



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLMAYAN CİDDİ
KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA
CYSTATIN C'NİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Serkan ORDU

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yrd Doç. Dr. E. Sinan ALBAYRAK

DÜZCE-2009

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLMAYAN
CİDDİ KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA
CYSTATIN C'NİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Serkan ORDU

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yrd Doç. Dr. E. Sinan ALBAYRAK
Doç Dr Hakan ÖZHAN

DÜZCE-2009

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve kardiyoloji eğitimimde büyük katkıları olan değerli hocam Yrd Doç Dr E. Sinan ALBAYRAK ve Doç. Dr. Hakan ÖZHAN'a asistanlık eğitim sürecimde her zaman yardım ve desteğini esirgemeyen ve bizlerin eğitimi için gösterdiği büyük gayretten dolayı Doç. Dr. Mehmet YAZICI' ya ve ayrıca Yrd. Doç Dr İsmail ERDEN hocamıza, rotasyon yaptığım dönem boyunca bana yardımcı olan dâhiliye ana bilim dalındaki tüm öğretim üyelerine, eğitimim süresince aralarında olmaktan, birlikte çalışmaktan büyük zevk ve onur duyduğum ve her türlü desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlara, hastane personeli ve hemşirelere;

Her zaman yanımda olduklarını bildiğim eşim, çocuklarım ve tüm aileme;

Teşekkürlerimi Sunarım.

Dr. Serkan ORDU

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç	
1.1. Giriş	1-2
1.2. Amaç	2
2. Genel Bilgiler	
2. 1. Kalp Yetersizliği	
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.1.3 Tanımlayıcı terimler	
2.1.3.1.Akut ve kronik kalp yetersizliği	4
2.1.3.2.Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği	4-5
2.1.3.3. Sık Görülen Bazı Kalp Yetersizliklerinin Tanımları ve Sınıflandırmaları	5
2.1.4. Etiyoloji	6-7
2.1.5.Patofizyoloji	7-9
2.1.6.Kalp yetersizliği Sınıflandırması	10-11
2.1.7.Kalp Yetersizliğinde Tanı Yöntemleri	12-13
2.1.8.Öykü ve Fizik Muayene	
2.1.8.1.Hikaye	14-15
2.1.8.2.Fizik Muayene	15
2.1.8.3.Tanısal Testler	16
2.1.8.4. Metabolik Egzersiz Testi	16-17
2.2. Kalp Yetersizliğinde Prognoz Belirteçleri	
2.2.1.Klinik Belirteçler	18
2.2.2.Biyokimyasal Belirteçler	
2.2.2.1.Natriüretik Peptit	18-19
2.2.2.2.Nörohormonlar	19
2.2.2.3.Miyokardiyal Hasar ve Matrix Remodeling	
Belirteçleri	19-20
2.2.2.4.İnflamasyon	20

3.Materyal ve Metot	
3.1.Labratuvar Testleri	22-23
3.2.Ekokardiyografi	23
3.3.İstatiksel Analiz	23
4.Bulgular	24-32
5.Tartışma	
5.1.Mortalite ile hsCRP arasındaki ilişki	33
5.2.Mortalite ile Troponin Arasındaki İlişki	34
5.3.Mortalite ile Anemi Arasındaki İlişki	34-35
5.4.Mortalite ile Ürik Asit Arasındaki İlişki	35
5.5.Mortalite ile Sistatin C Arasındaki İlişki	35-38
6. Sonuç	39-40
7. Özet	41
8. Summary	42
9. Kaynaklar	43-49
10.Şekiller ve Tablolar Listesi	50-51
11. Özgeçmiş	52
12. Ek (Etik Kurul)	53

SİMGE VE KISALTMALAR

cm: Santimetre

dl: Desilitre

L:Litre

ml: Mililitre

ms: Milisaniye

ng: Nanogram

pg: Picogram

ACC/AHA: American Collage Of Cardiology/ American Heart Association

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ARB: Anjiyotensin 1 reseptör blokeri

BNP: Brain Natriüretik Peptit

CI: Güvenlik aralığı

CRP: C reaktif protein

EDTA: Ethylenediaminetetraacetic acid

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

ELİSA: Enzim immunoassay

ESC: Avrupa kalp klavuzu

GFR: Glomerular filtrasyon hızı

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Dansity Lipoprotein)

hsCRP: Yüksek duyarlıklı C reaktif protein

IL 6: Interlökin 6

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Dansity Lipoprotein)

LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çapı

MACE: Major İstenmeyen kardiyak olay

Mİ: Miyokard İnfarktüsü

MLC-1: Miyosin hafif zincir 1

MMP: Matrix metalloproteinase

NT- pro BNP: N Terminal Pro BNP

NYHA: New York Heart Association

OR: Odds oranı

PET: Positron emisyon tomografisi

PND: Paroksizmal nktürnal dispne

ProBNP: Pro Brain natriüretik peptid

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SV: Sol ventrikül

STARS-BNP: Systolic Heart Failure Treatment Supported by BNP

TNF α : Tümör nekroz faktör alfa

ValHeFT: Valsartan Heart Failure Study



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLMAYAN
CİDDİ KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA
CYSTATIN C’NİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Serkan ORDU

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yrd Doç. Dr. E. Sinan ALBAYRAK

DÜZCE-2009

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLMAYAN
CİDDİ KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA
CYSTATIN C'NİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Serkan ORDU

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yrd Doç. Dr. E. Sinan ALBAYRAK
Doç Dr Hakan ÖZHAN

DÜZCE-2009

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve kardiyoloji eğitimimde büyük katkıları olan değerli hocam Yrd Doç Dr E. Sinan ALBAYRAK ve Doç. Dr. Hakan ÖZHAN'a asistanlık eğitim sürecimde her zaman yardım ve desteğini esirgemeyen ve bizlerin eğitimi için gösterdiği büyük gayretten dolayı Doç. Dr. Mehmet YAZICI' ya ve ayrıca Yrd. Doç Dr İsmail ERDEN hocamıza, rotasyon yaptığım dönem boyunca bana yardımcı olan dâhiliye ana bilim dalındaki tüm öğretim üyelerine, eğitimim süresince aralarında olmaktan, birlikte çalışmaktan büyük zevk ve onur duyduğum ve her türlü desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlara, hastane personeli ve hemşirelere;

Her zaman yanımda olduklarını bildiğim eşim, çocuklarım ve tüm aileme;

Teşekkürlerimi Sunarım.

Dr. Serkan ORDU

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç	
1.1. Giriş	1-2
1.2. Amaç	2
2. Genel Bilgiler	
2. 1. Kalp Yetersizliği	
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.1.3 Tanımlayıcı terimler	
2.1.3.1.Akut ve kronik kalp yetersizliği	4
2.1.3.2.Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği	4-5
2.1.3.3. Sık Görülen Bazı Kalp Yetersizliklerinin Tanımları ve Sınıflandırmaları	5
2.1.4. Etiyoloji	6-7
2.1.5.Patofizyoloji	7-9
2.1.6.Kalp yetersizliği Sınıflandırması	10-11
2.1.7.Kalp Yetersizliğinde Tanı Yöntemleri	12-13
2.1.8.Öykü ve Fizik Muayene	
2.1.8.1.Hikaye	14-15
2.1.8.2.Fizik Muayene	15
2.1.8.3.Tanısal Testler	16
2.1.8.4. Metabolik Egzersiz Testi	16-17
2.2. Kalp Yetersizliğinde Prognoz Belirteçleri	
2.2.1.Klinik Belirteçler	18
2.2.2.Biyokimyasal Belirteçler	
2.2.2.1.Natriüretik Peptit	18-19
2.2.2.2.Nörohormonlar	19
2.2.2.3.Miyokardiyal Hasar ve Matrix Remodeling	
Belirteçleri	19-20
2.2.2.4.İnflamasyon	20

3. Materyal ve Metot	
3.1. Labratuvar Testleri	22-23
3.2. Ekokardiyografi	23
3.3. İstatiksel Analiz	23
4. Bulgular	24-32
5. Tartışma	
5.1. Mortalite ile hsCRP arasındaki ilişki	33
5.2. Mortalite ile Troponin Arasındaki İlişki	34
5.3. Mortalite ile Anemi Arasındaki İlişki	34-35
5.4. Mortalite ile Ürik Asit Arasındaki İlişki	35
5.5. Mortalite ile Sistatin C Arasındaki İlişki	35-38
6. Sonuç	39-40
7. Özet	41
8. Summary	42
9. Kaynaklar	43-49
10. Şekiller ve Tablolar Listesi	50-51
11. Özgeçmiş	52
12. Ek (Etik Kurul)	53

SİMGE VE KISALTMALAR

cm: Santimetre

dl: Desilitre

L:Litre

ml: Mililitre

ms: Milisaniye

ng: Nanogram

pg: Picogram

ACC/AHA: American Collage Of Cardiology/ American Heart Association

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ARB: Anjiyotensin 1 reseptör blokleri

BNP: Brain Natriüretik Peptit

CI: Güvenlik aralığı

CRP: C reaktif protein

EDTA: Ethylenediaminetetraacetic acid

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

ELİSA: Enzim immunoassay

ESC: Avrupa kalp klavuzu

GFR: Glomerular filtrasyon hızı

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Dansity Lipoprotein)

hsCRP: Yüksek duyarlıklı C reaktif protein

IL 6: Interlökin 6

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Dansity Lipoprotein)

LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çapı

MACE: Major İstenmeyen kardiyak olay

Mİ: Miyokard İnfarktüsü

MLC-1: Miyosin hafif zincir 1

MMP: Matrix metalloproteinase

NT- pro BNP: N Terminal Pro BNP

NYHA: New York Heart Association

OR: Odds oranı

PET: Positron emisyon tomografisi

PND: Paroksizmal nktürnal dispne

ProBNP: Pro Brain natriüretik peptid

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SV: Sol ventrikül

STARS-BNP: Systolic Heart Failure Treatment Supported by BNP

TNF α : Tümör nekroz faktör alfa

ValHeFT: Valsartan Heart Failure Study

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1.1.Giriş

Kalp yetmezliği; kalbin vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek seviyede yeterli kanı pompalayamadığı klinik bir sendromdur. Kronik kalp yetmezliği genel popülasyonda % 0.4-2 arasında görülen, yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip ve sıklığı her geçen gün artan önemli bir sağlık sorunudur. Kalp yetmezliğinin en sık sebebi iskemik kalp hastalığıdır. Hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığı tedavisindeki gelişmeler ve yaşlı nüfusun artması sebebiyle kalp yetmezliği oranı toplumda gittikçe artmaktadır¹.

Kalp yetmezliği klinik olarak değerlendirilmesi zor bir hastalıktır. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda sıklıkla kardiyomegali mevcuttur. Kalp yetmezliği semptomları arasında nefes darlığı, periferik ve pulmoner ödem sayılabilir. Bu semptomların özgül olmayışının yanı sıra, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi hastalıklar benzer semptomları oluşturabilir¹. Kalp yetmezliği ilerleyici bir hastalık olup altta yatan problem ortadan kaldırılmadıkça yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Çeşitli ilaçların sağkalımı bir dereceye kadar düzeltmesine rağmen, ağır kalp yetmezliğinde mortalite halen yüksektir. Kalp yetmezliği tanısı konulan hastaların yaklaşık yarısı 5 yıl içinde, ilerlemiş kalp yetmezliği bulunan hastaların %60'ından fazlası ise 1 yıl içinde ölmektedir. Kalp yetmezliği, tedavisi masraflı, iş gücü kaybına sebep olan, sonuçta öldüren ve hem hasta için hem de toplum için ağır bir yük oluşturan bir hastalıktır. Bu nedenle kalp yetmezliği açısından yüksek riske sahip hastalarda risk faktörleri kalp yetmezliği kliniği gelişmeden etkili bir biçimde tedavi edilmelidir. Kalp yetmezliğinin erken tanı ve tedavisinin, hastaların mortalite ve morbiditesinin azaltılmasında önemi büyüktür^{1,2}.

Kalp yetmezliği hastalarında mortalite öngördürücüsü olduğu gösterilen faktörler; ileri yaş, diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği, New York Kalp Birliği sınıfının yüksek olması, düşük sodyum düzeyleri, düşük vücut kitle indeksi, düşük kan basıncı, ayak bileğinde ödem varlığı ve yaşam kalite skorlarının düşük olmasıdır²⁻⁵. Ancak bunlardan

hiçbirisi çok güçlü bir öngördürücü olmadığından kalp yetmezliğinde mortalite ve morbiditeyi öngördürmesi amacıyla birçok biyokimyasal belirteç kullanılmaktadır. Kalp yetmezliğinde kullanılabilecek belirteçler nörohormonal mediatörler, miyosit hasarı ve remodeling belirteçleri ve sistemik inflamasyon belirteçleri şeklinde gruplandırılabilir. Brain natriüretik peptid (BNP) üzerinde en fazla çalışılan belirteçtir ve çalışmalar BNP'nin kalp yetmezliğinde tanısallık ve prognosis hakkında bilgi sağlamak amacıyla kullanılabileceğini göstermiştir. Bunun yanında böbrek yetmezliği de tek başına kalp yetmezliği olan hastalarda önemli bir prognostik öngördürücüdür. Son çalışmalarda böbrek yetmezliği varlığının^{1,2}, ürik asit⁶ ve yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hs-CRP)⁷ seviyelerindeki artışın, sodyum⁸ ve hemoglobin⁹ düzeylerindeki azalmanın kronik kalp yetmezliği olan hastalarda major istenmeyen kardiyovasküler olay riskinde artış ile bağımsız olarak ilişkili olduklarını gösterilmiştir.

1.2.Amaç

Kalp yetmezliği hastalarında, prognostik bilgi sağlamak amacıyla klinikte kullanılabilecek birçok belirteç vardır. Kalp yetmezliğine eşlik eden kronik böbrek yetmezliği, mortaliteyi ve morbiditeyi arttıran bir durumdur. Kronik böbrek yetmezliği, kreatinin kullanılarak hesaplanan glomerüler filtrasyon hızının (GFR) $< 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ olması şeklinde tanımlanmıştır. Bununla beraber, GFR si 60 ml/dk/1,73m^2 ya da daha yüksek olan kalp yetmezlikli hastalarda, böbrek fonksiyonuyla kardiyak olaylar arasında ilişkiyi gösteren az sayıda kanıt mevcuttur^{3,4}. Cystatin C, böbrek disfonksiyonunu erken evrede saptamada, kreatinin ve kreatinine dayalı GFR ölçümüne kıyasla daha duyarlı bir belirteç olarak kabul edilmiştir⁵. Cystatin C seviyelerinin artışının, akut koroner sendromlu hastalarda, koroner arter hastalığı olanlarda ve kalp yetmezliği nedeniyle takip edilen hastalarda kötü prognosis ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmalarda ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu $< \%50$ kalp yetmezliği için sınır olarak kabul edilmiştir. Ayrıca son dönem kalp yetmezliği olan ve böbrek fonksiyonları normal olan hastalarla ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, ejeksiyon fraksiyonu $< \% 35$ ve $\text{GFR} > 60 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ olan stabil kalp yetmezliği olan hastalarda Cystatin C'nin prognostik önemini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetmezliği

2.1.1. Tanım

Kalp yetmezliği; kalbe ait yapısal veya fonksiyonel hastalıklardan kaynaklanan, kalbin vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek seviyede yeterli kanı pompalayamadığı klinik bir sendromdur¹⁰. Miyokard kasılmasındaki azalma kalp yetmezliğinin en sık nedenidir ve sistolik yetmezlik olarak adlandırılır. Bununla beraber, bazı hastalarda korunmuş miyokard kontraksiyonuna rağmen kalp yetmezliği semptom ve bulguları gelişebilmektedir. Bu hastalarda mevcut şikayetler, çoğunlukla artmış volüm yüküne veya bozulmuş ventrikül dolumuna bağlıdır ve bu durum diyastolik kalp yetmezliği olarak adlandırılır¹⁰. Sistolik kalp yetmezliği bulunan hastaların 1/3'ünde diyastolik kalp yetmezliğinin de olduğu saptanmıştır¹¹.

2.1.2. Epidemiyoloji

Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve kalp kapak hastalıklarının tanı ve tedavisindeki gelişmeler nedeniyle bu hastalıklara bağlı ölümler azalırken, uzun dönemde kalp yetmezliği sıklığında artış gözlenmektedir. Kalp yetmezliği genel olarak toplumda % 0.4 ile % 2 arasında değişen sıklıkta görülmektedir. Dünya çapında yaklaşık 20 milyon insanda kalp yetmezliği olduğu tahmin edilmektedir^{12,13}. Framingham kalp çalışması verileri, kalp yetmezliğinin yaşla birlikte arttığını göstermektedir. Aynı zamanda, Avrupa Kardiyoloji Birliği (ESC) de, kalp yetmezliğinin görülme yaşının ortalama 74 olduğunu ve yaşlanan nüfus ile kalp yetmezliği sıklığında artış olacağını belirtmektedir¹³.

Tedavideki ilerlemelere rağmen, kalp yetmezliği mortalite ve morbidite oranları halen yüksek seyretmektedir. Kalp yetmezliği tanısı alan hastaların %50'den fazlası 5 yıl

içerisinde kaybedilmektedir¹³. Kalp yetmezliği hastalarında en sık ölüm sebebi kalp yetmezliğinde ilerleme veya ani ölümdür.

2.1.3. Tanımlayıcı Terimler

2.1.3.1. Akut ve Kronik Kalp Yetmezliği

Akut kalp yetmezliği, sıklıkla yeni başlayan nefes darlığı veya kronik kalp yetmezliğinin dekompanse olması ile tanımlanmaktadır. Hastalar periferik hipoperfüzyon bulguları ile pulmoner veya periferik ödem tablosu içindedirler. Akut kalp yetmezliğinin klinik formları: akciğer ödemi, kardiyojenik şok, yüksek outputlu kalp yetmezliği ve sağ kalp yetmezliğidir¹³.

2.1.3.2. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetmezliği

Gelişmiş ülkelerde kalp yetmezliğinin en sık nedeni iskemik kalp hastalığıdır ve hastaların çoğunda sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda çoğunlukla diyastolik fonksiyon bozukluğu da bulunmaktadır^{11,12}. Diyastolik kalp yetmezliği tanısı, sıklıkla kalp yetmezliği semptom ve belirtileri olmasına rağmen, istirahat halindeyken SV sistolik fonksiyonu korunmuş hastalarda düşünülmelidir. Bu nedenle, bazı hastalarda kalp yetmezliği tanısında diyastolik fonksiyonlar ejeksiyon fraksiyonundan (EF) daha önemli olabilmektedir. Saf diyastolik kalp yetmezliği genç hastalarda nadirdir ve sıklığı yaş ile artmaktadır¹³. Hipertansiyon ve SV hipertrofisi gibi ventriküler fibrozise neden olan hastalıklarda ve korunmuş SV sistolik fonksiyonu olan hipertansif kadınlarda daha sık olarak görülmektedir. Sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği ayırımı tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1: *Sistolik ve diastolik kalp yetmezliği ayrımı.*

Sistolik Kalp Yetmezliği	Diastolik Kalp Yetmezliği
Dilate olmuş büyük kalp	Küçük LV kavitesi
Normal sistolik kan basıncı	Konsantrik LV hipertrofisi
Genis bir yaş grubu, erkeklerde daha sık	Sistemik hipertansiyon
S3 galosu	Daha sık olarak yaşlı kadınlar
Eko ile sistolik ve diastolik bozukluklar	S4 galosu
Tam oturmuş bir tedavi	Çeşitli eko ölçümleri ile diastolik bozukluklar
Prognoz kötü	Tam kesinleşmemiş bir tedavi
Miyokard iskemisinin rolü seçilmiş vakalarda önemli	Prognoz o kadar kötü değil.
	Miyokard iskemisi sık

2.1.3.3. Sık Görülen Bazı Kalp Yetmezliklerinin Tanımları ve Sınıflandırmaları

a.Kalp yetmezliği: Klasik semptomları; bozulmuş miyokard fonksiyonundan kaynaklanan nefes darlığı, çabuk yorulma ve egzersiz intoleransı olan klinik bir sendromdur.

b.Konjestif kalp yetmezliği: Önceki tanıma benzemektedir. Ek olarak jugüler venöz distansiyon, raller, periferik ödem ve asit gibi dolaşım konjesyonu bulguları mevcuttur.

c.Non-kardiyak dolaşım konjesyonu: Bu sendromda yapısal kalp hastalığı bulunmamaktadır. Konjestif kalp yetmezliğinden klinik olarak ayırt edilmesi mümkün değildir. Akut böbrek yetmezliği gibi non-kardiyak bir sebep bulunmaktadır.

d.Sistolik kalp yetmezliği: Klasik semptomları; nefes darlığı, çabuk yorulma ve egzersiz intoleransıdır. Kalp, dilate olmuştur ve bozulmuş sistolik fonksiyonlara sahiptir. Eşlik eden kapak hastalığı olabilir veya olmayabilir.

e.Normal sistolik fonksiyonlu kalp yetmezliği: Bazen diastolik kalp yetmezliği olarak da adlandırılır. Bu durum, bozulmuş diastolik fonksiyon (çoğunlukla ekokardiyografi ile teşhis edilir) ve normal veya normale yakın ejeksiyon fazı endeksleri ile tanımlanır. Nefes darlığı, çabuk yorulma ve egzersiz intoleransı gibi semptomlar ile karakterizedir. Sıklıkla, değişmiş olan sol ventrikül sertliğine bağlı olarak, kalbin doluşunda bozulma, sol ventrikül hipertrofisi veya diastolik disfonksiyon eşlik eder.

Genellikle şiddetli sistemik hipertansiyon vardır. Mitral yetmezliği gibi bir kapak hastalığı eşlik edebilir ya da etmeyebilir. Sistolik kalp yetmezliği ile birlikte olabilir.

f.Sağ kalp yetmezliği: Jugüler venöz distansiyon, periferik ödem, asit ve abdominal organlarda şişme gibi doku konjesyonu bulguları ile karakterize bir klinik sendromdur. Sıklıkla sağ ventrikül dilatasyonu ve şiddetli triküspit yetmezliği ile birlikte sağ ventrikülün sistolik performansında belirgin bozulma mevcuttur. Bu sendromun, şiddetli sol kalp yetmezliği, kronik hipoksemi ve pulmoner hipertansiyon ile birlikte seyreden şiddetli akciğer hastalığı (cor-pulmonale), sağ ventrikül miyokard infarktüsü ve primer pulmoner hipertansiyon gibi birçok sebebi olabilir.

2.1.4. Etiyoloji

Kalp yetmezliği etyolojisinin ve tabloyu şiddetlendiren hastalıkların saptanması, özellikle tedavinin planlanmasında ve izlemde önemli yer tutmaktadır. Kalp yetmezliğinin nedenleri arasında; intrinsik miyokard hastalıkları, kalbin iş yükü artışı, ventrikül doluşunun etkilenmesi, iyatrojenik miyokard hasarının gelişmesi ve aritmiler bulunmaktadır¹². Akut pulmoner ödem ve kardiyojenik şok nedenleri, kronik kalp yetmezliği nedenleri ile benzerdir¹³. Avrupa'da, 75 yaş altında kalp yetmezliğinin en sık nedeni koroner arter hastalığıdır. Bu nedenle kalp yetmezliği olan hastaların çoğunluğunda sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmaktadır. Kalp yetmezliği etyolojisinde rol oynayan hastalıklar şunlardır.

A- İntrensik miyokard hastalıkları

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

B- Kalbin iş yükü artışı

- 1- Basınç yükü artışı
 - a- Sistemik hipertansiyon
 - b- Pulmoner hipertansiyon
 - c- Aort veya pulmoner darlığı
 - d- Aort koarktasyonu
 - e- Hipertrofik kardiyomiyopati

2- Volüm yükü artışı

a- Mitral veya aort yetmezliği

b- Triküspit yetmezliği

c- Konjenital sol-sağ şant (Atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriyozus)

3- Yüksek debili kalp yetmezliği

a- Tirotoksikoz

b- Ağır anemi

c- Gebelik

d- Arteriyovenöz fistül

e- Beriberi

f- Paget hastalığı

C- Ventrikül doluşunun engellenmesi

1- Kapak akımının engellenmesi: Mitral darlığı, triküspit darlığı

2- Miyokard ve perikard kompliyansının azalması: Konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati, kardiyak tamponad, endomiyokardiyal fibroelastozis

D- İyatrojenik miyokard hasarının gelişmesi

1- İlaçlar: Adriamisin, disopiramid

2- Mediastinal radyoterapi

E- Aritmiler

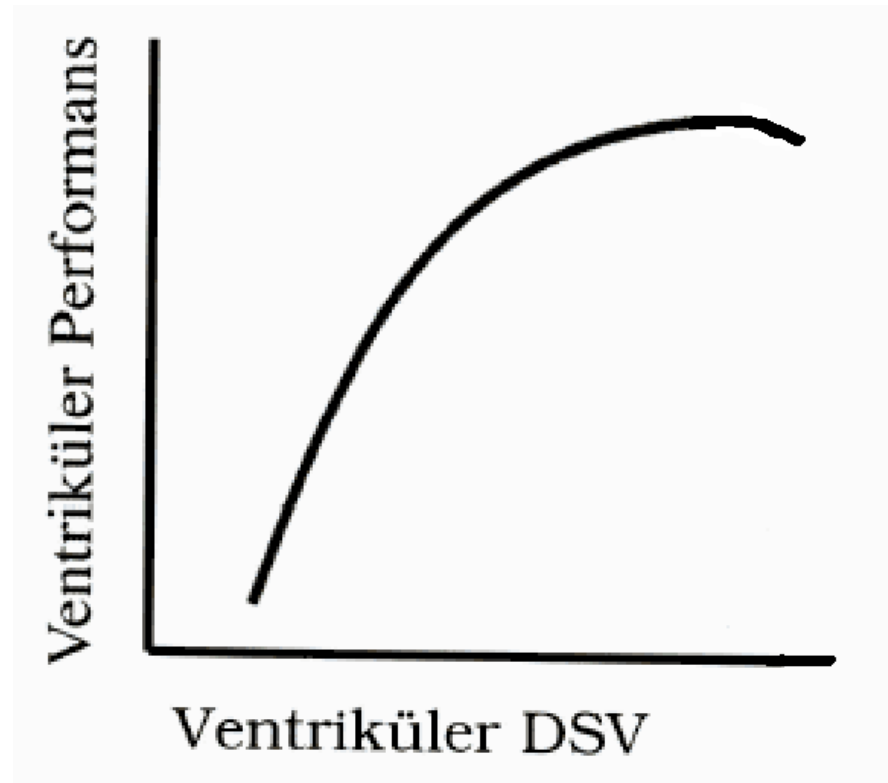
2.1.5. Patofizyoloji

Kalp yetmezliği patogenezini, genel olarak geçerli ve tüm klinik tabloları kapsayan bir mekanizma ile açıklamak kolay değildir. En sık rastlanan kalp yetmezliği şekli, miyokardın kasılma bozukluğu nedeni ile meydana gelen pompa yetersizliği durumudur. Bununla beraber kalbin gevşeme ve genişleyebilme yetmezliği, kapaklar ve diğer kalp yapılarının yapısal ve fonksiyonel bozuklukları, vasküler ve endokrin hastalıklar kalp yetmezliği nedeni olabilir. Hangi nedenle meydana gelirse gelsin mevcut kalp yetmezliği kardiyak ve ekstra kardiyak kompanzasyon mekanizmaları ile düzeltilmeye çalışılır.

Kardiyak adaptasyon mekanizmaları, SV atım volümünü normal sınırlar içinde tutmaya yöneliktir. Miyokard, akut ön yük ve ard yük artışına Frank-Starling mekanizması

ile kontraktilitesini artırarak yanıt verir (Şekil 1)¹⁴. Kronik basınç yüklenmesi önce SV'de hipertrofi ile kompanse edilmeye çalışılır. Ardından dilatasyon eklendiğinde dekompanzasyon gelişmeye başlar. Kronik volüm yüklenmesinde ise, ventrikül dilatasyonu meydana gelir ve ilerleyen dönemde basınç yükü eklenerek ventrikül hipertrofiye uğrar.

Başlangıçta ventrikül performansını artıran bu fizyopatolojik süreç zamanla kardiyak performansta azalma ve kalp yetmezliği belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur.

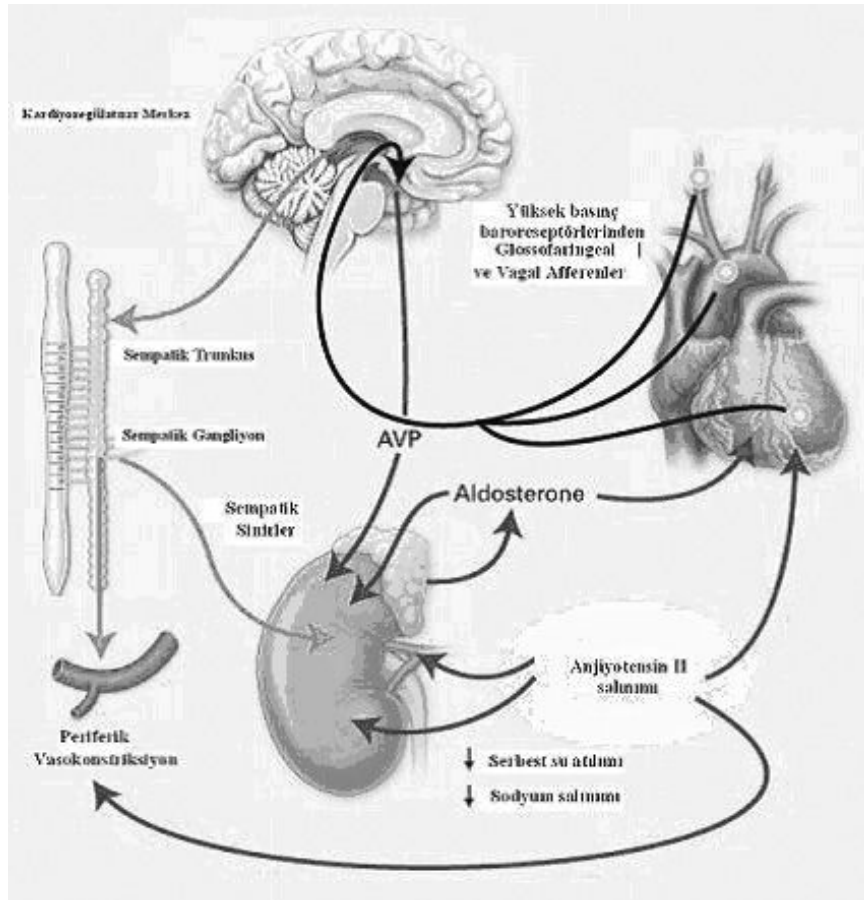


Şekil 1: Frank-Starling eğrisi (Sol ventrikül diyastol sonu volüm (DSV) ile ventriküler performans arasındaki ilişki)

Miyokard performansı ve EF'deki ilerleyici azalma ile sistol ve diyastol sonu volümde artış meydana gelir. Ventrikül hacimlerindeki artış ise, ventrikülün koniden küresel bir geometriye gidişine neden olur ve bu durum, ventriküler remodeling (yeniden şekillenme) olarak isimlendirilir. Ventriküldeki genişleme ile birlikte remodeling, papiler kasların pozisyonunda değişiklik, atriyoventriküler halkada genişleme ve kapak yetmezliklerinde artışa neden olarak kötü prognoz ve kardiyak performansta ileri derecede azalmaya neden olur^{14,15}. Akut miyokard infarktüsü sonrası remodeling, infarkt alanından başlar. Günler ve aylar içinde infarkt bölgesinde başlayan inceltme ve dilatasyon, zamanla

tüm ventrikülde gözlenir. Hipertansif hastalardaki remodeling ise; korunmuş SV fonksiyonu ve SV kavitesi ile beraber kalınlaşmış ventrikül duvarları (konsantrik SV hipertrofisi) ile karşımıza çıkmaktadır¹⁵.

Kalp dışı adaptasyon mekanizmaları, intravasküler volümü ve vasküler direnci değiştirir ve sempato-adrenal sistem, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), natriüretik peptidler, arginin vasopresin, prostoglandinler, nitrik oksit ve sitokinler gibi birçok farklı mekanizma ile etkili olur (Şekil 2)^{16,17}.



Şekil 2: Kalp yetmezliğinde kalp dışı adaptasyon mekanizmaları: Sol ventrikül, karotis sinüs ve arkus aortadaki yüksek basınç baro reseptörleri beyin kardiyoregülatuar merkezine afferent uyarı iletmekte ve efferent yollarla sempatik sinir sistemini aktive etmektedir. Sempatik sistem uyarısı ile periferik vazokonstriksiyon meydana gelmekte ayrıca renal sempatik sistem uyarısı ile renin ve anjiyotensin II salınımı olmaktadır. Bu ise RAAS' ı aktive etmektedir. Ayrıca supraoptik ve paraventriküler nükleusun sempatik sistemle uyarılması ile arginin vasopresin salgılanması artmaktadır. Anjiyotensin II vasokonstriksiyona ve adrenal bezden aldosteron sekresyonuna neden olur. Aldosteron da tübüler sodyum reabsorpsiyonuna ve kalp miyositlerinde remodelinge neden olmaktadır.

2.1.6. Kalp Yetmezliği Sınıflandırması

Hastalığın prognozu hakkında bilgi veren ve uzun yıllar boyunca fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmede kullanılan NYHA sınıflandırması hastanın öyküsüne göre belirlenen bir sınıflamadır (Tablo 2). Buna göre hastalar semptom oluşana kadar yapabildikleri efor düzeyine göre grup I'den grup IV'e kadar sınıflandırılır¹⁸.

Tablo 2: *New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflaması ve spesifik aktivite skalası*

Sınıf I	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite kısıtlılığı olmayan hastalardır. Sıradan bir fiziksel aktiviteyle nefes darlığı ya da yorgunluk oluşmamaktadır.	Hastalar ≤ 7 metabolik equivalent (METS) enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar Basketbol, kayak, hentbol, 5 mph yürüme gibi
Sınıf II	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından hafif bir kısıtlılığı olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatiktirler. Ancak sıradan bir fiziksel aktivite nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar ≤ 5 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar Dans, bahçe işi, cinsel aktivite, 4mph yürüme Hastalar ≥ 7 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz
Sınıf III	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından belirgin derecede kısıtlanmış olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatiktirler. Ancak sıradan bir fiziksel aktiviteden daha az aktivite bile nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar ≤ 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar Durmaksızın duş alma ve giyinebilme, basit ev işleri, golf oynama ve 2,5 mph yürüme Hastalar ≥ 5 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz
Sınıf 4	Kalp hastalığı olup herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık hissetmeden sürdüremeyen hastalardır. Kalp yetmezliği semptomları dinlenme sırasında da mevcuttur.	Hastalar ≥ 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz Hastalar sınıf III kalp yetmezliğinde belirtilen hiçbir aktiviteyi gerçekleştiremez

Amerikan Kalp Birliği (AHA/ACC) NYHA sınıflamasını da içine alacak şekilde yeni bir sınıflandırma tanımlamıştır. Bu yeni sınıflama büyük ölçüde hastaların kliniğine dayalıdır ve hekimlerin tedavilerini spesifik hasta alt gruplarına odaklanmış biçimde yönlendirmesine izin vermektedir (Tablo 3). Hastalar genelde bu sınıflamada ileriye doğru gidiş gösteriyor gibi olsalar da bazen D'den C'ye gerileme görülebilir¹⁹.

Tablo 3. Kalp Yetmezliği'nin Evreleri (ACC/AHA Sınıflandırma Sistemi)

Evre A: Kalp yetmezliğinin gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili komorbid durumların olmasından dolayı kalp yetmezliği riski olan hastalar. Böyle hastalarda kalp yetmezliği belirti ve bulguları yoktur ve bu hastalar kalp yetmezliğinin belirti ve bulgularını hiç göstermemişlerdir. Kapakların veya ventriküllerin yapısal veya fonksiyonel bozuklukları yoktur. Örnekler: Sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, kardiyotoksik ajan kullanımı, alkol kullanımı.

Evre B: Kalp yetmezliği gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olan, ancak kalp yetmezliği belirtisi olmayan ve kalp yetmezliğinin bulgu veya belirtilerini hiç göstermemiş olan hastalar. Örnekler: Sol ventrikül hipertrofisi, asemptomatik valvüler kalp hastalıklarında dilate olmuş ventriküller, geirilmif miyokard infarktüsü.

Evre C: Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen kalp yetmezliği semptomları olan hastalar. Örnekler: Dispne veya egzersiz intoleransı olan hastalar, semptomatik olup geçmiş semptomları için kalp yetmezliği tedavisi alan hastalar.

Evre D: Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin kalp yetmezliği semptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalar. Örnekler: Hastaneden güvenle taburcu edilemeyen, tekrar tekrar hastaneye yatırılan, hastanede kalp transplantasyonu bekleyen, hastane benzeri ortamlarda bulunan, evde semptomların azalması için sürekli intravenöz destek alan, mekanik destek cihazı ile tedavi gören hastalar.

Bu yeni evreleme şeması büyük ölçüde kliniğe dayalıdır ve hekimlerin tedavilerini spesifik hasta alt gruplarına daha fazla odaklanmış biçimde yönlendirmesine izin vermektedir. Hastalar genellikle bu şemada, bir sonraki evreye doğru ilerleme gösteriyor olsalar da bazen D'den C'ye geçebilirler (Tablo 2)^{20,21}.

Kalp yetmezliği tanısı alan hastaların üçte ikisinde SV dilatasyonu ve sistolik fonksiyon bozukluğu (EF <% 40) bulunmaktadır. Ayrıca hastaların % 60'ında NYHA sınıflandırmasına göre ikinci ve üçüncü basamak semptomlar mevcuttur. Farmakolojik tedavinin yararlarına rağmen kalp yetmezliği hastalarının yaklaşık %20'sinde orta-ileri derecede semptomlar devam etmekte ve bu hastalarda yıllık mortalite %50'ye kadar ulařmaktadır¹⁹.

2.1.7. Kalp Yetmezliği Tanı Yöntemleri

Kalp yetmezliği tanısının yanında, altta yatan kardiyak hastalık, hastalığın ciddiyeti, etyolojisi, predispozan ve şiddetlendirici etmenler, tedaviyi etkileyebilecek eşlik eden diğer hastalıklar ve hastalığın prognozunun da değerlendirilmesine gereksinim vardır²². Kalp yetmezliğini maskeleyecek diğer hastalıkların dışlanması önemlidir (Tablo 4).

Tablo 4: *Kalp yetmezliğine benzer semptom veren hastalıklar*

Obezite, Pulmoner emboli

Hepatik hastalıklar, İlaçla indüklenen sıvı birikimi (Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar)

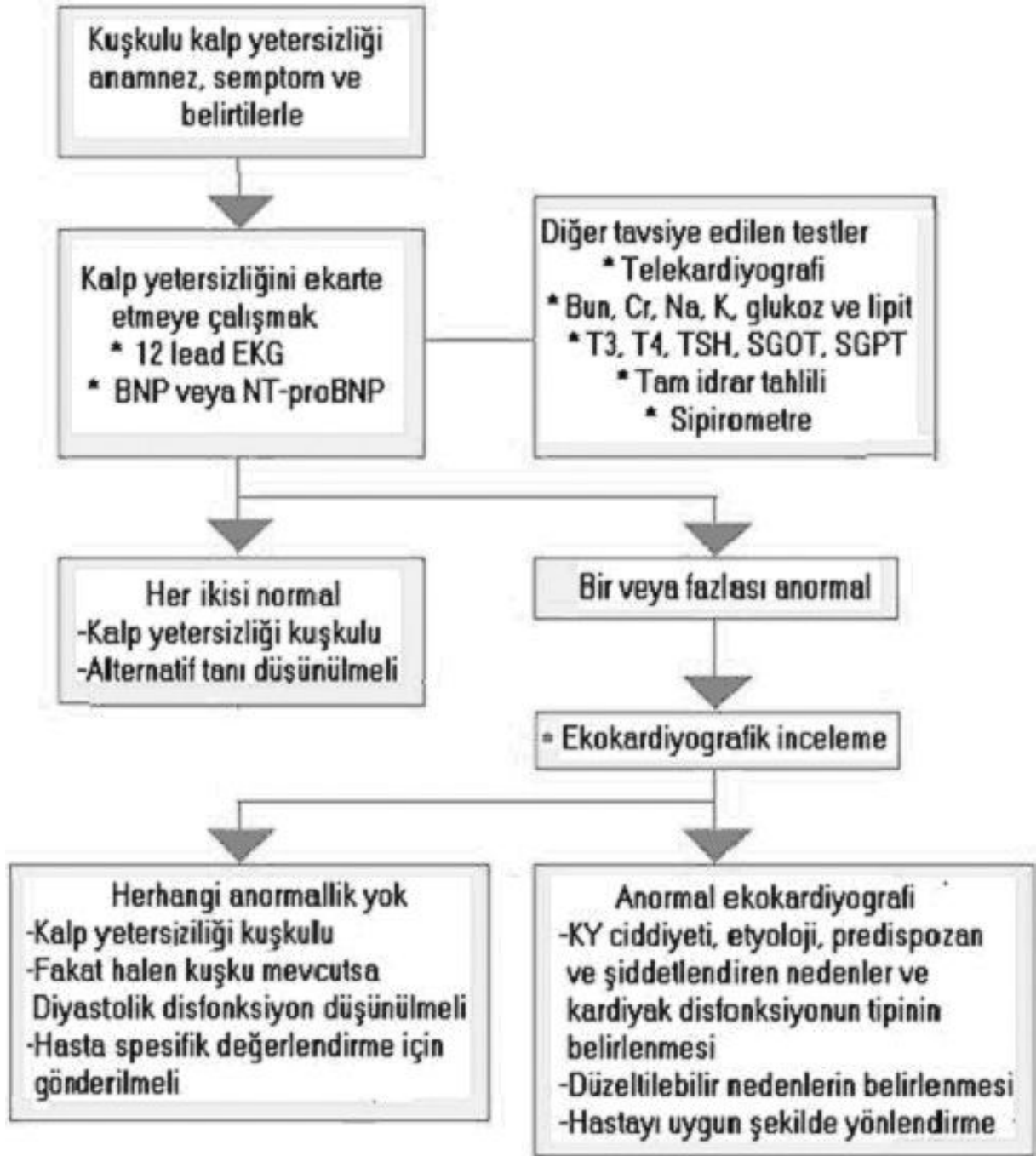
Hipoalbuminemi, Depresyon ve anksiyete

Tiroid hastalıkları, Ciddi anemi

Renal hastalıklar, Alt ekstremitte venöz yetmezliği

Göğüs hastalıkları, İlaçla indüklenen ayak bileği ödemi

Kalp yetmezliği tanısı kılavuzlarda belirtildiği gibi uygun bir algoritma ile özetlenmektedir (Şekil 3)¹³.



Şekil 3: Kalp yetmezliği tanısında önerilen algoritma

2.1.8. Öykü ve Fizik Muayene

2.1.8.1. Hikâye:

Konjestif kalp yetmezliğinin en çok fark edilen semptomu nefes darlığı olup, inspirasyon sırasında yeterince hava alamama hissidir. Hastalarda sık görülen semptomlar tablo 4’de verilmiştir. Semptomlar ilk olarak efor sırasında fark edilir. Kalp yetmezliği ilerledikçe, önce hafif eforla, sonunda istirahatte nefes darlığı oluşur. Mekanizması tam anlaşılmamakla birlikte multifaktöryeldir. Akut kalp yetmezliğinde gelişen pulmoner ödem tablosu, oksijen difüzyon kapasitesinde azalmaya sebep olabilir. Kronik stabil kalp yetmezliği geliştiğinde ise, dispne, artmış fizyolojik ölü boşluk, artmış hava yolu direnci, azalmış akciğer kompliyansı ve solunum kaslarının yorgunluğuna sebep olabilir. Merkezi olarak dispnenin algılanmasında, pulmoner j reseptörlerinin rolü olduğu söylenmektedir^{23,24}. Kalp yetmezliğinin klasik semptom triadında, dispne, ortopne, PND bulunmaktadır. Ortopne, sırtüstü yatar pozisyonda nefes darlığı hissedilmesidir. PND, hastayı uykudan uyandıran ani noktürnal dispnedir. Kalp yetmezliğinin diğer tipik yakınması aşırı yorulmadır. Hasta çoğunlukla, görüşmeden haftalar veya aylar önce hiçbir güçlük çekmeden yaptığı aktiviteleri yaparken artık yorulduğunu, bitkin düştüğünü söylemektedir. Aşırı yorulmanın mekanizması da multifaktöryeldir. Muhtemelen, kısmen kötü doku perfüzyonuna, nöroendokrin sistemin aşırı aktivitesine, artmış sitokin seviyelerine, iskelet kaslarının kondisyonunun kaybolmasına neden olan düşük kardiyak debiye bağlı gelişmektedir. Diğer yakınmalar ise hırıltılı solunum (wheezing), öksürük, dolaşım ve organ konjesyonuna bağlı semptomlardır. Mide bulantısı, kusma, sağ üst karın ağrısı, keza bağırsak ödeme ve karaciğer kapsülünün gerilmesine bağlı semptomlar olabilir. Periferik ödem de şikayetler arasındadır. Özgeçmiste, özellikle kalp yetmezliğinin en önemli sebebini oluşturan iskemik kalp hastalığının ve risk faktörlerinin (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, aile hikayesi) sorgulanması önemlidir ve bunlar saptandığında agresif olarak tedavi edilmelidir. Kontrolsüz hipertansiyon, iskemik kalp hastalığından bağımsız, kalp yetmezliği yapabilir. Keza, diyabetik hastalarda göreceli olarak hafif hipertansiyon spesifik bir kardiyomiyopatiye sebep olabilir. Asın alkol ve uyusturucu kullanımı da kardiyomiyopatiye sebep olabilir.

Tablo 4: Kalp yetmezliğinde semptom ve bulgular

Nefes darlığı	Akciğer dinleme bulguları (raller)
Efor dispnesi	Periferik ödem
Ortopne	Boyun ven dolgunluğu
Paroksizmal noktürnal dispne	Hepatomegali
Ayak bileği ödemi	Hepatojuguler reflü
Yorgunluk, halsizlik	Taşikardi
Öksürük	S ₃ galo
İştahsızlık	Kardiyak üfürümler
Çarpıntı	Kalp büyümesi
Nörolojik şikayetler (Baş dönmesi, uykusuzluk, senkop ve konfüzyon)	Santral venöz basınçta yükselme
	Pulsus alternans

2.1.8.2. Fizik Muayene:

Kalp yetmezliğinde tam bir muayene gerekmektedir. Tam bir kardiyovasküler muayene, hem periferik hem de kardiyak bulguları bünyesinde barındırır. Palpasyonla, kalbin maksimal impulsunun yokluğu, impuls noktasının sıklıkla laterale kaydığı ve daha geniş alanda hissedildiği görülür. Eğer pulmoner arter basıncı artmışsa veya sağ kalp yetmezliği başlamışsa, sağ ventrikül vuruşu da hissedilebilir. Şiddetli aort darlığında tril palpe edilebilir, boyna yayılan üfürüm, artmış SV vuruşu tespit edilebilir. Apeksin kardiyak oskültasyonunda duyulabilecek bir S₃ galo ritmi, dekompanse kalp yetmezliğine işaret eder. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon veya aort darlığında S₄ duyulması; sertleşmiş bir ventrikül olduğuna, dolaşım konjesyonu ile perikardiyal vuru; restriktif perikardite işaret eder. Ayrıca kalp kapak hastalıkları ve konjenital kalp hastalıklarının üfürümleri de, kalp yetmezliği etyolojisi hakkında bilgi verir. Vasküler muayene önemlidir. Nabız artışı, nabzın düzensiz oluşu; kalp yetmezliğinin etyolojisi (atrial fibrilasyon) ve dekompanse kalp hakkında bilgi verir. Bilateral azalmış ve gecikmiş (pulsus parvus et tardus) nabız, şiddetli aort stenozuna işaret ediyor olabilir. Zayıf nabız, düşük kardiyak debiyi düşündürür. Kapiller geri-doluşun yetersiz oluşu ve soğuk ekstremite varlığı, kardiyak debideki şiddetli azalmaya işaret eder. Jugüler venöz basıncın muayenesi, özellikle kalp yetmezliğinde diüretik dozunu ayarlama açısından önemlidir. Belirgin V dalgası, şiddetli triküspit yetmezliğinde görülür ve sıklıkla pulsatil karaciğer eşlik eder. Ayrıca periferik ödem, staz dermatit ve ülserleri kalp yetmezliğinde görülebilir. Kronik kompanse kalp

yetmezliğinde, akciğer muayenesi göreceli olarak normal olabilir. Bununla birlikte hipokseminin eşlik ettiği ve alveoler sıvı birikimine bağlı raller ve plevral efüzyon, dekompanse kalp yetmezliğinde bulunur.

2.1.8.3. Tanısal Testler:

Rutin kan testleri, kalp yetmezliği ve dekompanseasyonu hakkında bazen değerli bilgiler verebilir. Anemi, ateş gibi kalp yetmezliğini dekompanse eden durumlar, düşük Na kan düzeyi, prerenal azotemi, kalp yetmezliğinde görülebilir. Keza, kreatinin düzeyinin yükselmesi, kalp yetmezliğinden kaynaklanan renal disfonksiyonuna işaret eder. Oniki derivasyonlu standart elektrokardiyografi (EKG) de Q dalgası; eski miyokard infarklüsünü, sol ventrikül hipertrofi bulguları; hipertansiyon veya aort stenozunu düşündürür. Ayrıca atriyal fibrilasyon varlığı, dekompanseasyon hakkında bilgi verir. Radyografik göğüs röntgeni, plevral efüzyon, pulmoner ödem, kardiyomegali tespitinde önemlidir. Kalp yetmezliği semptomları olan hastaları değerlendirmede en önemli tanı aracı ekokardiyografidir. Kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirme, odacık büyüklüğünü tespit etme, kalp yetmezliği etyolojisini belirleme, kalp kapak fonksiyonlarını belirleme ve daha birçok değerlendirme yapmada rolü bulunmaktadır. Kalp kateterizasyonu, radyonüklid ventrikülografi, pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi etyolojiye göre uygun endikasyon alabilecek diğer tetkikler de, tanıda ayrıca yer almaktadır.

2.1.8.4. Metabolik Egzersiz Testi:

Egzersiz testine gaz-değişim ölçümlerinin eklenmesi önemli bilgiler sağlar ve bu, kalp yetmezlikli hastalarda, semptomla sınırlı bir şekilde güvenle yapılabilir. Potansiyel bir iskeminin değerlendirilebilmesi ve fonksiyonel kapasitenin objektif olarak değerlendirilebilmesini sağlar. Ek olarak, hastanın zirve egzersiz sırasındaki maksimal oksijen tüketimi (VO₂-max) ve aneorobik eşiği de değerlendirilebilir. VO₂-max, hastanın yaş ve vücut boyutları için beklenenin %50'sinin altında (14 ml/kg/dk) ise, hasta kalp transplantasyonu adaydır^{25,26}.

Kalp yetmezliği tanısı klinik bir tanıdır ve tanı, dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile konulabilir. Şüpheli olgularda etiyoloji araştırılmasına yönelik EKG, ekokardiyografi,

tele, kalp kateterizasyonu ve radyonuklid anjiyografi tanıda yardımcıdır. Kalp yetmezliği tanısında çeşitli standart kriterler kullanılmaktadır ve en sık framinghan sistemi kullanılır (Tablo 5).

Tablo 5: *Framingham sistemi*

Major kriterler:

- Paroksizmal nokturnal dispne
- Boyun venlerinde dolgunluk
- Radyolojik olarak saptanmış kardiyomegali
- Akut akciğer ödemi
- S3 galo
- Santral venöz basıncın >16 cmH₂O
- Hepatojuguler reflü
- Dolaşım zamanının >25 sn
- Tedaviye yanıt olarak 5 günde 4,5 kg'dan fazla kayıp

Minör kriterler

- Efor dispnesi
- İki taraflı bilek ödemi
- Gece öksürüğü
- Plevral efüzyon
- Kalp hızının >120 atım/dk
- Vital kapasitenin maksimum değerinin 1/3 oranında azalma
- Hepatomegali

Tanı konulması için 2 major, 1 major+2 minör veya 5 minör kriter yeterlidir.

2.2.Kalp Yetersizliğinde Prognoz Belirteçleri

Kalp yetmezliği olan hastalarda sağkalım belirgin bir şekilde azalmıştır. Genel olarak kalp yetmezliği hastalarında 5 yıllık sağ kalım %50 civarındadır. Son evre kalp yetmezliği hastalarında 1 yıllık mortalite %75'e çıkabilmektedir.

2.2.1. Klinik Belirteçler:

Kalp yetmezliği hastalarında; cinsiyetin erkek olması, etiolojide koroner arter hastalığı varlığı, azalmış egzersiz kapasitesi, sistolik kan basıncında düşüş, düşük nabız, NYHA sınıfının artışı ve fizik muayenede S3 varlığı ile juguler venöz basıncının artması kötü prognoz ile ilişkilidir. Ayrıca kalp yetmezliği hastalarında mortalitenin diğer klinik belirtileri arasında; diabetes mellitus, kronik renal yetmezlik, Cheyne-Stokes solunumu, uyku apnesi, kardiyak kaşeksi ve depresyon yer alır. PA akciğer filminde kardiyotorasik oranın artması, ekokardiyografide sol ventrikül hacminde artış, ventrikül kitlesi ve sferisite indeksinde artış, sekonder mitral ve triküspit yetmezliği ve sol atriyal genişleme yer alır. Ayrıca kardiyak indeks, hem sol hem sağ ventrikül EF'sin de azalma, pulmoner kapiller damar direnci, pulmoner arter basıncı ve pulmoner kapiller kama basıncı da, kalp yetmezliği olan hastalardaki prognostik göstergeler arasındadır.

2.2.2. Biyokimyasal Belirteçler:

Kalp yetmezliği hastalarında, nörohormonal sistem aktivasyonuna ilişkin bulgular ve biyokimyasal sonuçlar, kalp yetmezliğinde prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Sağ kalım ile plasma noradrenalin, renin, arjinin vasopressin, aldesteron, atriyal ve B tipi natriüretik peptitler ve endotelin 1 arasında güçlü ters korelasyon saptanmıştır. Hiponatremi de kötü prognoz ile ilişkilidir ve muhtemelen renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivasyonunun bir yansımasıdır²⁷. Ayrıca hiperürisemi de, kalp yetmezliği olan hastalarda kötü prognoz ile ilişkili saptanmıştır²⁸. Bunlara ek olarak kalp yetmezliği olan hastalarda anemi, sağlıklı bireylere göre daha sık olarak saptanmaktadır. Anemi, kalp yetmezlikli hastalarda mortalite ve morbidite için bağımsız risk faktörüdür²⁹.

2.2.2.1.Natriüretik Peptidler:

ProBNP 108 aminoasitten oluşup, BNP'nin bir prekürsörüdür. 32 aminoasitli BNP ve 76 aminoasitten oluşan NT-proBNP'den oluşur. Ventriküler yüklenme nörohormonal stimülasyonun artışında serumdaki seviyeleri artar. BNP ve proBNP serumda kanda bulunur ve BNP fizyolojik olarak aktif peptiddir. BNP'nin vasodilatasyon, diüretik etki ve natriüretik etkiye sahiptir^{30,31}. NT-proBNP BNP ile karşılaştırıldığında

biyolojik yarı ömrü 120 dakika ile en uzun yarı ömüre sahip natriüretik peptiddir^{32,33}. Uzun yarı ömrü nedeniyle kalp yetmezliği tanısında biyomarker olarak kullanılabilir bir belirteçtir.

Kronik kalp yetmezliği hastalarında BNP'nin tanısal amaçlı ve risk sınıflaması için kullanıldığı bir çalışmada, ölümü predikte etmede BNP plasma nörepinefrin ve endotelin 1'den daha iyi bir belirteç olarak saptanmıştır^{34,35,36}. Systolic Heart Failure Treatment Supported by BNP (STARS-BNP) çalışmasında Jourdain ve arkadaşları kalp yetmezliği tanısında NTproBNP'yi potansiyel bir belirteç olarak kullanılabileceğini rapor etmişlerdir. Yapılan iki çalışmada kalp yetersizliği olan hastalarda ölüm ve tekrar hospitalizasyonu predikte etmesi açısından BNP ve NT-proBNP'yi direk olarak karşılaştırılmıştır ve NT-ProBNP açıkça BNP'ye üstün olarak saptanmıştır^{37,38}.

2.2.2.2. Nörohormonlar:

Plasma norepinephrin seviyeleri, ciddi kalp yetmezliği olanlarda ve asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda mortalitenin bağımsız prediktörü olarak saptanmıştır^{39,40}. Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) çalışmasında norepinefrin, kalp yetmezliği hastalarında 4-12 aylık mortalite ve morbidite prediktörü olarak saptanmıştır⁴⁰. Norepinephrine, angiotensin II, aldosterone, endothelin- 1 ve arginine vasopressin vasokonstriktör maddeler olup, ventriküler afterloadun arttığı durumlarda yükselirler ve kötü prognoz ile ilişkilidirler⁴¹.

2.2.2.3. Miyokardiyal Hasar ve Matrix Remodeling Belirteçleri

Miyosit hasarı ve matrix remodeling belirteçleri; troponin, kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, miyosin hafif zincir 1 (MLC-1)'dir. Yıllardır serum troponin seviyelerinin, kalp yetmezliği hastalarında iskemi olmaksızın arttığı bilinmektedir^{42,43}. Birçok çalışma, kalp yetmezliği hastalarında minimal yükselmelerin bile kötü prognoz ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir^{44,45}. Troponin T'nin sürekli 0.02 ng/mL üzerinde olması veya 10 günlük hastane yatışı süresinde iki defa yükseklik saptanması bir yıllık ölüm riskini 5 kat arttırmaktadır⁴⁶. Bir başka çalışmada, NYHA sınıf 2-4 olan ve EF'si %35'den az olan hastaların %24'ünde troponin T yüksek olarak saptanmıştır ve bu yükseklik, mortalite ve tekrar hospitalizasyon ile ilişkili saptanmıştır.

Sol ventrikül disfonksiyonu patogenezine miyosit nekrozunun katkısı, kalp yetmezliği hastalarında kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein seviyelerinin artışının gözlenmesiyle desteklenmiştir⁴⁷. Bu sistolik proteinler, yağ asitlerini kardiyomiyositlere taşır ve bunlar kardiyak hasar ve miyokard infarktüsü (Mİ) sonrasında orta miktarlarda hızlıca dolaşıma salınır^{48,49,50}.

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinler ile NYHA sınıfı arasında pozitif korelasyon vardır ve kalp yetmezliğinde artmış mortalite ile ilişkilidir⁵¹. Kronik kalp yetmezliği hastalarında miyosit nekrozunun mekanizması tam aydınlatılamamıştır, ancak mekanizma olarak iskemi oluşması, hücre membranının kronik hasarı ve apoptosis öne sürülmüştür^{52,53}.

Troponine benzer şekilde MLC-1'de miyokardiyal kontraktıl aparatın bir parçasıdır ve akut kalp yetmezliğinde ikiside yükselebilir. Radomize çalışmalarda kronik kalp yetmezliği hastalarının yaklaşık olarak yarısında MLC1 seviyelerinin arttığı ve kötü prognosis ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir⁵⁴.

Framingham kalp çalışmasında araştırmacılar matrix metalloproteinases (MMP-9) seviyelerinin ekokardiyografide sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapı, duvar kalınlığı, artmış ventriküler kitle ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir⁵⁵. Extraselluler matrix belirteçlerinin artması aşırı kollajen sentezinin bir bulgusudur ve kalp yetmezliğinde kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir⁵⁶.

2.2.2.4. İnflamasyon

İnflamasyon kalp yetmezliği patogenezinin birçok yolunda inflamatuvar sitokinler yer almaktadır ve kalp yetmezliğinin ilerlemesinde önemli rol oynarlar. Kalp yetersizliğinde gelişen damarsal anomaliler, kardiyak kaşeksi ve diğer klinik durumlar Tümör nekroz faktör α (TNF- α), interlökin 6 (IL-6) ve IL-18 gibi biyolojik etkileri bilinen proinflamatuvar sitokinlerle açıklanabilir. Anormal inflamatuvar cevap aşırı nörohormonal aktivasyona ve bu sayede kalp yetmezliğinin progresyonuna ve klinik kötüleşmeye sebep olabilir⁵⁷.

C-reaktif protein (CRP) sitokinlere (IL6,7,8) yanıt olarak karaciğerde üretilir. Klinik pratikte inflamasyonu saptamada en uygun belirteçtir. CRP akut faz reaktanı olup 24-48 saat içerisinde seviyesini 100 kat arttırabilir. Buna ek olarak inflamatuvar

hastalıklar, enfeksiyonlar ve neoplastik hastalıkların nonspesifik belirteci olan CRP ateroskleroz gelişimindeki inflamatuvar süreçte anahtar rol oynar⁵⁸.

Geleneksel CRP ölçümü poliklonal antibody kullanılarak yapılır ve düşük seviyesi 3 mg/L'dir. Bu seviye ateroskleroz gibi subklinik inflamasyon ile ilişkili olan durumları saptamada yetersizdir⁵⁸. Yüksek sensitif CRP (hsCRP) metodu 0.1-0.2 mg/L seviyelerindeki CRP'yi ölçebilecek sensitivitede geliştirilmiştir. Daha önceki çalışmalarda hsCRP akut MI, akut dekompanse kalp yetmezliği ve stabil kalp yetmezliği hastalarında mortalite ve morbidite ile ilişkili saptanmıştır⁵⁹.

2.2.2.5. Böbrek fonksiyonları ve Cystatin C

Kronik böbrek yetmezliği dünya genelinde yaygın bir sağlık problemidir ve kardiyovasküler hastalıklarda mortalite ve morbidite için risk faktörüdür. Kronik böbrek yetmezliği kreatinin kullanılarak hesaplanan glomeruler filtrasyon hızı (GFR) nin 60 mL/min per 1.73 m²'nin altında olmasıyla tanı konulur. GFR'nin 60 mL/min per 1.73 m²'nin altında olması kardiyovasküler risk ve ölüm ile güçlü bir şekilde ilişkilidir⁶⁰.

Cystatin C böbrek fonksiyonlarını GFR'ye alternatif bir yöntemdir. Cystatin C 13-kD dan oluşan bir temel proteindir ve sistein proteaz inhibitörüdür. Cystatin C vücuttaki fonksiyonel tüm hücrelerden salgılanır ve glomerullardan serbestçe filtre olur. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarını hesaplamada kreatininden daha duyarlı bir yöntemdir. Cystatin C vücut kütlelerinden, yaş ve cinsiyetten etkilenmediği için kreatininden daha net bir şekilde böbrek fonksiyonlarını gösterir. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarını belirlemede kullanılabilecek daha iyi bir markerdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Cystatin C'nin kardiyovasküler hastalıkların prognozunu saptamada kullanılabilecek bir marker olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir. Linzbach ve ark yapmış olduğu bir çalışmada kalp yetmezliği olan veya olmayan hastalarda Cystatin c ile proBNP arasında ilişki saptanmıştır⁶¹.

3.MATERYAL VE METOD:

Çalışmaya NYHA sınıf 1-3 semptomları olan ve ekokardiyografik incelemeyle ejeksiyon fraksiyonu < 35% saptanan 75 hasta (50 erkek, 25 bayan, ortalama yaş 67.6±10.6) dahil edilmiştir. Hastaneye başvurmasından 3 ay öncesine kadar klinik ya da elektrokardiyografik olarak akut koroner sendrom şüphesi olan ve dekompanse kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, aktif hepatiti olanlar ve herhangi bir akciğer hastalığı nedeniyle hastaneye yatırılmış olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Böbrek yetmezliği, kreatinine dayalı glomerüler filtrasyon hızı (GFR) hesaplamasına göre GFR < 60 mL/dk/1.73 m² olarak tanımlanmıştır. Tüm hastaların Doppler incelemesi dâhil ekokardiyografik incelemeleri tam olarak yapıldı. Cystatin C dışında poliklinikte günlük pratikte kullanılan rutin biyokimyasal ölçümler yapıldı. Hastalar Cystatin C seviyelerine göre 1,5 mg/dl'den yüksek olanlar, 1,0 mg/dl ile 1,5 mg/dl arası olanlar orta; ve 1,0 mg/dl'den düşük olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

Takip ve Sonlanım Noktası: Hastalar prospektif olarak bir yıl süreyle (ortalama takip süresi 12±1 ay) takip edildi. Sonlanım noktaları ölüm ve major istenmeyen kardiyovasküler olaylar (MACE) olup bunlar tüm nedenlere bağlı ölüm, kalp yetmezliğinde kötüleşme, tekrar hastaneye yatış, iskemik olaylara bağlı revaskülarizasyon ihtiyacı ve serebrovasküler olayları içermektedir.

3.1. Laboratuvar Testleri:

Her hastadan 10 ml kan alındı ve hemen santrifüj edildi. Plazma ve serum örnekleri - 20°C saklandı. Serum glukoz düzeyleri standart hegzokinaz referans metoduyla; serum trigliserid, HDL, kan üre azotu, kreatinin (deproteinizasyon yapılmadan Jaffe metoduyla) ve idrar kreatinin seviyeleri standart biyokimyasal metodlarla, Architect C8000 (Abbott Diagnostics, Tokyo, JAPAN) otoanalizörü kullanılarak ölçülmüştür. Serum hs-CRP seviyeleri kemoluminesan enzim immunometrik assay ile Immulite cihazında ölçüldü.

(Immolute 1000. DPC Diagnostics, Los Angeles, CA, USA.). Testin duyarlılığı 0.1 mg/l idi. Serum troponin I seviyeleri, kemoluminesan enzim immunometrik assay ile Immolute 2000 analizörde ölçüldü. (Immolute 2000. DPC Diagnostics, Los Angeles, USA). Serum Cystatin C düzeyleri enzim bağımlı immunosorbent ölçüm metodu (ELISA) yöntemiyle ölçüldü. (Biovendor Research and Diagnostic Products, Germany). ELISA testinde üretici bilgilerine göre, duyarlılık 0.2 ng/mL, çalışma içi değişkenlik katsayısı (intraassay CV) %5 (n=8), çalışmalardarası değişkenlik katsayısı 5% (n=6) ve çözeltilerin ortalama doğrusallık sınırı (mean linearity from the dilutions) %97.6 idi. Tam kan sayımları ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) içeren tüplere alınan kanlar Sysmex XT 2000i analizator (Roche Diagnostics, Tokyo, Japan) kullanılarak hesaplandı.

3.2.Ekokardiografi:

Değerlendirme, 3 MHz transduser ile Vivid 3 ekokardiografi (General Electric, USA) cihazıyla yapılmıştır. Amerikan Ekokardiografi Topluluğu'nun önerilerine uygun olarak transtorasik 2 boyutlu görüntüleme ile M mod ölçümleri yapılmıştır. Ejeksiyon fraksiyonu simpson metodu kullanılarak yapılmıştır. Diğer ölçümler: maksimum sol atrium çapı, sol ventrikül içi diastolik ve sistolik çaplar, interventriküler septum diastolik kalınlığı ve sol ventrikül posterior duvar diastolik kalınlığıdır⁶².

3.3.İstatistiksel Analizler:

Tüm değerlerde ortalama ve standart sapma değeri verilmiştir. Demografik ve klinik değerlerin karşılaştırılmasında SPSS 15 (Statistical Package for Social Sciences software, Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır. İki grup karşılaştırılmasında bağımsız t testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında one-way ANOVA (tek yönlü varyans analizi) testi kullanıldı. Değişkenlerin birbiri ile ilişkilerinin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Kategorisel veriler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. P değeri < 0.05 in altı anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR:

Çalışmaya katılan hastaların klinik ve ekokardiyografik bulguları Tablo 6 de verilmiştir. Hastaların %74'ünde iskemik kalp yetmezliği, %26'sında idiyopatik kalp yetmezliği mevcuttur. Hastaların ortalama EF'si %29 olarak saptanmıştır.

Table 6: Çalışmaya katılan hastaların temel karakteristik özellikleri

	Hasta (n:75)
Yaş (yıl)	67.6 ±10.6
Cinsiyet (erkek/kadın)	50/25
İskemik kalp yetmezliği	%74
İskemik olmayan kalp yetmezliği	%26
Hipertansiyon	%71
Diyabetes mellitus	%32
Hiperlipidemi	%27
Atriyal fibrilasyon	%38
Sigara içme oranı	%47
Cystatin C (mg/dl)	1.34 ±0.42
Kreatinin (mg/dl)	0.93±0.22
GFR (ml/dk)	80.4±19.4
LVEDD (cm)*	5.81±0.65
LVSD (cm)**	4.77±0.77
EF (%)	29.2±5.7
ACE inhibitörü veya ARB	%87
B bloker	%57
Spiranolakton	%20
Loop diuretiği	%68
Statin	%55
Digoxin	%25

*LVDD: Left ventricular diastolic diameter (cm), **LVSD: Left ventricular systolic diameter (cm), GFR: Glomerular filtration rate

Kalp yetmezlikli hastalarda serum Cystatin C seviyeleri 0.47 ile 2.02 ng/mL (ortalama 1.34±0.42 ng/mL) arasında saptanmıştır. Hastalar 12±1 ay boyunca takip edilmiştir. 11 hastada takip sırasında kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm gerçekleşmiştir ve toplam 34 hastada MACE (ölüm, revaskülarizasyon, serebrovasküler olay ve tekrar hastaneye yatış) gelişmiştir. Toplam 8 hastada revaskülarizasyon ihtiyacı oluşmuş, 1 hastada iskemik inme meydana gelmiştir. Toplamda 29 hastada dekompanseasyon nedeniyle hastaneye yatış meydana gelmiştir. Mortalite grubunda ve major istenmeyen kardiyovasküler olay gelişen olgularda ortalama Cystatin C seviyesi anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Cystatin C düzeyi ile serum kreatinin seviyesi (r=0.368, p=0.001) ve NYHA sınıfı (r=0.25, p=0.02) arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Aynı zamanda hsCRP, NYHA sınıfı, ürik asit ve troponin I seviyeleri mortalite grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek olarak saptanmıştır. (Tablo 7). Mortalite grubunda kreatinin seviyesi daha yüksek olarak saptanmasına karşın aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır (p=0.075). Ayrıca LDL-K seviyesi de istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına karşın ölen grupta daha yüksekti (p=0.19) (tablo 7).

Tablo 7: Takip esnasında mortalite gelişen grup ile gelişmeyen grubun klinik ve labratuvar parametreleri

	Sağ kalanlar (n=64)	Mortalite gelişen grup (n=11)	P değeri
Yaş (yıl)	67.2±10.8	70.0±9.4	0.79
Ejeksiyon fraksiyonu	29.0±5.6	30.5±6.4	0.31
HsCRP (mg/dl)	1.09±1.11	3.89±3.18	0.03
Hemoglobin (g/dl)	13.0±1.6	11.6±1.8	0.001
Kreatinin (mg/dl)	0.91±0.22	1,04±0.17	0.075
Cystatin C (ng/mL)	1.27±0.41	1.71±0.21	0.016
Ürik Asit (mg/dl)	6.0±1.9	7.8±2.2	0.009
Troponin (µg/dl)	0.08±0.27	0.44±0.88	0.02

Ayrıca hemoglobin düzeylerinin, ölen ya da major istenmeyen kardiyovasküler olay gelişen hastalarda daha düşük olduğu saptandı. Kreatinin ve GFR düzeyleri ise major istenmeyen kardiyovasküler olay gelişen grupla gelişmeyen grupla benzer idi (tablo 10). Ekokardiografik ölçümlerde, lipid değerlerinde (LDL-K hariç), açlık glukoz ve serum üre düzeylerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşan fark saptanmadı. Major istenmeyen kardiyovasküler olay gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı varlığı ve sigara içiciliği oranı benzer bulunmuştur. Cystatin C, NYHA sınıflaması, EF, LDL kolesterol, troponin I ve hemoglobini içeren ölçümleri kapsayan çok değişkenli analizde sadece Cystatin C nin major istenmeyen kardiyovasküler olay gelişimi için bağımsız bir öngördürücü olduğu saptanmıştır [Hazard oranı (HR) = 32.56 (95% Güvenlik aralığı (CI); 2.26-468.62), p=0.01)] (tablo 8).

Tablo 8: *Multivariable analizde MACE belirteçleri*

Değişkenler	P değeri	Hazard oranı (%95 GA)
Cystatin C	0.01	32.56 (2.26-468.6)
NYHA sınıfı	0.20	2.15 (0.66-7.01)
LDL-K	0.29	1.02 (0.98-1.06)
Ejeksiyon fraksiyonu	0.75	1.02 (0.86-1.21)
Troponin	0.95	0.88 (0.014-54.6)
Hemoglobin	0.31	0.70 (0.35-1.38)
Ürik asit	0.66	0.90 (0.56-1.44)
HsCRP	0.26	1.57 (0.70-3.54)
Yaş	0.73	1.01 (0.93-1.10)

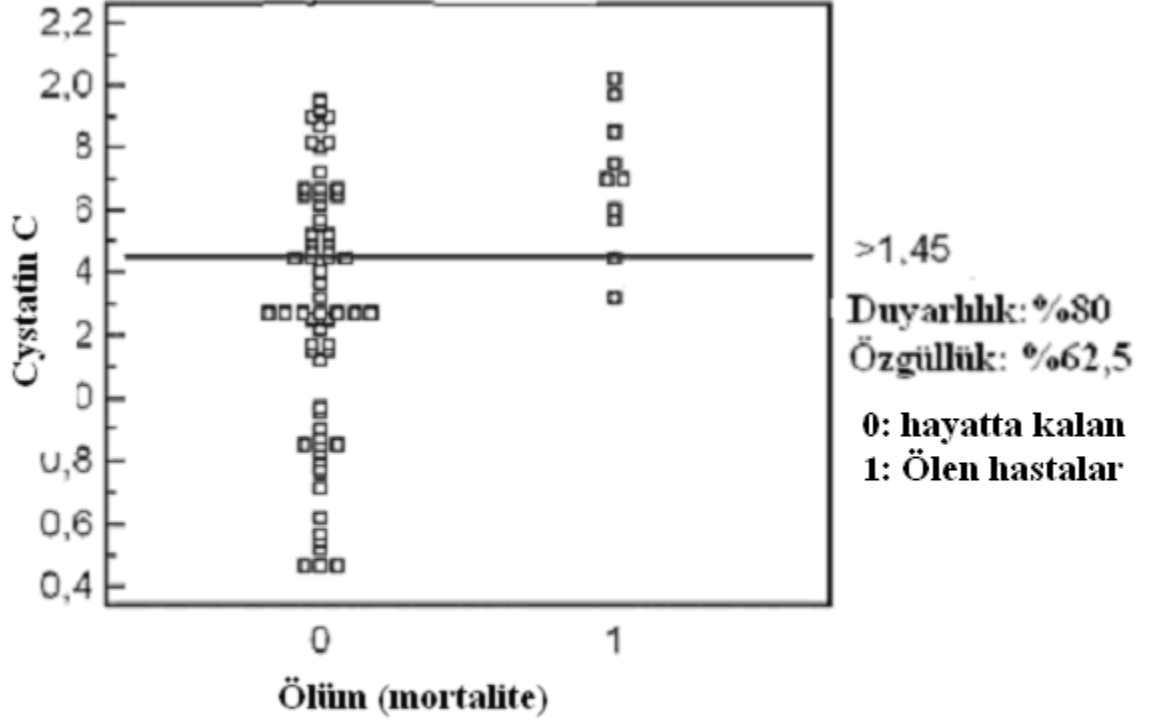
Ayrıca, anlamlı düzeye ulaşamamasına karşın Cystatin C ile mortalite oranları arasında da bağımsız bir ilişkinin var olduğu görüldü [HR: 37.1 (95% CI; 0.94-1464), p=0.054)] (tablo 9).

Tablo 9: *Multivariable analizde ölüm belirteçleri*

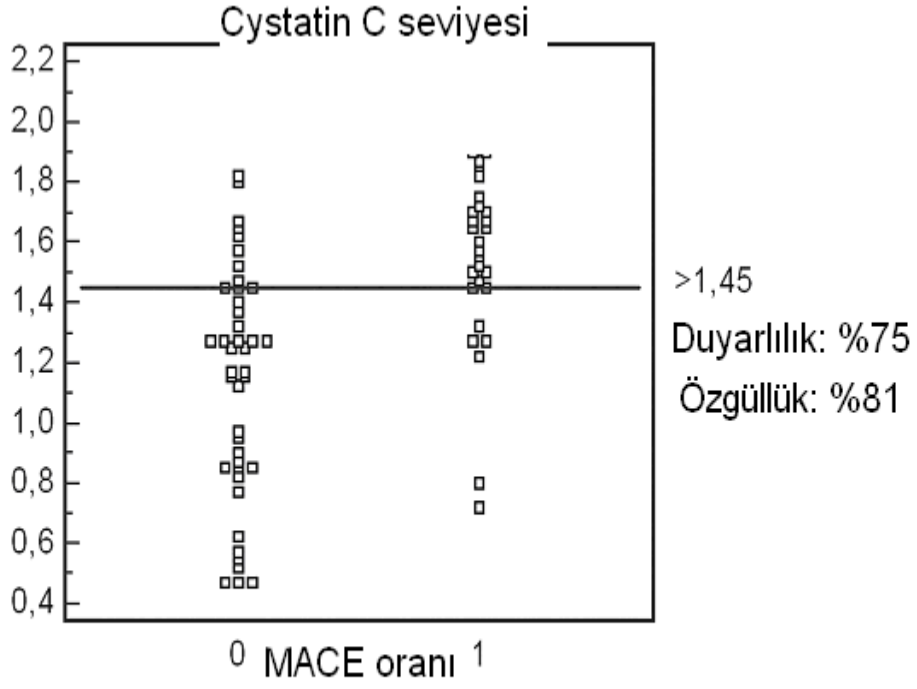
Değişkenler	P değeri	Hazard oranı (%95 GA)
Cystatin C	0.054	37.16 (0.94-1464.0)
NYHA sınıf	0.29	2.10 (0.51-8.55)
Ejeksiyon fraksiyonu	0.76	1.02 (0.85-1.23)
LDL-K	0.31	1.01 (0.98-1.04)
Troponin	0.98	1.02 (0.1-10.5)
Ürik asit	0.24	1.41 (0.78-2.54)
HsCRP	0.15	1.73 (0.80-3.7)
Hemoglobin	0.22	0.61 (0.28-1.34)

ROC analizine göre, Cystatin C'nin 1.45 mg/dL seviyesinden yüksek olması mortaliteyi %80 duyarlılık, %63 özgüllükle (şekil 4); major istenmeyen kardiyovasküler olay oranını %75 duyarlılık , %81 özgüllükle (şekil 5) öngörebilmektedir. Bunlara ek olarak Hb seviyesi ile mortalite arasında yapılan ROC analizinde Hb seviyesinin 12.2 g/dl'nin altında olması %63.6 duyarlılık ve %69.8 özgüllükle mortaliteyi öngördürmektedir (Şekil 6). hsCRP seviyeleri de hem mortalite grubunda hemde MACE grubunda diğer hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek olarak saptanmıştır.

Şekil 4: *Cystatin C*'nin ROC analizine göre mortaliteyi öngördürücü gücü



Şekil 5: *Cystatin C'nin ROC analizine göre MACE oranlarını öngördürücü gücü*



Şekil 6: *Hb seviyesi ile mortalite arasındaki ilişki*

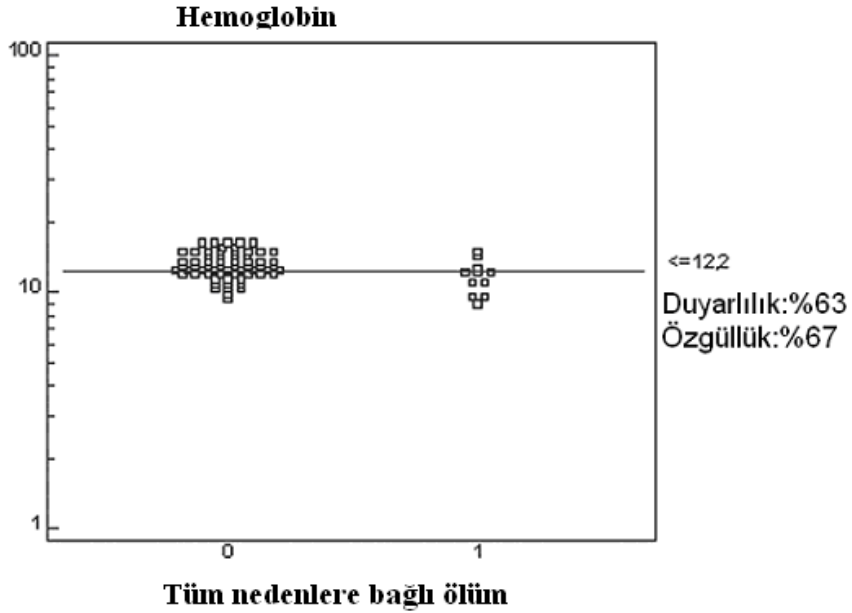


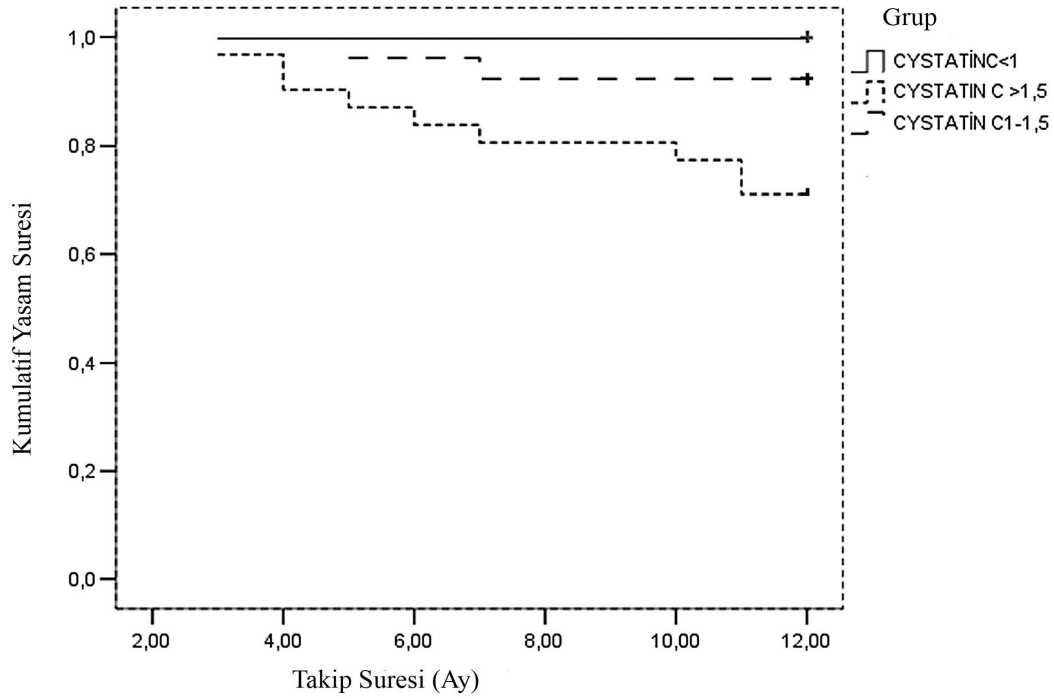
Table 10: *Takip süresince MACE gelişen grup ile MACE gelişmeyen hastalar arasındaki klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması*

	MACE gelişmeyen grup (n=41)	MACE grubu (n=34)	P değeri
Yaş (yıl)	66.8±10.5	69.0±11.0	0.4
Ağırlık (kg)	73.8±11.4	72.0±12.4	0.52
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	29.0±5.3	29.5±6.3	0.7
LVDD (cm)*	5.87±0.59	5.74±0.72	0.42
LVSD (cm)**	4.84±0.64	4.72±0.8	0.5
Sol atriyum (cm)	4.4±0.6	4.3±0.5	0.37
Pulmoner arter basıncı(mmHg)	42.5±13.9	40.5±21,3	0.64
Deselerasyon zamanı (ms)	259.3±35.7	242.3±15.3	0.49
Açlık glukozu (mg/dl)	137.8±65,0	144.4±77.2	0.79
Kreatinin (mg/dl)	0.95±0.23	0.91±0.21	0.53
Ürik asit (mg/dl)	6.0±2,0	6.6±2.1	0.30
Total Kolesterol (mg/dl)	141.5±26.6	158.1±51.0	0.10
LDL-K (mg/dl)	70.4±20.1	91.7±41.3	0.01
HDL-K (mg/dl)	43.5±10.3	43.1±12.7	0.87
Trigiserid (mg/dl)	132.5±65.5	132.3±87.1	0.9
Na (meq/l)	140.7±2.89	140.4±3.16	0.70
K ⁺ (meq/l)	4.6±0.4	4.4±0.5	0.08
Hemoglobin (g/dl)	13.3±1.6	12.3±1.7	0.01
Akyuvar (1x1000)	7.38±2.46	8.22±3.71	0.25
GFR (mL/min per 1.73 m ²)	79.4±17,0	81.7±22.2	0.63
Cystatin C (ng/mL)	1.15±0.37	1.55±0.35	<0.001
Hs CRP (mg/dl)	0.98±0.87	2.1±2.45	0.023
Troponin I (µg/dl)	0.031±0.17	0.29±0.62	0.02

*LVDD: Sol ventrikül diyaston sonu çap (cm), **LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çap (cm), GFR: Glomeruler filtrasyon hızı

Cystatin C seviyesine göre ayrılan 3 grup arasında, sadece kreatinin seviyeleri yönüyle anlamlı fark saptandı (Tablo 11). Cystatin C düzeyi en düşük olan grupta mortaliteye gözlenmeyip sadece 2 kişide revaskülarizasyona gerek görülmüştür. Cystatin C düzeyi orta derece olan grupta iki hastada ölüm ve yedi hastada MACE gelişmiştir. Buna karşın Cystatin C düzeyi en yüksek olan grupta dokuz hastada ölüm ve yirmi beş hastada MACE gelişmiştir. Kaplan-Meier analiziyle, Cystatin C düzeyi en yüksek olan grupta toplam ölüm oranının Cystatin C düzeyi en düşük olan gruptan anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0.001$) (şekil 7).

Şekil 7: Kaplan-Meier yaşam grafiğinde Cystatin C seviyeleri ile yaşam süreleri arasındaki ilişki



Tablo 11: *Cystatin C seviyelerine göre 3 grubun Anova testine göre klinik ve laboratuvar parametreleri karşılaştırılması*

Klinik ve labratuvar değerleri	P değeri
Yaş (yıl)	0.69
Cinsiyet	0.15
Ejeksiyon fraksiyonu	0.35
hsCRP (mgdl)	0.39
Açlık glukoz (mg/dl)	0.77
Kreatinin (mg/dl)	0.28
Üre (mg/dl)	0.36
Ürik asit (mg/dl)	0.07
Total kolesterol (mg/dl)	0.45
LDL-K (mg/dl)	0.20
HDL-K (mg/dl)	0.25
Trigliserid (mg/dl)	0.29
Troponin (μ g/dl)	0.33
Hemoglobin (g/dl)	0.57

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Cystatin C' nin böbrek fonksiyonları normal olup ciddi sistolik disfonksiyona sahip hastalarda, morbidite ve mortalitenin önemli prognostik öngördürücüsü olduğunu gösterilmiştir. Aynı zamanda bu hastalarda Cystatin C' nin düzeyleri ile fonksiyonel kapasite ve böbrek fonksiyonları arasında anlamlı bir ilişkili olduğu saptanmıştır. İlaveten özellikle Cystatin C düzeyinin >1.45 mg/dl oluşu yüksek sensitivite ve spesifiteyle, mortalite ve major istenmeyen kardiyovasküler olay riskinde artışla ilişkili bulunmuştur. Son olarak ejeksiyon fraksiyonu <%35 olan stabil kalp yetmezlikli hastalarda, diğer spesifik belirteçlerle kıyaslandığında Cystatin C, mortalite ve major istenmeyen kardiyovasküler olay oranını öngörmede bağımsız bir parametredir.

5.1. Mortalite ile hsCRP arasındaki ilişki:

Çalışmamızda hem MACE görülen grupta ve hem de mortalite gözlenen grupta hsCRP diğer gruba kıyasla daha yüksek olarak saptanmıştır. Villacorta ve ark. CRP'nin akut dekompanse kalp yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğunu ve CRP'nin hastalık progresyonunda önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir⁵⁹. Önceki bazı çalışmalarda düşük seviyelerdeki inflamasyonun da hastalık progresyonunda önemli olduğu gösterilmiş ve bunu saptamak için de hsCRP kullanılmıştır⁵⁹. Kalp yetmezliği olan 4000'den fazla hastanın alındığı Val-HeFT çalışmasında mortalite ve morbidite ile hsCRP arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada hsCRP seviyelerinin ejeksiyon fraksiyonu düşüşleri ile anlamlı ilişki göstermekte ve hsCRP'nin NYHA sınıf 3-4'de olanlarda, hayat kalitesi kötü olanlarda ve nörohormonal cevapta yetmezliği olanlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak hsCRP seviyelerinin artışı ile mortalite artışı arasında güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Gerek iskemik, gerek non-iskemik kalp yetmezliği olan hastalarda hsCRP'nin prognostik gücünün BNP'den bağımsız olduğu saptanmıştır⁶³. Benzer şekilde Lamblin ve ark. sadece iskemik kalp yetmezliği olan hastalarda mortalite ile hsCRP arasında ilişki olduğunu saptamışlardır⁶⁴. Aynı şekilde bir çok çalışmada noniskemik dilate kalp yetmezliği olan

hastalarda da hsCRP ile kötü prognoz arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir^{65,66,67}. Bu sonuçlarla paralel bir şekilde bizim çalışmamızda da hem iskemik hem de non-iskemik kalp yetmezliği olan hastalarda hsCRP düzeylerindeki artış ile kötü prognoz arasında anlamlı bir ilişkili bulundu.

5.2. Mortalite ile troponin arasındaki ilişki:

Kardiyak troponinler miyosit hasarının düzeyini gösteren ve akut koroner sendrom tanısını koymada halen en çok kullanılan spesifik belirteçlerdir. Kronik iskemi kalp yetmezliği progresyonuna ve miyosit hasarına katkı sağlayan önemli bir etkidir. Düşük seviyelerdeki troponin yükseklikleri ile kronik miyosit hasarı saptanabilir. Latini ve ark NYHA 3-4 kalp yetmezliği olan hastalarda minimal seviyelerdeki (troponin T>0.01) troponin artışı ile mortalite ve MACE oranlarındaki atışın paralel seyrettiğini belirtmişlerdir⁶⁸. Benzer şekilde Setsuda ve ark. iskemik ve noniskemik kalp yetmezliği olan hastalarda troponin T seviyelerinin 0.05 ng/ml üzerinde olanlarda olmayanlara göre prognozun daha kötü olduğunu göstermişlerdir⁶⁹. Nishio ve ark.'da benzer şekilde hastaneye yatırılan ve yeni tanı konulan ortalama EF'si %31 olan hastalarda troponin seviyelerindeki artışın ölüm ve tekrar hastaneye yatış için bağımsız bir öngördürücü olduğunu saptamışlardır⁷⁰. İlk kez Missov ve ark. yüksek duyarlılıktaki troponin I seviyelerinin kalp yetmezliği hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamıştır⁷¹. La Vecchia ve ark. kalp yetmezliği dekompanseasyonunda ve hastalığın ilerlemesinde miyosit hasarının olduğunu ve troponin I seviyelerinin arttığını saptamıştır. Düşük troponin seviyesi 0.3 ng/ml olarak alınmış ve troponin artışı olan grubun düşük EF, NYHA sınıfında artış ve mortalitede artış ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir⁷². Bu çalışmaların sonuçlarını destekler şekilde bizim çalışmamızda da iskemik ve noniskemik kalp yetmezliği olan benzer hasta topluluğunda (ortalama EF'si %29) troponin I seviyelerindeki artışın her iki grupta da kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

5.3. Mortalite ile Anemi arasındaki ilişki

Kalp yetmezliğinde anemi hastalığın seyrinde hastaların yaklaşık yarısında izlenen yaygın bir bulgudur. Yaşın artması, kalp yetmezliğinin kötüleşmesi ve böbrek yetmezliği durumlarında anemi sıklığında artış olup mortalitede yükselme ile ilişkilidir⁷³. Ferreira ve

ark. kalp yetmezliği olan hastalardan anemisi olanlarda prognozun daha kötü olduğunu göstermişlerdir. Lindenfeld'in 26 çalışmayı kapsayan bir gözden geçirme yazısında kalp yetmezliği olan hastalarda aneminin ortak bir problem olduğu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir⁷⁴. Buna ek olarak anemi, böbrek yetmezliğinin erken fazlarında gelişebildiği için, kalp yetmezliği olup henüz böbrek yetmezliği gelişmeyen hastalarda da anemi böbrek fonksiyonlarını gösteren parametrelere göre daha iyi bir belirteç olarak saptanmıştır²⁹. Önceki çalışmaların sonuçlarıyla paralel şekilde çalışmamızda gruplar arasında kreatinin değerleri benzer olmasına karşın hem mortalite izlenen grupta hem de MACE grubunda Hb seviyeleri düşük bulunmuştur. Ayrıca bizim çalışmamızda erken dönem böbrek yetmezliğini saptamak için kullanılabilen bir belirteç olan Cystatin C kullanılmış olup bunun anemiye göre prognoz için daha güçlü bir belirteç olabileceği sonucuna varıldı. Bu sonucu destekleyecek daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.4. Mortalite ile Ürik asit arasındaki ilişki

Önceki çalışmalarda, ürik asit seviyelerinin artış gösterdiği kalp yetmezliği hastalarında, mortalite ve morbiditenin de arttığı belirtilmiştir⁷⁶. Alimondo ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, yeni tanı konulan akut kalp yetmezliği hastalarında ürik asit seviyelerinin 7.7 mg/dl üzerinde oluşu ile mortalitede artışın ilişkili olduğunu göstermişlerdir²⁸. Ayrıca Martínez ve ark'nın yaptığı bir çalışmada, kronik kalp yetmezliği olan ve EF'si %40'ın altında olan hastalarda, ürik asit seviyelerinin artışı ile kötü prognozun ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışma sonuçlarını destekler şekilde bizim çalışmamızda da mortalite gelişen grupta ürik asit seviyesi ortalama 7.8 mg/dl olarak saptanmış olup ürik asit seviyesi ile mortalite arasında da pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

5.5. Mortalite ile Cystatin C arasındaki ilişki

Bu çalışmada stabil kalp yetmezliği olan ve kronik böbrek yetmezliği olmayan son dönem kalp yetmezliği hastalarında Cystatin C'nin mortalite ve morbiditeyi öngördürmede güçlü bir prediktör olduğu saptanmıştır. Diğer prognoz belirteçleriyle yapılan çok değişkenli analizlerde MACE ve mortalite'yi öngördürmede sadece Cystatin C bağımsız bir değişken olarak saptanmıştır. Cystatin C'nin 1.45 mg/dl'nin üzerinde olması yüksek

sensitivite ve spesifite ile bir yıllık mortalite ve MACE’i öngördürmektedir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız literatürde son dönem kalp yetmezliği olan ve böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda Cystatin C’nin prognostik önemini gösteren ilk çalışmadır.

Cystatin C, vücudumuzdaki hemen hemen tüm aktif çalışan hücreler tarafından salgılanan küçük moleküllü proteaz inhibitörüdür. Cystatin C 13 kDa olan moleküler ağırlığına sahip olması nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtre olmaktadır. Böbreklerden sekresyonunun hastanın beslenme alışkanlığından ve vücut kitle indeksinden bağımsız olduğu kabul edilmektedir. Aynı zamanda yaşlı hastalarda cinsiyetten ve bir çok yayına göre de hastanın yaşından bağımsız olduğu bildirilmiştir⁷⁷. Cystatin C düzeyleri, hafiften orta şiddette kalp yetmezliğine kadar, hastaların dolaşımında yüksek saptanmakta ve hastalığın ciddiyeti ve prognozuyla ilişkili görünmektedir⁷⁸.

Son çalışmalarda, kreatinin veya GFR ölçümüyle saptanan renal disfonksiyonun, kalp yetmezliği hastalarında mortalitenin güçlü bir öngördürücüsü olduğunu göstermiştir². Fakat GFR, normal kreatinin değerlerine sahip kişilerde optimal sonuç vermeyebilir⁷⁹. Cystatin C, böbrek disfonksiyonunu erken evrede saptamada, kreatinin ve kreatinine dayalı GFR ölçümüne kıyasla daha sensitif bir belirteç olarak tanımlanmıştır⁵. Bu konuyla ilgili, kronik böbrek yetmezliği olmayan hastaları kapsayan az sayıda veri bulunmaktadır. Shlipak ve ark., Cystatin-C nin, kalp yetmezlikli yaşlı hastalarda mortalite oranını saptamada kreatinininden daha güçlü bir belirteç olduğunu göstermiştir³. Aynı zamanda, Cystatin C seviyesinin 1.55 mg/dl’den yüksek olduğu hastalarda mortalitenin cystatin C’si 1.55 mg/dl’den düşük hastalara göre 2 kat artmış olduğunu göstermişlerdir³. Bu çalışmada sadece 65 yaşından büyük hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup, ejeksiyon fraksiyonuna ilişkin herhangi bir bilgi verilmemiştir. Ancak hastalar ortalama 6.5 yıl takip edilmiş ve yıllık mortalite %11.1 oranında saptanmıştır. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da yüksek Cystatin C düzeyi olan hastalarda cystatin C seviyesi düşük olan hastalara oranla mortalite ve morbidite daha yüksek bulunmuştur. Farklı olarak çalışmamıza dahil olan hastalar daha genç ve daha yoğun medikal tedavi alan kişilerdi.. Shlipak ve ark. yaptığı çalışmaya oranla yıllık mortalite çalışmamızda %15 olarak saptanmıştır^{2,3}. Mortalideki bu yükseklik hastalarımızın ciddi bir sistolik disfonksiyona sahip oluşu ile açıklanabilir. Alehagen ve ark.nın çalışmasında kalp yetmezliği olan hastalarda Cystatin C’nin 1.66 mg/dl üzerinde olduğu ve NT-proBNP yüksek olduğu grupta mortalite en yüksek seviyede saptanmıştır. Cystatin C’nin 1.66’nın üzerinde saptandığı grupta 10 yıllık mortalite en düşük Cystatin C seviyesi olan gruba göre mortalite 5 kat daha yüksek bulunmuştur⁷⁷. Bu

çalışmaya alınan hastaların büyük çoğunluğunun EF'si > %40 olup hastaların tedavisi optimal düzeyde olmadığı anlaşılmaktadır. Ayrıca bu çalışmada troponin, hsCRP, ürik asit, sodyum ve hemoglobin düzeyleri de değerlendirilmemiştir⁷⁷. Çalışmamızda troponin, hsCRP, ürik asit, NYHA sınıflaması ve hemoglobin düzeyleri gibi prognostik faktörlere değerlendirilmiş ve optimum medikal tedavi alan kalp yetmezlikli hastalarda Cystatin C nin prognostik önemi gösterilmiştir. Çalışmamızda NT-proBNP değerlendirilmeyişi, hasta sayısının ve takip süresinin kısıtlı oluşu başlıca kısıtlayıcı faktörler olarak sayılabilir. Buna rağmen çalışmamızda Cystatin seviyesinin 1.45 mg/dl üzerinde oluşunun bir yıllık mortalite riskini 37 kat arttırdığı saptanmıştır.

Arimoto ve ark., hafiften orta dereceye kadar kalp yetmezliği olan hastalarda serum Cystatin C seviyesinin artışının klinik açıdan prognostik önem taşıdığını belirtmiştir. Bu çalışmada Cystatin C seviyesi 1 mg/dl üzerinde olan hastalarda kardiyovasküler olay riski 1 mg/dl altında olan hastalara göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca Cystatin C seviyesinin 1.22 mg/dl'nin üzerinde olduğu hasta grubunda mortalite ve morbidite diğer gruplara göre daha yüksek olarak saptanmıştır⁷⁸. Bizim çalışmamızda da Cystatin C seviyesi 1 mg/dl üzerinde olan hastalarda mortalite ve morbidite daha yüksek olarak saptanmıştır. Arimoto ve ark yaptığı çalışmaya EF'si ortalama %49±20 olan ve ciddi kalp yetmezliği olmayan hastalar dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda ilk kez olarak ise, Cystatin C nin ciddi kalp yetmezliğindeki prognostik öneminin gösterilebilmesi amaçlandığında EF > %35 olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Cardiovascular Health Study çalışması sonuçları, Cystatin C nin, yaşlı hastalarda kardiyovasküler olay ve ölüm riskini öngörmeye kreatininden daha güçlü bir parametre olduğunu göstermiştir⁸⁰. Aynı çalışma, Cystatin C nin kronik böbrek yetmezliği olmayan yaşlılarda kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalık ve ölüm riski açısından prognostik bir belirteç olduğunu ortaya çıkarmıştır^{3,80,81}. Fakat bu çalışma sağlıklı bireylerde kalp yetmezliği gelişme riskinin Cystatin C seviyesi yüksek olan hastalarda daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise EF < %35 olan kalp yetmezlikli hastalar çalışmaya alınmış ve cystatin C seviyesi ile kardiyovasküler olaylar arasındaki olası ilişki araştırılmıştır. Kardiyovasküler Sağlık Çalışması aynı zamanda, Cystatin C düzeylerindeki artışla - özellikle > 1.0 mg/L değerlerin -mortalite riskindeki artışın yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Bizim çalışma sonuçlarımız da bu kanıyı desteklemektedir. Çalışmaya dahil ettiğimiz Cystatin C düzeyi < 1 mg/dl olan hiçbir hastada ölüm izlenmemiştir.

Bunlara ek olarak Shlipak ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada 65 yaş üzerinde olan ve kronik böbrek yetmezliği olmayan kişilerde Cystatin C seviyelerinin 1 mg/dl üzerinde olduğu hastalarda mortalite riskini arttırdığını belirtmişlerdir. Ayrıca Cystatin C seviyesinin her 0.18 mg/dl artışında klinik sonlanım noktalarında (ölüm ve MACE) %20 ile 40 arasında artış saptanmıştır⁸². Bizim çalışmamızda da kronik böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmalardan dışlanmış ve yetmezlikli olan hastalarda da benzer sonuç bulunmuştur.

Jenberg ve ark.nın çalışmasında ST yükselmesiz akut koroner sendromlu hastalarda 6 aylık takipte Cystatin C seviyesi 1.25 mg/dl üzerinde olan hastalarda daha düşük olan gruplara göre mortalite anlamlı derecede yükseklik saptanmıştır⁸³. Heart and Soul çalışması sonuçlarına göre koroner arter hastalığı olan hastalarda Cystatin C seviyelerinin artması ile kardiyovasküler olay riski ve mortalite riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Cystatin C seviyesinin 1.3 mg/dl üzerinde olduğu en yüksek grupta mortalite riski 3.6 kat, kalp yetmezliği gelişme riski 2.6 kat ve kardiyovasküler olay riski 2 kat daha yüksek olarak saptanmıştır⁸⁴. Bizim çalışmamızda ise çalışmaya dahil edilen hastalar kalp yetmezliği olup, hastaların %74'ün de koroner arter hastalığı da mevcuttu. Benzer şekilde bizim çalışmamızda Cystatin C seviyelerinin artışı ile mortalite ve morbidite arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmanın verilerine dayanarak Cystatin C'nin EF'si %35'in altında olan stabil kalp yetmezliğine sahip hastalarda, mortalite ve major istenmeyen kardiyovasküler olay riskini diğer bir çok kardiyovasküler risk faktöründen bağımsız olarak öngördürebilen bir prognostik belirteç olduğu kanısına varıldı.

Çalışmamızın kısıtlamaları ise kontrol grubunun olmayışı ve hasta sayısının nisbeten az olmasıdır. Bu yüzden, renal yetmezlik olmayan ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda Cystatin C nin prognostik önemini saptayabilmek için geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ:

1. Stabil kalp yetmezliği tanısıyla takip edilen ve EF'si %35'in altında olan 75 hasta bir yıl süreyle takip edildi. Hastaların onbirinde mortalite gelişirken 34 hastada MACE gelişti.

2. Hastalarda takip süresinde gelişen mortalite grubunda hemoglobin seviyeleri düşük olarak saptanmıştır. Yapılan ROC analizine göre hemoglobin seviyesinin 12.2 g/dl'nin altında olması %63 duyarlılık ve %69.8 özgüllükle bir yıllık mortaliteyi öngörmektedir.

3. Mortalite ve MACE gelişen grupta troponin seviyesi yüksek olarak saptanmıştır.

4. Mortalite gelişen grupta hsCRP ve ürik asit seviyeleri daha yüksek olarak saptanmıştır. MACE grubunda hsCRP daha yüksek olarak saptanırken, ürik asit seviyesi istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

5. Hem mortalite hemde MACE grubunda Cystatin C seviyeleri anlamlı şekilde daha yüksek olarak saptandı. Buna rağmen iki grup arasında kreatinin seviyeleri açısından bir farklılık gözlenmedi. Daha önceki çalışmaları destekler bir biçimde Cystatin C seviyesi 1 mg/dl'nin altında olan hastalarda ölüm meydana gelmedi.

6. Cystatin C'nin NYHA sınıflaması, EF, LDL kolesterol, troponin I ve hemoglobini içeren ölçümleri kapsayan çok değişkenli analizde sadece Cystatin C nin major istenmeyen kardiyovasküler olay gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [Hazard Oranı (HR) =32.56 (95% confidence interval (CI); 2.26-468.62), p=0.01]

7. Cystatin C, NYHA sınıflaması, EF, LDL kolesterol, troponin I ve hemoglobini içeren ölçümleri kapsayan çok değişkenli analizde mortalite oranlarıyla Cystatin C arasında bağımsız bir ilişki göstermiş olmasına karşın bu ilişki anlamlı düzeye ulaşamamıştır. [HR: 37.1 (95% CI; 0.94-1464), p=0.054]

8. Bu çalışmanın verilerine göre yapılan ROC analizi sonucunda Cystatin C'nin 1.45 mg/dL seviyesinden yüksek olması mortaliteyi %80 duyarlılık ve %63 özgüllükle; major istenmeyen kardiyovasküler olay oranını ise %75 duyarlılık , %81 özgüllükle öngörebildiği sonucuna varılmıştır.

9. Bu çalışma, kronik böbrek yetmezliği olmayan ve EF < %35 olan stabil kalp yetmezliği hastalarında, Cystatin C nin, mortalite ve major istenmeyen kardiyovasküler olay açısından bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu gösteren ilk çalışmadır.

7.ÖZET

Kronik Böbrek Yetmezliği Olmayan Ciddi Kalp Yetmezliği Hastalarında Cystatin C'nin Prognostik Önemi

Amaç: Kronik kalp yetmezliği, toplumda genel olarak ölümlerin ve hastaneye yatışların başlıca sebebi olarak görünmektedir. Cystatin C böbrek yetmezliğini erken evrede saptamada kullanılabilecek başlıca belirteç olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, böbrek yetmezliği olmayan stabil kalp yetmezlikli hastalarda Cystatin C nin prognostik önemini araştırma hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışmaya NYHA sınıf 1-3 semptomları olan ve ekokardiyografik incelemeyle ejeksiyon fraksiyonu <35% saptanan 75 hasta (50 erkek, 25 bayan, ortalama yaş 67.6±10.6) dahil edilmiştir. Bazal Cystatin C ve diğer prognostik belirteç düzeyleri ölçülmüştür. Ortalama 12 aylık süreç boyunca major istenmeyen kardiyovasküler olay geçiren ya da ölen hastaların değerleriyle major istenmeyen kardiyovasküler olay geçirmemiş hastaların değerleri kıyaslanmıştır.

Bulgular: Yapılan çeşitli ölçümler; sadece Cystatin C nin major istenmeyen kardiyovasküler olay gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu göstermiştir. [Hazard Ratio (HR) =32.56 (95% confidence interval (CI); 2.26-468.62), p=0.01]. Aynı ölçümler, mortalite oranlarıyla Cystatin C arasında bağımsız bir ilişki göstermiştir fakat anlamlı düzeye ulaşamamıştır. [HR: 37.1 (95% CI; 0.94-1464), p=0.054]. ROC analizine göre, >1.45 mg/dL Cystatin C seviyesi mortaliteyi %80 sensitivite, %63 spesifiteyle (şekil 1); major istenmeyen kardiyovasküler olay oranını %75 sensitivite, %81 spesifiteyle (şekil 2) öngörebilmektedir.

Sonuç: Yüksek serum Cystatin C düzeyleri, ejeksiyon fraksiyonu < 35% ve GFR si >60 ml/dk/1.73m² olan stabil kalp yetmezlikli hastalarda mortalite ve major istenmeyen kardiyovasküler olay oranının bağımsız prognostik belirteçidir.

Anahtar Kelimeler: Cystatin C, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği,

İletişim Adresi: Huzur Sitesi C3-Daire 5 Konuralp /DÜZCE

Tel: 0533 393 9446

E-mail: orduserkan@yahoo.com

8. SUMMARY

The Prognostic Importance of Cystatin C in Stable Heart Failure Without Chronic Kidney Disease

Background: Chronic heart failure represents the major cause of death and hospitalization in general population. Cystatin C has been identified as a novel biomarker that is sensitive in detecting early kidney dysfunction. Our aim was to investigate the prognostic importance of cystatin C in stable heart failure patients without renal insufficiency.

Methods: We included 75 patients (50 males and 25 females, aged 67.6 ± 10.6 years) who had been followed up with NYHA class 1-3 symptoms and who had an ejection fraction of $<35\%$ on echocardiography. Basal Cystatin C and other prognostic marker levels were measured. The variables of patients who died or had MACE during a median of 12 months period were compared with the patients who were free of MACE.

Results: Multivariable analysis performed as the dependent variables revealed that, only cystatin C levels was determined as an independent risk factor for MACE rate [Hazard Ratio (HR) =32.56 (95% confidence interval (CI) ; 2.26-468.62), $p=0.01$]. For mortality rate, the same analyses revealed an independent interaction with cystatin C, which could not reach significance [HR: 37.1 (95% CI; 0.94-1464), $p=0.054$]. According to ROC analysis, cystatin C levels >1.45 mg/dL could predict mortality with 80% sensitivity and 63% specificity. Furthermore, cystatin C levels >1.45 mg/dL could predict MACE rate with 75% sensitivity and 81% specificity.

Conclusions: Elevation of serum cystatin C is an independent prognostic marker for mortality and MACE rate in stable heart failure who had an ejection fraction of $<35\%$ and a GFR of >60 ml/min/ 1.73m^2 .

Keywords: Cystatin C, chronic kidney disease, heart failure

9. KAYNAKLAR

1. Niizeki T, Takeishi Y, Kitahara T, et al. Combination of conventional biomarkers for risk stratification in chronic heart failure. *J Cardiol*. 2009; 53(2):179-87.
2. Shlipak MG, Katz R, Fried LF, et al. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(2):268-71
3. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2006; 145(4):237-46.
4. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005; 67: 2089-100.
5. Djoussé L, Kurth T, Gaziano JM. Cystatin C and risk of heart failure in the Physicians' Health Study (PHS). *Am Heart J*. 2008; 155(1):82-6.
6. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107:1991-7.
7. Yin WH, Chen JW, Jen HL, et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am Heart J* 2004; 147:931-8.
8. Packer M, Lee WH, Kessler PD, et al. Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987; 75:IV80-92
9. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107:223-5
10. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Failure Society of America. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart

and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2001; 104:2996-3007.

11. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2005;91:1110-1121
12. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:1-82.
13. ESC GUIDELINES: Authors/Task Force Members, Karl Swedberg Writing Committee: John Cleland, Henry Dargie, Helmut Drexler, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005; 26: 1115-40.
14. Braunwald E: Normal and abnormal myocardial function. In: Ed. Fauci AS et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. McGraw Hill, 1998 :1297.
15. Mariell Jessup, M.D., and Susan Brozena, M.D. Heart Failure. *N Engl J Med*. 2003; 348:2007-18.
16. Tan LB, Jalil JE, Pick R, et al. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res*. 1991; 69:1185-95.
17. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G 4th. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation*. 1992; 85:790-804.
18. The Criteria Committee of the New York Heart Association, Inc. *Disease of the heart and blood vessels, nomenclature and criteria for diagnosis*. 6th ed. Boston: Little Brown; 1964.
19. Micheal R. Bristow, *Management of Heart Failure. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Brounwald, Zipes, Libby, Sixth edition, 2001, page: 640.
20. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: An epidemiologic prespective. *J An Coll Cardiol* 1995; 26(7):1565-74.
21. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function. *Arch Intern Med* 1996; 156: 147-57.
22. The National Institue for Clinical excellencr. *Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary car*. NICE. Guideline NO:5, 23, 2003.

23. Myers Y, Foelicher VF. Hemodynamic determinates of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1991; 115: 377-86.
24. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83(3):778-86.
25. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 345-52.
26. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1780-6
27. Hess O.M., Carroll J.D. Clinical Assessment of Heart Failure. Libby P, Bonow RO., Man DL, Zipes DP. Braunwald Heart Disease 8th ed. 2008, USA, Page:561-83
28. Alimonda AL, Núñez J, Núñez E, et al. Hyperuricemia in acute heart failure. More than a simple spectator? *Eur J Intern Med*. 2009 Jan;20(1):74-9
29. Ferreira SM, Guimarães GV, Cruz FD, et al. Anemia and renal failure as predictors of risk in a mainly non-ischemic heart failure population. *Int J Cardiol*. 2008; 22: 1-4
30. Grantham JA, Borgeson DD, Burnett JC Jr. BNP: pathophysiological and potential therapeutic roles in acute congestive heart failure. *Am J Physiol* 1997; 272:R1077-83.
31. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Redfield MM. Effect of endogenous natriuretic peptide system on ventricular and coronary function in failing heart. *Am J Physiol* 1997; 273:H2406-14.
32. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:261-68.
33. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension* 2000; 36:355-9.
34. Sugiura T, Takase H, Toriyama T, et al. Circulating levels of myocardial proteins predict future deterioration of congestive heart failure. *J Card Fail* 2005; 11:504-9.
35. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-68.

36. Vickery S, Price CP, John RI, et al. B type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005;46:610-20.
37. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006;52:1528-38.
38. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:205-14.
39. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311:819-23.
40. Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M, et al. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Circulation* 1996; 94:690-7.
41. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2148-59.
42. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96:2953-8.
43. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997; 80:88-90
44. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, Sasaki K, Harada A, et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84:608-11.
45. La Vecchia L, Mezzena G, Zanolla L, Paccanaro M, Varotto L, Bonanno C, et al. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19:644-52.
46. Del Carlo CH, Pereira-Barretto AC, Cassaro-Strunz C, Latorre Mdo R, Ramires JA. Serial measure of cardiac troponin T levels for prediction of clinical events in decompensated heart failure. *J Card Fail* 2004; 10:43-8.
47. Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, Arao M, Miyatake Y, Takano T. Use of cytosolic and myofibril markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2002; 113:717-22.
48. Glatz JF, van Bilsen M, Paulussen RJ, Veerkamp JH, van der Vusse GJ, Reneman RS. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta* 1988; 961:148-52.

49. Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, et al. Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 1991; 24:195-201.
50. Kleine AH, Glatz JF, Van Nieuwenhoven FA, et al. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem* 1992; 116:155-62.
51. Arimoto T, Takeishi Y, Shiga R, et al. Prognostic value of elevated circulating heart-type fatty acid binding protein in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2005; 11:56-60.
52. Davies CH, Harding SE, Poole-Wilson PA. Cellular mechanisms of contractile dysfunction in human heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17:189-98.
53. Wu AH, Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? *Clin Chim Acta* 1999; 284:161-74.
54. Hansen MS, Stanton EB, Gawad Y, et al. Relation of circulating cardiac myosin light chain 1 isoform in stable severe congestive heart failure to survival and treatment with flosequinan. *Am J Cardiol* 2002; 90:969-73.
55. Sundström J, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109:2850-6.
56. King MK, Coker ML, Goldberg A, et al. Selective matrix metalloproteinase inhibition with developing heart failure: effects on left ventricular function and structure. *Circ Res* 2003;92:177-85.
57. Araújo JP, Lourenço P, Azevedo A, et al. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review. *J Card Fail*. 2009;15(3):256-66.
58. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
59. Villacorta H, Masetto AC, Mesquita ET. C-reactive protein: an inflammatory marker with prognostic value in patients with decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(5):585-9
60. Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, et al. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis* Aug;2005 46(2):320–327
61. Linzbach S, Samigullin A, Yilmaz S, et al. Role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cystatin C to estimate renal function in patients with and without heart failure. *Am J Cardiol*. 2009;103(8):1128-33.
62. Campos Filho O, Zielinsky P, Ortiz J, et al. Guideline for indication and utilization of echocardiography in clinical practice. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(2):11-34

63. Anand IS, Latini R, Florea VG, et al. C-reactive protein in heart failure Prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005;112: 1428-34.
64. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, et al. Usefulness of C-reactive protein as an independent predictor of death in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005;95:88-90
65. Kaneko K, Kanda T, Yamauchi Y, et al. C-reactive protein in dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 1999;9:215-9.
66. Ronnow BS, Reyna SP, Muhlestein JB, et al. C-reactive protein predicts death in patients with non-ischemic cardiomyopathy. *Cardiology* 2005;104:196-201.
67. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102: 2165-8
68. Latini R, Masson S, Anand IS, et al; Val-HeFT Investigators. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(11):1242-9
69. Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, et al. Ongoing myocardial damage in chronic heart failure is related to activated tumor necrosis factor and Fas/Fas ligand system. *Circ J*. 2004; 68(8):747-50
70. Nishio Y, Sato Y, Taniguchi R, et al. Cardiac troponin T vs other biochemical markers in patients with congestive heart failure. *Circ J*. 2007;71(5):631-5.
71. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation*. 1997;96(9):2953-8
72. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol*. 1997;80:88-9
73. Sandgren PE, Murray AM, Herzog CA, et al. Anemia and new onset congestive heart failure in the general medicare population. *J Card Fail* 2005;11: 99-105
74. Tranmer JE. Anaemia increases mortality risk in patients with chronic heart failure. *Evid Based Nurs*. 2009;12(2):58
75. Niizeki T, Takeishi Y, Kitahara T, Suzuki S, Sasaki T, Ishino M, et al. Combination of conventional biomarkers for risk stratification in chronic heart failure. *J Cardiol*. 2009;53(2):179-87
76. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991-7.

77. Alehagen U, Dahlström U, Lindahl TL. Cystatin C and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure: results from a 10-year study in primary care. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11(4):354-60
78. Arimoto T, Takeishi Y, Niizeki T, et al. Cystatin C, a novel measure of renal function, is an independent predictor of cardiac events in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2005; 11(8):595-601
79. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, et al. Drawbacks of the use of indirect estimates of renal function to evaluate the effect of risk factors on renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(5):1316-22
80. Keller C, Katz R, Sarnak MJ, et al. Inflammatory biomarkers and decline in kidney function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 3:1-6
81. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005; 352(20):2049-60.
82. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):237-46
83. Jernberg T, Lindahl B, James S, et al. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation.* 2004;110(16):2342-8
84. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, et al. Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation.* 2007 Jan 16;115(2):173-9

10. ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ

TABLORAR

Tablo 1: Sistolik ve diastolik kalp yetmezliği ayrımı.

Tablo 2: New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflaması ve spesifik aktivite skalası

Tablo 3: Kalp Yetmezliği'nin Evreleri (ACC/AHA Sınıflandırma Sistemi)

Tablo 4: Kalp yetmezliğine benzer semptom veren hastalıklar

Tablo 5: Framingham sistemi

Tablo 6: Çalışmaya katılan hastaların temel karakteristik özellikleri

Tablo 7: Takip esnasında mortalite gelişen grup ile gelişmeyen grubun klinik ve labratuvar parametreleri

Tablo 8: Multivariable analizde MACE belirteçleri

Tablo 9: Multivariable analizde ölüm belirteçleri

Tablo 10: Takip süresince MACE gelişen grup ile MACE gelişmeyen hastalar arasındaki klinik ve labarotuar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 11: Cystatin C seviyelerine göre 3 grubun Anova testine göre klinik ve laboratuvar parametreleri karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil 1: Frank-Starling eğrisi (Sol ventrikül diyastol sonu volüm (DSV) ile ventriküler performans arasındaki ilişki)

Şekil 2: Kalp yetmezliğinde kalp dışı adaptasyon mekanizmaları: Sol ventrikül, karotis sinüs ve arkus aortadaki yüksek basınç baro reseptörleri beyin kardiyoregülatuar merkezine afferent uyarı iletmekte ve efferent yollarla sempatik sinir sistemini aktive etmektedir. Sempatik sistem uyarısı ile periferik vazokonstriksiyon meydana gelmekte ayrıca renal sempatik sistem uyarısı ile renin ve anjiyotensin II salınımı olmaktadır. Bu ise RAAS' ı aktive etmektedir. Ayrıca supraoptik ve paraventriküler nükleusun sempatik sistemle uyarılması ile arginin vasopresin salgılanması artmaktadır. Anjiyotensin II vasokonstriksiyona ve adrenal bezden aldosteron

sekresyonuna neden olur. Aldosteron da tübüler sodyum reabsorbsiyonuna ve kalp miyositlerinde remodelinge neden olmaktadır.

Œekil 3: Kalp yetmezliği tanısında önerilen algoritma

Œekil 4: Cystatin C'nin ROC analizine göre mortaliteyi öngördürücü gücü

Œekil 5: Cystatin C'nin ROC analizine göre MACE oranlarını öngördürücü gücü

Œekil 6: Hb seviyesi ile mortalite arasındaki iliŒki

Œekil 7: Kaplan-Meier yaŒam grafiğinde Cystatin C seviyeleri ile yaŒam süreleri arasındaki iliŒki

11. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Afyon'da doğdum. İlkokulu 1986-1991 yılları arasında Akören Kasabası ilköğretim okulunda tamamladım. Orta öğretimimi Şemsettin Karahisari Orta Okulunda (1991-1994) ve lise eğitimimi Afyon Lisesinde (1994-1997) tamamladım. Tıp eğitimine 1997 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde başladım ve 2004 yılında mezun oldum. 2004 yılında TUS sınavını sonucuna göre Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalında kardiyoloji ihtisasına başladım

12.EK: ETİK KURUL



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
DÜZCE TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI
ETİK KURUL ALT KURULU

Tarih : 07.08.2008
No : 30-6

Sayın Dr. Enver Sinan ALBAYRAK

Aşağıda belirtilen araştırmanız Etik Kurulumuz tarafından ilgili yönetmelik ve yönergeler uyarınca evrensel etik kurallar çerçevesinde değerlendirilmiş ve oybirliği ile “uygun” bulunarak Etik Kurul onayı verilmiştir. Bilgilerinize rica olunur.

Saygılarımızla,

Doç.Dr. Hakan ÖZKAN
BAŞKAN

Doç.Dr. Davut ÖZDEMİR
BAŞKAN YARDIMCISI

Katılmadı

Doç.Dr. İdris ŞAHİN
ÜYE

Yrd.Doç.Dr. Şerif DEMİR
RAPORTOR

Araştırma No : 2008.211/1699

Araştırma Adı : Sistatin CNT pro BNP Ca 125' in kronik kalp yetersizliğindeki prognostik önemi

*Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi
81620 Konuralp - DÜZCE
☎: (380) 541 41 07 Faks: (380) 541 41 05*