

77829



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MİLLÎ KÜTÜPHANE

**SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK DİSFONKSİYONUNU
BELİRLEMEDE EKOKARDİYOGRAFI ÖNCESİ
TARAMA TESTİ OLARAK PLAZMA B TİPİ
NATRIÜRETİK PEPTİD DÜZEYLERİNİN KULLANIMI**

+

Dr. Seyhan ÇETİN

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Aytül BELGİ

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2005

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübeleri ile akademik eğitimimi sağlayan ve desteklerini esirgemeyen Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Selim Yalçınkaya' ya, tez danışmanın Sayın Doç. Dr. Aytül Belgi'ye, değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Necmi Değer, Prof. Dr. Mehmet Kabukçu, Doç. Dr. Hüseyin Yılmaz, Doç. Dr. İbrahim Demir, Doç. Dr. Cengiz Ermiş' e sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca tezimin gerçekleşmesinde bilgi, tecrübe ve yardımını esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. İbrahim Başarıcı' ya sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Seyhan Çetin

Antalya, 2005

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp Yetersizliği	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Prognoz, morbidite, mortalite	4
2.1.4. Fizyopatogenez	4
2.1.5. Etiyoloji	11
2.1.6. Klinik bulgular ve tanı	13
2.1.7. Diyastolik kalp yetersizliği	16
2.1.8. Kalp yetersizliğinin tedavisi	18
2.2. Natriüretik Peptidler ve B-tipi Natriüretik Peptid	20
3. BİREYLER, GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hastalar ve Yöntem	25
3.2. Ekokardiyografik İnceleme	25
3.3. İstatistik Değerlendirme	26
4. BULGULAR	27
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler	27
4.2. Ekokardiyografik Bulgular	28
4.3. Laboratuvar Bulguları	30
4.4. Sol Ventrikül Disfonksiyonuna Göre Hastaların Karşılaştırılması	30
4.5. Korelasyon Analizi	35
4.6. ROC Analizi	35
5. TARTIŞMA	38
ÖZET	43
KAYNAKÇA	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

A-II	Anjiyotensin-II
ACEİ	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
AF	Atriyal Fibrilasyon
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
AVP	Arjinin Vazopressin
BB	Beta Blokerler
BNP	B-tipi Natriüretik Peptid
CNP	C-tipi Natriüretik Peptid
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
HT	Hipertansiyon
IVS	Sol Ventrikül Septal Duvar Kalınlığı
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KY	Kalp Yetersizliği
LA	Sol Atriyum
LV	Sol Ventrikül
LVDSÇ	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
LVSD	Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonu
LVSSÇ	Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
NT-proBNP	N-terminal proBNP
PASB	Pulmoner Arter Sistolik Basıncı
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
SHK	Segmenter Hareket Kusuru
PW	Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1	Kalp yetersizliği fizyopatolojisi	5
2.2	Frank-Starling Mekanizması	7
2.3	Kalp yetersizliğinde nörohormonal aktivasyon	9
2.4	Kalp yetersizliği evrelerine göre tedavi	19
2.5	BNP' in farmakolojik etkileri	21
2.6	Normalden kalp yetersizliğine uzanan süreçte BNP düzeyleri	22
2.7	Kalp yetersizliği tanısında BNP' in yeri	23
2.8	Akut kalp yetersizliği tedavi algoritması	24
4.1	Hastaları Ekokardiyografik incelemeye gönderen kliniklerin dağılımı	28
4.2	Sol ventrikül sistolik fonksiyonuna göre logBNP değerleri	31
4.3	Sol ventrikül sistolik fonksiyonuna göre hipertansiyon varlığının logBNP düzeylerine etkisi	32
4.4	Sol ventrikül sistolik fonksiyonuna göre cinsiyetin logBNP düzeylerine etkisi	32
4.5	Sol ventrikül sistolik fonksiyonuna göre KAH varlığının logBNP düzeylerine etkisi	33
4.6	Sol ventrikül sistolik fonksiyonuna göre SHK varlığının logBNP düzeylerine etkisi	33
4.7	Sol ventrikül sistolik fonksiyonuna göre AF' un logBNP düzeylerine etkisi	34
4.8	Sol ventrikül sistolik fonksiyonuna göre valvülopati varlığının logBNP düzeylerine etkisi	34
4.9	LogBNP ile LVEF arasındaki ilişki	36
4.10	LVSD' nu belirleme açısından logBNP' nin tanısal değeri	36

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge:</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Kalp yetersizliğinin başlıca nedenleri :	12
2.2 Kalp yetersizliğini presipite eden faktörler :	13
2.3 Kalp yetersizliği tanısı (Framingham Kriterleri)	14
2.4 Kalp yetmezliğinde fonksiyonel sınıflama (NYHA)	16
2.5 Kalp Yetersizliğinin evrenmesi	17
2.6 Kalp yetersizliği modeline yönelik tedavi seçenekleri	19
4.1 Hastaların temel demografik ve klinik özellikleri	27
4.2 Hastaların ekokardiyografik özellikleri	29
4.3 Hastaların laboratuvar bulguları	30
4.4 Univariate analizde logBNP' in korelasyonları	35
4.5 ROC analizinde belirlenen farklı kestirim düzeylerinin tanısal değeri	37

1. GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY) koroner arter hastalığının (KAH) tedavisindeki ilerlemelerle ölümlerin önlenmesi ve sağkalımın uzatılması, hipertansiyon ve diyabet/metabolik sendrom gibi insidansı artan hastalıkların kontrolündeki yetersizlik sonucu güncel kardiyoloji pratiğinde en sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Kalp yetersizliğinin prevalansı hakkındaki toplumsal çalışmalar ve klinik araştırmalara dayanan raporlar değişkendir ve prevalansın 1000 kişide 3 ile 20 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). Bununla birlikte açık KY buzdüğının sadece görünen kısmını temsil ediyor olabilir. Kalp yetersizliğine ilerlediği bilinen asemptomatik sol ventrikül (LV) disfonksiyonu (2) en az semptomatik LV disfonksiyonu kadar sıktır ve gerçekte olduğundan daha az tanı konulmaktadır (3,4).

Kalp yetersizliğinin ve asemptomatik LV disfonksiyonunun tanısı genellikle belirsiz ve şüphelidir. Bu bağlamda Avrupa Kardiyoloji Derneği Kalp Yetersizliği Özel Ekibi (European Society of Cardiology (ESC) Task Force on Heart Failure) tanı için temel asgari gerekliliklerin uygulama kılavuzlarını oluşturmuştur (5). Bu kılavuza göre tanı için; KY ile uyumlu semptomların varlığına ek olarak, tedaviye karşı bir yanıtı gözlenmesi ve kardiyak disfonksiyon bulgusunun da bariz olması gerektiği öngörülmektedir. Kardiyak disfonksiyonu gösteren kanıtlar genellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) belirlenmesine (ekokardiyografi (EKO), anjiyografik ventrikülografi veya radyonüklid ventrikülografi ile) dayanmaktadır. Günümüzde bu konuda girişimsel olmayışı ve pratikliği sayesinde en yaygın kullanılan metod EKO'dur. Avrupa Kalp Yetersizliği Tanısı Kılavuzları (European Guidelines for the Diagnosis of Heart Failure) EKO'nin KY'nin optimum tanısı için rutin olarak kullanılması gerektiğini belirtmektedir (5). Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği Ekokardiyografi Klinik Uygulama Kılavuzları (American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines for the Clinical Amplication of Echocardiography) da benzer şekilde bu görüşü desteklemektedir (6,7).

Son on yıl boyunca kronik KY' nde morbidite ve mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış etkin tedaviler elimizde bulunmaktadır (8-12). Asemptomatik LV disfonksiyonunun da zamanında ve doğru tedavisi ile açık KY' ne progresyonu azaltılabilmektedir (2). Bu bilgi hem semptomatik hem de asemptomatik LV disfonksiyonunun erken ve güvenilir tanısını zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle son dönemde; yüksek riskli asemptomatik popülasyonlarda LV disfonksiyonunun taranabilmesi ve semptomatik hastalarda kardiyolojik görüntüleme teknikleri dışında biyokimyasal tanıya dayanan tanısal testleri belirlemeye yönelik çalışmalar yoğunlaşmıştır (13-15). Bu konuda biyokimyasal bir test olan B-tipi Natriüretik Peptid (BNP) en yararlı ve umut veren tanı aracı olarak görülmektedir (16,17). B-tipi natriüretik peptid ventriküler volüm ve basınç yüklenmesine yanıt olarak temel olarak ventriküler miyositlerden salgılanan kardiyak bir nörohormondur (18,19). B-tipi natriüretik peptidin diüretik, natriüretik, vazodilatatör ve miyokardiyal fibrozisi önleyici etkileri vardır (19). Kronik KY' nde tanısal ve prognostik önemi nedeniyle (20) BNP düzeylerinin kullanımı klinik kılavuzlara girdiği gibi (21) diyastolik kalp yetersizliğinde de kullanılabileceği ve de LV geometrisini yansıttığına dair yayınlar vardır (22-24). Bu çalışmada KY şüphesi ile ekokardiyografiye refere edilen hastaların; ekokardiyografi öncesi NT-proBNP ile değerlendirilmelerinin KY tanısına katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetersizliği

2.1.1. Tanım

Kalp yetersizliği, kalp fonksiyonlarındaki anormallik sonucu kalbin kanı pompalama görevini yapamayarak dokuların metabolik gereksinimlerine yanıt veremediği veya bunu ancak yüksek doluş basınçları ile gerçekleştirebildiği; nörohormonal aktivite artışı ile çeşitli organların fonksiyon bozukluğu ile karakterize kronik ilerleyici bir klinik sendromdur (25) Kalp yetersizliği kalbin sistolik fonksiyonlarını (kasılma, pompa gücü) yapamaması sonucu sistolik yetersizlik, diyastolik fonksiyonlarını (diyastolde yeterince genişleme olmaması, yeterli doluşun olmaması) yapamaması sonucu diyastolik yetersizlik olarak karşımıza çıkabilir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Popülasyonun gittikçe yaşlanması, akut miyokard infarktüsüne bağlı ölümlerin oranının azalması, pek çok kalp patolojisinde beklenen yaşam süresinin artması, genç yaşta ölümleri azaltmakta, fakat ileri yaşlardaki KY oranlarını arttırmaktadır. Böylece KY, kalp hastalıkları arasında mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olmaktadır. Klinik olarak KY' nin tanısının güç konması, bulguların spesifik olmaması erken evrede tanı konmasını zorlaştırmaktadır (25). Yayınlanmış çalışmalar arasında KY prevalansı fark göstermektedir, ancak tümünde benzer bir sonuç olarak, yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir Framingham çalışmasına göre KY prevalansı yaşla birlikte katlanarak artmaktadır. Tüm yaşlarda kadın erkek arasındaki oranda belirgin fark yoktur (26). İkibin on yılında KY vakalarının sayısının %70 artması beklenmektedir. Prevalans, genç hastalarda (yaş < 50) 0,7 vaka/1000 kişiden, yaşlı hastalarda (yaş > 65) ise 27 vaka/1000 kişide, yaş > 75 ise 63 vaka/1000 kişiye artmaktadır (27). İnsidans erkeklerde kadınlardan daha fazladır ve yaşla birlikte giderek artmaktadır. Genç erkeklerdeki (yaş < 50) insidans, yaklaşık olarak 1 vaka/1000 kişi yılda iken, yaş > 65 erkeklerde 11/1000 kişi yılda, 85 yaş üstünde ise 17/1000 kişi yıla çıkmaktadır. Kadınlardaki insidans 50 yaş

altında 0,4/1000 kişi yıldan, 65 yaş üstü kadınlarda 5/1000 kişi yılda ve 85 yaş üstünde ise 10/1000 kişi yıla çıkmaktadır (28).

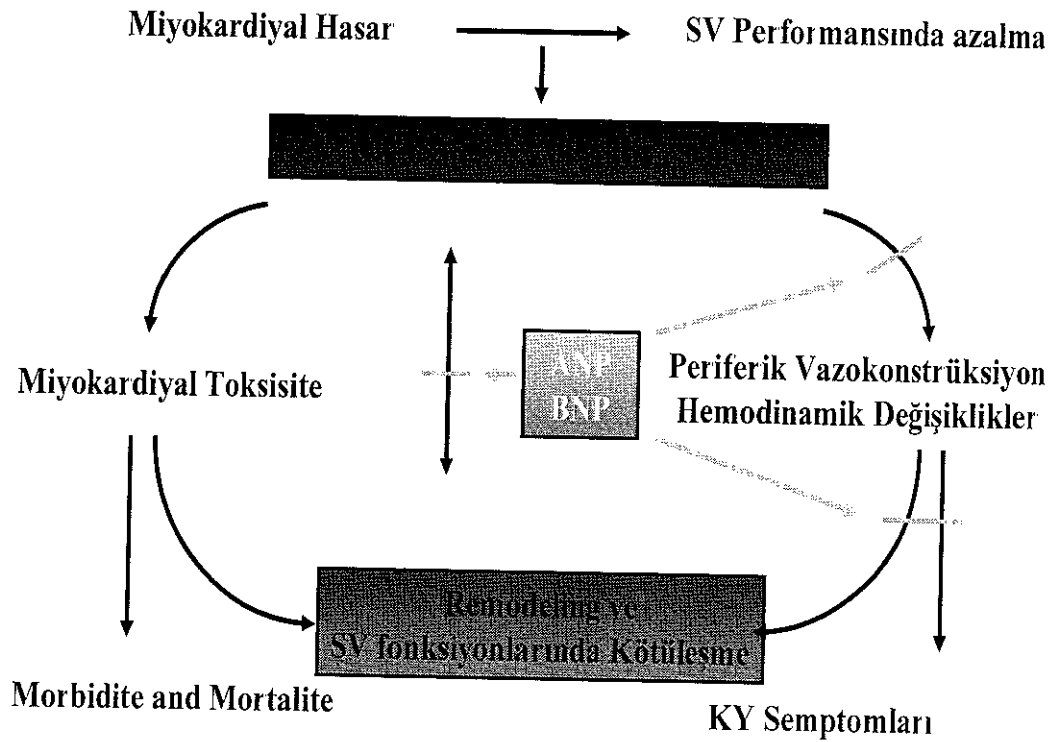
2.1.3. Prognoz, morbidite ve mortalite

Ventriküler disfonksiyonu olan hastalar bazen asemptomatik olduğu için KY semptomları geniş bir yelpaze şeklindedir. Bu nedenle yaşam kalitesini önemli derecede bozar (29,30). Ayrıca hastaların hastaneye yatış oranları yaş ile artmakta, diğer hastalıklara göre yatış süreleri de daha uzun olmaktadır. Yaşlı hastaların ilk yatıştan sonra 6 ay içinde hastaneye tekrar yatma oranları KY olan hastalarda % 36 iken, inme geçiren hastalarda ise % 22 saptanmıştır (31). Framingham Kalp çalışmasında, KY olanlarda 5 yıllık mortalite, erkeklerde % 63, kadınlarda % 42 saptanmıştır (26). NHANES çalışmasına göre 25-74 yaşlar arasında 10 yıllık mortalite erkeklerde % 50, kadınlarda % 43 saptanmıştır. 55-74 yaşları arasında ise 15 yıllık mortalite erkeklerde % 63, kadınlarda % 57 saptanmıştır (32). SOLVD çalışmasına göre 41,4 aylık takip sonrasında hastalardaki mortalite New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) fonksiyonel sınıflamasına göre, 1.sınıfa girenlerde % 30, diğer sınıflar için ise sırası ile % 35, % 51 ve % 64 saptanmıştır (33) NYHA fonksiyonel sınıflamasının dışında kötü prognostik göstergelerin başlıcaları; artmış yaş, diyabetes mellitus veya böbrek bozukluğu öyküsü olması, düşük LVEF, düşük vücut kitle indeksi, düşük arteriyel kan basıncı, ayak ödemi, egzersiz toleransının yetersiz olması, atriyal fibrilasyon (AF), plazma elektrolit düzensizliği (özellikle hiponatremi) ve etiyolojide KAH' nın olmasıdır (34-37). Kalp yetersizliği olan hastaların büyük kısmı, ilerleyici pompa yetersizliğinden ziyade ani ölümlerle kaybedilirler.

2.1.4. Fizyopatogenez

Kalp yetersizliği; kalp, iskelet kası ve böbrek fonksiyonlarının bozuklukları, sempatik sinir sisteminin stimülasyonu ve karmaşık nörohormonal değişikliklerle karakterize bir sendromdur. Miyokard kontraktilesini azaltan primer bir bozukluk veya ventriküle aşırı hemodinamik bir yük veya her iki

faktörün birlikte bulunması halinde, kardiyak debinin devam ettirilebilmesi için bir çok adaptasyon mekanizması faaliyete geçmektedir. Bu kompensatuvar mekanizmalar Frank-Starling Mekanizması, nörohormonal sistemlerin aktivasyonu ve miyokardiyal yeniden şekillenmedir (remodeling)(38). Bu mekanizmalardan ilk ikisi süratle (miyokardiyal hasardan veya aşırı ventriküler yüklenmenin başlangıcından itibaren, bir kaç dakika veya saatte) devreye girerek kalp debisini nisbeten normal seviyelerde devam ettirebilir. Miyokardiyal yeniden şekillenme ise yavaş biçimde uzun vadede gelişir. Bu süreç haftalar veya aylarca sürebilir. Yeniden şekillenme kalbin hemodinamik yüke uzun vadeli uyumunda önemli rol oynar. Fakat bu mekanizmaların, kalbin işlevini devam ettirebilme kapasitelerinin bir sınırı vardır. Kalp yetersizliğinde olduğu gibi bu sınır aşıldığında bu mekanizmalar organizmanın aleyhine çalışırlar (38) ve sonuçta klinik semptom ve bulgular ortaya çıkar (Şekil 2.1)

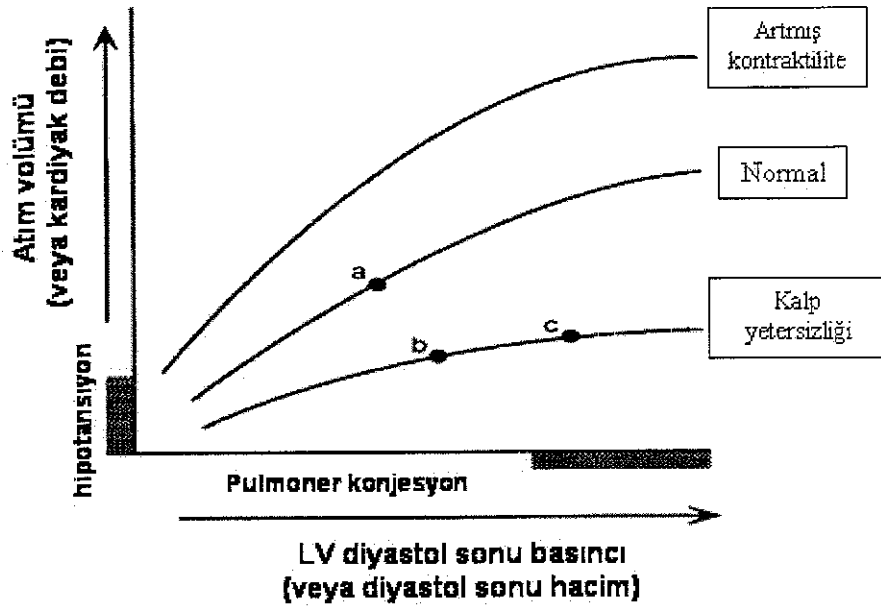


Şekil 2.1 : Kalp yetersizliği fizyopatolojisi

Frank Starling Mekanizması: Ventriküler ön yükte bir artış, ventrikülün diyastol sonu hacmini ve basıncını yükseltir. Ayrıca diyastol sonu

kas lifi uzunluğunu arttırarak ventrikülün kontraktilitesinde artışa neden olur (38,39). Normalde, diyastol sonunda miyokardiyal liflerin uzunluğu arttıkça LV' ün sistolik kan basıncı, atım hacmi, atım işi ve kalp debisi sūratle artmaktadır. Kalp yetersizliğinde, kontraktilitenin azalmış olmasına baēlı olarak, ventriküler performans (sistolik kan basıncı, atım hacmi, atım işi, kalp debisi ve kalp işi) düşer. Atım hacminin azalmış olması, ventrikülde diyastol sonu kan hacminin ve basıncının artmasına, buna paralel olarak da, miyokardiyal lif uzunluğunda artışa neden olmaktadır. Kalp yetersizliğinde Frank-Starling mekanizması ile ventriküler fonksiyon eğrisi, nisbeten yatık bir çizgi halinde saēa-yukarıya doēru hareket ederek ancak istirahatteki normal kardiyak performans düzeyine ulaşabilir (Şekil 2.2). Böylece, orta şiddetteki KY' nde, kalp atım hacmi ve kalp debisi istirahatte normal düzeylerde bulunabilir. Ancak bu durum, ventrikülün diyastol sonu hacminin ve basıncının yüksekliēi (önyük artışı), diyastol sonu kas lifi uzunluēu ile saēlanabilir. Sol ventrikül diyastol sonu basıncının artması, pulmoner kapiller basıncın yüksekliēi ile birliktedir, bu da pulmoner venöz konjesyon ve konjestif semptomlardan sorumludur. Kalp yetersizliğinin pozitif inotrop veya vazodilatatör ajan ile tedavisi, ventriküler fonksiyon eğrisini düzeltebilir, ancak eğri yine de anormal kalır. Bu mekanizma, miyokard kontraktilitesi bozuk, LVEF düşük olan sistolik KY vakaları için geçerlidir. Diyastolik KY için geçerli deēildir.

Sempatik Sinir Sistemi (SSS): Kalp yetersizliğinde sempatik sinir sistemi aktivasyonu karotisler ve aortadaki düşük ve yüksek baroreseptörler aracılıēı ile olmaktadır. Arteriyel kan basıncında, nabız basıncında ve atım hacminde azalma ile baroreseptörlerdeki gerginlik azalır ve bu da SSS' nin uyarılmasına yol açar (39). Sempatik sinir sisteminin uyarılması, miyokardiyal kontraktilitede artış, taşikardi, arteriyel vazokontrüksiyon (ardyük artışı) ve venokonstrüksiyona (önyük artışı) yol açar (40). Kanda noradrenalin düzeyinin ölçülmesi, SSS' nin uyarılmasının bir indeksidir. Ağır KY olan hastaların kanındaki noradrenalin konsantrasyonu, normal kişilere göre 2-3 misli artmış

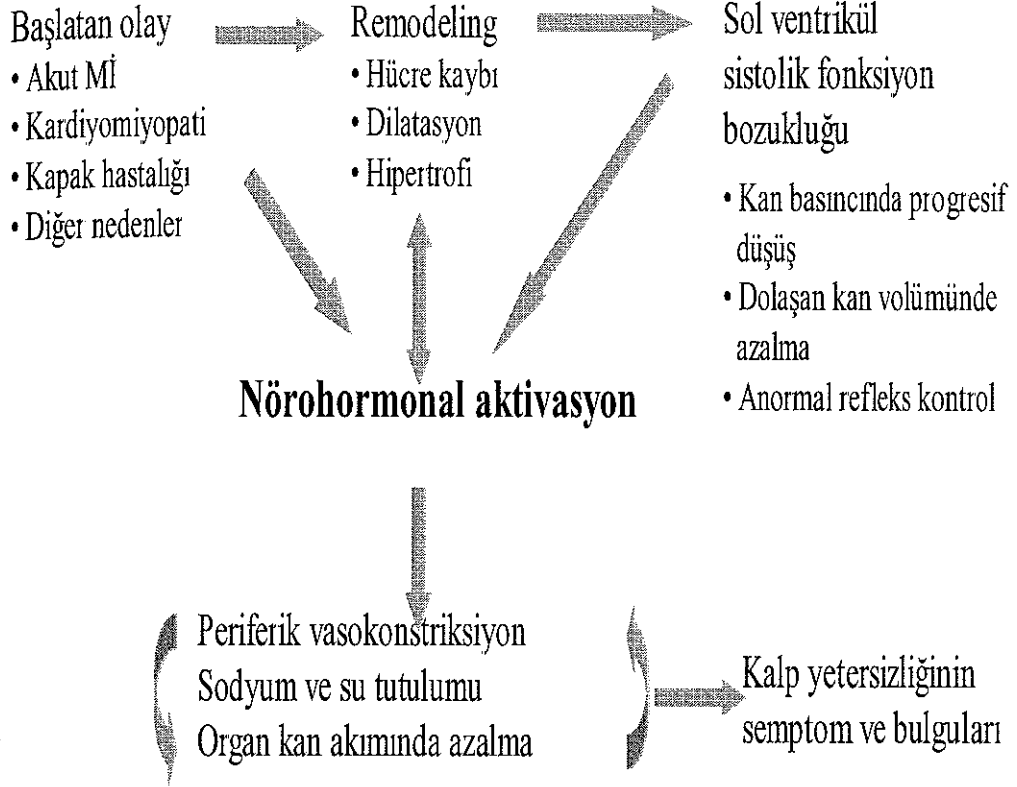


Şekil 2.2 : Frank-Starling Mekanizması

olarak saptanır (41). Aynı zamanda 24 saatlik idrarda da noradrenalin düzeyleri ileri derecede artmış bulunur. Noradrenalin ile birlikte, bazen dopamin düzeyi, bazen de adrenalin düzeyi yüksek bulunur. Kalp yetersizliğinde noradrenalin düzeyinin yükseklik derecesi yetersizliğin ağırlığı ile paralel olarak artar (41,42). SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) çalışmasının koruma kolunda, asemptomatik hastalarda dahi plazma noradrenalin düzeyleri anlamlı derecede yüksek, semptomatik hastalarda ise çok yüksek saptanmıştır (43). Kalp yetersizliğinde SSS' nin hiperaktivitesi özellikle miyokard iskemisi varlığında ventriküler taşikardi ve ani kardiyak ölüm sebebi olabilir (44). Kronik adrenerjik stimülasyon sonucunda miyositlerde hipertrofi meydana gelir. Bu etki noradrenalinin direkt etkisi, α_1 veya β_1 adrenerjik reseptörlerin uyarısı ile veya sekonder olarak, renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu sonucu oluşabilir (45). SSS' nin aktivasyonu miyositlerde enerji tüketimini artırır ve LV' de özellikle subendokardiyal tabakada iskemiye sebep

olabilir. Noradrenalin miyositler üzerine doğrudan toksiktir ve miyositlerde hücre içi kalsiyum düzeyini arttırarak onların ölümüne veya programlı hücre ölümünü uyararak apoptozise sebep olmaktadır. Normal kalpte α_1 adrenerjik reseptörlerin sayısı azdır ve KY' nde bu reseptörlerin sayısında değişiklik olmaz. Buna karşın KY olan hastalarda β_2 adrenerjik reseptörlerde azalma olmazken; β_1 adrenerjik reseptörlerin sayısında belirgin azalma (down regulation) olmaktadır (46). Bu nedenle ağır KY' nde, kalbin noradrenalin depoları azalır ve β_1 adrenerjik reseptörlerin azalması sonucu, miyokardiyal kontraktilite bozulmakta ve adrenerjik uyarılara karşı inotropik cevapta belirgin azalma olmaktadır.

Nörohormonal mekanizma : Böbreklerden sodyum ve su atılımını belirleyen esas faktörler, kalp debisi ve periferik vasküler dirençtir. Arteriyel vazodilatasyon veya kalp debisinde azalma sonucu nörohormonal refleksler aktive olarak vücutta su ve tuz tutulumuna neden olmaktadır (40). Plazma ve kan hacmindeki artış böbreklerden su ve sodyum atılımına neden olmaktadır. Ancak KY olan hastalarda intravasküler sıvı hacminin artmasına rağmen, vücutta su ve sodyum tutulumu olmaktadır (Şekil 2.3). Kalp yetersizliği olan hastalarda böbreklerden sodyum ve su reabsorpsiyonu total kan hacmi tarafından değil, efektif kan hacmi tarafından düzenlenir (38). Sol ventrikül, arkus aorta, karotis sinüs ve böbreklerin afferent arteriyollerinde bulunan mekanoreseptörler, kalp debisinin ve/veya periferik vasküler direncin düşmesine duyarlıdır. Bu reseptörler vücudun sıvı hacminin düzenlenmesinde görev alırlar (47). Sistemik kan basıncında, atım hacminde, böbreklerin perfüzyon basıncında veya periferik vasküler dirençte bir azalma, SSS' nin aktivasyonuna, RAAS' nin aktivasyonuna, arjinin vazopressinin (AVP) non-ozmotik salınımına ve susama hissine yol açar. Kalp yetersizliğinde vücutta sodyumdan fazla su tutulumunun olması hiponatremiye de yol açar. Ancak ağız yolu ile alınan suyun, böbrekler normal iken hiponatremiye yol açması çok nadirdir. Hipofizden salınan bir hormon olan AVP serbest su klirensinin ve plazma ozmolaritesinin düzenlenmesinden sorumludur (48)



Şekil 2.3 : Kalp yetersizliğinde nörohormonal aktivasyon

Normalde plazmanın hiperozmolar olması AVP salınımını uyarır, hipoozmolar olması ise AVP salınımını inhibe eder. Kan basıncı düşüklüğü, karotislerdeki baroreseptörler yolu ile AVP' nin non-ozmotik salınımına neden olurken, kan basıncı yüksekliği ve atriumlardaki basınç artışı ise non-ozmotik salınımı inhibe etmektedir. Hiponatremili KY hastalarında AVP yüksek saptanmıştır (49). Arjinin vazopressin düzeyinin, hipoozmolariteye rağmen yüksek saptanması AVP' in KY hastalarında hiponatreminin gelişmesinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Arjinin vazopressinin vücutta iki tip reseptörü (vazopressin V₁ ve V₂) saptanmıştır. Arjinin vazopressin natriüretik etkisini böbreklerdeki toplayıcı kanal hücrelerinin bazal-lateral yüzeylerinde bulunan vazopressin V₂ reseptörleri aracılığı ile meydana getirir. Vasküler düz kas hücrelerinde bulunan vazopressin V₁ reseptörlerinin AVP ile uyarılması sonucunda ise periferik vasküler dirençte artış, kalp debisinde azalma meydana gelir ve böylece kalp fonksiyonlarının daha da bozulmasına neden olur (50).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) : Kalp debisi düştüğü zaman RAAS, SSS ile birlikte aktive olur. Böbreklerden renin salgılanması üzerine etkili üç mekanizma vardır (51,52). İlki SSS tarafından böbreklerdeki jukstaglomerular aparatustaki β_1 adrenerjik reseptörlerin uyarılması; ikincisi ise renal kan akımının azalması sonucu renal vasküleri yataktaki baroreseptörlerin uyarılmasıdır. Son olarak tuz kısıtlanması ve diüretik tedavi sonucunda makula densaya ulaşan sodyum miktarının azalması da renin salınımını arttırmaktadır. Plazma renin aktivitesi, hafif KY vakalarında normal bulunabilir, fakat orta ve ağır şiddetteki vakalarda yüksek noradrenalin düzeylerine paralel olarak, renin ve aldosteron düzeyleri de yüksek saptanır. Kalp yetersizliğinde yüksek noradrenalin düzeyleri gibi, plazma renin ve aldosteron düzeylerinin de yüksek olması önemli bir kötü prognoz göstergesidir (43,53). Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin efektif hormonu Anjiyotensin-II' dir (A-II). Anjiyotensin-II güçlü bir vazokonstriktör olup adrenerjik aktiviteyi arttırması yanında sistemik vasküler direncin ileri derecede artmasına da yol açar. Anjiyotensin-II adrenerjik sinir sisteminden noradrenalin salınımını uyararak bir taraftan vazokonstriksiyonun daha da artmasına, sürrenal bezden aldosteron salınımını arttırarak da sodyum ve su tutulumuna neden olur. Böylece KY' nin semptomlarında ağırlaşmaya yol açar. Aynı zamanda A-II miyokard hücrelerinin işlev ve yapısında da değişikliğe neden olur. Miyositlerde hipertrofi ve programlı hücre ölümü, kardiyak fibroblastlarda hipertrofi ve ekstrasellüler matrikste artışa neden olarak kalpte "remodeling" gelişmesine katkıda bulunur (54).

Miyokardiyal yeniden şekillenme (remodeling) : Kalp yetersizliği genellikle ventrikülün şeklinde ve çaplarında değişiklikle birlikte. Bu değişiklik, ventriküler fonksiyonun bozulmasına sebep olan faktöre (miyokard enfarktüsü, kardiyomiyopati vb) bağlı olmak üzere, bölgesel veya global olabilir (38). Yeniden şekillenme sonucu, miyokard kütleinde ve hacminde bir artış, ventrikül şeklinde bir değişiklik ve interstisiyel dokuda büyüme meydana gelir. Sistolik KY' nde atım hacmi düşer, atım hacmini ihtiyacı karşılayabilecek düzeyde devam ettirebilmek için, kompensatuvar adaptasyon

mekanizmalarından biri, ventriküler hacmin genişlemesidir. Böylece, düşük ejeksiyon fraksiyonuna rağmen, daha fazla atım hacmi sağlanabilir. Yeniden şekillenme sürecinde, miyokardiyal ve interstisiyel küttelede de bir artış meydana gelir. Böylece artan ventriküler duvar kalınlığı Laplace kanununa göre duvar stresini kısmen azaltır, kontraktiletiyi artırır (55). Yeniden şekillenme, hücresel düzeyde miyosit hipertrofisi, miyosit kayması ve interstisiyel doku artması gibi birkaç süreçten oluşur ve bu süreçte fetal gen ekspresyonlarının devreye girmesi ve yukarıda değinilen nöruhormonal mekanizmalar rol oynar (48,52,53,55).

2.1.5. Etiyoloji

Kalp yetersizliği vakalarının büyük çoğunluğunda (yaklaşık % 90) miyokardiyal bir bozukluk (sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyon) sonucu gelişir (56). Fakat kalbin ani yüklenmelerinde (örneğin, infektif endokardite bağlı akut aort yetersizliği) miyokard fonksiyonları normal olduğu halde KY gelişebilir. Bununla birlikte kalp boşluklarının doluşunu bozan mitral darlığı, triküspit darlığı ve konstrüktif perikardit gibi hastalıklarda miyokard fonksiyonları normal olduğu halde KY' ne sebep olabilir (38). Kalp yetersizliğine sebep olabilen başlıca etiyolojik faktörler Çizelge 2.1' de özetlenmiştir. Kalp yetersizliğinin etiyolojisi ülkeden ülkeye değişebilir. Gelişmiş ülkelerde KAH ve hipertansiyon, az gelişmiş ülkelerde ise romatizmal kalp hastalığı, infeksiyonlar ve beslenme bozuklukları en sık rastlanılan etiyolojik faktörlerdir. Bu nedenle KY gelişmiş ülkelerde daha çok yaşlı popülasyonda, az gelişmiş ülkelerde ise daha çok orta yaş popülasyonunda görülür (57). Framingham popülasyonunun takibi sırasında ortaya çıkan KY vakalarının, 1950' lerde % 22' sinde, 1960' larda % 36' sında, 1970' lerde % 53' nde ve 1980' lerde %67' sinde KAH' nın sorumlu olduğu saptanmıştır (58). Ancak Framingham çalışması da dahil olmak üzere bir çok KY çalışmasında, sistemik olarak kalp kateterizasyonu ve koroner anjiyografi yapılmadığı için, KY' nin primer etiyolojik sebebi olarak bildirilen faktörler tam gerçeği yansıtmayabilirler (57). Nitekim, bir çalışmada koroner

anjiyografi ve miyokardiyal perfüzyon tekniği ile incelenen 75 yaşın altındaki 136 hastanın % 52' sinde primer nedenin, en sık KAH olduğu tespit edilmiştir (59). Kalp yetersizliğinin gelişmesine neden olan akkiz ve konjenital bozukluklara (primer etiyolojik faktörler) ek olarak vakaların % 50- % 90' ında, presipitan faktörler de hastalığın ortaya çıkışında veya ağırlaşmasında önemli rol oynarlar (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.1 : Kalp yetersizliğinin başlıca nedenleri :

<p>KAH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miyokard infarktüsü • İskemi 	<p>Aritmiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taşikardiler • Bradikardiler • Atriyal iletinin kaybı (atriyal fibrilasyon)
<p>Hipertansiyon</p>	<p>Valvüler ve doğumsal kalp hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitral kapak hastalığı • Aort kapak hastalığı • Atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt
<p>Kardiyomiopati</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dilate (konjestif) • Hipertrofik / obstrüktif • Restriktif (amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatoz) • Obliteratif 	<p>Yüksek debili kalp yetersizliği</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemi, tirotoksikoz, arteriyovenöz fistül, Paget hastalığı
<p>Alkol ve ilaçlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alkol • Kardiyodepresan ilaçlar (beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri) 	<p>Perikard hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konstrüktif perikardit • Perikardiyal efüzyon
<p>Primer sağ kalp yetersizliği</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmoner hipertansiyon • Triküspit yetersizliği 	

Kalp yetersizliğinin oluşmasına zemin hazırlayan primer etiyolojik faktörler (hipertansiyon ve iskemi gibi) duruma göre, presipitan faktör olarak da etki gösterebilirler. Kalp yetersizliğine zemin hazırlayan temel nedenler ile presipitan faktörlerin tanınması klinik bakımdan çok önemlidir. Konjenital kardiyopatilerin ve akkiz valvülopatilerin cerrahi yöntemle, koroner kalp hastalıklarının tıbbi tedavi ve revaskülarizasyon girişimleri ile, hipertansiyonun farmakolojik yaklaşımla kontrol altına alınması, KY' nin oluşumunu veya nüksünü önleyebilir.

Çizelge 2.2: Kalp yetersizliğini presipite eden faktörler :

<ul style="list-style-type: none">• Miyokardiyal iskemi veya infarktüs• Aşırı sodyum (tuz) alımı• Aşırı sıvı alımı• Tedaviye uyumsuzluk• İatrojenik volüm yüklemesi• Atrial fibrilasyon• Taşiaritmi ve bradiaritmiler• Fiziksel, emosyonel veya çevresel stressler• Hipertroidi veya hipotroidi• Anemi• Kontrolsüz HT	<ul style="list-style-type: none">• Ateş ve infeksiyonlar• Böbrek yetmezliği• Tiyamin eksikliği• Pulmoner emboli• KOAH ve hipoksi• Alkol• Kardiyak depresif veya tuz tutucu ilaçlar• Kalsiyum kanal blokerleri• Nonsteroid anti-inflamatuarlar (NSAI)• Kortikosteroidler• Östrojen preparatları
---	---

2.1.6. Klinik Bulgular ve Tanı

KY' nin en belirgin semptomu dispnedir. Dispne hastanın artmış respiratuvar eforunun farkında olmasıdır. Dispnenin mekanizması tam

anlaşılamamıştır. Kronik KY' nde artmış olan pulmoner kapiller basıncın dispne ile direkt ilişkisi yoktur (60). Ortopne ve paroksizmal noktürnal dispne KY' nin ileri aşamalarında oluşur. Kalp yetersizliğinin ikinci kardinal semptomu kronik yorgunluktur. Kalp yetersizliğinin birçok fizik muayene bulgusundan konjesyon sorumludur. KY' li hastaların fizik muayene bulgularının spektrumu geniştir. Bu nedenle KY tanısı koymak her zaman kolay olmamaktadır. Framingham çalışmasından KY tanısı için yararlı kriterler elde edilmiştir. Bu kriterler majör ve minör olmak üzere iki gruba toplanmıştır (Çizelge 2.3).

Konjestif KY tanısı için 2 majör veya 1 majör artı 2 minör kriter bulunması yeterlidir. Minör kriterlerin tanıda dikkate alınmaları için bir başka medikal durumla ilgili olmamaları gerekir. A Ekokardiyografi kullanımı günümüzde giderek yaygınlaşmakla birlikte ilk basamak tanı araçları elektrokardiyografi (EKG), göğüs grafisi ve renal fonksiyonları da gösteren biyokimyasal tetkikler olmalıdır.

Çizelge 2.3 : Kalp yetersizliği tanısı (Framingham Kriterleri)

Majör kriterler:	Minör Kriterler:
1. Paroksizmal noktürnal dispne	1. Bilateral ayak bileği ödemi
2. Boyun venlerinde dolgunluk	2. Gece öksürüğü
3. Akciğerde raller	3. Efor dispnesi
4. Kardiyomegali	4. Plevral effüzyon
5. Akut akciğer ödemi	5. Taşikardi (kalp hızı >120 atım/dakika)
6. Ventriküler galo (S ₃)	6. Vital kapasitede maksimum değerinin 1/3' üne düşme
7. Santral venöz basınç >16 cmH ₂ O	7. Hepatomegali
8. Hepatojugüler reflü	
9. Dolaşım zamanı > 25 saniye	
10. Konjestif KY tedavisi ile 5 günde > 4,5 kg zayıflama	

Göğüs grafisindeki kardiyotorasik oranın artışı ile LV fonksiyonu arasında zayıf bir korelasyon vardır ve kardiyomegali genellikle hemodinamik bozukluğun ciddiyeti ve süresi ile ilişkilidir. Göğüs grafisi ayrıca akut durumlarda görülen perihiler konjesyon, redistribüsyon veya alveoler ödem gibi bulguların varlığında dekompanse KY tanısına yardımcı olur. Elektrokardiyografi KY hastalarında normal olabileceği gibi, altta yatan ya da KY' ni presipite eden faktörlere ait değişiklikleri de gösterebilir. Kalp yetersizliği hastalarına uygulanacak biyokimyasal testler anemi gibi nefes darlığına neden olabilecek bozuklukları dışlamak, presipitan faktörleri belirlemek ve tedavi-takip sürecinde de önem taşıyan renal fonksiyonların değerlendirilmesi için gereklidir. Kalp yetersizliğinin objektif tanısı LV fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile doğrulanmaktadır. Bu amaçla KY şüphesi olan tüm hastalara girişimsel olmayışı ve yaygınlığı nedeniyle EKO yapılması önerilmektedir (62). Ekokardiyografi ile LV sistolik fonksiyonları değerlendirilebildiği gibi, diyastolik fonksiyon bozuklukları da ortaya konabilmektedir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonu ayrıca radyonüklid ventrikülografi, kardiyak kateterizasyon ile de değerlendirilebilir(63). Fakat bu metodlar girişimsel oldukları için rutin uygulanmaları önerilmez.

Kalp yetersizliği tanısı konulan hastaların fonksiyonel kapasitesi semptomların şiddetine göre New York Kalp Cemiyeti (New York Heart Association (NYHA)) tarafından belirlenen skalaya göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflama hastaların semptomları ile bu semptomların ortaya çıkması için gereken efor miktarını temel almaktadır (Çizelge 2.4). Fonksiyonel kapasite ile prognozun da ilişkisi kanıtlanmıştır. NYHA sınıf IV olan hastaların yıllık mortalitesinin % 50 civarında olduğu bilinmektedir (65).

Geçtiğimiz yıllarda ESC ve AHA/ACC' nin yayınladıkları KY kılavuzlarında ise yeni bir evreleme sistemi önerilmektedir (5,7) (Çizelge 2.5). Bu evreleme sistemi semptomlarla birlikte yapısal kalp hastalığını da göz önüne almakta ve tedavi için de belirleyici özellik taşımaktadır.

2.1.7. Diyastolik kalp yetersizliği

Kalp yetersizliği semptomları ventrikülde sistolik bir anormallik olmadan da gelişebilmektedir. Bu hastalarda ventrikülün kasılma fonksiyonu normal, hatta artmış saptanabilir. Kalp yetersizliğinin klasik semptomlarının nedeni kalbin diyastolik disfonksiyonudur. Diyastolik KY tüm KY olgularının yaklaşık üçte birini oluşturur. Özellikle yaşlı hastalarda yıllık % 8 ölüm hızı ile diğer KY formlarına göre daha selim seyirlidir (66). Gelişmiş toplumlarda yaşlı nüfusun artmasına paralel olarak diyastolik KY insidansı da artmaktadır. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun başlıca nedenleri hipertansif kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi (LVH), KAH, yaşlanma, infiltratif kardiyomyopatiler, tiroid hastalıkları, miyokard iskemisi ve perikard hastalıklarıdır (67,68) Diyastolik disfonksiyonda LV elastikiyetini kaybetmiştir ve normal basınçlarla yeterince dolamamaktadır. Sonuçta kalbin atım hacmini devam ettirebilmek için LV' ün doluş basınçları artmakta ve bu da pulmoner konjesyona sebep olabilmektedir. Bu sendrom diyastolik KY olarak adlandırılır. Diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda diyastolik sürenin kısalmasına sebep olan egzersiz, taşikardi ve anemi gibi durumlar semptomları ortaya çıkabilir veya mevcut olan semptomların daha da kötüleşmesine sebep olabilir.

Çizelge 2.4: Kalp yetersizliğinde fonksiyonel sınıflama (NYHA)

Sınıf I :	Olağan fizik aktivitelerle semptom yoktur
Sınıf II :	Sıradan fizik aktivitelerle semptom vardır. Fiziksel aktivitelerde hafif kısıtlanma vardır. İstirahat semptomu yoktur.
Sınıf III :	Olağan fiziksel aktivitelerden daha hafif aktivitelerde semptom ortaya çıkar ve belirgin fizik aktivite kısıtlanması vardır. İstirahat semptomu yoktur.
Sınıf IV :	Her tür aktivite düzeyinde ve istirahatte semptomlar vardır

Çizelge 2.5: Kalp Yetersizliğinin evrenmesi

Evre	Evrelerin Tanımı	Örnekler
A	KY gelişimiyle birlikte bulunması kuvvetle muhtemel olan koşulların varlığı nedeniyle KY gelişmesi riski yüksek olan hastalar. Böyle hastalar için perikard, miyokard ya da kalp kapakçıklarında yapısal ya da fonksiyonel anormallikler yoktur.	Sistemik hipertansiyon; KAH; diyabetes mellitus; kardiyotoksik ilaç tedavisi ya da alkol bağımlılığı; özgeçmişinde romatizmal ateş bulunması; soygeçmişinde kardiyomiyopati olması.
B	Yapısal kalp hastalığı var, fakat KY bulgu ya da belirtileri yoktur.	Sol ventrikül hipertrofisi ; asemptomatik valvüler kalp hastalığı; geçirilmiş Mİ.
C	Altta yatan yapısal kalp hastalığına eşlik eden yeni başlayan ya da eski KY semptomları.	Bilinen yapısal kalp hastalığı , dispne, dermansızlık, egzersiz yeteneğinde azalma; daha önceki KY semptomları nedeniyle tedavi gören asemptomatik hastalar.
D	İlerlemiş yapısal kalp hastalığı ve maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin KY semptomları ve özel girişim gereken hastalar	KY nedeniyle sık sık hospitalize edilen ve hastaneden güvenle taburcu edilemeyen hastalar; hastanede kalp nakli için bekleyen hastalar; evde semptomlar nedeniyle devamlı intravenöz destek gereken hastalar ya da mekanik solunum desteği gerekenler; KY tedavisi için hastane koşullarında tedavi edilmesi gereken hastalar.

Diyastolik KY tanısının konabilmesi için üç koşulun bir arada bulunması gereklidir. Bu koşullar: 1) Kalp yetersizliği semptom ve bulgularının bulunması; 2) Normal veya sadece hafif azalmış LV sistolik fonksiyonları; 3) Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun gösterilmesidir (68,69). Bu amaçla diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde en iyi noninvazif tanı aracı EKO' dir. Ayrıca biyokimyasal tanı için BNP' in kullanımı da araştırılmaktadır (23,70).

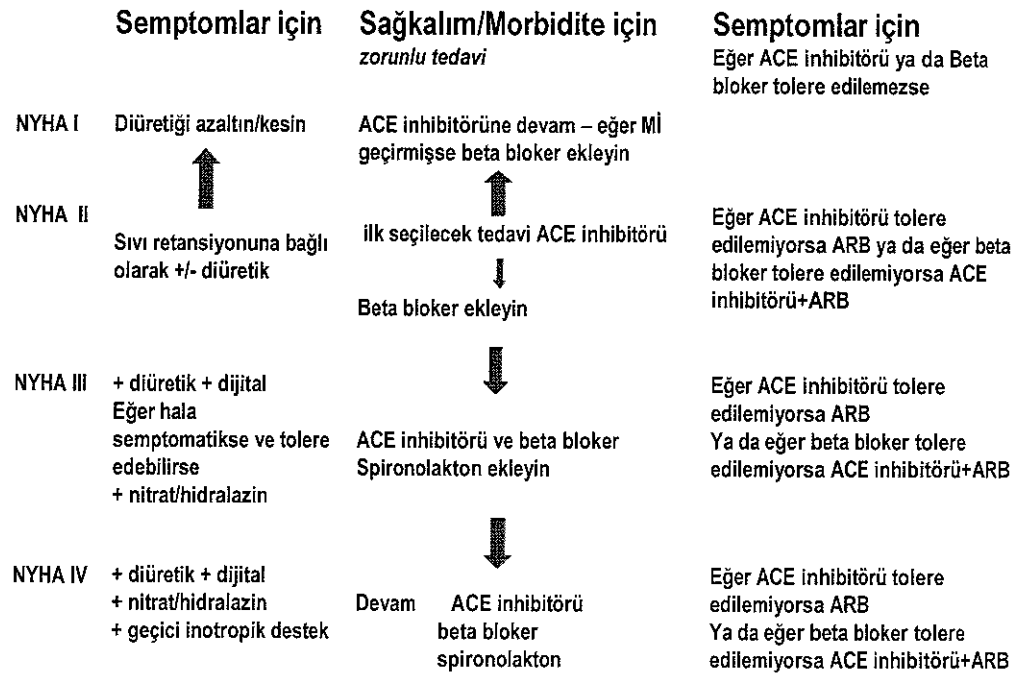
2.1.8. Kalp yetersizliğinin tedavisi

Kalp yetersizliğinde tedavi farmakolojik olan ve olmayan olarak iki bölümde incelenebilir. Farmakolojik olmayan yaklaşım kabaca yaşam stili değişikliklerini içermektedir ve sıvı, tuz kısıtlaması yapılmasını, sigara ve alkol gibi alışkanlıklardan vazgeçilmesini kapsamaktadır. Bu önlemlerin yanında hastalara uygulanan farmakolojik tedavi ile hem semptomların kontrol altına alınması, hem hastalığın progresyonun önlenmesi, hem de mortalitenin azalmasını sağlamak mümkündür. Farmakolojik tedavi yaklaşımları kabaca fizyopatolojiye (Çizelge 2.6) ya da mortalite ve semptomlara olan etkilerine (Şekil 2.4) göre yapılandırılabilir.

Tedavide kullanılan ajanlardan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), beta blokerler (BB), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve spironolakton mortaliteyi azalttığı kanıtlanan ilaçlardır (61,71). Oysa yaygın olarak kullanılan diüretik ve dijitalin mortaliteye etkisi yoktur, sadece konjestif semptomların giderilmesini sağlamaktadırlar (72,73). Medikal tedaviye dirençli vakalarda ve/veya KY' nin etiyolojisi olarak düzeltilebilir bir kardiyak bozukluk (iskemi, aritmi, valvülopati gibi) saptanan hastalarda girişimsel tedavi uygulamaları (koroner revaskülarizasyon, valvüloplasti, bypass veya kapak cerrahisi, resenkronizasyon tedavisi, LV destek cihazları, LV kardiyomiyoplasti cerrahisi) da yapılabilmektedir (5,7,71).

Çizelge 2.6: Kalp yetersizliği modeline yönelik tedavi seçenekleri

KONJESTİF <ul style="list-style-type: none"> • Digoksin • Diüretikler 	NÖROHORMONAL <ul style="list-style-type: none"> • ACEİ • β blokerler • Spironolakton
HEMODİNAMİK <ul style="list-style-type: none"> • Vazodilatatörler 	İMMÜNOLOJİK <ul style="list-style-type: none"> • Sitokin inhibitörleri (deneysel)



Şekil 2.4: Kalp yetersizliği evrelerine göre tedavi

2.2. Natriüretik Peptidler ve B-tipi Natriüretik Peptid

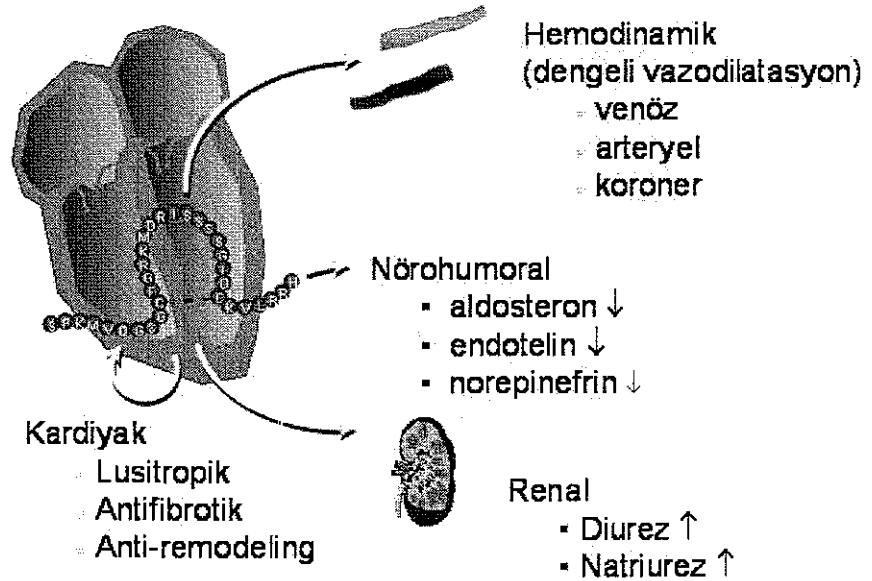
İnsanlarda üç tip natriüretik peptid bulunmuştur. Atriyal natriüretik peptid (ANP) ve B-tipi natriüretik peptid (BNP) ile, kalp dokusunda az miktarda bulunan ve asıl santral sinir sistemi ile vasküler dokudan (endotel) salınan C-tipi natriüretik peptid (CNP) (74). Atriyal natriüretik peptid başlıca atriyalarda depolanır ve atriyal basıncındaki artışa cevap olarak salınır. Atriyal natriüretik peptid, adrenerjik sistemin, RAAS' nin ve AVP' in su ve tuz tutucu etkilerine karşı çalışarak vazodilatasyon ve natriürezis yapar. B-tipi natriüretik peptid başlıca ventriküler miyokarda depolanır ve ventrikül içi basıncının artışına cevaben salgılanır. C-tipi natriüretik peptid daha çok vasküler sistemde bulunur, fizyolojik rolü kesin henüz kesin bilinmemektedir, ancak RAAS' nin yanında düzenleyici bir rolünün olduğu düşünülmektedir. Her üç peptide 17 aminoasidlik bir halka ortaktır ve üçü de vazodilatatör etkilidirler. Üç peptid amino ve karboksi uçlarındaki aminoasid dizileri ile birbirinden ayrılırlar (75). Ayrıca tümü dolaşıma salınmadan önce parçalanan, görece yüksek moleküler ağırlığa sahip pro-hormon şeklinde bulunurlar (74).

Natriüretik peptidler için 3 adet reseptör (A, B, C reseptörleri) tanımlanmıştır. Bunlardan A ve B reseptörleri, peptidlerin natriüretik ve vazodilatatör etkilerine aracılık etmekte, C tipi reseptör ise nötral endopeptidaz ile birlikte peptidlerin klirensinde görev yaparak natriüretik peptidlerin düzeylerini ayarlamaktadır. Natriüretik peptidlerin klirensi nötral endopeptidaz ile enzimatik olarak veya reseptör aracılı endositoz yoluyla gerçekleşir (76).

Atriyal natriüretik peptid salgısının düzenlenmesi, atriyal gerilmeye yanıt olarak atriyalardaki depo granüllerinden boşalma ile olurken, BNP salgısının kontrolü transkripsiyonel aşamada olmaktadır ve genellikle uzun süreli uyarıya ihtiyaç duymaktadır. Öncü protein olan proBNP' in (108 aminoasid), 'furin' enzimi ile proteolizi sonucunda BNP (32 aminoasidlik) ve inaktif NT-proBNP (76 aminoasidlik) fragmanlarına ayrılır (77). Her iki fragman da dolaşımda biyokimyasal yöntemlerle ölçülebilmektedir. Çalışmalarda NT-proBNP' in BNP' e oranla yaş ile daha fazla fizyolojik artış gösterdiğini, endopeptidaz ve reseptör aracılı klirens yerine sadece renal atılıma

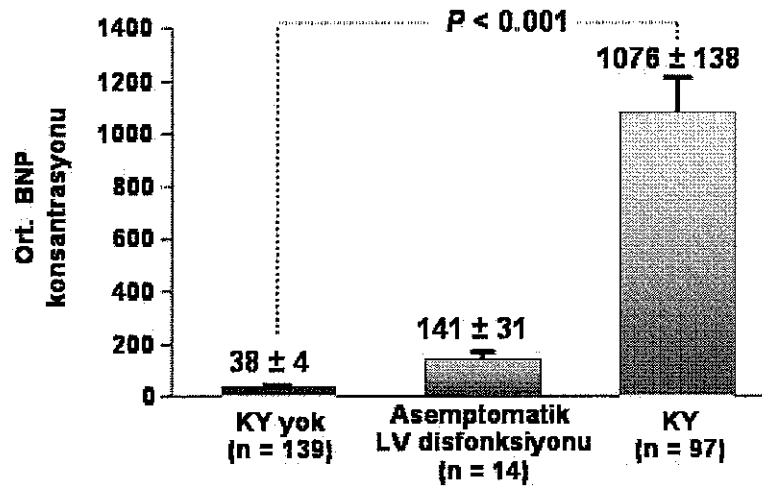
uğradığından BNP' e oranla yarılanma ömrünün daha uzun ve serum NT-proBNP düzeylerinin renal fonksiyon derecesi (glomeruler filtrasyon hızı) ile daha sıkı bağıntılı olduğunu göstermiştir (74). B-tipi natriüretik peptid kardiyak duvar stresine yanıt olarak, temel olarak ventriküllerden kaynaklı olmakla birlikte atriyum miyokardından ve kardiyak fibroblastlardan da salgılanır (75). B-tipi natriüretik peptid natriüretik peptid reseptörleri aracılığı ile vazodilatatör, natriüretik ve diüretik etkiler gösterir, RAAS' ni inhibe eder ve doku fibrozisini önler (75-77) (Şekil 2.5).

Plazma BNP düzeyleri KY olan hastalarda NYHA fonksiyonel sınıfının artışına paralel olarak artmaktadır (78). B-tipi natriüretik peptid KY olan hastalarda mortalitenin bağımsız bir prediktörüdür ve bu konuda ANP' ye üstündür (79). Plazma BNP düzeyindeki her 10 pg/ml' lik artış takipte kardiyak ölüm riskinde % 3' lük artış ile ilişkili saptanmıştır. Ayrıca, BNP asemptomatik



Şekil 2.5 : BNP' in farmakolojik etkileri

veya minimal semptomatik LV disfonksiyonu bulunan hastalardaki tüm nedenlere bağlı mortalitenin de bağımsız bir prediktörüdür. Bu bağlamda BNP düzeylerinin normal kişilerden asemptomatik LV disfonksiyonuna ve KY' ne ilerleyen süreçte giderek arttığı söylenebilir (Şekil 2.6). Bu nedenle plazma BNP düzeyinin yüksek saptanması KY' nin önemli bir tanı kriteridir (80). B-tipi natriüretik peptid düzeyinin 100 pg/ml olduğu hallerde hastalarda LV disfonksiyonu olduğundan şüphelenilir. Özellikle acil servise nefes darlığı ile başvuran hastaların tanısında BNP düzeyinin 100 pg/ml' nin altında saptanması KY' ni dışlatabilmektedir (81). Son yayınlanan kılavuzlarda BNP testi KY tanı basamakları arasında yerini almıştır (Şekil 2.7)



Dao Q' dan uyarlanmıştır. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:379-385.

Şekil 2.6 : Normalden kalp yetersizliğine uzanan süreçte BNP düzeyleri



Maisel A' dan uyarlanmıştır. *Rev Cardiovasc Med*. 2002;3(suppl 4):S10-S17.

Şekil 2.7 : Kalp yetersizliği tanısında BNP' in yeri

B-tipi natriüretik peptid bu bağlamda sadece tanı için değil KY' nde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılan bir tanı aracıdır (82). Yapılan çalışmalarda Framingham kriterlerine ek olarak serum BNP düzeylerinin ölçülmesinin KY tanısına katkısı olduğu gösterilmiştir (83). Ayrıca diyastolik KY tanısında da BNP' in kullanılabilmesine dair veriler de vardır (84). Fakat restriktif diyastolik doluş örneği gibi LV diyastolik disfonksiyonun ileri derecede olduğu durumlar dışında diyastolik disfonksiyonda saptanan BNP değerleri genellikle normal sınırlarda olduğundan tanı için çoğu kez EKO yapılması gerekmektedir. Diğer yandan özellikle hipertansif hastalarda yapılan çalışmalarda BNP' in LV geometrisi ve kütle artışı ile ilişkili olduğuna dair veriler elde edilmiştir (85). Bu konuda BNP' din özellikle konsantrik hipertrofi ile ilişkili olarak daha fazla yükseldiği saptanmıştır.

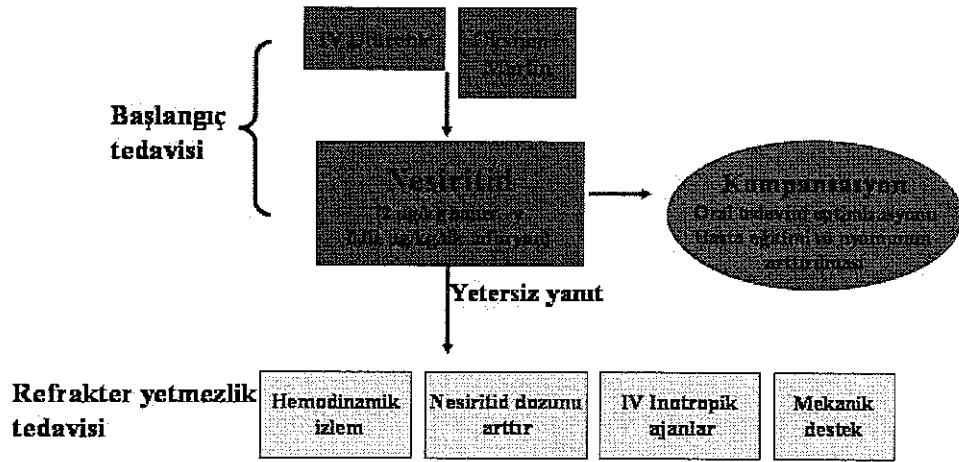
B-tipi natriüretik peptid KY' nde tanısal olduğu kadar terapötik değer de taşır. Sentetik bir BNP analogu olan nesiritidin özellikle akut KY

olgularında hemodinami üzerindeki etkileri sayesinde tedavi edici olduğu gösterilmiştir (86,87). Buna göre akut KY olgularında diüretik ve nitrat tedavisine yanıtız olgularda pozitif inotrop tedaviler verilmeden önceki adımda nesiritid kullanımı önerilmektedir (Şekil 2.8).

Tüm bu veriler ve BNP' in hasta başı testine imkan veren cihazların onay alarak klinik kullanıma girmesi BNP' i kardiyovasküler hastalıkların tanısı, prognostik risk değerlendirmesi ve hatta tedavi monitörizasyonu için kullanışlı bir laboratuvar parametresi haline getirmiştir. Bu tezde ise KY ön tanısı ile EKO yapılacak olan hastalarda BNP düzeylerine bakılmasının EKO istem kararına ve KY tanısına katkısı olup olmadığı araştırılmıştır.

Akut Dekompanse Kalp Yetersizliği

(hacim yüklenmesi, dispne, SKB >90 mmHg)



Abraham WI den uyarlanmıştır. *Rev Cardiovasc Med* 2001;2:235-236

Şekil 2.8 : Akut kalp yetersizliği tedavi algoritması

3. BİREYLER, GEREÇ VE YÖNTEM :

3.1. Hastalar ve Yöntem

Çalışma Antalya ili ve Akdeniz bölgesindeki komşu illere hizmet veren, tersiyer bir merkez olan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde gerçekleştirilmiştir. Kardiyoloji bölümüne KY ön tanısı ile EKO tetkiki için refere edilen ardışık 349 hastadan sözel onayları alınarak NT-proBNP tetkiki için venöz kan örnekleri alındı. Bu örneklerde NT-proBNP ve serum kreatinin değerleri belirlendi. Hastaların EKO istem verileri ve dosya taramaları ile demografik ve klinik verileri tamamlandı. Ayrıca hastaların başvuru döneminden itibaren son 3 ay içindeki laboratuvar verilerine ulaşılarak diyabet, kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi eşlik eden hastalıkların laboratuvar parametreleri değerlendirildi. Renal replasman tedavisine bağımlı KBY hastaları, kardiyak transplant hastaları, EKO öncesi tanısı bilinen hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalar ve ekokardiyografik değerlendirmeleri yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Plazma NT-proBNP konsantrasyonları Elecsys 1010 (Roche®Diagnostics; Basel, Switzerland) immunoassay ile otomatik analizatörlerde çalışıldı.

3.2. Ekokardiyografik İnceleme

Tüm EKO incelemeleri 2,5 MHz' lik elektronik problu bir cihazda (General Electric Medical System; Vingmed Sound-VividFive, Horden, Norway) -NT-proBNP sonuçlarından habersiz olarak- gerçekleştirildi. Tüm hastalar sol lateral dekübit pozisyonunda iken, Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin (ASE) önerilerine göre standart parasternal uzun ve kısa aks, apikal iki,dört ve beş boşluk kesitleri alınarak iki boyutlu, m-mod ve doppler EKO ölçümleri yapıldı (88,89). Parasternal uzun aksta LV' e dik bir kesit düşülerek Penn konvansiyonuna göre (endokardiyal sınırlar duvar kalınlıklarına değil ventriküler çapa dahil edildi) m-mod ölçümleri yapıldı (90). Ardışık üç ölçümün ortalamaları alınarak Devereux formülü ile LV kütlesi hesaplandı: [LV kütlesi (gram) = 1,04 * [(IVS + PW + EDD)³ - (EDD³)] - 13,6] (IVS:

interventriküler septum kalınlığı, PW: arka duvar kalınlığı, LVDSÇ: LV diyastol sonu çapı) (90). LV kütesinin 215 gr ve üzerinde olması LVH olarak kabul edildi (4,88). Sistolik disfonksiyonu belirlemek için standart olarak LVEF Teichholz formülü (89) ile; segmenter hareket kusuru saptanan durumlarda ise Simpson yöntemi ile hesaplandı ve LVEF' nun % 50' nin altında olması sistolik disfonksiyon olarak tanımlandı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli değişkenler 'ortalama±standart sapma (SS)', kategorik değişkenler sayım yüzde (%) değerleri olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler Ki-Kare testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için Student-T testi, dağılımı normal olmayan gruplar için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arası ilişkiler Pearson Korelasyon analizi ile değerlendirildi. NT-proBNP' in sistolik disfonksiyonu belirleyiciliği ROC (Receiver Operator Characteristics Curve) analizi ile incelendi. Tüm veriler standart bir istatistiksel yazılım (SPSS ver 13,0; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) ile değerlendirildi ve p değerinin < 0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

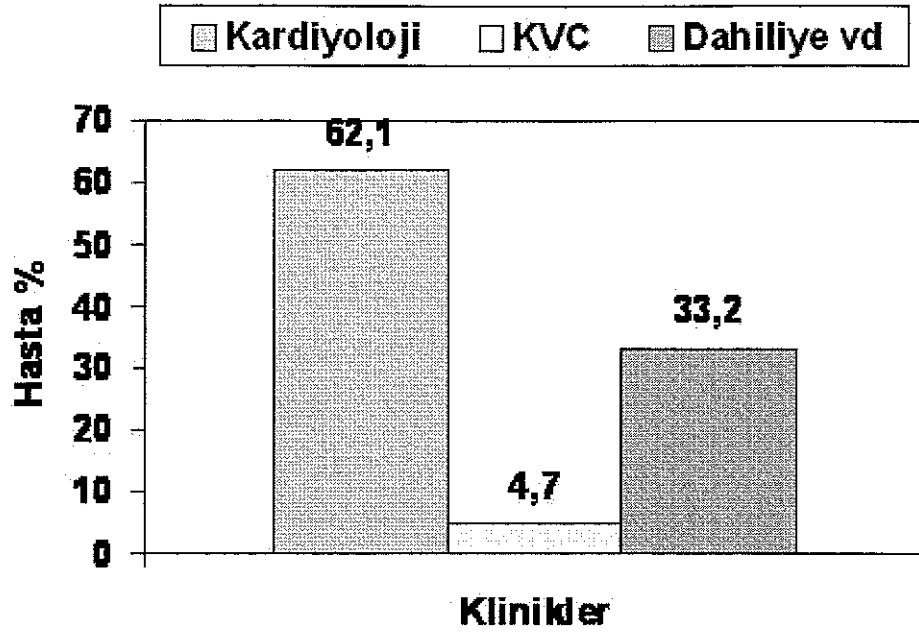
4. BULGULAR :

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler :

Çalışmaya 171' i kadın (% 48,9) , 178' i erkek (% 51,1) olmak üzere toplam 349 hasta dahil edildi (Çizelge 4.1). Hastaların yaş ortalaması $64,97 \pm 13,2$ idi ve kadınların yaşı istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek bulundu ($p=0,044$). Hastaların önemli bölümünü kardiyoloji servisi ve polikliniğinden (% 62,1) ile kardiyovasküler cerrahi (% 4,7) bölümünden gelen hastalar oluşturmaktaydı. Kalan % 33,2' lik hasta grubu ise dahiliye servisi ve poliklinikleri ile hastanemizin diğer bölümlerinden referans edilen hastaları kapsamaktaydı (Şekil 4.1). Diyabet, hiperlipidemi ve obezite görülme oranları her iki cinsiyet için benzerdi ($p=AD$).

Çizelge 4.1 : Hastaların temel demografik ve klinik özellikleri

	Total (n=349) (%)	Kadın (n=171) (%)	Erkek (n=178) (%)	P değeri
Yaş (ort±SS)	64,9±13,2	66,2±13,5	63,6±12,9	0,044
Diyabet	23,5	26,7	20,8	AD
Hipertansiyon	52,2	60,8	44,8	0,012
Hiperlipidemi	22,3	24,2	20,8	AD
Sigara	30,9	9,2	50,8	0,000
Obezite	13,4	14,2	12,8	AD
KAH	39,2	27,1	50,4	0,000
Atriyal fibrilasyon	21,3	25,3	17,6	AD
Renal disfonksiyon	19,8	16,5	23,2	AD
KOAH	7,9	7,2	8,8	AD



Şekil 4.1 : Hastaları Ekokardiyografik incelemeye gönderen kliniklerin dağılımı

Hipertansiyon ve KAH sırasıyla % 52,2 ve % 39,2 oranında saptandı ve erkeklerde anlamlı olarak daha sık saptandı ($p=0,012$ ve $p=0,000$) Aktif sigara içme oranı da erkeklerde daha fazlaydı ($p=0,000$). Atriyal fibrilasyon ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastaların oranı % 21,3 ve % 7,9 olarak bulunurken, cinsiyetler arası fark belirlenmedi.

4.2. Ekokardiyografik Bulgular

Çizelge 4.2' de hastaların EKO parametreleri özetlenmiştir. Hastaların sol atriyum (LA), IVS ve PW kalınlıkları normalin üst sınırında ve her iki cinsiyet için benzer olarak saptandı. LV diyastol ve sistol sonu çapları (LVDSÇ ve LVSSÇ) erkek hastalarda daha geniş idi ($p=0,000$). Genel ortalaması % $52,83 \pm 13,97$ bulunan LVEF' u erkek hastalarda istatistiksek olarak daha düşük (% $47,22 \pm 14,53$) bulundu ($p=0,000$). Buna göre LV sistolik

disfonksiyonu (LVSD) saptanan hasta oranları da erkeklerde daha yüksek idi ($p=0,001$). Sol ventrikül kütlesi de erkeklerde daha yüksek idi ($p=0,002$) ve kütle için 215 gr sınır değeri baz alındığında; erkeklerde anlamlı oranda daha yüksek oranda LVH saptandı ($p=0,012$). Triküspid yetersizliği üzerinden tahmini olarak hesaplanan (hastaların % 61,6' da hesaplanabilir idi) pulmoner arter sistolik basıncı (PASB) ortalama $37,07 \pm 13,04$ olarak bulundu. Ekokardiyografide belirlenen valvülopati ve sağ kalp dilatasyonu açısından hastalar arasında cinsiyet farkı saptanmadı. Hastaların % 26,4' de segmenter hareket kusuru (SHK) saptandı.

Çizelge 4.2 : Hastaların ekokardiyografik özellikleri

	Total (ort±SD)	Kadın (ort±SD)	Erkek (ort±SD)	P değeri
LA (mm)	40,2±7,54	41,8±7,38	42,9±7,89	AD
LVDSÇ (mm)	50,5±8,88	49,7±8,24	54,4±10,6	0,000
LVSSÇ (mm)	36,5±10,2	35,8±9,35	41,1±11,9	0,000
LVEF %	52,8±13,9	53,6±13,6	47,2±14,5	0,000
IVS (mm)	10,6±1,98	11,0±2,08	10,5±2,07	AD
PW (mm)	10,3±1,80	10,7±2,05	10,2±1,83	AD
PASB (mmHg)	37,0±13,0	38,6±13,9	35,6±11,9	AD
LV kütlesi (gr)	250,8±79,2	254,8±73,1	278,5±89,1	0,002
SHK (%)	26,4	11,2	40,7	0,000
Valvulopati (%)	10,6	13,0	8,5	AD
LVSD (%)	36,4	27,6	44,6	0,001
LVH (%)	63,3	56,5	69,5	0,012

Koroner arter hastalığı oranına paralel biçimde erkeklerde SHK saptanma oranları da kadınlardan daha yüksek bulundu ($p=0,000$).

4.3. Laboratuvar Bulguları

Hastaların serum kreatinin değerleri ortalaması $1,05 \pm 0,47$ idi ve erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,000$) bulundu (Çizelge 4.3) Ortalama NT-proBNP düzeyi $4456,52 \pm 7692,8$ olarak saptandı. NT-proBNP düzeyleri normal dağılım göstermediği için ileri analizlerde logaritmik transformasyon değerleri kullanıldı. Buna göre kadın ve erkek hastalarda NT-proBNP düzeyleri açısından fark olmadığı (LogBNP: kadın ve erkekler için sırasıyla $6,84 \pm 2,12$ ve $6,79 \pm 2,13$ bulundu; $p=AD$) saptandı.

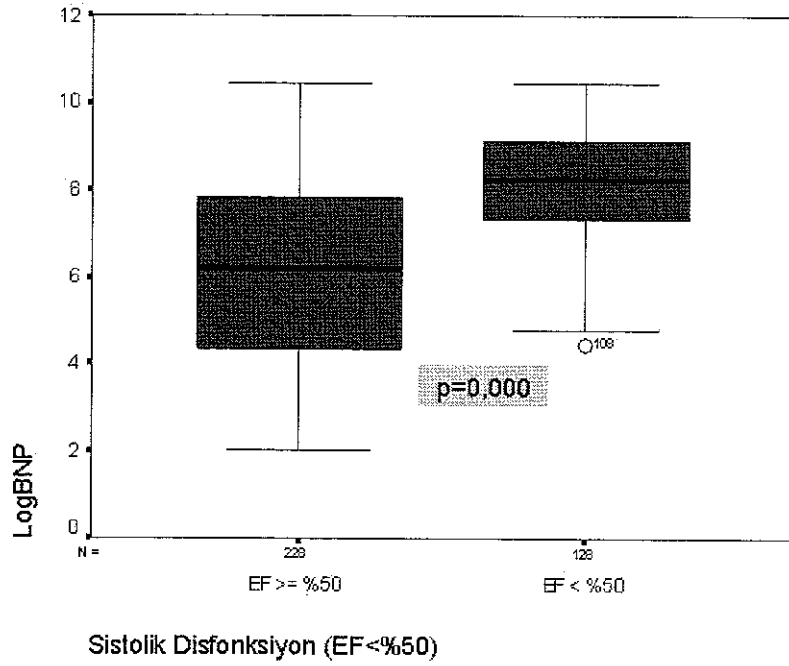
Çizelge 4.3 : Hastaların laboratuvar bulguları

	Total (ort±SD)	Kadın (ort±SD)	Erkek (ort±SD)	P değeri
Kreatinin (mg/dl)	$1,05 \pm 0,4$	$0,96 \pm 0,4$	$1,15 \pm 0,4$	0,000
LogBNP	$6,81 \pm 2,1$	$6,84 \pm 2,1$	$6,79 \pm 2,1$	AD
NT-proBNP > 115 (pg/ml)	% 79,9	% 79,4	% 80,2	AD
NT-proBNP > 377 (pg/ml)	% 66,8	% 65,3	% 67,8	AD
NT-proBNP > 928,4 (pg/ml)	% 54,2	% 52,9	% 55,4	AD

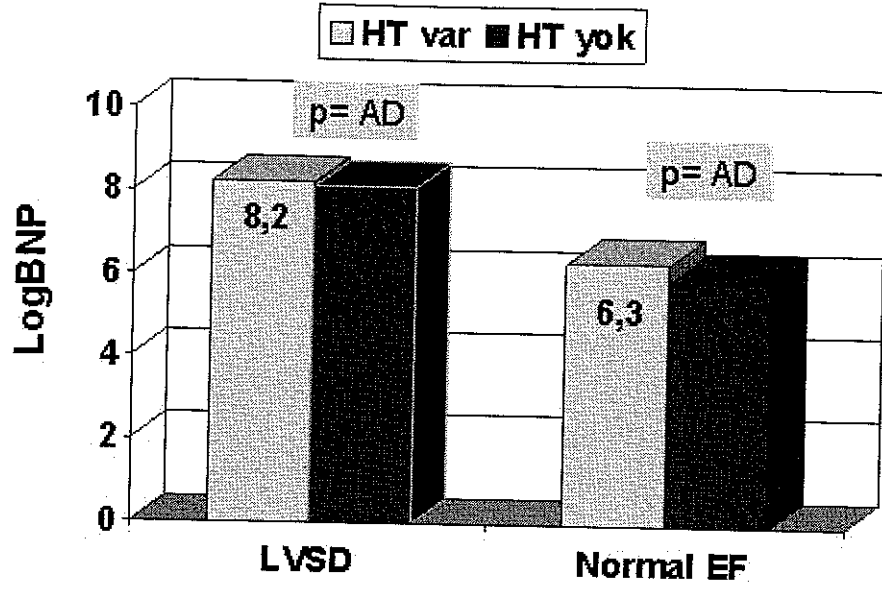
4.4. Sol Ventrikül Disfonksiyonuna Göre Hastaların Karşılaştırılması

Hastalar ekokardiyografik LVEF' larına göre % 50 ve üzerindeki normal sistolik fonksiyon grubunu, LVEF' ları % 50' nin altındaki LVSD grubunu oluşturdu. Buna göre serum logBNP düzeyleri LVSD olan hasta grubunda normal gruba göre anlamlı biçimde yüksek bulundu (sırası ile $8,13 \pm$

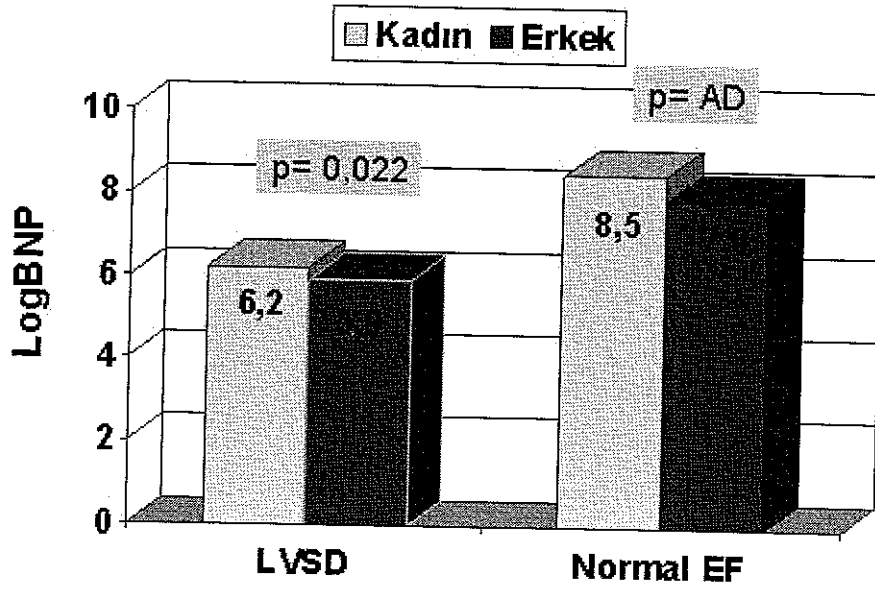
1,4 ve $6,17 \pm 2,1$; $p=0,000$) (Şekil 4.2) Ayrıca cinsiyet, hipertansiyon, KAH, AF ve EKO' de SHK ya da valvülopati varlığına göre logBNP düzeyleri karşılaştırıldı. Hipertansiyon varlığının normal ve LVSD gruplarında logBNP düzeylerini etkilemediği görüldü (Şekil 4.3). Cinsiyet açısından normal grupta logBNP düzeyleri benzer iken LVSD grubunda kadınlarda daha yüksek idi ($p=0,022$) (Şekil 4.4). Normal grupta KAH ve SHK olan ve olmayanlar arasında logBNP düzeyleri açısından fark saptanmadı (Şekil 4.5 ve 4.6). Fakat KAH ve SHK olmayanlarda LVSD grubunda logBNP düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlendi. Atriyal fibrilasyon ve valvülopati varlığının her iki gruptaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek logBNP değerleri ile ilişkili olduğu bulundu (Şekil 4.7 ve 4.8).



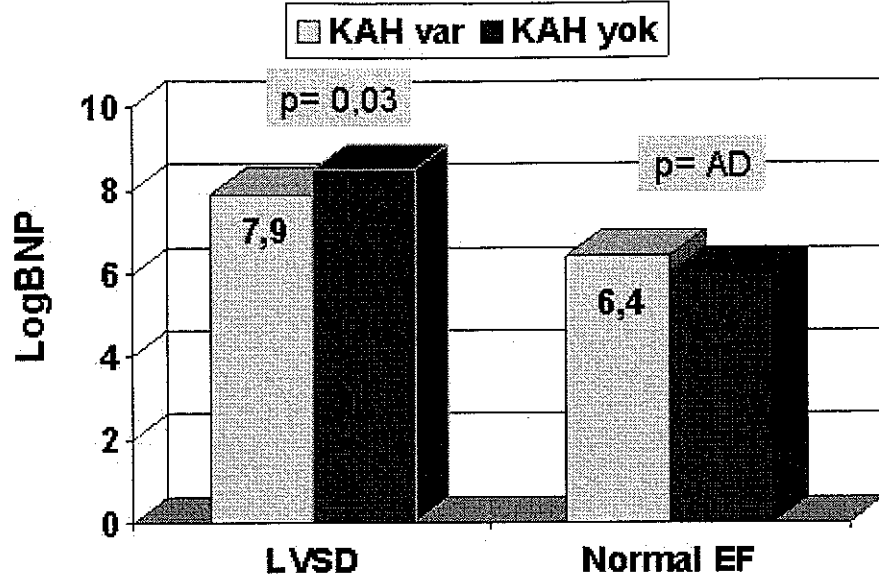
Şekil 4.2 : Sol ventrikül sistolik fonksiyonuna göre logBNP değerleri



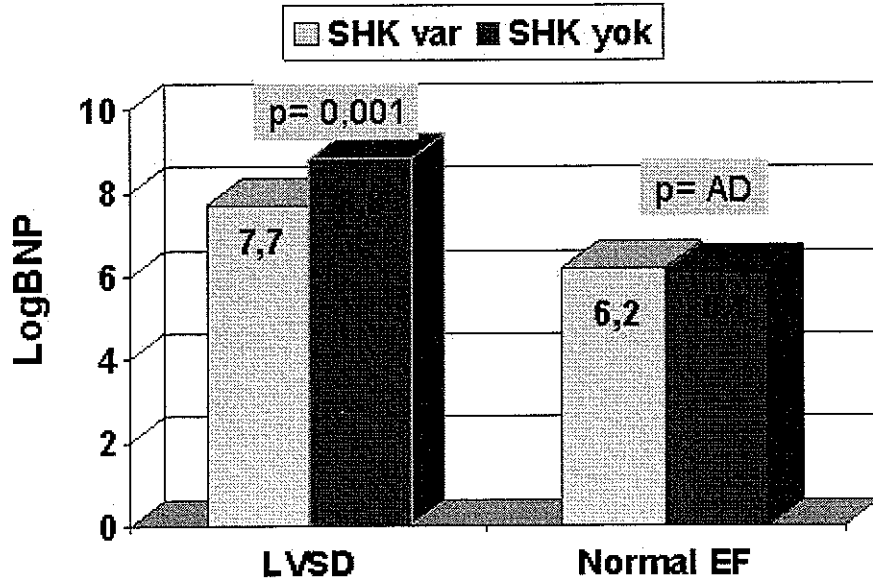
Şekil 4.3 : Sol ventrikül sistolik fonksiyonuna göre hipertansiyon varlığının logBNP düzeylerine etkisi



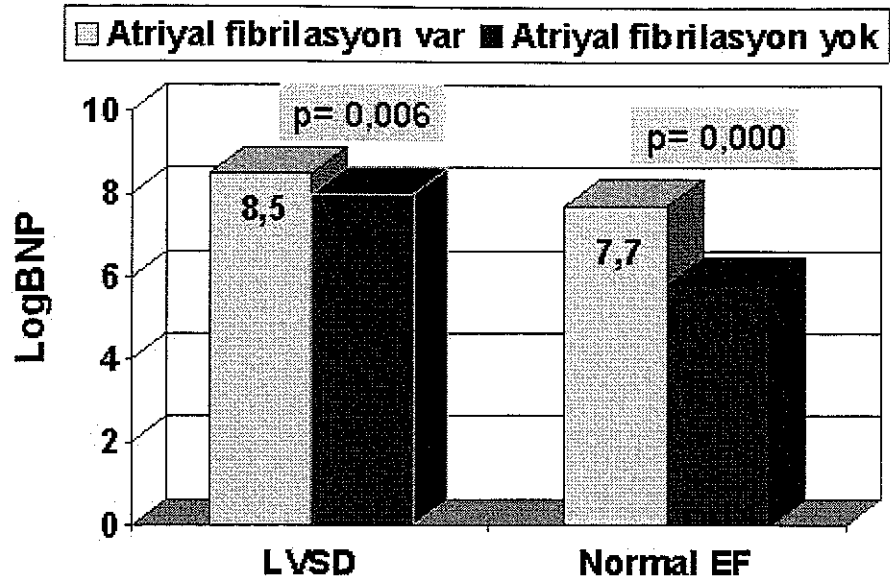
Şekil 4.4 : Sol ventrikül sistolik fonksiyonuna göre cinsiyetin logBNP düzeylerine etkisi



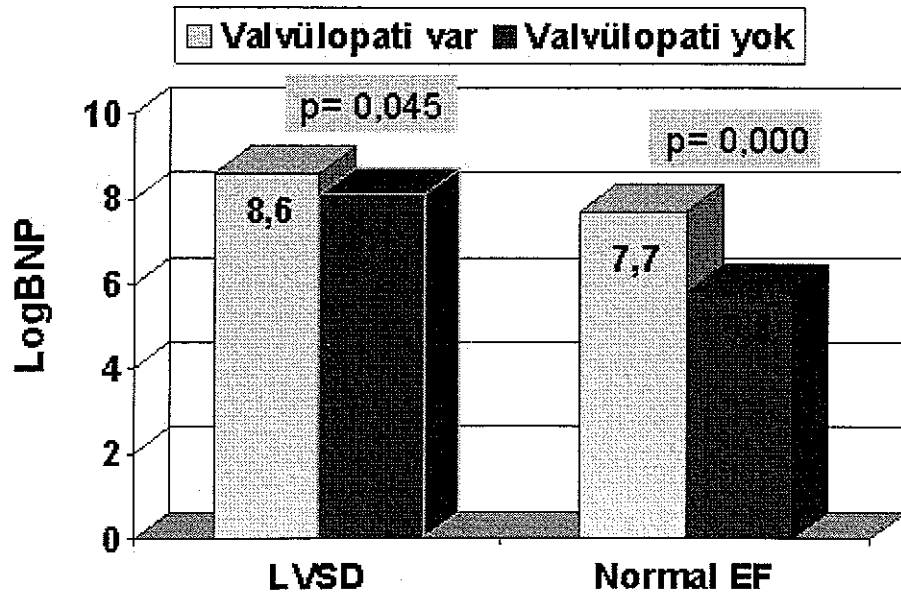
Şekil 4.5 : Sol ventrikül sistolik fonksiyonuna göre KAH varlığının logBNP düzeylerine etkisi



Şekil 4.6 : Sol ventrikül sistolik fonksiyonuna göre SHK varlığının logBNP düzeylerine etkisi



Şekil 4.7 : Sol ventrikül sistolik fonksiyonuna göre AF' un logBNP düzeylerine etkisi



Şekil 4.8 : Sol ventrikül sistolik fonksiyonuna göre valvülopati varlığının logBNP düzeylerine etkisi

4.5. Korelasyon Analizi

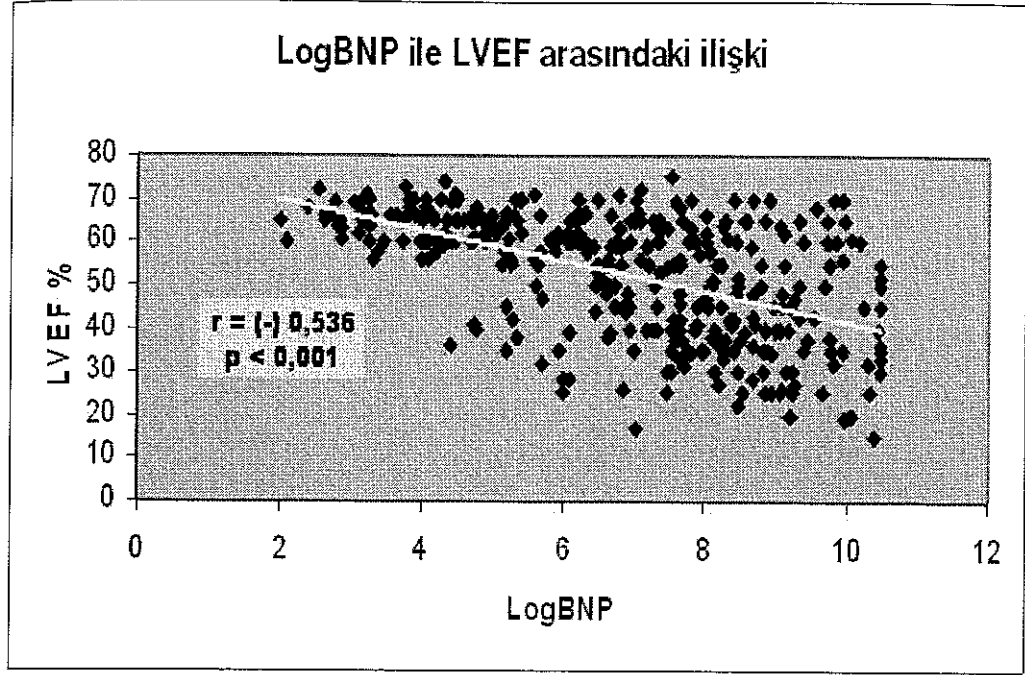
Yapılan tek değişkenli korelasyon analizinde hastaların LVEF ve logBNP düzeylerinin ilişkili olduğu sürekli değişkenler belirlendi (Çizelge 4.4). Buna göre LVEF' nun yaş, serum kreatinini, LA ve LV kütlesi ile ters ilişkili olduğu ($p=0,000$) saptandı. Benzer şekilde logBNP düzeylerinin LVEF' nun ilişkili olduğu tüm parametrelerle ve de PASB ile doğru orantılı olarak arttığı ($p=0,000$) görüldü. Ayrıca logBNP ile en kuvvetli ilişkili ($r= -0,536$; $p=0,000$) parametrenin LVEF olduğu belirlendi (Şekil 4.9).

4.6. ROC Analizi

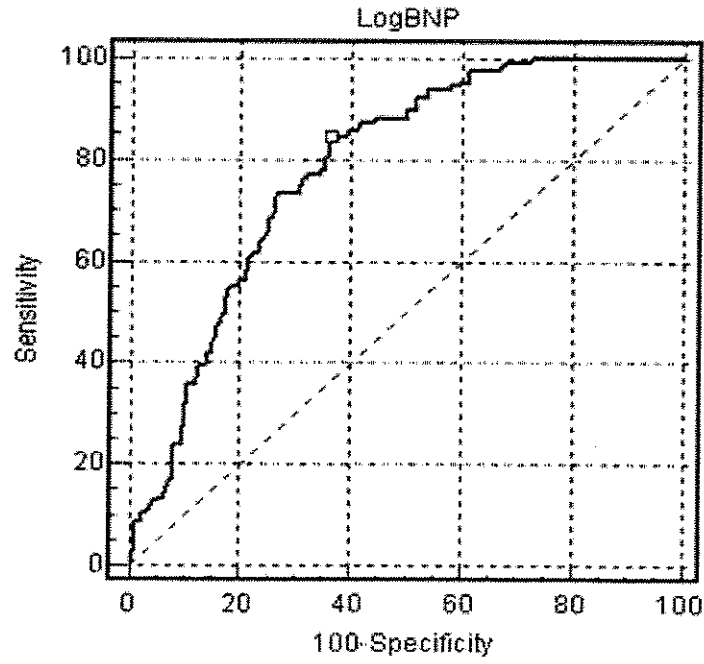
Hastalarda LVSD varlığını belirlemede logBNP düzeylerinin tanısal değeri ROC analizi ile incelendi. Buna göre en yüksek doğruluk oranını veren ve 928,4 pg/ml' ye denk gelen 6,83 logBNP değeri kestirim değeri olarak saptandı (EAKA=0,781 ; $p=0,000$; GA=0,734-0,824) (Şekil 4.10). Bu kestirim değeri kullanıldığında testin LVSD tanısındaki duyarlılığı % 84,3 ; özgüllüğü % 63,5 ; pozitif prediktif değeri % 56,9 ve negatif prediktif değeri % 87,6 olarak hesaplandı (Çizelge 4.5). Eğer kestirim değeri olarak 115 pg/ml' ye denk gelen 4,74 logBNP değeri alınırsa duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerlerinin sırası ile % 99,2 ; % 32,0 ; % 45,5 ve % 98,6 olduğu belirlendi.

Çizelge 4.4 : Univariate analizde logBNP' in korelasyonları

	<i>Log BNP</i>		<i>LVEF</i>	
	<i>r katsayısı</i>	<i>p değeri</i>	<i>r katsayısı</i>	<i>p değeri</i>
<i>Yaş</i>	0,485	0,000	-0,187	0,000
<i>Kreatinin</i>	0,457	0,000	-0,267	0,000
<i>LA</i>	0,503	0,000	-0,399	0,000
<i>LVEF</i>	-0,536	0,000	--	--
<i>PASB</i>	0,382	0,000	-0,68	AD
<i>LV kütlesi</i>	0,460	0,000	-0,459	0,000
<i>LogBNP</i>	--	--	-0,536	0,000



Şekil 4.9 : LogBNP ile LVEF arasındaki ilişki



Şekil 4.10 : LVSD' nu belirleme açısından logBNP' nin tanısal değeri

Çizelge 4.5 : ROC analizinde belirlenen farklı kestirim düzeylerinin tanısal değeri :

Kestirim değeri (NIproBNP)	115	377	928,4
Kestirim değeri (logBNP)	4,74	5,93	6,83
Duyarlılık (%)	99,2	92,1	84,3
Özgüllük (%)	32,0	48,2	63,5
Pozitif prediktif değer (%)	45,5	50,4	56,9
Negatif prediktif değer (%)	98,6	91,5	87,6
Eğri altında kalan alan	0,781		
Güvenlik aralığı	0,734 – 0,824		
Yanlış pozitif (%)	68	51,8	36,5
Yanlış negatif (%)	0,8	7,9	15,7
Prediktif kesinlik (%)	31,2	40,3	47,8

Kalp yetersizliği özellikle periferik birinci basamak sağlık birimlerinde tanısında zorlanılan ve yanlış tanı oranının yüksek olduğu bir durumdur. Bir çalışmada KY şüphesi ile birinci basamak sağlık kurumlarından sevk edilen olguların EKO' yi de içeren tam bir kardiyolojik değerlendirilmeleri sonucu ancak üçte birinde KY tanısı doğrulanabilmiştir (28). Bu çalışmada da benzer şekilde KY şüphesi ile EKO tetkiki istenen hastalarda LVSD oranı % 36 olarak saptanmıştır. Bu yönden çalışmamızın gerçek hayatı temsil ettiği söylenebilir. Ancak KY şüphesi olan her hastaya EKO yapılması pratik ve maaliyet-etkin bir yaklaşım olmayabilir. Bu açıdan daha önce KY tanısında yararı gösterilmiş (81,93) olan BNP' in EKO öncesi tarama testi olarak kullanımı bu soruna çözüm getirebilir.

Çalışmamızda KY şüphesi ile günlük kardiyoloji pratiğinde EKO tetkiki için refere edilen hastalara ekokardiyografik LVEF' nu altın standart olarak ele alarak tetkik öncesi ölçülen NT-proBNP düzeylerinin KY tanısına katkısı araştırıldı. Sol ventrikül disfonksiyonuna göre LVSD olan hastaların logBNP düzeylerinin LVEF normal olan kişilere göre anlamlı olarak yüksek bulunması BNP' in KY' nde arttığını bildiren literatür ile uyumludur. Korelasyon analizlerine ve değişik klinik parametrelerin varlığına göre NT-proBNP düzeyleri normal ve LVSD olan grupta ayrı ayrı incelendiğinde LVEF dışında logBNP değerlerinin birçok faktörden etkilendiği saptandı. Çalışmamızda kadın hastalarda hem normal hem de LVSD grubunda (sadece LVSD grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte) logBNP düzeyleri daha yüksek saptandı. Benzer şekilde Redfield ve ark. da cinsiyetin BNP düzeylerine etkisini vurgulamışlardır (13). Aynı ekibin başka bir çalışmasında gösterildiği gibi BNP düzeyleri kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir ve testler yorumlanırken bu nokta dikkate alınmalıdır (94). Ayrıca çalışmamızda logBNP ile yaş arasında kuvvetli bir ilişki saptanması da yine literatürle uyumlu olarak test yorumlarımızda cinsiyetle birlikte yaşın da göz önünde tutulması

gerektiğini düşündürmektedir . Çünkü sol ventrikül sistolik fonksiyonu normal bile olsa sağlıklı kişilerde yaşla birlikte BNP düzeyleri artmaktadır (94,95).

Çalışmamızda hipertansiyonun her iki gruptaki hastaların logBNP düzeylerine anlamlı etkisi olmadığı bulundu. Bu yönden literatürde de çelişkili sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda hipertansiyona bağlı olarak gelişen remodeling ve LVH sonucu serum BNP düzeylerinin arttığı saptanmıştır (84,96) Bu artışın özellikle hipertansiyona bağlı LV konsantrik hipertrofisi varlığında daha belirgin olduğu öne sürülmektedir (97) Ancak hipertansif hastalarda BNP düzeylerinin normalden farklı olmadığını (85) ve LVH varlığında bile BNP düzeylerinin artmadığına dair veriler de bulunmaktadır (98). Çalışmamızda KAH ve onun ekokardiyografik yansıması olan SHK' nun LVEF normal olan olguların grubunda logBNP düzeylerini etkilemediği görülmektedir. Ne var ki LVSD grubunda KAH ve SHK olan hastalarda logBNP değerleri daha düşük çıkmıştır. Bu beklenmedik bir bulgudur. Çünkü son yıllarda BNP düzeylerinin akut koroner sendromlarda prognostik önemi olduğu tespit edilmiş ve troponin, hs-CRP gibi akut koroner sendromlar için bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (99,100). Ayrıca stabil anjina pektorisi olan hastalarda da BNP düzeylerinin yüksekliğinin çok damar hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (101). Bu çalışmada KAH olanlarda logBNP' in daha düşük saptanması BNP düzeylerine etkisi olan eşlik eden faktörlerin etkileşiminden kaynaklanmış olabilir. Ancak böyle bir etkileşimi ortaya koymak amacıyla altgrup analizleri yapmak için hasta sayısı görece az olduğundan bu bulgunun nedeni net olarak aydınlatılamamıştır. Bu amaçla KAH' nda BNP yüksekliğine yol açan patogenetik mekanizmaların da (miyokardiyal iskemi, iskemik diyastolik disfonksiyon, iskemiye bağlı LVSD) değerlendirilmesi düşünülebilir; ne var ki bunun da başlangıçta tasarlanmış olması gereklidir. Diğer yandan yüksek logBNP düzeylerinin AF ve valvülopati varlığı ile yüksek PASB ile ilişkili olduğunu ortaya koyduk. Bu bulgu da ventriküllerin yanı sıra atriumlardan da BNP salındığına ve pulmoner hipertansiyon durumlarında da BNP düzeylerinin yükseldiğine dair literatürü doğrulamaktadır (102-104).

Bu çalışmada NT-proBNP' in LVSD tanısı için kullanımını değerlendirmek için ROC analizi yapıldığında eğri altında kalan alan 0,781 olarak (güvenlik aralığı 0,734-0,824) belirlendi. Bu değer yayınlanmış benzer çalışmaların sonuçlarına yakındır (105,106). McDonagh ve ark. çalışmalarında hastaları semptomatik KY ve LVSD olarak gruplamışlar ve ROC eğrisinde iki grup için eğri altında kalan alanı sırası ile 0,85 ve 0,69 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada elde ettiğimiz eğri altında kalan alan bu iki değer arasında ve bunun nedeni bizim; hastaların semptomlarına dayanarak açık KY ve asemptomatik LVSD olarak ayırmayımıza bağlı olabilir. Eğer böyle bir ayırım yapılsaydı literatür verileri KY kliniğinin şiddetine paralel olarak BNP düzeylerini arttığını gösterdiği için (13,106), semptomatik grupta eğri altında kalan alanın daha yüksek olması beklenebilirdi. Çalışmamızda en yüksek doğrulukla tahmin imkanı veren 928,4 pg/ml değeri kullanıldığında duyarlılık % 84,3; özgüllük % 63,5 bulundu. Oysa literatürde BNP' in tanımladığı KY için önerilen referans değere (100 pg/ml) yakın olan 115 kestirim değeri kullanıldığında duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler sırası ile % 99,2 ; 32,0 ; 45,5 ve %98,6 olarak belirlenmiştir. Bu değerlere dayanarak EKO kararı verilecek olursa 115 kestirim değeri kullanıldığında % 68,0 ; 928,4 kestirim değeri kullanıldığında ise % 36,5 oranında gereksiz EKO yapılacaktır. Diğer yandan sırası ile aynı değerler baz alındığında EKO ile değerlendirmeyi hak eden % 0,8 ve % 15,7 oranında hasta atlanacaktır. Yanlış pozitif oranların yüksekliği göz önünde tutulursa testi tanı amaçlı kullanmak mantıklı değildir. Oysa yüksek negatif prediktif değeri (%98,6) nedeniyle 115 pg/ml kestirim değerinin baz alınması NT-proBNP testini oldukça güvenli bir tarama testi kılmaktadır. Bu bulgumuz literatürdeki çalışmalarla da uyumludur. Zaphiriou ve ark. 166 pg/ml' lik NT-proBNP kestirim değeri için negatif prediktif değeri % 97, pozitif prediktif değeri % 44 olarak saptamışlardır (107). Çalışmalarında LVSD tanısı için BNP düzeylerini araştıran Nielsen ve ark. ise farklı risk gruplarında negatif prediktif değeri % 95,1 - % 99,8 olarak belirlemişlerdir (108). Belirtilen her iki çalışmada da plazma BNP / NT-proBNP düzeylerinin KY tanısını dışlamak amacıyla kullanılabileceği vurgulanmıştır. Bu haliyle

bizim çalışmamız KY' nin tanısal değerlendirilmesinde BNP' in kullanımı açısından ESC kılavuzlarının önerileri ile bağdaşmaktadır (109).

Fakat elde ettiğimiz verilerin ülkemizin koşullarına uygunluğu da bu verilerin klinik kullanıma girebilmesi açısından önemlidir. Plazma NT-proBNP düzeylerinin yüksek saptanması KY tanısını doğrulamaz ve genellikle tanı için EKO yapmak gerekir. Nitekim bizim çalışmamızda da olduğu gibi düşük özgüllük ve pozitif prediktif değer saptamamız bu bilgiyi doğrulamaktadır. Kalp yetersizliği tanısı için 115 pg/ml NT-proBNP düzeyi sınır kabul edilirse hastaların % 68' ne gereksiz yere EKO yapılacaktır. Yurtdışında yapılan bir maliyet-etkinlik çalışmasında EKO öncesi BNP ölçümünün klinik verilerle birlikte kullanıldığında 75 yaş altı hasta popülasyonunda EKO tetkik gereksinimini azalttığı saptanmıştır (108). Diğer bir çalışmada ise KY prevalansının % 1 olduğu bir popülasyonun BNP ile EKO öncesi taranmasının maliyet etkinliğinin en az mevcut diğer yaklaşımlar kadar hatta daha uygun olduğu belirtilmiştir (110). Bu noktada ülkemizin sosyoekonomik koşulları gündeme gelmektedir. Çünkü ülkemizde BNP testinin maliyeti EKO' ye göre daha pahalıdır. Bu yüzden elde ettiğimiz verinin klinik uygulamaya girebilmesi için yurtdışındakilere benzer şekilde BNP testinin EKO öncesi veya toplum taraması amacıyla kullanımının sağlık harcamaları üzerine olan etkisi kapsamlı ve büyük ölçekli çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Çalışmanın sınırlılıkları : Çalışma üniversite koşullarında yürütüldüğü için birinci basamak sağlık merkezlerindeki durumu tam olarak yansıtmayabilir. Bu çalışmada EKO' ye refere edilen hastalarımızda LVSD prevalansı % 36 idi. Tanısal testlerin performansı ilgili hastalığın toplumdaki sıklığına bağlı olduğu için bu durumun sonuçlara yansımaları muhtemeldir. Plazma BNP düzeyleri LVEF düzeyi ile ilişkili olmakla birlikte; diyastolik fonksiyonlar, LV kütlesi, miyokardiyal iskemi, pulmoner hipertansiyon gibi farklı parametrelerden ve tedaviden de etkilenmektedir. Buna göre BNP düzeylerinin kuru bir biyokimyasal sistolik disfonksiyon göstergesi olmaktan çok miyokardın genel yüklenme koşullarını yansıtan bir parametre olduğu unutulmamalıdır. Bu bakımdan çalışmamızda da diyastolik fonksiyonların ve hastaların aldıkları

medikal tedavinin incelenmemesi sonuçları etkilemiş olabilir. Ayrıca EKG' de AF dışında var olabilecek patolojilerin (infarktüs bulgusu, LVH gibi) ve göğüs grafisinin (kardiyomegali açısından) değerlendirilmemiş olması bir eksiklik olarak görülebilir. Bu verilerin BNP' e ek olarak değerlendirilmesi çalışmanın değerini arttırabilirdi.

Sonuç olarak : Çalışmamızda NT-proBNP testinin LVSD olan hastalarda yükseldiğini ve bu yüksekliğin yaş, cinsiyet, serum kreatinin düzeyi ile eşlik eden AF, valvülopati, KAH gibi durumlardan etkilendiğini belirledik. NT-proBNP düzeyleri kuvvetli biçimde LVEF ile ilişkili bulundu. Ayrıca kestirim değeri 115 pg/ml olarak alındığında yüksek negatif prediktif değeri (%99,2) sayesinde EKO öncesi LVSD açısından tarama amacıyla 'dışlama testi' olarak kullanılabilceği saptandı. Ancak ülkemizde pratik uygulama için mutlaka maliyet-etkinlik analizi yapılmalıdır.

ÖZET

Bu çalışmada kronik kalp yetersizliğinde (KY) tanısal ve prognostik önemi nedeniyle klinik kılavuzlarda yer almış olan NT-proBNP' in, ekokardiyografi tetkiki öncesi düzeyinin ölçülmesinin KY tanısına katkısı araştırıldı. Kalp yetersizliği ön tanısı ile ekokardiyografi (EKO) tetkiki istenen 171' i kadın (% 48,9), 178' i erkek (% 51,1), yaş ortalaması $64,97 \pm 13,2$ olan toplam 349 hasta dahil edildi. Hastaların %62,1' ni kardiyoloji servisi ve polikliniğinden refere edilen olgular oluşturmaktaydı. Hastalarda EKO tetkiki öncesi NT-proBNP tetkiki için venöz kan alındı. Hastaların demografik ve klinik verileri dosya taramaları ve EKO istem nedenleri ile elde edildi. Kronik böbrek yetmezliği, kardiyak transplant hastaları, EKO tetkiki öncesi bilinen hipertrofik kardiyomiyopatisi olan ve ekokardiyografik değerlendirilmeleri yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm verilerin istatistiksel değerlendirmeleri SPSS ver 13,0 paket programıyla yapıldı. Hastalar LVEF' na göre LVSD ve normal EF' li iki gruba ayrıldı. Tüm hastaların ortalama NT-proBNP düzeyleri $4456,52 \pm 7692,8$ olarak saptandı. NT-proBNP düzeylerinin istatistiksel analizinde logBNP değerleri kullanıldı. LVSD olan hastalarda logBNP değerleri anlamlı yüksek saptandı. Hipertansiyonun logBNP düzeylerine her iki grupta da anlamlı etkisi olmadığı, ancak AF ve valvülopati varlığının ise her iki gruptaki hastaların logBNP düzeylerinin anlamlı derecede yükselttiği saptandı. Kadın ve erkeklerde logBNP düzeyleri normal grupta benzer, LVSD grubunda ise kadınlarda daha yüksek bulundu. KAH ve SHK açısından değerlendirildiğinde ise logBNP düzeyleri LVEF normal olan grupta benzerdi. LVSD grubunda ise beklenmedik şekilde KAH ve SHK olmayanlarda yüksek saptandı. Korelasyon analizinde logBNP düzeyi ile en kuvvetli ilişkili olan parametrenin LVEF olduğu belirlendi. ROC analizinde LVSD varlığını belirlemede en yüksek doğruluk oranını veren NT-proBNP düzeyi 928,4 pg/ml, logBNP değeri ise 6,83 saptandı. Bu değerler kullanıldığında testin duyarlılığı % 84,3 ; özgüllüğü % 63,5 ; pozitif prediktif değeri % 56,9 ve negatif prediktif değeri % 87,6 olarak hesaplandı. Eğer 115 pg/ml' ye denk gelen $\log\text{BNP}=4,74$ değer kullanılırsa; duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerlerinin

sırası ile % 99,2 ; % 32,0 ; % 45,5 ve % 98,6 olduğu saptandı. Sonuç olarak NT-proBNP düzeyinin LVSD olan hastalarda yükselmediğini belirledik ve değerin eşlik eden durumlardan etkilendiğini saptadık. Kestirim değeri olarak 115 pg/ml alındığında yüksek negatif prediktif değerini nedeniyle EKO öncesi LVSD açısından 'dışlama testi' olarak kullanılabilceğini saptadık.

Anahtar kelimeler : Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, NT-proBNP, Ekokardiyografi, Kalp yetersizliği, Tam

KAYNAKLAR

1. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-25.
2. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992; 327:685-91.
3. Cleland JGF, Clark A. Has the survival of the heart failure population changed? Lessons from trials. *Am J Cardiol* 1999; 83: 112D-119D.
4. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, et al. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-33
5. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 741-51.
6. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997; 95: 1686-1744
7. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(7):2101-2113.

8. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
9. The MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
10. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
11. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
12. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
13. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma Brain Natriuretic peptide to Detect Preclinical Ventricular Systolic or Diastolic Dysfunction. *Circulation*. 2004; 109: 3176-3181.
14. Ng LL, Loke I, Davies JE, Khuni K, Stone M, Abrams K, et al. Identification of previously undiagnosed left ventricular systolic dysfunction: community screening using natriuretic peptides and electrocardiography. *Eur J Heart Fail* 2003; 5:775-782.
15. Atisha D, Bhalla M, Morrison K, Felicio L, Clopton P, Gardetto N, et al. A prospective study in search of an optimal B-natriuretic peptide level to screen patients for cardiac dysfunction. *Am Heart J* 2004; 148:518-523.
16. Muders et al. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J*.1997;134:442-449.
17. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients

- with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-1353.
18. Maeda K, Tsutomoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135:825-832
 19. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides: relevance in cardiac disease. *JAMA* 1998;280:1983-1984
 20. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point of care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001;141:367-374
 21. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European society of cardiology: Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-1560
 22. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996;28:22-30
 23. Başarıcı İ. Asemptomatik esansiyel hipertansiyon hastalarında sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyonu belirlemede serum b tipi natriüretik peptid düzeylerinin kullanımı. 2005. Uzmanlık tezi
 24. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Murakawa K, Yasunari K, Akioka K, et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992;92:29-34
 25. Büyüköztürk K. Kalp Yetersizliği. İçinde: Büyüköztürk K, Koylan N (ed): İstanbul 2003: S. 13-32
 26. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: The Framingham study. *N Engl J Med* 1971 Dec 23; 285(26): 1441-1446.
 27. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DI, Hofman A, et al. Prevalance of heart failure and left ventricular dysfunction in

- the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 447-55
28. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, et al. Incidence and aetiology of heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 421-8.
 29. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions: results from the Medical Outcome Study. *JAMA* 1989 Aug 18; 262(7): 907-913.
 30. Fryback DG, Dasbach EJ, Klein R, Klein BE, Dorn N, Peterson K, et al. The Beaver Dam Health Outcomes study; initial catalog of health-state quality factors. *Med decis Making*. 1993 Apr-Jun; 13(2): 89-102.
 31. McMurray J. Epidemiology and quality of life in heart failure (eds JGF Cleland, PJ Cowburn, JJV McMurray), Science Press London 1997. S:1-18.
 32. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Aug; 20(2):301-306.
 33. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991 Aug 1 ; 325(5): 293-302.
 34. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, Hoes AW. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 2003;89:605-9.
 35. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83:505-10.
 36. Scrutinio D, Lagioia R, Ricci A, Clemente M, Boni L, Rizzon P. Prediction of mortality in mild to moderately symptomatic patients with left ventricular dysfunction. The role of the New York Heart Association

- classification, cardiopulmonary exercise testing, two-dimensional echocardiography and Holter monitoring. *Eur Heart J* 1994;15:1089-95.
37. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660-7.
38. Colucci W, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E (ed). *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2001: 503-553.
39. Büyüköztürk K. Kalp yetersizliğinin fizyopatolojisi. *Türk Klinikleri Kardiyol* 2004;2:1-7
40. Unger I. Kardiyovasküler süreç – patofizyoloji ve tedavi hedefleri. In: *Kardiyovasküler hastalıklar sürecinde adrenerjik blokajın rolü*. Ed: Ryden L. 2003. AND Yayıncılık. İstanbul.
41. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MI, Cohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984; 101: 370-7.
42. Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, Evers C, Curran D, Parmley WW, et al. Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure: Relation to the severity of hemodynamic abnormalities. *Am J Med* 1985; 78: 455-60
43. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) *Circulation* 1990; 82:1724-9.
44. Cohn JN, Levine TB, Olivari MI, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasmanorepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23

45. Abraham WT, Port JD, Bristow MR. Neurohormonal receptors in the failing heart. In: Pool-Wilson PA, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS; (eds). Heart Failure. New York, Churchill Livingstone, 1997:127-141.
46. Bristow MR. Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22(4 Suppl A):61 A-71A.
47. Schrier RW, Niederberger M. Paradoxes of body fluid volume regulation in health and disease. A unifying hypothesis. *West J Med*. 1994 ; 161(4): 393-408.
48. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341(8): 577-585.
49. Szatalowicz VL, Arnold PE, Chaimovitz C, Bichet D, Berl I, Schrier RW, et al. Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1981; 305(5): 263-6.
50. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW Jr, Goldenberg IF, Cohn JN. Hemodynamic effects of infused arginine vasopressin in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:779-783.
51. Keeton IK, Campbell WB. The pharmacologic alteration of renin release. *Pharmacol Rev* 1981; 31: 81-227
52. Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circ Res* 1998; 83: 1182-1191.
53. Levine IB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon AB, Cohn JN. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1982; 49(7): 1659-1666.
54. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GY. ABC of heart failure: Pathophysiology. *BMJ*. 2000; 320(7228): 167-170.
55. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81(4): 1161-1172.

56. Packer M, Cohn JN on behalf of the Advisory Council to Improve Outcomes Nationwide in Heart Failure (ACTION-HF) Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 1999; 83 (Suppl 2 A): 1A-79A
57. Tavazzi L. Towards a more precise definition of heart failure aetiology. *Eur Heart J* 2001; 22(3):192-5.
58. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J* 1994; 72(2 Suppl): S3-S9.
59. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats A.J.S, Gibbs J.S.R, Underwood S.R, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001; 22: 228-36.
60. Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR, Poole-Wilson PA. Factors determining symptoms in heart failure: Comparison of fast and slow exercise tests. *Br Heart J* 1986; 55(5): 439-445.
61. Dargie HJ, McMurray JVV. Diagnosis and management of heart failure. *BMJ* 1994; 308: 321-8
62. Cheeseman MG, Leech G, Chambers J, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P. Central role of echocardiography in the diagnosis and assessment of heart failure. *Heart* 1998; 80 (Suppl 1):S1-5
63. Schiller NB, Foster E. Analysis of left ventricular systolic function. *Heart* 1996;75 (Suppl 2): 17-26
64. The Criteria Committee of the New York Heart Association; Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 9th ed. Boston, Little Brown, 1994.
65. Gramdan A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 564-70.
66. Cohn JN, Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT Study. Veterans Administration Cooperative Study Group. *Circulation* 1990 Feb;81(2 Suppl):III48-53.)

67. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalance, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiological perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 1565-1574
68. Benerjee P, Benerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JG. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:138-141
69. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community; appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202
70. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-Natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601
71. Remme WJ. The treatment of herat failure. The task force of working group on heart failure of european society of cardiology. *Eur Heart J* 1997; 18: 736-53
72. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
73. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-523
74. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(2): 72-80.
75. Levin ER, Ardner D, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Eng J Med* 1998;339:321-328
76. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004;6:261-268.

77. Hall C. Essential biochemistry and biology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6: 257-260
78. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323:757-8.
79. Tsutamato T, Wada A, Maeda K et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509-16.
80. McDonagh IA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet*. 1998 Jan 3;351(9095):9-13.
81. Maisel A, Krishnaswamy P, Novak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Eng J Med* 2002;347:161-7
82. Alan HB Wu and Andrew Smith. Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:355-358
83. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG et al. B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Judgment in Emergency Diagnosis of Heart Failure. Analysis From Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*. 2002;106:416-422.
84. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, et al. Human brain natriuretic peptide, a novel cardiac hormone *Lancet* 1990; 335:801-2
85. Sakata Y, Yamamoto K, Masuyama I, Mano T, Nishikawa N, Kuzuya I, et al. Ventricular production of natriuretic peptides and ventricular structural remodelling in hypertensive heart failure. *J Hypertens* 2001;19: 1905-12

86. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, for the Nesiritide Study Group. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2000;343:246–253.
87. Fonarow GC. Pharmacologic therapies for acutely decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2002;3(suppl 4):18–27.
88. Schiller NB, for behalf of American society of echocardiography committee on standards; subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;5: 358-367
89. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of doppler echocardiography: a report from the doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the American society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-84
90. Devereux RB and Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-618
91. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assesment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-58
92. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic and angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976;37:7-11
93. Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, Lopez L, Cotes C, Bellido J, et al. NT-proBNP in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnea and ventricular dysfunction. *Eur Heart J Fail* 2004;6:301-308

94. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Plasma brain natriuretic peptide concentration : Impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976-82
95. Johnson N, Jenberg I, Lindahl B, Lindback J, Stridsberg M, Larsson A, et al. Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population. *Clin Biochemistry* 2004; 37: 210-216
96. Hildebrandt P, Boesen M, Olsen M, Wachtell K, Groenning B. NT-proBNP in arterial hypertension: a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *Eur J Heart Fail* 2004;6:313-317
97. Yasumoto K, Takata , Ueno H, Tomita S, Tomoda F, Inooue H. Relation of plasma brain and natriuretic peptides to ventricular geometric patterns in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:921-4
98. Talwar S, Siebenhofer A, Williams B, Ng L. Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy, and left ventricular systolic dysfunction on plasma NT-proBNP. *Heart* 2000;83:278-282
99. Jernberg I, James S, Lindhal B, Stridsberg M, Venge P, Wallentin L. NT-proBNP in unstable coronary artery disease: experiences from the FAST, GUSTO-IV and FRISC- II trials. *Eur J Heart Fail* 2004;6:319-325
100. Galvani M, Ottani F, Murena E, Oltrona L, Maras P, Tubaro M, et al. NT-proBNP on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:402
101. Kokowicz P, Stec S, Goryn T, Flasińska K, Jodkowski J, Bednarski B, Jaxa-Chamiec T, Budaj A. Increased NT-proBNP indicates multivessel coronary artery disease in stable angina patients. *Eur J Heart Fail Suppl* 2004; 1: 53S
102. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, Sakata Y, Mano T, Aichi N, et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:55-60

103. Yap LB, Asharafian H, Mukerjee D, Coghlan JG, Timms PM. The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension. *Clinical biochemistry* 2004;37:847-856
104. Ishii J, Nomura M, Ito M, Naruse H, Mori Y, Wang J, et al. Plasma concentration of BNP as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. *Clin Chimica Acta* 2000;301:19-30
105. Yamamoto K, Burnett JC, Bermudes EA, Jaugasaki M, Bailey KR, Redfield MM. Clinical criteria and biochemical markers for detection of systolic dysfunction. *J Card Fail* 2000;6(3):194-200
106. McDonagh IA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hillebrand H, Dargie HJ. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: A pooled analysis of three european epidemiological studies. *Eur J Heart Failure* 2004; 6: 269-73
107. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas I, Mendez G, Fox K, McDonagh I, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure. *Eur J Heart Failure* 2005; 7:537-41
108. Nielsen O, McDonagh I, Robb S, Dargie H. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma BNP in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:113-120
109. Remme BJ, Swedberg K. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60
110. Heidenreich PA, Gubens MA, Fonarow GC, Kotsam MA, Stevenson L, Shekelle PG. Cost-effectiveness of screening with BNP to identify patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1019-26