemoglobin, lökosit ve trombosit değerleri), serum elektrolitleri, serum kreatinin, tahmini glomerül filtrasyon hızı (GFR), glikoz, karaciğer işlev testleri ve idrar tahlili yapılır (1).

KY hastalarının çoğunda elektrolit seviyeleri normaldir. Bununla birlikte diüretiklerin uzun süreli kullanımı hipokalemiye yol açabilir, Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve potasyum tutucu diüretiklerin kullanımı sonucu ise hiperkalemi meydana gelebilir. Prerenal azotemi sebebiyle kan üre nitrojeni ve kreatinin düzeyleri artmış olabilir. İleri kalp yetmezliği olan hastalarda ise hiponatremi görülebilir ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte KY' de kötü prognoz değişkenleri olarak bilinmektedir (17).

KY hastalarında karaciğerde konjesyon meydana gelirse serum transaminaz ve bilirubin düzeyleri yükselebilir. Kronik konjestif hepatomegali devam eder ise kardiyak siroz meydana gelebilir ve buda hipoalbuminemi, hipoglisemi ve artmış protrombin zamanına neden olur (64).

KY'nin kendisi anemiye sebep olabilir veya anemi kalp yetersizliğine sebep olabilir. Yeni tanı almış hastalara tiroid fonksiyon testlerinin yapılması hipertiroidi ve hipotiroidiyi değerlendirme açısından yararlıdır. Yine ciddi KY olan hastalarda miyokardiyal doku yıkımını gösteren serum troponin T düzeylerinde de yükselme olduğu bildirilmiştir (17). KY'de troponin yükselmesi, özellikle tabloya natriüretik peptitlerde artış eşlik ediyorsa güçlü bir prognoz göstergesidir (69).

Natriüretik peptitlerden atriyal natriüretik peptit (ANP) artmış intraatriyal basınç nedeniyle salgılanırken, beyin natriüretik peptit (BNP) diyastol sonu basınç ve hacim artışına yanıt olarak ventriküllerden salgılanır (17, 64). Bu enzimlerin düzeyleri, özellikle de BNP, dispne şikayeti olan KY hastalarında yükselmektedir (64). Artmış BNP düzeyinin kalp yetersizliği için %90'dan fazla spesifitesi ve sensitivitesi olduğu gösterilmiştir (70). Tanı koymadaki yüksek duyarlılığının dışında hastalığın yönetiminde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditeyi öngörmeye de önemli bir yere sahiptir (71).

2.1.7.5. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi kalp yetersizliğinde en fazla bilgi sahibi olmamızı sağlayan ve en sık kullanılan tekniktir (72). KY ve/veya kardiyak işlev bozukluğu tanısının ekokardiyografiyle doğrulanması zorunludur ve KY tanısından kuşkulandığında bu test zaman yitirmeden gerçekleştirilmelidir (1). Ekokardiyografi hem etiyojiye yönelik bilgi verir hem de kalp anatomisini, duvar hareketlerini ve kalınlıklarını, sol ventrikül boyutlarını, kapak işlevini, diyastolik-sistolik fonksiyonları ve ejeksiyon fraksiyonunu değerlendirmemize fırsat verir (1). EF'nu ekokardiyografiden farklı yöntemlerle de hesaplanabilir, kontrast anjiyografi (73) ve radyonüklid sineanjiyografi (74) ile EF arasında iyi bir korelasyon vardır.

Korunmuş sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda doku doppler uygulanarak diyastolik kalp yetersizliği tespit edilebilir (19), doku doppler aynı zamanda her iki ventrikülün global ve bölgesel sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de kullanışlı bir incelemedir (75, 76).

2.1.7.6. Radyonüklid Anjiyografi

Radyonüklid anjiyografi, sistolik ve diyastolik fonksiyonu değerlendirmek için uygulanabilen başka bir noninvaziv yöntemdir ve ekokardiyografi ile yeterli tanısal görüntü elde edilemediğinde veya elde edilen görüntüler klinik tablo ile uyumsuz olduğunda kullanılabilir (64). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve bölgesel duvar hareketlerinin değerlendirilmesinde güvenilir ve kantitatif bir ölçüm sağlamakla beraber meydana gelen ektopik aktivite ve atriyal fibrilasyon testin doğruluğunu olumsuz yönde etkiler. (77)

2.1.7.7. Solunum fonksiyon testleri

Solunum fonksiyon testleri ile akciğer fonksiyonlarının ölçülmesi kronik kalp yetersizliği tanısında minimal faydası olmakla beraber özellikle nefes darlığının solunumsal sebeplerini dışlamada ve akciğer hastalığının hastadaki dispneye olası katkılarını değerlendirmede faydalıdır (1).

2.1.7.8. Egzersiz testi

Egzersiz testi KY semptomlarının objektif olarak değerlendirilmesinde ve hastaların egzersiz kapasitesinin saptanmasında değerlidir. Altı dakika yürüme testi ile submaksimal durumlarda efor kapasitesi belirlenebilir (78). Tedavi uygulanmayan hastada değiştirilmiş KY protokolü ve ergometrik bisiklet ya da yürüyüş bandıyla yapılan doruk egzersiz testinin normal sonuç vermesi semptomatik KY tanısını dışlatabilir (1).

Egzersiz sırasında gaz değişimi analizi yapılması tercih edilen bir yaklaşımdır; dispnenin kardiyak kökenli mi, yoksa solunum kökenli mi olduğunun ayırt edilmesini sağlar, ventilatuar verimi değerlendirir, pVO₂ ve egzersize verilen ventilatuar yanıt (VE/VCO₂ eğimi) başta gelen prognoz değişkenleridir ve prognozla ilgili önemli bilgi verir (1).

2.1.7.9. Holter Elektrokardiyografi

Holter EKG monitörizasyonu KY tanısında kullanılan bir yöntem değildir ancak risk sınıflandırılması ve atriyal kardiyak aritmilerin saptanmasına bir araç olarak hizmet edebilir (79).

2.1.7.10.Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme

Ekokardiyografi sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önemli bir fayda sağlamakla beraber kötü akustik penceresi olan hastalarda yararları sınırlıdır, ayrıca teknik olarak sol ventrikül fonksiyonunu belirlemede geometrik varsayımları kullanıyor olması ve doku karakterizasyon yeteneğinin zayıf olması gibi dezavantajları vardır (80). Bu tür kötü akustik penceresi olan veya daha detaylı bilgi istenen hastalarda kardiyak manyetik rezonans görüntüleme uygulanabilir bir tekniktir.

Klinikte sol ve sağ ventrikül hacimleri, genel kalp işlevi, bölgesel duvar hareketleri, EF ölçümü, miyokart kalınlığı ölçümü, miyokart kalınlaşması, miyokardın kitle ve tümörleri, kalp kapakları, doğumsal defektler ve perikart hastalığı değerlendirmesinde kullanılabilir (81-83). Miyokart anatomisi, bölgesel, global fonksiyonların ve canlılığın değerlendirilmesinde ise altın standart görüntüleme tekniğidir (80). Maliyet, erişim güçlüğü, disritmi ya da implante cihaz bulunan kişiler ve hastanın tolere edememesi ise kısıtlayıcı öğeleri oluşturmaktadır (1).

2.1.7.11. Bilgisayarlı tomografi

Ekokardiyografi görüntüsü kötü olan hastalarda EF ölçümü ve duvar hareketlerinin değerlendirilmesinde faydalıdır (84). Ayrıca koroner arter hastalığı değerlendirilmesinde, test öncesi KAH olasılığı düşük ya da orta derecede olan hastalarda, egzersiz ya da görüntülemeli stres testine eşdeğer bir noninvaziv inceleme sağlar (82). İskemik kalp yetersizliği tanısında koroner anjiyografiye alternatif olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar vardır (85).

2.1.7.12. Kardiyak kateterizasyon

KY hastalarının rutin tanı ve tedavisinde kardiyak kateterizasyon gerekli değildir. İnvaziv inceleme endikasyonu, genellikle etiyolojiyi açıklığa kavuşturmak ve prognoza ilişkin önemli bilgiler elde etmek istenildiğinde ve revaskülarizasyon düşünülmesi durumunda vardır (1).

2.1.7.12.1 Koroner anjiyografi

Koroner anjiyografi, egzersize bağlı angina öyküsü olan ya da iskemik sol ventrikül işlev bozukluğundan kuşkulanan hastalarda, kardiyak arrest ardından ve koroner kalp hastalığı açısından risk profili yüksek olan kişilerde düşünülmelidir. Şiddetli KY bulunan seçilmiş bazı hastalarda (şok ya da akut pulmoner ödem) ve tedaviye yeterli yanıt vermeyen hastalarda acil olarak uygulanması gerekebilir (1).

2.1.7.12.2 Sağ kalp kateterizasyonu

Rutin sağ kalp kateterizasyonu KY tanısında önerilmemekle beraber dolum basınçları, vasküler direnç ve kalp debisine ilişkin yararlı hemodinamik bilgiler sağlar ve tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, kalp nakli öncesinde ya da girişimleri değerlendiren klinik çalışmalarda hemodinamik değerlendirmeler için en doğru yöntemdir (1).

2.1.7.12.3 Endomiyokardiyal biyopsi

Görüntüleme teknikleri ile kardiyak disfonksiyonun sebebi belirlenemiyorsa, endomiyokardiyal biyopsi, etiyolojisi bilinmeyen ve ventriküler aritmiler veya atrioventriküler kalp bloğu ile durumu hızla kötüleşen akut ya da fulminan KY hastalarında

ya da geleneksel KY tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünülebilir (86). Ancak bu prosedürün tanısal yeteneği %10'dan daha azdır (87).

2.1.8. Kalp yetersizliğinde tedavi

Kalp yetersizliği tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemlerin bir kombinasyonudur ve genel olarak semptomları hafifletmek, hastane yatışlarını önlemek ve yaşamı uzatmaya yönelik hedefleri içermektedir.

2.1.8.1. Kalp yetersizliğinde non-farmakolojik tedavi

KY tedavisinden başarı elde edilmesinde davranış ve yaşam tarzı değişiklikleri temel rol oynamaktadır (50). Tedaviye uyumun morbidite ve mortaliteyi azalttığı ve genel sağlık durumunu iyileştirdiği gösterilmiştir (88). Hastalar diyetleri ve beslenme alışkanlıkları açısından konsülte edilmeli ve eğitilmeli (50), obez hastalarda KY'nin ilerlemesini önlemek, semptomları azaltmak ve genel sağlık durumunu iyileştirmek için vücut ağırlığı azaltılmalıdır (1). Bununla beraber stabil durumdaki bütün kronik KY hastalarına egzersiz programları tavsiye edilmektedir (1). Düzenli egzersizle kazanılan fiziksel kondisyonun, olağan sağlık bakımına göre mortaliteyi ve hastaneye yatışları azalttığı, egzersize toleransı arttırdığı ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini yükselttiği gösterilmiştir (89-93).

Sigara içen hastalar mutlaka sigarayı bırakmaları yönünde teşvik edilmelidir, sigaranın bırakılması ile mortalite ve morbidite arasında anlamlı bir ilişki vardır (94,95).

Hastalara günlük ağırlık ölçümüne önem vermeleri vurgulanmalı ve ani kilo değişikliklerinde uygulayacakları diüretik dozları hakkında bilgilendirilmelidir (50).

Semptomatik olan ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda pnömokok ve yıllık grip aşısı önerilmektedir (96).

2.1.8.2. Kalp yetersizliğinde ilaçla tedavi

Farmakolojik tedavide temel teori uzun vadeli komplikasyonları önlemek için renin-angiotensin-aldosteron sisteminin olumsuz etkilerini baskılamaktır. Tedavi genellikle ACE inhibitörleri ile afterload azaltılması, beta blokerlerle katekolaminlerin etkilerinin önlenmesi ve diüretiklerle preload azaltılmasını içerir (42, 97).

2.1.8.2.1. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa semptomlardan bağımsız olarak KY bulunan ve $EF \leq 40$ olan bütün hastalarda ACE inhibitörü tedavisi uygulanmalıdır (1).

ACE inhibitörleri ile sağlanan vazodilatasyon ve nörohormonal modülasyon sayesinde mortalite, KY semptomları, egzersiz toleransı ile EF’de gelişme aynı zamanda acil servise başvuru ve hastane yatışlarında ise azalma izlenmektedir (98-100). ACE inhibitörü tedavisi başlanan hastaların ilaçları mutlaka kullanabildikleri ve kanıta dayalı hedef maksimum doza kadar titre edilmelidir (101).

2.1.8.2.2. Beta Blokerler

Kontrendikasyon, tolerans sorunu ya da dekompanseasyon yoksa semptomatik KY bulunan ve $EF \leq 40$ olan hastalara ve enfarktüs sonrası asemptomatik dahi olsa sol ventrikül işlev bozukluğu olan bütün hastalara beta-bloker tedavisi uygulanmalıdır (1).

Beta blokerlerin - karvedilol, metoprolol suksinat, bisoprolol ve nebivolol - kalp yetmezliği olan hastalarda mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (102-105).

Beta-bloker dozu ve Beta-blokerler ile sağlanan kalp hızındaki ve sistolik kan basıncındaki azalma kalp yetersizliğinde mortalite oranını belirler (106) bu yüzden hastaların ilaçları mutlaka kullanabildikleri ve kanıta dayalı hedef maksimum doza kadar titre edilmelidir.

2.1.8.2.3. Aldosteron antagonistleri

Kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa, EF \leq %35 olan, orta ve şiddetli (NYHA 3-4) KY semptomları bulunan, optimal dozda beta-bloker ve ACE inhibitörü ya da anjiotensin reseptör blokeri (ARB) kullanan, hiperpotasemi ya da önemli boyutlarda böbrek işlev bozukluğu bulunmayan bütün hastaların tedavisine düşük doz aldosteron antagonisti de eklenmelidir (1). Yapılan randomize kontrollü çalışmalarında aldosteron antagonisti spironolakton ve eplerenonun kalp yetersizliği olan hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (107, 108).

2.1.8.2.4. Anjiotensin reseptör blokerleri

Kontrendikasyon ya da tolerans sorunu olmayan, EF \leq %40 olan, ACE inhibitörü kullanamayan semptomatik hastalara uygulanması veya optimum ACE inhibitörü ve beta-bloker tedavisine rağmen semptomatik olmaya devam eden hastalarda, eşzamanlı aldosteron antagonisti almıyor olmak koşuluyla uygulanması tavsiye edilmektedir (1).

ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda ARB'ler kardiyovasküler nedene bağlı ölüm ya da KY'nin ağırlaşması nedeniyle hastaneye yatırılma riskini azaltmaktadır (109, 110).

2.1.8.2.5. Hidralazin ve izosorbid dinitrat (H-ISDN)

EF \leq %40 olan semptomatik hastalarda hem ACE inhibitörler, hem de ARB'ler tolere edilemiyorsa veya aldosteron antagonisti tolere edilemiyorsa ACE/ARB tedavisine ek olarak H-ISDN kombinasyonu kullanılabilir (1).Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda H-ISDN kombinasyonunun kalp yetersizliği olan hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (111-113).

2.1.8.2.6. Digoksin

AF bulunan semptomatik KY olan hastalarda ventrikül hızındaki artışı yavaşlatmak için ve EF \leq %40 olan, sinüs ritmi bulunan , ACE inhibitörü veya/ve ARB, Beta-bloker ve endikasyon varsa aldosteron antagonistini optimum düzeyde kullanmasına rağmen NYHA sınıf 2-4 semptomu olan hastalarda kullanılabilir (1).

Geniş, randomize, kontrollü bir çalışmada digoksin kullanımının kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışları azalttığı, ancak mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir (114).

2.1.8.2.7. Diüretikler

KY ve klinik konjesyon bulgu ya da semptomları olan hastalarda diüretikler tavsiye edilmektedir (1). Semptomatik konjesyonu olan kalp yetersizliği hastalarının çoğu diüretik tedavisinden fayda görürler (115).

2.1.8.3. Mekanik destek ve cerrahi tedavi

KY olan hastalara klinikte detaylı olarak değerlendirilme ve etiyolojiye yönelik araştırmalar yapılmalıdır, eğer cerrahi yaklaşımla düzeltilebilecek durumlar saptanırsa endikasyonu varsa düzeltilmelidir.

2.1.8.3.1 Kalp yetersizliği olan hastalarda revaskülarizasyon

Kalp yetersizliğinin en yaygın nedeni KAH dır, EF bozukluğu saptanan hastaların %60-70'inde KAH vardır (116, 117). KAH riski yüksek olan hastalarda koroner anjiyografi uygulanması ve seçilmiş vakalarda koroner arter baypas greftleme (KABG) ya da perkutan koroner girişim (PKG) ile tedaviye devam edilmesi düşünölmelidir.

2.1.8.3.2 Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT)

İleri semptomatik KY ve geniş QRS kompleksleri olan hastalarda kardiyak resenkronizasyon tedavisinin potansiyel olumlu etkileri gösterilmiştir (118,119). Ventriköler kontraksiyonda gelişme, mitral yetersizlikte azalma ve ventriköler remodeling üzerine olan etkiler neticesinde hastaların çoğunda semptomatik rahatlama meydana gelir. Optimum ilaç tedavisine rağmen semptomatik olan ve EF azalması ($EF \leq 35$) ve QRS uzaması (QRS süresi ≥ 120 ms) saptanan NYHA sınıf III-IV hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için defibrilator işlevi gören KRT (KRT-D) uygulanması tavsiye edilmektedir (1).

2.1.8.3.3 İmplant edilebilen kardiyoverter defibrillatör (ICD)

ICD implantasyonunun, kalp yetmezliği olan hastaların bazı alt gruplarında sağkalımı geliştirdiği ve ani kardiyak ölümü önlemede anti aritmik ilaç tedavisine üstün olduğu gösterilmiştir (120-123).

Primer koruma amaçlı ICD tedavisi, EF'nin \leq %35 olduğu, NYHA işlevsel sınıf II ya da III, optimum ilaç tedavisi gören ve iyi bir işlevsel statüde bir yıldan uzun sağkalım beklentisi olan hastalarda düşünülebilir (1). Sekonder koruma amaçlı ICD tedavisi ise, ventrikül fibrilasyonundan (VF) sağ kalan hastalarda, hemodinamik açıdan kararsız olduğu belgelenmiş ventriküler taşikardide (VT) ve/veya senkopla seyreden VT bulunan, optimum ilaç tedavisi altında EF'nin \leq %40 olduğu ve iyi bir işlevsel statüde bir yıldan uzun sağkalım beklentisi olan hastalarda tavsiye edilmektedir (1).

2.1.8.3.4 Kardiyak transplantasyon

Optimal medikal tedaviye rağmen ileri derecede bozulmuş fonksiyonel kapasitesi olan, alternatif tedavi formları bulunmayan son dönem kalp yetersizliği hastalarında kardiyak transplantasyon düşünülebilir (124).

2.1.8.3.5 Sol ventrikül destek cihazları (LVAD) ve yapay kalp

Bu cihazlarla ilgili güncel endikasyonlar transplantasyona köprüleme amaçlı yaklaşım ve akut şiddetli miyokardit bulunan hastaların tedavisidir (1).

2.1.8.3.6 Ultrafiltrasyon

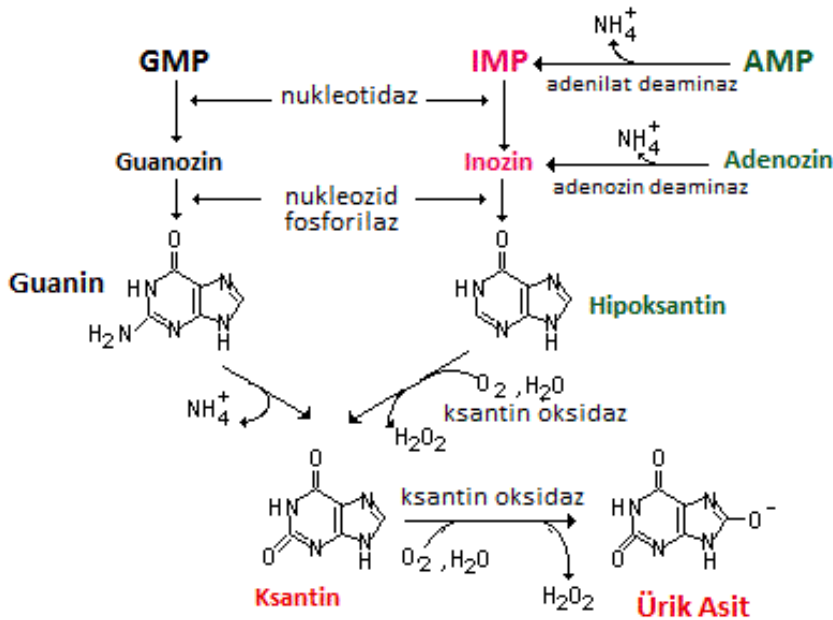
Ultrafiltrasyon seçilmiş hastalarda aşırı volüm yüklenmesini (pulmoner ve/veya periferik ödem) ve diüretiklere yanıt vermeyen semptomatik hastalarda hiponatremiyi düzeltmede düşünülmelidir (1). İntravenöz diüretik tedavisi ile karşılaştırıldığında hastaneye yatışlarda azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (125).

2.2 Ürik Asit Metabolizması ve Sistemik Etkileri

2.2.1 Ürik Asit (ÜA)

Pürin nükleotidleri adenozin ve guanin, adenozin monofosfat gibi hücresel enerji depolarının bileşenleridir ve DNA, RNA gibi nükleik asitlerde yapıtaşı olarak görev alırlar (126). Nükleer materyalin katabolizması sonuca açığa çıkan pürinlerin yıkım sürecindeki son ürünü yüksek primatlar ve insanlarda ürikaz enzimi eksikliği sonucu ürik asittir, ürikaz enzimine sahip olan diğer türlerde ise son ürün allantoin'dir (127, 128). İnsanlarda ÜA biyosentezinde son basamakta ksantin oksidaz enzimi katalizör rol oynamaktadır (129). (Şekil 1)

Şekil 1. Ürik asit biyosentezi



Vücudumuzdaki ÜA, nükleik asitlerin yıkımı ile oluşan endojen veya gıdalar ile alınan eksojen kaynaklı olabilir (130). Kandaki miktarı, diyetle pürinlerin alımı, ürik asit

biyosentezi ve atılımı arasındaki dengeye bağlıdır (131). Atılımının yaklaşık 2/3'u idrardan, 1/3'u ise gastrointestinal sistemden feçesle olur (132). Plazma ÜA seviyesini belirleyen 4 renal komponent: glomerüler filtrasyon, reabsorbsiyon, sekresyon ve postsekretuar reabsorbsiyondur (133). Böbrekteki reabsorbsiyon ve sekresyon ürik asit taşıyıcıları sayesinde olur (126). Bu transport mekanizması genellikle tübüllerde lokalizedir, filtrasyonla tübüllere ulaşan ürik asitin %10'u ekskresyonla atılır (ilaçlarla maksimum %30-50 ye çıkabilir), geri kalan %90'i buradan reabsorbe olur (134).

ÜA zayıf bir organik asittir (pKA 5.75) ve fizyolojik ph da monosodyum urat halinde bulunur (135). Sulu ortamlarda çözünürlüğü düşüktür ve serumda uzun süre yüksek kalması, yumuşak dokularda urat kristalleri seklinde depolanmasına yol açar (136). Oksidatif stres ortamında ürik asitler allantoin veya alloksan ve parabanate gibi diğer yıkım ürünlerine de okside olabiliyorlar (137, 138).

İnsanlarda kromozom 1'e lokalize ürikaz geni iki non-sense mutasyon sonucu etkisizdir (128).

Bu enzim aktivitesinin eksikliği evrim basamağında geri adım olarak görülse de, diğer canlılara göre yüksek ürik asit konsantrasyonunun (insanlarda 240-360 μ M , diğer memelilerde 30-50 μ M), ürik asitin potansiyel antioksidan etkileri gözlemlenerek , insanlara selektif avantaj sağladığı düşünülmektedir (135). Diğer bir taraftan ÜA bir çok hastalıkta risk faktörü olarak da suçlanmış, ürik asit yüksekliği gut, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak değerlendirilmiş (131), pro-oksidan özelliklerinin de bulunduğu belirtilmiştir (135). Ürik asit kendisine atfedilmiş antioksidan ve pro-oksidan özelliklerinin bir kısmını serbest radikaller üzerinden göstermektedir.

2.2.2. Serbest radikaller

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron içeren, bağımsız olarak bulunabilen, çok kısa ömürlü atom veya moleküllerdir (139). Son derece reaktiftirler ve orbitali doldurup stabil hale gelmek için baksa elektrona ihtiyaç duyduklarından diğer moleküllerle hızlıca reaksiyona girerler neticede ortaklanmamış elektronlar serbest radikalleri oldukça reaktif hale getirir (140, 141).

Oksijen yaşam için vazgeçilmez bir element olmakla beraber belirli durumlarda insan vücudu üzerinde zararlı etkileri vardır. Aerobik metabolizma sırasında, hücreler enerji üretirken moleküler oksijenin % 98'i suya indirgenir, kalan kısım suya dönüşemez ve oksijenaz yoluyla oluşan oksidan ürünlere dönüşür(139, 141-143). Oluşan reaktif oksijen türleri oksijenin potansiyel zararlı etkilerinden sorumludur (144). Belli başlı reaktif oksijen radikalleri; süperoksit anyon radikali, hidroksil, lipit peroksit, nitrik oksit radikali ve organik peroksit radikalidir (144). İnsan vücudunda oluşan serbest radikallerden, spontan olarak veya süperoksit dismutaz enzimi aracılığıyla non-radikal ürünler meydana gelir (139, 141).

Vücuttaki serbest radikallerin oluşmasında endojen ve egzogen kaynaklar rol almaktadır. Bu kaynakların bazıları iskemi-reperfüzyon hasarı, obezite, stres, yaşlılık, ateroskleroz, inflamasyon, peroksizomlar, ağır egzersiz, demir içeren reaksiyonlar, fagositler, sigara dumanı, radyasyon, bazı ilaçlar ve ozondur (143 ,145).

Serbest radikallerden etkilenebilecek başlıca hücresel komponentler arasında proteinler, nörotransmitterler, nükleik asitler, DNA ve hücre membranlarının başlıca bileşenleri olan yağ asitleri bulunmaktadır (146). Serbest radikal hasarına en hassas olanı

lipitlerdir. Hücre membranları ve hücre içi organellerin membranları doymamış yağ asitlerinden ve kolesterolden zengin ve oksidatif ataklara duyarlıdırlar, kolaylıkla oksidan radikallerden etkilenirler (146).

Serbest radikallerin ateroskleroz sürecinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, diyet kaynaklı lipitlerin, arteriyel duvarda ve serumda, peroksitler ve diğer substratlarla serbest radikal reaksiyonuna girerek ateroskleroza sebep olabileceği gösterilmiştir (144). Bu durum endotel hücre hasarı ve arteriyel duvarda değişikliklere neden olmaktadır (147).

2.2.3 Antioksidan savunma

İnsan vücudunun serbest radikaller ve diğer reaktif oksijen türlerinden korunması için çeşitli mekanizmalar vardır.

Birincil önemli mekanizma, katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz enzimleri vasıtasıyla, enzim aracılı savunmadır ve dokulardaki zararlı oksidanların azaltılmasında etkindirler (144). İkincil önemli mekanizma ise antioksidanlardır. Antioksidanlar serbest radikalleri nötralize ederek olası hasarı azaltırlar (144). Fizyolojik koşullarda, oksidatif etkenler ve antioksidan mekanizma denge halinde bulunmaktadır, bu dengenin oksidanlar lehine değişmesi ile oksidatif stres olarak adlandırılan doku hasarı oluşmaktadır (141, 148).

Ürik asit, glutatyon ve ubikunol gibi bazı antioksidanlar normal vücut metabolizması sırasında üretilirken diğerleri diyetle alınırlar (144). Yaklaşık 4000 tane antioksidan tanımlanmasına rağmen en iyi bilinenleri E vitamini, C vitamini ve karotenoidlerdir (144).

2.2.4 Antioksidan olarak ürik asit

Ürik asitin vücuttaki zararlı serbest radikallerin temizlenmesinde önemli bir antioksidan olduğu gösterilmiştir (149, 150). İnsanlarda en çok bulunan suda çözülebilir antioksidandır ve plazmadaki serbest radikallerin yaklaşık 3'te 2'sinin temizlenmesinden sorumludur (151). Böylelikle plazma antioksidan kapasitesinin yarısından fazlasında rol oynar ve etkinliği en az askorbik asit kadar güçlüdür (149, 152). Özellikle hidroksil, süperoksit ve peroksinitrit radikalleri üzerine etkilidir ve lipid peroksidasyonunu önleyerek fizyolojik korunmada önemli bir rol oynar (153). Çeşitli organlar ve vasküler yataklarda akut oksidatif stres ve iskemi esnasında lokal ürik asit konsantrasyonları artmaktadır, bu durumun artmış serbest radikallere karşı kompensatuar olarak koruyucu bir etki olabileceği düşünülmektedir (154). Ayrıca ürik asitin, LDL yi Cu^{2+} aracılı oksidasyondan koruduğunu da gösterilmiştir (135). Bu mekanizmaların hepsi ürik asitin kardiyovasküler hastalıklar, yaşlanma ve kanserden koruyucu etkilerini oluşturmaktadır (149).

2.2.5 Prooksidan olarak ürik asit

Antioksidanlar tanımlanmış belirli durumlarda prooksidan olarak davranabilmektedir (155). İn vitro ve hücresele çalışmalar ürik asitin bulunduğu kimyasal mikro çevreye bağlı olarak prooksidan etkide bulunabileceğini göstermiştir (135). Örneğin ürik asit LDL partiküllerini Cu^{2+} ile indüklenen oksidasyona karşı korumasına rağmen, okside lipid peroksidasyon ürünlerini içeren LDL'lerin oksidasyonunu ise arttırmaktadır (155, 156). ÜA'in LDL kolesterollerini üzerinde farklı zamanlarda oynadığı bu ikili rol mikro çevrede geçiş metallerinin varlığına göre değişiyormuş gibi gözükmektedir (135).

ÜA eğer peroksinitrit tarafından oksitlenir ise ürat radikalleri meydana gelir, meydana gelen bu radikallerin ürik asitin pro-oksidan etkisinden sorumlu olabileceği düşünölmekle birlikte (157), bu radikallerinin plazmada askorbik asit ile reaksiyona girerek çok hızlı bir şekilde deaktive edildiği gözlenmiştir (158).

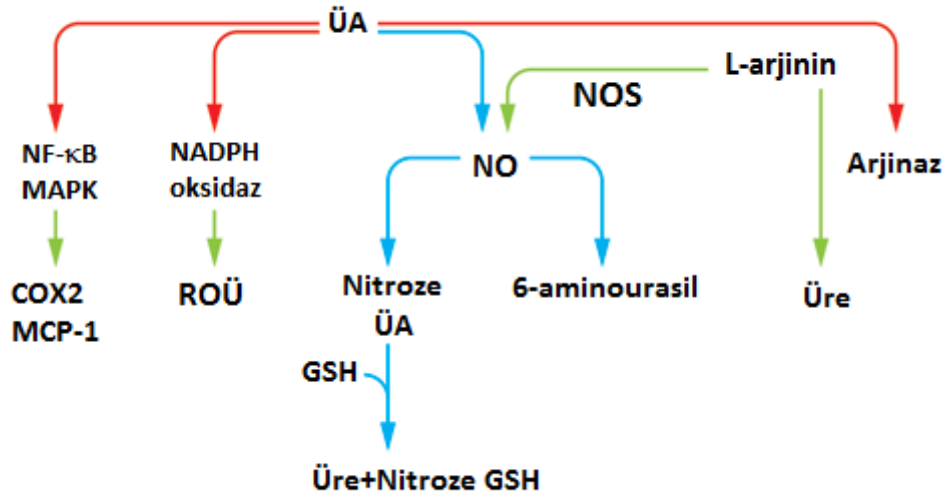
Nitrik Oksit (NO) endotel hücre kaynaklı gevşetici faktör olarak tanımlanmıştır ve kardiyovasküler sistem için önemli regülatuar bir molekül olarak kabul edilir, düşük NO seviyeleri HT ve insulin rezistansı ile ilişkilidir (159-161). ÜA aerobik şartlar altında, kararsız bir nitrozlanmış ürik asit ürünü elde etmek için NO ile doğrudan tepki verebilir, bu tepkime NO'in glutatyon gibi diğer moleküllere transfer olmasına neden olur (162). (Şekil 2) Aynı şekilde anaerobik koşullarda, mikro çevrede NO varlığında, ÜA kimyasal tepkime sonucu stabil 6- amino urasile dönüştürölür (163). (Şekil 2)

Dolayısıyla artmış plazma ürik asit seviyeleri, NO biyoyararlanımını azaltabilir (135). Bu durum ratlarda ürikaz inhibitörü oksonik asit verilerek test edilmiştir. Gerçektende plazma ÜA seviyesindeki artış, plazma nitrit ve nitrat seviyesindeki azalma ile ilişkili bulunmuştur (135). Benzer olarak endotel hücreleri doğrudan ürik asite maruz bırakıldığında bazal veya vasküler endotelial büyüme faktörü aracılı NO salınımında hafif bir azalma olur (164) böylece, ürik asit doza bağımlı olarak NO biyoyararlanımını azaltabilir (135).

ÜA ve NO arasındaki direk kimyasal reaksiyon plazma nitrit ve nitrat düzeyindeki azalmayı açıklamasına rağmen, in vivo koşullarda ÜA'in NO biyosentezinde müdahale ederek NO üretimini azalttığına yönelikte kanıtlar vardır (135). Örneğin pulmoner endotel

hücrelerinde ürik asit, NO üretimini azaltır bu etki ÜA' in arjinaz aktivitesini arttırmasına bağlıdır, arjinaz aktivitesinin artması reaksiyonun L-arginin den NO üretime doğru ilerlemesine engel olarak L-argininden üre yönüne kaymasına sebep olur (165). (Şekil 2)

Sekil 2.Ürik asitin olası prooksidan etkileri



ÜA'in diğ er bir prooksidan etkisi adipojenik farklılaşma sırasında 3T3-L1 hücrelerinde tanımlanmıştır (135). Bu hücreler adipositlere farklılaşmak üzere uyarıldığı zaman fizyolojik konsantrasyonda ÜA ilavesi, NADPH oksidaz aracılığı ile reaktif oksijen ürünleri üretimini daha fazla arttırır (166). (Sekil 2) Adipositlerdeki bu etki inflamasyonun indüksiyonuna ve obezitede gözlenen yağ dokudaki insulin rezistansına katkıda bulunuyor olabilir (167).

Vasküler düz kas hücrelerinde, ÜA'in, Nükleer faktör-kappa B (NF-κB), Mitojen aktive protein-kinaz (MAPKs) ve siklooksijenaz 2 (Cox2) aracılığı ile Monosit

Kemoatraktan Protein- 1 (MCP-1) üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir (168). (Şekil 2) MCP-1 in ise ateroskleroz sürecinde önemli rol aldığı düşünülmektedir (169).

Bu bilgilerin ışığında, eldeki veriler göstermektedir ki, ÜA kompleks kimyasal reaksiyonlar ve biyolojik etkilere sahiptir ve mevcut olan pro-oksidan ve NO azaltıcı etkileri, hiperürisemi ile ilişkili hipertansiyon, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkları açıklayabilir (170).

2.2.6 Ürik asit ve kardiyovasküler risk

ÜA' in açık şekilde birçok yararlı etkisi olduğu bilinmektedir. Ancak genetik veya çevresel faktörlerin kombinasyonu nedeniyle belirgin olarak artmış ÜA düzeyleri tam tersine zararlı olabilmektedir. Multiple risk değerlendirmesi yapan bazı çalışmalarda ürik asitin kardiyovasküler hastalıklar (171-174) ve böbrek hastalıkları (175-177) için bağımsız risk faktörü olabileceği ve artmış ürik asit seviyesinin hipertansiyon (178-183), obezite (184), böbrek hastalığı (175-177) ve diyabet (185, 186) gelişmesi için prediktif değeri olabileceği belirlenmiştir.

2.2.6.1 Ürik asit ve hipertansiyon

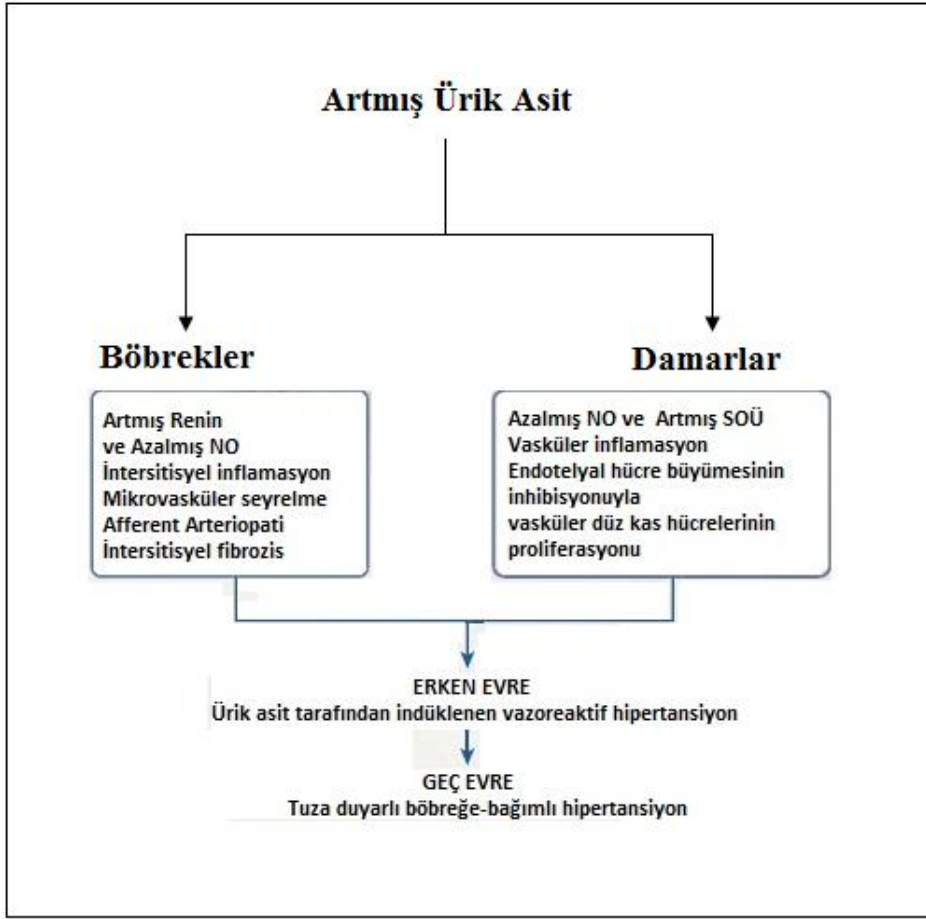
Ürik asit yüksekliğinin hipertansiyona sebep olabileceğini gösteren bir çok çalışma yapılmıştır (178-183). Hayvan modellerinde gerçekleştirilen deneylerde orta derecede hiperürisemi kan basıncı artışına sebep olmuş ve haftalar içinde artan ÜA seviyeleri ile korole olarak hipertansiyon gelişmiştir (187). Ürik asit seviyesini düşürmek için ksantin oksidaz inhibitörü ve urikozürik ajan verildiğinde ise ürik asit düzeylerindeki düşüşle korole olarak kan basıncında da düşüş izlenmiştir (188). Bu etkiden Yüksek ÜA

seviyelerinin oluşturduğu renal vazokonstriksiyon sorumlu gözükmektedir, bunda birincil olarak ÜA'in endotelial NO düzeyini azaltması sonucu aktive olan renin-anjiotensin sisteminin oluşturduğu etki sorumlu olabilir (164, 189, 190).

Bununla tutarlı olarak insanlarda artmış ÜA seviyesi ile endotel disfonksiyonu gelişmesi ve renin-anjiotensin sistemi aktivasyonu arasında pozitif korelasyon vardır (138, 191-193).

Hiperürisemik ratlarda zamanla mikrovasküler renal hasar meydana geldiği izlenmiş (189,194), kan basıncı diüretiklerle kontrol altına alındıktan sonra bile mikrovasküler değişikliklerin devam ettiği gözlenmiştir. Bu durum ürik asitin endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücreleri üzerine olan direk etkisinden kaynaklanmakta ve bu etki aracılığıyla ÜA hipertansiyondan bağımsız olarak mikrovasküler hasara sebep olabilmektedir (195, 196). Başka bir hiperürisemik rat çalışmasında renal mikrovasküler hastalıktan ve intersitisyel inflamasyon meydana geldikten sonra ürikaz inhibitörü kesildiğinde sadece düşük tuz diyeti ile kan basıncında gelişme izlenmiş, hiperüriseminin geç döneminde tuza duyarlı, böbreğe bağımlı, hipertansiyon geliştirdiği gözlenmiştir (194). Özetle, deneysel olarak, ürik asit hem sistemik etki ile (sistemik olarak NO seviyesini azaltır ve renin anjiotensin sistemini aktive eder) hemde direk hücrel etki ile (vasküler düz kas ve endotel hücrelerine) hipertansiyona ve renal mikrovasküler hasara yol açabilir (194). Hiperüriseminin olası hipertansiyon mekanizması Şekil 3 de verilmiştir.

Şekil 3. Hiperüriseminin olası hipertansiyon mekanizması



2.2.6.2 Ürik Asit, metabolik sendrom ve diyabet

Artan kanıtlar hiperüriseminin metabolik sendromda rol oynayabileceğini göstermektedir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar azalan ürik asit seviyelerinin metabolik sendromdan koruyucu etki yaptığını göstermiştir (197-199). Hiperüriseminin metabolik sendroma nasıl neden olduğunu açıklamak için iki mekanizma öne sürülmüştür (187). İskelet kasına glikoz alımı kısmen endotel hücrelerinden insulin aracılı NO salınımı ve buna bağlı olarak kan akımının artmasına bağlıdır (187). Hiperüriseminin endotel fonksiyonlarını bozduğu ve NO düzeyini azalttığı bilinmektedir.

İkinci mekanizma ise ürik asitin adipositlerde indüklediği inflamatuvar ve oksidatif değişikliklerdir (200). Bu mekanizmanın obez farelerde metabolik sendrom gelişmesinde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (201).

2.2.6.3 Ürik asit, koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği

Koroner arter hastalarında serum ÜA seviyelerinin, kontrol gruplarına göre, anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (202). Artmış ÜA seviyelerinin, LDL nin oksidasyonu ile lipit peroksidasyonunu arttırması ve endotel disfonksiyonu yapması (154) neticesinde, plateletlerde adezyon artışı ve trombüs formasyonu meydana gelebilir (131) ve meydana gelen trombotik ortam ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilir (131).

Ayrıca yüksek ÜA seviyeleri varlığında meydana gelen serbest radikaller, inflamatuvar hücrelerden adezyon moleküllerinin salgılanmasına, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna ve endotel hasarı neticesinde endotel aderensinde artışa sebep olabilir (129), bu duruma ÜA'in düz kas hücrelerindeki proliferasyonu arttırıcı etkisinde (203) eklendiğinde hiperüriseminin koroner arter hastalığına zemin hazırlayabileceği düşünülmüş ve yapılan bazı çalışmalarda ürik asit yüksekliği KAH için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (204, 205). Koroner arter hastalığına ürik asitin olası etkisi üzerine yapılan değerlendirme kalp yetersizliği hastalarını da kapsamaktadır, bozulan endotel disfonksiyonunu ve artmış inflamasyonu destekler şekilde kalp yetersizliği olan hastalarda ürik asit yüksekliği ile kronik inflamasyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (10). Yapılmış çalışmalar kalp yetersizliği ile hiperürisemi arasındaki bağlantıyı göstermiş (10, 206), hiperüriseminin, artmış sol atriyal basınç, azalmış kardiyak indeks gibi kötü hemodinamik parametrelerle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (207).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Kesitsel çok merkezli planlanan çalışmaya Fatih Üniversitesi Kardiyoloji Anabilimdalı, Malatya İnönü Üniversitesi Kardiyoloji Anabilimdalı, Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Bölümü ve Pittsburgh Üniversitesi Kardiyoloji Departmanları katıldı. Çalışmaya kardiyoloji polikliniklerine başvuran, 60 yaş üstünde, sol ventrikül disfonksiyonu ekokardiyografi, radyonüklid ventrikülografi veya kontrast ventrikülografi ile teyit edilen ve NYHA evresi belirlenen, İnönü Üniversitesi Kardiyoloji Bölümünden 7, Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Bölümünden 88, Fatih Üniversitesi Kardiyoloji bölümünden 46 olmak üzere toplam 141 hasta alındı.

3.2. Hasta Dışlama Kriterleri

ACE inhibitörü ve/veya ARB ile birlikte diüretik kullanmayan hastalar, tolerans problemi olmadığı halde beta bloker kullanmayan hastalar, 60 yaşın altındaki hastalar, hiperürisemi nedeniyle ilaç tedavisi alanlar, kalp yetersizliği ile beraber kronik böbrek yetersizliği (hemodiyaliz tedavisi gören ya da serum kreatinin >2.5 mg/dl) olan hastalar, KOAH'lı hastalar ve malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Öykü

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, kardiyovasküler risk faktörleri, özgeçmişleri, kalp yetersizliği etiyojileri, kullandıkları ilaçları ve ejeksiyon fraksiyonları,

son altı ay içinde hastaneye yatış sayıları, NYHA sınıflamasına göre kalp yetersizliği evreleri hazırlanan çalışma formlarına kayıt edildi.

3.4. Laboratuvar İnceleme

Tüm hastaların ÜA, açlık kan şekeri ve kreatinin değerlerine bakıldı. Serum ÜA seviyesi 7mg/dl üstünde ise hiperürisemi olarak kabul edildi.

3.5 İstatistiksel Analiz:

Tüm analizler SPSS 16.0 istatistiksel yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ile belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile verildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi yapıldı. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda Independent samples t test ve ANOVA testleri kullanıldı. Hastaneye yatışı etkileyen faktörlerin belirlenmesinde çok değişkenli regresyon analizi yapıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Kişisel Özellikleri

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 5 de verilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların ortalama yaşı 69 ± 8 'di. Hastaların %64'ü erkek, %36'si kadınlardan oluşmaktaydı ve %97'sinde en az bir kardiyovasküler risk faktörü mevcuttu. KY etiyojisine bakıldığında, olguların 79%'unda sebep iskemik KY idi. Kalp yetersizliği tanısı aldıkları zamandan bu güne kadar geçen ortalama süre 5 ± 4 yıldır.

4.2. Hastaların İlaç Tedavi Bulguları

Çalışma protokolüne uygun şekilde hastaların tamamı ACE inhibitörü ve/veya ARB ile birlikte diüretik kullanıyordu. Tolerans sorunu nedeniyle betabloker kullanamayan hasta oranı %5 ti. Hastaların almakta oldukları medikal tedavileri Tablo 6 da verilmiştir.

Tablo 5: Hastaların Demografik ve Klinik Karakteristiklikleri

	N	%
	141	
Cinsiyet		
Erkek	90	64
Kadın	51	36
Hipertansiyon	111	79
Sigara İçicisi	51	36
Diabetis Mellitus	68	48
Hiperlipidemi	70	50
Obezite	9	6
Aile Hikayesi	52	37
KY Etiyoloji		
İskemik	111	79
Dilate	30	21
Kapak	19	13
İdiyopatik	11	8
KY Evrelemesi		
NYHA 1	5	3
NYHA 2	51	36
NYHA 3	70	50
NYHA 4	15	11

NYHA – New York Kalp Derneği Sınıflaması

Tablo 6: Hastaların almakta oldukları medikal tedavi

	%
ACE İnhibitörü	86
ARB	14
Betabloker	96
Diüretik	100
KKB	8
ASA	67
Statin	25
Klopidogrel	3
Trimetazidin	6
Varfarin	6
Antiaritmik	9
Digoksin	38
Uzun Etkili Nitrat	30
OAD	20
İnsulin	12

ACE; Anjiotensin converting enzim, ARB; Anjiotensin reseptör bloker, KKB; Kalsiyum kanal blokeri, OAD; Oral antidiabetik, ASA; Asetil Salisilik Asit

4.3 NYHA Gruplarına Göre Kişisel Özellikler

Hastalar NYHA kalp yetersizliği evrelerine göre gruplandırılıp klinik ve koroner risk faktörlerinin prevalansı açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. NYHA evresine göre demografik veriler tablo 7 de verilmiştir.

Tablo 7 : NYHA evrelerine göre gruplandırılmış demografik veriler

Demografik veriler ve Risk Faktörleri	NYHA 1 n=5	NYHA 2 n=51	NYHA 3 n=70	NYHA 4 n=15	P
Yaş (yıl)	68±5	69±8	69±8	73±8	P>0.05
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	¼	20/31	26/44	4/11	P>0.05
Hipertansiyon (n, %)	4(80)	43(84)	50(71)	14(93)	P>0.05
Diyabet (n, %)	2(40)	23(45)	37(52)	6(40)	P>0.05
Sigara (n, %)	1(20)	16(31)	26(37)	8(53)	P>0.05
Obezite (n, %)	0(0)	3(6)	5(7)	1(7)	P>0.05
Aile Hikayesi (n, %)	1(20)	16(31)	29(41)	6(40)	P>0.05
Hiperlipidemi (n, %)	2(40)	29(57)	29(41)	10(67)	P>0.05
KY Süresi	2±1	4±3	5±4	6±4	P>0.05

4.4 NYHA Gruplarına Göre Hastaların İlaç Tedavi Bulguları

Hastalar NYHA kalp yetersizliği evrelerine göre gruplandırılıp kullanmakta oldukları medikal tedavi açısından değerlendirildiğinde Digoksin ve Nitrat kullanımında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. (p<0.05) Kalp yetersizliği evresi arttıkça digoksin ve nitrat kullanan hasta sayısının anlamlı olarak yükseldiği gözlemlendi. (p<0.05) NYHA evresine göre hastaların kullandıkları medikal tedavi tablo 8 de verilmiştir.

Tablo 8 : NYHA evrelerine göre gruplandırılmış ilaç tedavi bulguları

	NYHA 1 n=5	NYHA 2 n=51	NYHA 3 n=70	NYHA 4 n=15	P
ACE İnhibitörü(n, %)	3(60)	44(86)	64(91)	12(80)	P>0.05
Betabloker (n, %)	4(80)	49(96)	67(96)	15(100)	P>0.05
Digoksin (n, %)	0(0)	13(25)	28(40)	13(87)	P<0.05
Diüretik (n, %)	5(100)	51(100)	70(100)	15(100)	P>0.05
KKB (n, %)	1(20)	4(8)	5(7)	2(13)	P>0.05
ARB (n, %)	2(40)	7(14)	6(9)	3(20)	P>0.05
Asetil Salisilik Asit (n, %)	4(80)	37(72)	43(61)	11(73)	P>0.05
Klopidogrel (n, %)	0(0)	2(4)	2(3)	1(7)	P>0.05
Statin (n, %)	2(40)	17(33)	14(20)	3(20)	P>0.05
Nitrat (n, %)	1(20)	14(27)	18(26)	10(67)	P<0.05
Antiaritmik (n, %)	0(00)	1(2)	11(16)	1(7)	P>0.05
Trimetazidin (n, %)	0(0)	3(6)	3(4)	2(13)	P>0.05
OAD (n, %)	1(20)	17(33)	26(37)	3(20)	P>0.05
Insulin (n, %)	0(0)	7(14)	13(19)	3(20)	P>0.05
Varfarin (n, %)	0(0)	2(4)	6(9)	1(7)	P>0.05

4.5 Laboratuvar verileri ve NYHA Gruplarına Göre Tanımlanmış Bulgular

Tüm olguların EF ortalamaları 32±9 idi. Hastalar NYHA sınıflarına göre gruplandırılıp ejeksiyon fraksiyonları açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark ve negatif korelasyon saptandı (p<0.05). NYHA kalp yetersizliği evresi arttıkça EF anlamlı olarak azalmaktaydı.(P<0.05)

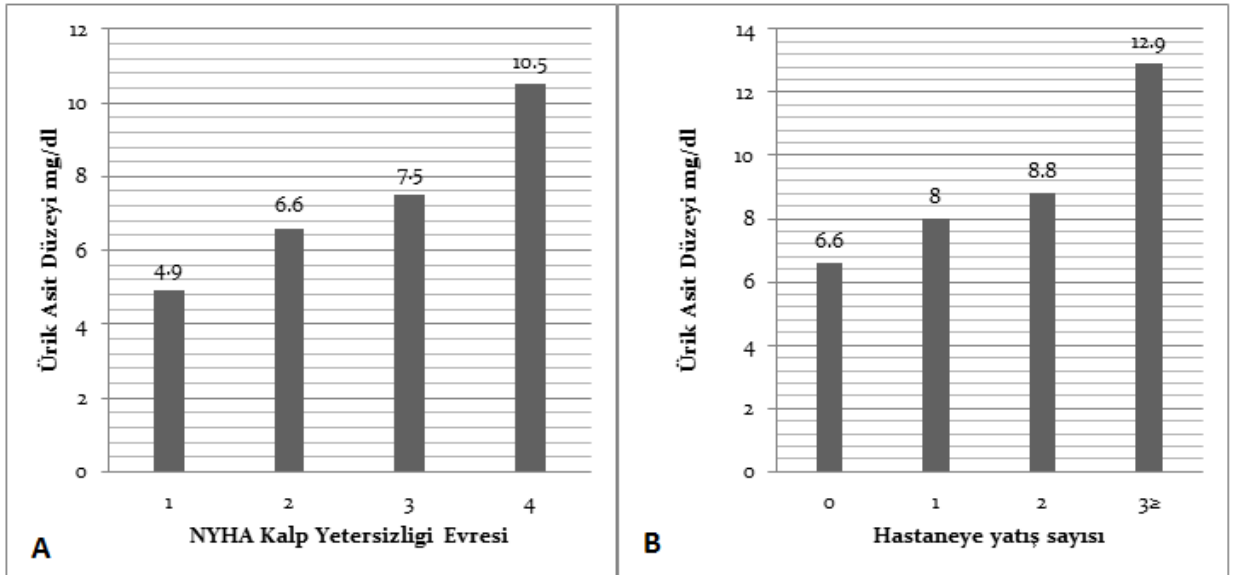
Olguların ÜA düzeyi ortalamaları 7,4±2,3mg/dl idi. Hastaların % 52'sinde hiperürisemi vardı. Hastalar NYHA evrelerine göre gruplandırılıp ürik asit seviyeleri

açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark ve pozitif korelasyon saptandı.(P<0.05) NYHA kalp yetersizliği evresindeki artışa serum ÜA seviyelerindeki yükselme eslik ediyordu. (P<0.05) (Şekil 4 A)

Hiperürisemisi olan hastaların %61'i, normal ÜA düzeyi olan hastaların ise %25'i olmak üzere son altı ay içinde tüm hastaların %44'u en az bir kez hastaneye yatmıştı. Hiperürisemisi olan hastalarla olmayan hastalar karşılaştırıldığında, son altı aydır hastaneye yatış sayısı ve tekrarlayan yatışlar ÜA yüksekliği olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu. (P<0.05) (Şekil 4B) Diğer risk faktörlerinin ve ürik asit düzeyinin hastaneye yatış üzerine olan etkilerini değerlendirmek için yapılan regresyon analizinde hiperürisemi hastane yatış sayısı üzerine bağımsız risk faktörü olarak saptandı. (P<0.05)

Sekil 4 : A-NYHA evresine göre serum ÜA düzeyleri

B- Hastane yatış sayısına göre serum ÜA düzeyleri



4.6 Cinsiyete Göre Gruplandırılmış Hastalarda Bulgular

Çalışmaya dahil edilen kadınların yaş ortalaması 71 ± 9 , erkeklerin 69 ± 7 yılı. Kadınların %96'sı, erkeklerin %97'sinde en az bir kardiyovasküler risk faktörü mevcuttu. Hastaların demografik ve klinik karakteristikleri Tablo 9 da verilmiştir.

Tablo 9 . Cinsiyete göre demografik ve klinik karakteristikler

	Erkek n=90	Kadın n=51	P
Yaş (yıl)	71±9	68±7	P>0.05
Hipertansiyon (n, %)	65(72)	46(90)	P<0.05
Diyabet (n, %)	39(43)	29(57)	P>0.05
Sigara (n, %)	48(53)	3(6)	P<0.05
Obezite (n, %)	6(7)	3(6)	P>0.05
Aile Hikayesi (n, %)	33(37)	19(37)	P>0.05
Hiperlipidemi (n, %)	44(48)	26(51)	P>0.05
Hastalık Süresi(yıl)	5±4	5±3	P>0.05
Ürik Asit Düzeyleri (mg/dl)	7,5±2,3	7,3±2,4	P>0.05
Hiperürisemi (n, %)	49(54)	24(47)	P>0.05
KY Etiyoloji			
İskemik (n, %)	77(86)	34(67)	P<0.05
Dilate (n, %)	13(14)	17(33)	P<0.05
EF %	32±9	32±9	P>0.05
NYHA			
Evre 1 (n, %)	4(4)	1(2)	P>0.05
Evre 2 (n, %)	31(35)	20(39)	P>0.05
Evre 3 (n, %)	44(49)	26(51)	P>0.05
Evre 4 (n, %)	11(12)	4(8)	P>0.05
Son altı ay yatış	56	28	P>0.05

Hastalar klinik ve koroner risk faktörlerinin prevalansı açısından değerlendirildiğinde kadınlarda hipertansiyon erkeklere göre ($p<0,05$) ve erkeklerde sigara kullanımı kadınlara göre ($p<0,05$) anlamlı olarak daha yüksekti. KY etiyojisine bakıldığında erkeklerde iskemik KY kadınlara göre daha yüksek oranda saptandı ($p<0,05$). ÜA seviyelerine bakıldığında kadınların %47'sinde, erkeklerin %54'ünde hiperürisemi vardı. Analiz sonucu erkeklerin ürik asit değeri ortalamalarının kadınların ürik asit ortalamalarından daha yüksek olduğunu, fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterdi ($p>0,05$). Hastaların cinsiyete göre son 6 ay içindeki hastaneye yatış sayılarına bakıldığında istatistiksel anlamda bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hiperürisemisi olan hastalar cinsiyetlere göre gruplandırılıp hastaneye yatış sayısı açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Kalp yetersizliği hastalarında morbidite ve mortalitenin belirlenmesi için sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, NYHA fonksiyonel sınıflaması gibi çeşitli klinik faktörler ve egzersiz stres testi gibi laboratuvar tetkikleri tespit edilmiştir (72, 208). Egzersiz stres testi esnasında direkt olarak pVO₂ ölçülmesi güvenilir şekilde hastanın prognozu hakkında bilgi vermektedir (209, 210). Ancak araştırmalar kalp yetersizliği prognoz tahmini için daha kolay algılanabilir ve uygulanabilir belirteçlerin tanımlanması üzerine odaklanmıştır, biriken kanıtlar serum ÜA düzeyinin kalp yetersizliği prognozunun tahmininde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (211, 212).

Kalp yetersizliği hastalarında ürik asit yüksekliğinin; proinflamatuvar aktivasyonu (10), bozulmuş oksidatif metabolizma ve hiperinsülinemi (7,9), vasküler disfonksiyonu (11,12, 213) ve egzersiz intoleransını gösterebileceği saptanmıştır (7, 12). Tüm bu bozukluklar istenmeyen klinik sonuçların prediktörü olarak kabul edildiğinden (214-216), kalp yetersizliği prognozunun tahmininde ÜA düzeyinden faydalanmak gerçekte mantıklı gözükmektedir. Ayrıca kalp yetersizliği hastalarında ÜA düzeylerinin normalden yüksek seyretmesi, hastalığın şiddeti arttıkça hiperürisemi prevelansında artma saptanması (7,12,217), ÜA'ı araştırmalar için daha ilgi çekici hale getirmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların %52'sinde hiperürisemi saptanması ve NYHA evreleri arttıkça hiperürisemi prevelansında artış gözlenmesi bu bulguyu destekliyor ve çalışmalarla benzerlik içeriyordu. Prevelansta saptadığımız bu artış normalden fazla üretim veya azalmış ekskresyon neticesinde olabilir. Bu iki mekanizmanın incelenmesi hiperüriseminin olası zararlarını veya prognostik değerini anlamada faydalı olacaktır.

Üretim artışının sebebi ve olası prognostik değerine baktığımızda, ÜA'in vücutta başlıca üretildiği yer KC olmakla beraber, endotel hücreleri de bu üretime katkıda bulunmaktadır, kardiyak kapiller endotelde ksantin oksidazın lokalize olduğu (218) ve hipoksik durumlarda ÜA'in bu endotel hücrelerinden üretilebileceği gösterilmiştir (219). Dolayısıyla ÜA öne sürülen direkt olumsuz etkilerinin yanı sıra, hipoksi esnasında kapiller endotelde üretilerek, kalp yetersizliği hastalarındaki mikrodolaşımın metabolik etkisini yansıtır olabilir (220).

Ayrıca ilerleyen kalp yetersizliği doku iskemisine ve serum laktat düzeyinde artışa neden olur, artmış laktat proksimal tübüllerde organik anyon değiştirici üzerinde ÜA ile rekabete girerek renal ÜA atılımını daha da bozabilir (221). Neticede azalmış ekskresyon nedeniyle ürik asit düzeyinde artış izlenir. Bu iki mekanizmada kalp yetersizliğinin kötüleşmesinin ürik asit düzeylerinde artışla sonuçlanabileceğini göstermektedir. Bunlara ek olarak kalp yetersizliği hastalarında hiperürisemi bozulmuş periferik kan akımı ve azalmış vazodilatör kapasite ile ilişkili bulunmuştur ve bu durum hastanın klinik durumu ve egzersiz kapasitesi ile yakından ilişkilidir (219). ÜA üretiminin artmasının prognostik olarak değerlendirilebileceği belirtilmişse de, atılımın azalması veya komplike sebeplerle serum düzeyinin artmasının da prognoz üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Prognostik etkinin ÜA düzeyinin direk etkisi ile artmış oksidatif stres, ksantin oksidaz ekspresyonu ve serbest radikal üretimindeki artışla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (220). Giderek artan kanıtlar reaktif oksijen türlerinin salınımı nedeniyle bozulmuş olan oksidatif metabolizmanın, kardiyak hipertrofi gelişmesine, miyokardiyal fibroze, sol ventrikül remodelingine ve kalp yetersizliği hastalarının kardiyak fonksiyonunda kötüleşmeye sebep

olacak bozulmuş kontraktiliteye neden olabileceğini göstermektedir (220). Losartanın atenolol'a üstünlüğünün gösterildiği LIFE çalışmasında da bunu destekler şekilde, losartanın ürik asit düzeyini azaltmaya yönelik etkisinin kardiyovasküler riski düşürebileceği gösterilmiştir (222).

ÜA in prognostik değerini araştıran diğer çalışmalara baktığımızda, ilk olarak yapılan çalışmalar kalp yetersizliği hastaları üzerine odaklanmamış, hiperürisemi ile kardiyovasküler sonlanım noktaları arasında bağımsız bir ilişki olup olmadığı hipotezini araştırmıştır. Chicago Kalp Derneği Tespit Projesinin de dâhil olduğu çeşitli çalışmalarda, kardiyovasküler sonlanım noktasında sadece bayanlarda bağımsız bir ilişki saptanmıştır (223-226). Bu çalışmaların sonuçlarına ters olarak, kısa takip süreleri olan küçük çaplı birkaç araştırmada ise kardiyovasküler sonlanım noktası ile ÜA düzeyi arasında bağımsız ilişki gösterilememiştir (227-230). Bizim çalışmamız kalp yetersizliği hastalarını değerlendirmiş olmakla birlikte, ürik asit düzeyleri ve hastaneye yatış sayılarında cinsiyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sadece bayanlarda bağımsız bir ilişki gösteren Honolulu Kalp Çalışması ve Hipertansiyon Tespit İzleme Programında ise serum ÜA düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıkların tüm noktalarında bağımsız ve tutarlı bir ilişki saptanmıştır (231-233). Bu çalışmalardan da anlaşılacağı gibi ürik asitin kardiyovasküler sistem üzerine prognostik etkilerini araştıran çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar vardır.

Kalp yetersizliği hastalarına yönelik yapılan çalışmalara baktığımızda Jankowska ve ark. (234) ile Anker ve ark. (211) yaptığı iki farklı çalışmada orta-ileri kalp yetersizliği olan hastalarda ÜA seviyelerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. SENIORS

araştırmacıları tarafından yapılan ve sonuçları 2011 yılında açıklanan başka bir çalışmada ÜA düzeylerinin kalp yetersizliği olan yaşlı hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite ve hastaneye yatışta öngörücü değeri olabileceği gösterilmiştir (235). Bizim alışmamızda da buna benzer olarak yaşlı, hiperürisemisi olan KY hastalarında son 6 ay içinde hastane yatış sayısının hiperürisemisi olmayan hastalara göre önemli ölçüde yüksek olduğu saptandı.

Son olarak 1966-2009 yıllarında yapılmış çalışmaları ele alan ve 2011 yılında yayınlanmış 1456 hastayı içeren bir meta analizde serum ÜA seviyesi 7 mg/dl nin üzerine çıktığı zaman mortalite ve ÜA düzeyi arasında lineer ilişki saptanmış, serum ÜA seviyesinin 7mg/dl den yüksek olmasının kalp yetersizliği hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite için prognostik belirteç olarak kullanılabilieceği belirtilmiştir (236). Bizde alışmamızda bu meta analize benzer şekilde serum ürik asit düzeyi için sınırı 7 mg/dl olarak aldık ve bu düzeyin üzerinde serum seviyesi olanlarda hiperüriseminin morbiditede bağımsız bir risk faktörü olduğunu tespit ettik. Bu veriler ışığında, hiperürisemi tespit edilen KY hastalarında hiperürisemi tedavisine rutin olarak başlanmasının uzun dönemde kardiyovasküler istenmeyen olaylar üzerine etkisi yapılacak araştırmalar ile değerlendirilmelidir.

6. SONUÇ

Kalp yetersizliği olan hastaların NYHA evrelerine göre ürik asit parametrelerini incelediğimiz bu çalışmamızın sonuçlarına göre:

1. Çalışmaya alınan KY hastalarının %52'sinde ürik asit değeri yüksek tespit edildi.
2. Hastalar cinsiyetlere göre gruplandırılıp değerlendirildiğinde kadınlar ve erkekler arasında ürik asit düzeyleri arasında anlamlı derecede bir fark yoktu, kadınlarda hipertansiyon, erkeklerde sigara içimi anlamlı olarak daha yüksekti.
3. NYHA kalp yetersizliği evresi arttıça serum ürik asit düzeyleri ve hiperürisemi prevalansı artmaktaydı
4. NYHA kalp yetersizliği evresi arttıça hastalarda nitrat ve digoksin kullanımı artmaktaydı
5. Hiperürisemisi olan hastalarda son 6 ay hastaneye yatış sayısı olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti.
6. Klasik risk faktörleri ile birlikte değerlendirildiğinde hiperürisemi kalp yetersizliği hastalarında hastaneye yatış için bağımsız risk faktörü olarak saptandı.

KAYNAKLAR

- 1.** Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Tendera M, Auricchio A, Bax J, Böhm M, Corra` U, della Bella P, Elliott PM, Follath F, Gheorghide M, Hasin Y, Hernborg A, Jaarsma T, Komajda M, Kornowski R, Piepoli M, Prendergast B, Tavazzi L, Vachiery JL, Verheugt FW, Zamorano JL, Zannad F. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933–989.
- 2.** Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. 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.
- 3.** Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999;159:29–34.
- 4.** Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361–371.
- 5.** Von Haehling S, Schefold JC, Lainscak M, Doehner W, Anker SD. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. *Heart Fail Clin* 2009;5:549–60.
- 6.** Anker SD, Coats AJS. Metabolic, functional and haemodynamic staging for CHF ? *Lancet*. 1996;348:1530–1531.
- 7.** Leyva F, Chua TP, Anker SD, Coats AJ. Uric acid in chronic heart failure: a measure of the anaerobic threshold. *Metabolism*. 1998;47:1156–1159.

- 8.** Leyva F, Chua TP, Godsland IF, Coats AJ, Anker SD. Loss of the normal coupling between the anaerobic threshold and insulin sensitivity in chronic heart failure. *Heart*. 1999;82:348–351.
- 9.** Leyva F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, Stevenson JC, Coats AJ. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18:858–865.
- 10.** Leyva F, Anker SD, Godsland IF, Teixeira M, Hellewell PG, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J*. 1998;19:1814–1822.
- 11.** Anker SD, Leyva F, Poole-Wilson PA, Kox WJ, Stevenson JC, Coats AJ. Relation between serum uric acid and lower limb blood flow in patients with chronic heart failure. *Heart*. 1997;78:39–43.
- 12.** Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG, Sharma R, Bolger AP, Davos CH, Coats AJ, Anker SD. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance. *Am Heart J*. 2001;141:792–799.
- 13.** Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 2009 vol. 53, no. 15, pp. e1–e90.
- 14.** Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie MR, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Garcia MA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Morais J, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384–416.
- 15.** Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2005; 1:1110-1121.

- 16.**Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:6-13.
- 17.** Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-1140
- 18.** Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105:1387-93.
- 19.** European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:990–1003.
- 20.** Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317-27
- 21.** Dauterman KW, Massie BM, Gheorgiade M. Heart failure associated with preserved systolic function: A common and costly clinical entity. *Am Heart J* 1998;135:S310-S319.
- 22.** Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98:2282-2289.
- 23.** Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, Gardin JM, Rutledge JE, Boineau RC. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1628-1637.
- 24.** Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1042-1048.

- 25.** O'Connor CM, Gattis WA, Shaw L, Cuffe MS, Califf RM. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol* 2000, 86: 863-867.
- 26.** American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2005 Update. Dallas, TX: American Heart Association; 2005.
- 27.** O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant*. 1994;13 Suppl:S107–12.]
- 28.** Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J*. 1991;121:951–7.
- 29.** McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993;14:1158-1162.
- 30.** Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999;1:229-241.
- 31.** Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001; 22: 623-626.
- 32.** Senni M, Tribouillois CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999;159:29–34.
- 33.** Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315–322.
- 34.** Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83:505–510.]
- 35.** Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. The burden of chronic congestive heart failure in older persons: magnitude and implications for policy and research. *Heart Fail Rev*. 2002;7:9–16
- 36.** Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J*. 1997;133:703–12.

- 37.** Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077-84.
- 38.** Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001;22:228–236.
- 39.** McMurray J. Concise Guide to the Management of Heart Failure - World Health Organization/Council on Geriatric Cardiology Task Force on Heart Failure Education. *Am J Geriatr Cardiol*. 1996 Mar;5(2):13-30.
- 40.** Figueroa MS, Peters JI. Congestive Heart Failure: Diagnosis, Pathophysiology, Therapy, and Implications for Respiratory Care. *Respir Care*. 2006 Apr;51(4):403-12.
- 41.** Braunwald E. Disorders of the heart: normal and abnormal myocardial function. In: Fauci AS, editor. *Harrison's principles of internal medicine*, 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998: 1278–1286.
- 42.** Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348(20): 2007–2018
- 43.** Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996;94(9): 2285–2296.
- 44.** Malik A, Vogel SM, Minshall RD, Tirupathi C. Pulmonary circulation and regulation of fluid balance. In: Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, et al, editors. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: Saunders;2000:19–54.
- 45.** Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice: diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004;351(11):1097–1105.
- 46.** Kitzman DW. Exercise intolerance. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47(6):367–379.
- 47.** Mancini DM. Pulmonary factors limiting exercise capacity in patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;37(6):347–370.
- 48.** Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction—pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999;5:357–382.

- 49.** AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994; 90:644–645.
- 50.** Ramani GV, Uber PA, Mehra MR: Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2010, 85:180-195
- 51.** Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J* 1992;124:1017–1025.
- 52.** McHorney CA, Ware JE Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF 36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31:247–263.
- 53.** Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1245–1255.
- 54.** Folland ED, Kriegel BJ, Henderson WG, Hammermeister KE, Sethi GK. Implications of third heart sounds in patients with valvular heart disease. The Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med* 1992;327:458–462.
- 55.** Ishmail AA, Wing S, Ferguson J, Hutchinson TA, Magder S, Flegel KM. Interobserver agreement by auscultation in the presence of a third heart sound in patients with congestive heart failure. *Chest* 1987;91:870–873.
- 56.** Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884–888.
- 57.** Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet* 1988;1:873–875.
- 58.** 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;345:574–581.
- 59.** Micheal MG, Wilson SC, Eugene Braunwald. *Clinical Aspects of Heart Failure; Pulmonary Edema, High-Output Failure Heart Disease A Textbook of Cardiovascular*

Medicine 7th edition. Douglas PZ, Peter L, Robert OB, Eugene B, Philadelphia W.B. Saunders Company 2005:539-568

60. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971 Dec 23;285(26):1441-6

61. Struthers AD. The diagnosis of heart failure. *Heart* 2000;84:334-8.

62. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, McMurray JJ. Value of the ECG in identifying heart failure due to LV systolic dysfunction. *BMJ* 1996;312:222-9.

63. 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; 75:220-3.

64. Shamsham F, Mitchell J: Essentials of the diagnosis of heart failure. *Am Family Physician* 2000, 61:1319–1328.

65. Wenger NK, Abelman WH, Roberts WC. Cardiomyopathy and specific heart muscle disease. In: Hurst JW, ed. *The heart, arteries and veins.* 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1990:1278-1347

66. Cleland JG, Dargie HJ, Ford I. Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Br Heart J* 1987;58:572-82.

67. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991;84:40-8

68. Grover MSRA, Higgins CB, Shabetai R. Extravascular lung water in patients with congestive heart failure. *Radiology* 1983;147:659-62.

69. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Specchia C, Brentana L, Rocca P, Fracassi F, Bordonali T, Milani P, Danesi R, Verzura G, Chiari E, Dei Cas L. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail* 2007;9:776–786.

70. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, Drennan C, Richards M, Turner J, Yandle T. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994;343: 440-4.

- 71.** De Lemos JA, Mcguire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362:316-322.
- 72.** Dhir M, Nagueh SF. Echocardiography and prognosis of heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:253-6.
- 73.** Mueller X, Stauffer JC, Jaussi A, Goy JJ, Kappenberger L. Subjective visual echocardiographic estimate of left ventricular ejection fractions as an alternative to conventional echocardiographic methods: comparison with contrast angiography. *Clin Cardiol* 1991;14:898-902.
- 74.** Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, Stone CK, Schwartz RG, Meltzer RS. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 1989;118:1259-65.
- 75.** Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13:343-52.
- 76.** Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Right ventricular function in patients with first inferior myocardial infarction: assessment by tricuspid annular motion and tricuspid annular velocity. *Am Heart J.*2000; 139:710-5.
- 77.** Rumberger JA, Behrenbeck T, Bell MR, Breem JF, Johnston DL, Holmes DR et al. Determination of ventricular ejection fraction: a comparison of available imaging methods. The Cardiovascular Imaging Working Group. *Mayo Clin Proc* 1997;72:860-70.
- 78.** Cubero JS, Alonso L, Rivera P, Moral RP, Melchor LS. Heart failure: etiology and approach to diagnosis. *Rev Esp Cardiol.* 2004 Mar;57(3):250-9
- 79.** Cygankiewicz I, Zareba W, de Luna AB. Prognostic value of Holter monitoring in congestive heart failure. *Cardiol J.* 2008;15(4):313-23.
- 80.** Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Oct 6;54(15):1407-24.
- 81.** Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE,

van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004;**6**:727–765.

82. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, Gerstad NA, Gillam LD, Hodgson JM, Kim RJ, Kramer CM, Lesser JR, Martin ET, Messer JV, Redberg RF, Rubin GD, Rumsfeld JS, Taylor AJ, Weigold WG, Woodard PK, Brindis RG, Hendel RC, Douglas PS, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM, Patel MR. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1475–97

83. Stratemeier EJ, Thompson R, Brady TJ, Miller SW, Saini S, Wismer GL, Okada RD, Dinsmore RE. Ejection fraction determination by MR imaging: comparison with left ventricular angiography. *Radiology* 1986;**158**:775-7.

84. Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF. Use of ultrafast (cine) x-ray computed tomography in cardiac and cardiovascular imaging. In: Giuliani ER, Gersh BJ, McGoom MD, Hayes DL, Schaff HV, eds. *Mayo Clinic practice of cardiology*. 3d ed. St. Louis: Mosby, 1996:303-24.

85. Ghostine S, Caussin C, Habis M, Habib Y, Clément C, Sigal-Cinqualbre A, Angel CY, Lancelin B, Capderou A, Paul JF. Non-invasive diagnosis of ischaemic heart failure using 64-slice computed tomography. *Eur Heart J*. 2008 Sep;**29**(17):2133-40.

86. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:3076–3093.

- 87.** Chow LC, Dittrich HC, Shabetai R. Endomyocardial biopsy in patients with unexplained congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1988;109:535-9.]
- 88.** Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, Yusuf S, Michelson EL, Pfeffer MA. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005;366:2005–2011.
- 89.** Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004;116:693–706.
- 90.** Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189.
- 91.** 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.
- 92.** Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001;22:125–135.
- 93.** Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003331.
- 94.** 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;86:1339-42.
- 95.** Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1677–1682.
- 96.** Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:1322–1332.
- 97.** Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002;287(5):628–640.

- 98.** SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure (SOLVD). *N Engl J Med.* 1991, 325: 293-302.100.
- 99.** Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Fletcher RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986, 314: 1547-1552.
- 100.** Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000, 342: 145-53
- 101.** Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation.* 1999, 100: 2312-2318.
- 102.** Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996, 334: 1349-1355.
- 103.** Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vítovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Jánosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA.* 2000, 283: 1295-1302.
- 104.** Insufficiency Cardiac. Bisoprolol Study Group: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet.* 1999, 353: 9-13.
- 105.** Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to

determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.

106. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Komajda M, Remme WJ, Lutiger B, Scherhag A, Lukas MA, Charlesworth A, Poole-Wilson PA. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. *Eur Heart J*. 2005 Nov;26(21):2259–68.

107. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.

108. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1321.

109. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.

110. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–771.

111. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, Bhat G, Goldman S, Fletcher RD, Doherty J, Hughes CV, Carson P, Cintron G, Shabetai R, Haakenson C. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303–310.

112. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D’Agostino R Jr., Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049–2057.

113. Loeb HS, Johnson G, Henrick A, Smith R, Wilson J, Cremo R, Cohn JN. Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients

with chronic congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87(6 Suppl):VI78–VI87.

114.Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.*1997, 336: 525-533.

115.Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med.* 1998, 339: 387-395.

116. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:3068–3072.

117. Gheorghiu M, Sopko G, De Luca L, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, Sadowski Z, Golba KS, Prior DL, Rouleau JL, Bonow RO. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation* 2006;114:1202–1213.

118.Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002, 346: 1845-1853.

119.Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005, 352: 1539-1549.

120.Gollob MH, Seger JJ. Current status of the implantable cardioverter-defibrillator. *Chest.* 2002, 119: 1210-1221.

121.Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002, 346: 877-883.

122.Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH; Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004, 350: 2151-2158.

123.Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD,

Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Amiodarone or an implantable cardioverter defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005, 352: 225-237.

124. Hunt SA. Current status of cardiac transplantation. *JAMA*. 1998, 280: 1692-1698.

125. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007, 49: 675-683.

126. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)*. 2005 Apr;20:125-33.]

127. Wu XW, Lee CC, Muzny DM, Caskey CT. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 9412–9416, 1989.

128. Wu XW, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J MolEvol*34: 78–84, 1992.]

129. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *QJM*. 2000 Nov;93(11):707-13

130. Champe P.C., Harvey Urate Transport. *Kidney Int* 1996 ; 49 :1549-1551.

131. Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008 Jan;324(1):1-7

132. Sorensen LB. Role of the intestinal tract in the elimination of uric acid. *Arthritis Rheum* 8: 694–706, 1965.

133. Mount DB, Kwon CY, Zandi-Nejad K . Renal urate transport. *Rheum Dis Clin North Am* 2006 May 32(2):313–331]

134. Roch-Ramel F., Guisan B.: Renal transport of urate in humans . *News Physiol Sci* 1999; 14 : 80-4.

135. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*. 2010 Jun 1; 120 (6) : 1791-9.

136. Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996;334:445-51.

137. Volk KJ, Lee MS, Yost RA, and Brajter-Toth A. Electrochemistry/ thermospray/ tandem mass spectrometry in the study of biooxidation of purines. 1988 *Anal Chem* 60: 720–722

- 138.** Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, Schuler G, Coats AJ, Anker SD, and Hambrecht R. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 105: 2619–2624, 2002.
- 139.** Cheesman K.H., Slater T.F. An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin* 1993;49:481-93.
- 140.** Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2004; 44: 275–295
- 141.** Reiter R.J. Oxidative processes and antioxidative defence mechanisms in the aging brain. *The FASEB Journal* 1995; 9:526-53.
- 142.** Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Jpn J Physiol.* 1996; 46:15–32.
- 143.** Cross C.E., Halliwell B., Borish ET. Oxygen radicals and human disease. *Ann. Int. Med.* 1987; 107,526-45.
- 144.** Bagchi K, Puri S. Free radicals and antioxidants in health and disease. *EMHJ* 1998; 4:350–360
- 145.** Langseth L. Oxidants, antioxidants and disease prevention. Belgium, International Life Science Institute, 1996.
- 146.** Davies KJ. An intracellular proteolytic system may function as a secondary antioxidant defence: a hypothesis. *Free Radical Biology Medicine* 1986; 2:155-73.
- 147.** Harman D. Role of free radicals in aging and disease. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1992, 673:126-141.
- 148.** Freeman B.A, Crapo J.D : Biology of disease, free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47:412.
- 149.** Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, and Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 6858–6862, 1981.
- 150.** Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med* 14: 615–631, 1993.

- 151.** WS Waring. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke. *QJM* 2002; 95 (10): 691-693
- 152.** Davies KJ, Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P. Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant functions of uric acid. *Biochem J.* 1986;235(3):747-754.
- 153.** Squadrito GL, Cueto R, Splenser AE, Valavanidis A, Zhang H, Uppu RM, Pryor WA. Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Arch Biochem Biophys* 2000; 376:333-7.
- 154.** Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2000; 148:131-9.
- 155.** Patterson R.A., Horsley E.T., Leake D.S.: Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res* 2003; 44:512-21.
- 156.** Bagnati M, Perugini C, Cau C, Bordone R, Albano E, Bellomo G. When and why a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochem J.* 1999;340(pt 1):143-152.
- 157.** Santos CX, Anjos EI, Augusto O. Uric acid oxidation by peroxynitrite: multiple reactions, free radical formation, and amplification of lipid oxidation. *Arch Biochem Biophys.* 1999;372(2):285-294.
- 158.** Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol.* 2005;70(3):343-354.
- 159.** Cook S, Hugli O, Egli M, Ménard B, Thalmann S, Sartori C, Perrin C, Nicod P, Thorens B, Vollenweider P, Scherrer U, Burcelin R. Partial gene deletion of endothelial nitric oxide synthase predisposes to exaggerated high-fat diet-induced insulin resistance and arterial hypertension. *Diabetes.* 2004;53(8):2067-2072.
- 160.** Cook S, Hugli O, Egli M, Vollenweider P, Burcelin R, Nicod P, Thorens B, Scherrer U. Clustering of cardiovascular risk factors mimicking the human metabolic syndrome X in eNOS null mice. *Swiss Med Wkly.* 2003; 133(25-26):360-363.

- 161.** Duplain H, Burcelin R, Sartori C, Cook S, Egli M, Lepori M, Vollenweider P, Pedrazzini T, Nicod P, Thorens B, Scherrer U. Insulin resistance, hyperlipidemia and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2001;104(3):342–345
- 162.** Suzuki T. Nitrosation of uric acid induced by nitric oxide under aerobic conditions. *Nitric Oxide*. 2007;16(2):266–273.
- 163.** Gersch C, Pali SP, Kim KM, Angerhofer A, Johnson RJ, Henderson GN. Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27(8):967–978.
- 164.** Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, Krotova K, Block ER, Prabhakar S, Johnson RJ. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005;67(5):1739–1742.
- 165.** Zharikov S, Krotova K, Hu H, Baylis C, Johnson RJ, Block ER, Patel J. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295(5):C1183–90.
- 166.** Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;293(2):C584–596.
- 167.** Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860–867.
- 168.** Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, Wamsley A, Sheikh-Hamad D, Lan HY, Feng L, Johnson RJ. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*. 2003;41(6):1287–1293
- 169.** Hoogeveen RC, Morrison A, Boerwinkle E, Miles JS, Rhodes CE, Sharrett AR, Ballantyne CM. Plasma MCP-1 level and risk for peripheral arterial disease and incident coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis* 2005; 183: 301–307.
- 170.** Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol*. 2005;25(1):39–42.

- 171.** Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyssönen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka TA, Salonen JT. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164:1546-51.
- 172.** Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *JAMA* 2000;283:2404-10.
- 173.** Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34:144-50.
- 174.** Niskanen L, Laaksonen DE, Lindström J, Eriksson JG, Keinänen-Kiukaanniemi S, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Hämäläinen H, Tuomilehto J, Uusitupa M. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2006;29:709-11.
- 175.** Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004;44:642-50.
- 176.** Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001;24:691-7.
- 177.** Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, Hosoda Y, Sakuma K, Matuoka Y, Odaka M, Yamaguchi M, Yosida H, Morisawa H, Murayama T. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol* 2000;10:403-9.
- 178.** Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005;45:34-8.
- 179.** Dyer AR, Liu K, Walsh M, Kiefe C, Jacobs DR Jr, Bild DE. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. *J Hum Hypertens* 1999;13:13-21.
- 180.** Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:287-92.

- 181.** Hunt SC, Stephenson SH, Hopkins PN, Williams RR. Predictors of an increased risk of future hypertension in Utah: a screening analysis. *Hypertension* 1991;17:969-76.
- 182.** Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Sumii K, Okubo M, Egusa G, Yamakido M, Kohno N. Hyperinsulinemia for the development of hypertension: data from the Hawai–Los Angeles–Hiroshima Study. *Hypertens Res* 2001;24:531-6
- 183.** Jossa F, Farinara E, Panico S, Krogh V, Celentano E, Galasso R, Mancini M, Trevisan M. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti Heart Study. *J Hum Hypertens* 1994;8:677-81.
- 184.** Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003;42:474-80.
- 185.** Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003;18:523-30.
- 186.** Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:361-2.
- 187.** Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1811-21.
- 188.** Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38: 1101-6.
- 189.** Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, Kang DH, Gordon KL, Watanabe S, Nakagawa T, Lan HY, Johnson RJ. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:F991-F997.
- 190.** Sánchez-Lozada LG, Tapia E, López-Molina R, Nepomuceno T, Soto V, Avila-Casado C, Nakagawa T, Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Franco M. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F1238-F1244.

- 191.** Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002;106:221-6.
- 192.** Mercurio G, Vitale C, Cerquetani E, Zoncu S, Deidda M, Fini M, Rosano GM. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2004;94:932-5.
- 193.** Saito I, Saruta T, Kondo K, Nakamura R, Oguro T, Yamagami K, Ozawa Y, Kato E. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J Am Geriatr Soc* 1978;26:241-7.
- 194.** Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, Mazzali M, Johnson RJ. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002;40:355-60.
- 195.** Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3553-62.
- 196.** Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, Oliver WJ, Kang DH, Finch J, Johnson RJ. Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int* 2004;66:281-7.
- 197.** Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, Ouyang X, Feig DI, Block ER, Herrera-Acosta J, Patel JM, Johnson RJ. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F625-F631.
- 198.** Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, Soto V, Avila-Casado C, Vega-Campos IP, Nakagawa T, Zhao L, Franco M, Johnson RJ. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F710-F718.
- 199.** Reungjui S, Roncal CA, Mu W, Srinivas TR, Sirivongs D, Johnson RJ, Nakagawa T. Thiazide diuretics exacerbate fructose-induced metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2724-31.
- 200.** Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293:C584-C596.

- 201.** Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752-61.
- 202.** Torun M, Yardim S, Simsek B, Burgaz S. Serum uric acid levels in cardiovascular diseases. *J Clin Pharm Ther.* 1998 Feb;23(1):25-9.
- 203.** Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem.* 1991; 266: 8604–8608
- 204.** Liese AD, Hense HW, Lowel H, Doring A, Tietze M, Keil U. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. *World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Epidemiology.* 1999; 10: 391–397.
- 205.** Gelber AC, Klag MJ, Mead LA, Thomas J, Thomas DJ, Pearson TA, Hochberg MC. Gout and risk for subsequent coronary heart disease. The Meharry-Hopkins Study. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 1436–1440.
- 206.** Thomas RD, Newill A, Morgan DB. The cause of the raised plasma urea of acute heart failure. *Postgrad Med J.* 1979; 55: 10–14.
- 207.** Hoepfer MM, Hohlfeld JM, Fabel H. Hyperuricaemia in patients with right or left heart failure. *Eur Respir J.* 1999; 13: 682–685.
- 208.** Grigorian Shamagian L, Gonzalez-Juanatey JR, Roman AV, Acuña JM, Lamela AV. The death rate among hospitalized heart failure patients with normal and depressed left ventricular ejection fraction in the year following discharge: evolution over a 10-year period. *Eur Heart J* 2005;26:2251–8.
- 209.** Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, Cicoira M, Coats AJ, Piepoli MF, Francis DP. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. *Eur Heart J* 2006;27:684–90.
- 210.** Agostoni P, Bussotti M, Cattadori G, Margutti E, Contini M, Muratori M, Marenzi G, Fiorentini C. Gas diffusion and alveolar-capillary unit in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:2538–43.

- 211.** Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, Davos CH, Cicoira M, Shamim W, Kemp M, Segal R, Osterziel KJ, Leyva F, Hetzer R, Ponikowski P, Coats AJ. Uric acid and survival in chronic heartfailure: validation and application in metabolic-immunological, functional and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991–7.
- 212.** Strasak A, Ruttman E, Brant L, Kelleher C, Klenk J, Concin H, Diem G, Pfeiffer K, Ulmer H; VHM&PP Study Group. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83 683 Austrian men. *Clin Chem* 2008;54:273–84.
- 213.** Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997;100:2153–7.
- 214.** Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060–7.
- 215.** Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681–9.
- 216.** Mancini D, LeJemtel T, Aaronson K. Peak VO₂: a simple yet enduring standard. *Circulation* 2000;101:1080–2.
- 217.** Doehner W, Anker SD. Uric acid in chronic heart failure. *Semin Nephrol* 2005;25:61–6.
- 218.** Jarasch E, Grund C, Bruder G, Heid HW, Keenan TW, Franke WW. Localization of xanthine oxidase in mammary gland epithelium and capillary endothelium. *Cell* 1981;25:67–82.
- 219.** Bergamini C, Cicoira M, Rossi A, Vassanelli C. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:444–52.
- 220.** Herrmann R, Sandek A, von Haehling S, Doehner W, Schmidt HB, Anker SD, Rauchhaus M. Risk stratification in patients with chronic heart failure based on metabolic-immunological, functional and haemodynamic parameters. *Int J Cardiol*. 2010 Nov 18. [Epub ahead of print]

- 221.** Roch-Ramel F, Guisan B, Diezi J. Effects of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:839–45.
- 222.** Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Chen C, Dahlöf B. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the life study. *Kidney Int* 2004;65:1041–9.
- 223.** R.D. Abbot, F.N. Brand, W.B. Kannel and W.P. Castelli, Gout and coronary heart disease: the Framingham study, *J Clin Epidemiol* 41 (1988), pp. 237–242.
- 224.** Persky VW, Dyer AR, Idris-Soven E, Stamler J, Shekelle RB, Schoenberger JA, Berkson DM, Lindberg HA. Uric acid: a risk factor for coronary heart disease?, *Circulation* 59 (1979), pp. 969–977.
- 225.** W. Levine, A.R. Dyer, R.B. Shekelle, J.A. Shoenberger and J. Stamler, Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry, *J Clin Epidemiol* 42 (1989), pp. 257–267.
- 226.** D.S. Freedman, D.F. Williamson, E.W. Gunter and T. Byers, Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, *Am J Epidemiol* 141 (1995), pp. 637–644.
- 227.** A. Reunanen, H. Takkenen, P. Knekt and A. Aromaa, Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular mortality, *Acta Med Scand* 668 (1982), pp. 49–59.
- 228.** S.G. Wannamethee, A.G. Shaper and P.H. Whincup, Serum urate and the risk of major coronary heart disease events, *Heart* 78 (1997), pp. 147–153.
- 229.** J. Staessen, The determinants and prognostic significance of serum uric acid in elderly patients of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial, *Am J Med* 90 (1991), pp. 50S–53S.
- 230.** Coronary Drug Project Research Group, Serum uric acid: its association with other risk factors and with mortality in coronary heart disease, *J Chron Dis* 29 (1976), 557–569.
- 231.** A. Kagan, T. Gordon, G.G. Rhoads and J.C. Schiffman, Some factors related to coronary heart disease incidence in Honolulu Heart study, *Int J Epidemiol* 4 (1975), pp. 271–279.

- 232.** R.J. Goldberg, C.M. Burchfiel, R. Benfante, D. Chiu, D.M. Reed and K. Yano, Lifestyle and biologic factors associated with atherosclerotic disease in middle aged men, *Arch Intern Med* (1995), pp. 686–694.
- 233.** Iribarren C, Sharp D.S, Curb J.D. and Yano K., High uric acid: a metabolic marker or coronary heart disease among alcohol abstainers?, *J Clin Epidemiol* 49 (1996), 673–678.
- 234.** Jankowska EA, Ponikowska B, Majda J, Zymlinski R, Trzaska M, Reczuch K, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Ponikowski P. Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2007 Feb 7;115(2):151-5
- 235.** Manzano L, Babalis D, Roughton M, Shibata M, Anker SD, Ghio S, van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Coats AJ, Poole-Wilson PP, Flather MD; SENIORS Investigators. Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011 May;13(5):528-36
- 236.** Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, Jones J, Hare J. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail.* 2011 Jan;17(1):25-30