T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

AYAKTAN TAKİP EDİLEN DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARININ RUTİN KONTROLLERİNDE BAKILAN NT-PROBNP DEĞIŞKENLİĞİNİN (VARYASYONUN) PROGNOSTİK DEĞERİ

Dr. İrem Dilara CAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

AYAKTAN TAKİP EDİLEN DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARININ RUTİN KONTROLLERİNDE BAKILAN NT-PROBNP DEĞIŞKENLİĞİNİN (VARYASYONUN) PROGNOSTİK DEĞERİ

Dr. İrem Dilara CAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Burcu DEMİRKAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin plan aşamasından yazım aşamasında kadar tüm aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edebilecek etik dışı davranışlarımın olmadığını, tezde geçen tüm bilgileri akademik ve etik kurallar dahilinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılan tüm bilgilere ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Tarih:27.12.2024

Dr.İrem Dilara CAN

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerinden öğrendiklerimle hekimlik hayatım boyunca her daim yanımda olacak, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum başta elektrofizyolojinin önde gelen isimleri sevgili hocalarım Prof. Dr. Serkan Topaloğlu, Prof Dr. Serkan Çay, Prof. Dr. Özcan Özeke, Prof. Dr. Fırat Özcan, Doç. Dr. Elif Hande Çetin ve Uzm. Dr. Meryem Kara; girişimsel kardiyoloji adına katater laboratuarında bana kattıkları için Prof. Dr.Adnan Burak Akçay, Prof. Dr. Ahmet Göktuğ Ertem, Prof Dr. Çağrı Yayla, Doç. Dr. Mehmet Akif Erdöl olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma sonsuz saygı sunar ve teşekkür ederim. Üzerimdeki tüm emekleri için; yeri geldiğinde evladı yerine koyan Prof. Dr. Omaç Tüfekçioğlu'na, saat kaç olursa olsun her daim akıl danıştığım bizim yüzümüzden 7/24 mesai yapan Doç. Dr. Ahmet Korkmaz ve hekimliğine her zaman imrendiğim ablam Uzm. Dr. Habibe Kafes'e çok büyük minnet ve teşekkürü borç bilirim.

Tez ve asistanlık sürecim boyunca desteğini esirgemeyen, sabır ve hoşgörüyle yol gösteren**,** mesleğime ve uzmanlık tezime yaptığı katkılar nedeniyle tez danışmanım Prof. Dr. Burcu Demirkan'a ve Prof. Dr. Ahmet Temizhan'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığımın ilk gününden itibaren ne hastanede ne Ankara'da beni yalnız bırakmayan, uzman olup gitseler bile ellerini üstümden çekmeyen sonradan edindiğim kız kardeşlerim Uzm. Dr. Elmas Kaplan ve Uzm. Dr. Halenur Sarıbaş'a; bu süreçte hep yanımda olan Uzm. Dr. N. Merve Y. Akkuş'a; eşkıdemlerim Uzm. Sona Huseynova, Dr. Ceren Ö. Al ve Dr. Zeynep Kaplan'a ve asistanlığımın son senesinde bana yoldaş olan Dr. Ezgi Merve Çelik başta olmak üzere beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni benden çok düşünüp benim için benden fazla endişelenen, bana sundukları imkan ve destekle bu günlere gelebilmemi sağlayan canım annem Hülya Can ve canım babam Süleyman Can'a; tüm cefamı çeken ama desteklerini hiç esirgemeyen kardeşlerim Didem Can ve Defne Can'a sevgi, minnet ve teşekürlerimi sunarım.

İrem Dilara Can

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLOLAR DİZİNİ vii
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. KALP YETERSİZLİĞİ 3
2.1.1. Kalp Yetersizliğinin Tanımı 3
2.1.2. Kalp Yetersizliğinin Epidemiyolojik Verileri 3
2.1.3. Kalp Yetersizliği Tanı Kriterleri 4
2.1.4. Kalp Yetersizliği Sınıflaması 5
2.1.4.1. Kalp yetersizliğinin ejeksiyon fraksiyonuna göre sınıflandırılması 5
2.1.4.2. Kalp yetersizliği etyolojik faktörlere göre sınıflandırma 6
2.1.4.3. Kalp yetersizliğinin fonksiyonel/semptom ciddiyetine göre sınıflandırılması 8
2.1.4.4. Kalp yetersizliğinin klinik prezentasyona göre sınıflandırılması 9
2.1.4.5. Sağ kalp yetersizliği 9
2.1.5. Kalp Yetersizliği Evreleri 10
2.1.6. Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi 11
2.1.6.1. Miyosit hasarı ve sol ventrikül remodeling 12
2.1.6.2. Nörohormonal mekanizma 15
2.1.7. Kalp Yetersizliği Hastalarının Klinik Değerlendirilmesi 17
2.1.8. İleri Evre Kalp Yetersizliği 18
2.1.9. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinin Tedavisi 21
2.1.10. Kalp Yetersizliği Doğal Seyri ve Prognoz 23

2.2. NATRİÜRETİK PEPTİTLER VE NT-PROBNP 23
2.2.1. NT-proBNP nin Kalp Yetersizliğinde Kullanımı 28
2.2.2. NT-proBNP nin Diğer Klinik Durumlarla İlişkisi..... 35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 38
3.1. HASTA SEÇİMİ..... 38
3.2. KLİNİK VE LABORATUAR BİYOBELİRTEÇ VERİLERİ 39
3.3. HASTA TAKİBİ VE SONLANIM NOKTALARI..... 40
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ..... 40
3.5. ETİK KURUL ONAYI..... 41
4. BULGULAR 42
4.1. HASTALARIN TEMEL ÖZELLİKLERİ 42
4.2. NT-PROBNP VARYASYONUN KLİNİK SONLANIMLAR ÜZERİNE ETKİSİ 45
4.3. NT-PROBNP DÜZEYLERİNİN KLİNİK SONLANIMLAR ÜZERİNE ETKİSİ 49
5. TARTIŞMA VE SONUÇ..... 52
6. KAYNAKLAR 56
7. ÖZGEÇMİŞ..... 62
8. EKLER 65
EK-1. ETİK KURUL ONAY YAZISI 65
EK-2. TEZ KONUSU ONAY FORMU 66

KISALTMALAR

ACC	Amerikan Kardiyoloji Birliği
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AF	Atriyal Fibrilasyon
AKS	Akut Koroner Sendrom
AKY	Akut Kalp Yetersizliği
AMI	Akut Miyokart İnfarktüsü
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
ARNI	Anjiyotensin Reseptör- Neprisilin İnhibitörü
ARVC	Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiyopatisi
ASCVD	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
AŞH	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
AT I	Anjiyotensin I
AT II	Anjiyotensin II
AVP	Arginin Vasopressin
VKİ	Vücut Kitle İndexi
BNP	Brain /B-Tip Natriüretik Peptid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CCTA	Koroner Bilgisayarlı Tomografik Anjiografi
CHS	Cardiovascular Health Study
CMR	Kardiyak Manyetik Rezonans
CO	Kardiyak Output
DEF-KY	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
DM	Diyabetes Mellitus
D-NPDV	Düşük NT-proBNP Düşük Varyasyon
D-NPYV	Düşük NT-proBNP Yüksek Varyasyon
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
eGFR	Tahmini Glomerüler Fraksiyon Rate
EKO	Ekokardiyografi
ESC	Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
ESUS	Belirlenemeyen Kaynaklı Embolik İnme

FAC	Fraksiyonel Alan Değişikliği
FHS	Framingham Heart Study
HbA1c	Glikolize Hemoglobin
HEF-KY	Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
HT	Hipertansiyon
ICD	Implante Edilebilir Kardiyak Defibrilatör
K	Potasyum
KAF	Kronik Atriyal Fibrilasyon
KEF-KY	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
KKY	Kronik Kalp Yetersizliği
KMP	Kardiyomiyopati
KOAH	Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı
KVS	Kardiyovasküler Sistem
KY	Kalp Yetersizliği
LAD	Sol Ön İnen Arter
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MAGGIC	Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure
MAP	Ortalama(mean) Arteriyal Basınç
MI	Miyokart İnfarktüsü
MDC	Mekanik Destek Cihazı
MRA	Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
Na	Sodyum
NE	Norepinefrin
NP	Nöropeptid
NT-proBNP	N-terminal Pro BNP
NYHA	New York Heart Association
NOS	Nitrik Oksit Sentetaz
OMT	Optimal Medikal Tedavi
PAF	Paroksismal Atriyal Fibrilasyon
PCI	Perkütan Koroner Girişim
PHT	Pulmoner Hipertansiyon
PND	Paroksismal Nokturnal Dispne

RAAS	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
ROS	Reaktif Oksit Sentetaz
RV	Sağ Ventrikül
RVF	Sağ Ventrikül Disfonksiyonu
SGLT2-i	Sodyum Glukoz Co-transporter2 inhibitörü
SSS	Santral Sinir Sistemi
STEMI	ST Segment Yükselmeli Miyokardiyal İnfarktüs
SVR	Sistemik Vasküler Rezistans
TAPSE	Triküspit Annüler Düzlemin Sistolik Ekskürsiyon
TSAT	Transferrin saturasyonu
TYİH	Türkiye Yüksek İhtisas Kalp ve Damar Hastanesi
VD	Vazodilatasyon
VK	Vazokonstriksiyon
Y-NPDV	Yüksek NT-proBNP Düşük Varyasyon
Y-NPYV	Yüksek NT-proBNP Yüksek Varyasyon

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Kalp yetersizliği tanı kriterleri (1). 6
Tablo 2.2. Kalp yetersizliği gelişmi etyolojisinde rol oynayan klinik durumlar ve en sık prezentasyon şekilleri (1) 7
Tablo 2.3. Kalp Yetersizliği New York Heart Association Fonksiyonel Kapasite Sınıflandırması (1) 8
Tablo 2.4. Killip Sınıflandırması (2) 9
Tablo 2.5. Kalp Yetersiliği Evreleri (3) 10
Tablo 2.6. Sol Ventirüküler Remodeling Bileşenleri (4) 13
Tablo 2.7. İleri evre KY tanı kriterleri (5). 19
Tablo 2.8. INTERMACS Sınıflaması (1) 20
Tablo 2.9. Kılavuz temelli DEF-KY tedavisi özeti(1). 22
Tablo 2.10. ANP ve BNP Fizyolojık Özellikleri (6). 25
Tablo 2.11. 2021 ESC Kalp Yetersizliği Kılavuzu kalp yetersizliği tanı kriterleri tablosu (1). 28
Tablo 2.12. Acil servis ortamında, kalp yetersizliği tanısının belirlenmesine yönelik NT-proBNP değerlerine göre değerlendirme (7). 30
Tablo 2.13. Ayaktan takip edilen hastalarda de novo kalp yetersizliği tanısının belirlenmesine yönelik NT-proBNP değerlerine göre değerlendirme (7). 32
Tablo 4.1. Hasta Karakteristik Özellikleri 43
Tablo 4.2. Hastaların Laboratuar Özellikleri 45
Tablo 4.3. Birincil ve ikincil sonlanım noktaları 46
Tablo 4.4. eGFR < 60 olan hastalarda sonlanım noktaları 47
Tablo 4.5. Kümüatif sonlanım noktalarını öngördüren parametrelerin regresyon analizi ile değerlendirilmesi. 48
Tablo 4.6. Düşük ve Yüksek NT-proBNP Gruplarının Sonlanım Noktaları 50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi (4). 11
Şekil 2.2. LV Remodeling şekilleri (4) 14
Şekil 2.3. ProBNP , NT-proBNP ve BNP metabolizması (8). 26
Şekil 2.4. Natriüretik peptidlerin transkripsiyonu, aktifleştirilmesi ve etki mekanizmalarının şeması (9). 27
Şekil 2.5. NT-proBNP'nin klinik durumlara göre değişimi ve değerlendilmesi (10). 33
Şekil 2.6. Seri N-Terminal Pro–B-Tipi Natriüretik Peptid Ölçümleri Kullanılarak KY Olay Riskinin Yeniden Sınıflandırılması (11). 34
Şekil 4.1. Dört grubun birincil birleşik sonlanım noktalarına göre Kaplan-Mayer eğrisi 51
Şekil 5.1. Kronolojik olarak ilk ölçümden dördüncü ölçüme NT-proBNP ortanca değerlerinin değişimi 54

ÖZET

Giriş: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) olan hastalarda, tedavi ve sağkalımı iyileştirmek amacıyla geliştirilen yeni yaklaşımlara rağmen mortalite oranları hala yüksektir. Bu hastalarda prognozun tahmin edilmesi, tedavi sürecinin bireyselleştirilmesi ve uygun yönetim stratejilerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. NT-proBNP molekülü, hastalığın ilerleyişini öngörmede en değerli biyobelirteçlerden biri olup, KY kaynaklı olay riskinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak KY, karmaşık ve değişken bir sendrom olduğundan, tek bir NT-proBNP ölçümüyle yeterli bilgi elde etmek mümkün değildir.

Amaç:.Bu retrospektif gözlemsel çalışmada KY polikliniğimizde ayaktan takipli stabil KY hastalarının rutin poliklinik kontrollerinde ölçülen NT-proBNP seviyelerindeki dalgalanmaların KY kötüleşmesi , KY'ne bağlı olay ve mortaliteyi ön gördürmedeki yerini araştırmak amaçlandı.

Gereç Ve Yöntem: Çalışmaya kliniğimiz Kalp Yetersizliği polikliniğinde DEF-KY ile takipli, Ocak 2016 ve Aralık 2023 tarihleri arasında en az bir yıllık stabil seyri olan (KY bağlı hastaneye yatış ve beklenmeyen acil servis başvurusu olmayan) ve bu süreçte en az 4 adet NT-proBNP değeri olan 323 hasta dahil edildi. Avrupa Kalp Cemiyeti(ESC) ve Amerikan Kardiyoloji Birliği (AHA) Kalp Yetersizliği Kılavuzları esas alınarak Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (LVEF) ≤ %40 olan hastalar DEF-KY olarak belirlendi. Tüm hastaların demografik özellikleri, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, komorbid hastalıkları, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıfları, klinik bulguları, kullanmakta oldukları medikal tedavi, laboratuvar bulguları,NT-proBNP değerleri, elektrokardiyografi (EKG) kayıtları, ekokardiyografik incelemeleri, intrakardiyak cihaz anamnezi kayıtları hastane elektronik veri tabanından elde edildi.NT-proBNP varyasyonu "Değişim Katsayısı" formülü (standart sapmanın ortalama değere bölüp 100 ile çarpılması) kullanılarak hesaplandı. Hastaların NT-proBNP varyasyonu değerlerinin ortanca (medyan) değerine göre hastalar yüksek varyasyon ve düşük varyasyon olmak üzere iki gruba ayrıldı. Birincil birleşik sonlanım noktası tüm nedenli ölümler,

kalp nakli veya mekanik destek cihazına gidiş ve KY nedenli hastaneye başvuru olarak belirlendi. Bu iki grup arasındaki fark incelendi.

Bulgular: Çalışma dizaynına uygun 323 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.Tüm hastaların ortalama yaşı 54±12 olup %80'i erkektir. Ortalama LVEF değeri %25(20-30) olup NT-proBNP medyan değeri 1062 pg/mL'dir. NT-proBNP değerlerinin poliklinik kontrollerindeki dalgalanma baz alınarak hesaplanan varyasyon değerlerinin medyan değeri ise %32 bulunmuştur. Yüksek NT-proBNP varyasyonlu grupla (≥ %32) düşük varyasyona sahip grup (<%32) arasında KY ilişkili klinik sonlanım olayları açısından anlamlı fark görülmedi.Yüksek NT-proBNP ortalamasına sahip grupta ise düşük NT-proBNP grubuna göre KY ilişkili klinik olay gelişimi anlamlı bir şekilde daha fazlaydı.

Sonuç: Sonuç olarak NP seviyelerinde dalgalanmaların DEF-KY hastalarında klinik olarak kötü sonlanımla anlamlı bir ilişkisi görülmezken yüksek NT-proBNPleri anlamlılığını korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği**,** NT-proBNP, NT-proBNP varyasyonu, kalp yetersizliği nedenli hospitalizasyon.

ABSTRACT

Introduction: Despite new approaches developed to improve treatment and survival in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), mortality rates remain high. Predicting prognosis in these patients is crucial for individualizing treatment processes and determining appropriate management strategies. The NT-proBNP molecule is one of the most valuable biomarkers for predicting disease progression and is widely used in assessing the risk of heart failure (HF)-related events. However, as HF is a complex and variable syndrome, a single NT-proBNP measurement does not provide sufficient information.

Aim: This retrospective observational study aimed to investigate the role of fluctuations in NT-proBNP levels measured during routine outpatient follow-up visits of stable HF patients in predicting HF exacerbations, HF-related events, and mortality.

Materials and Methods: The study included 323 patients who were followed up for heart failure with reduced ejection fraction in our Heart Failure outpatient clinic between January 2016 and December 2023. These patients had at least one year of stable disease course (no hospitalizations due to heart failure or unexpected emergency department visits) and at least four NT-proBNP measurements during this period. Based on the ESC and AHA Heart Failure Guidelines, patients with a left ventricular ejection fraction ≤ 40% were classified as having HFrEF.The demographic characteristics, cardiovascular risk factors, comorbidities, New York Heart Association (NYHA) functional classes, clinical findings, current medical treatments, laboratory findings, NT-proBNP levels, electrocardiography records, echocardiographic evaluations, and intracardiac device history of all patients were obtained from the hospital's electronic database.

The variability of NT-proBNP levels was calculated using the "Coefficient of Variation" formula (dividing the standard deviation by the mean and multiply by 100). Patients were divided into two groups—high variation and low variation—based on the median NT-proBNP variability value.

The primary composite endpoint was defined as all-cause mortality, heart transplantation or mechanical support device implantation, and hospitalizations due to heart failure. The differences between these two groups were analyzed.

Results: A total of 323 patients meeting the study criteria were included. The mean age of all patients was 54 ± 12 years, with 80% being male. The mean LVEF was 25% (range: 20–30), and the median NT-proBNP value was 1062 pg/mL. The median variability value calculated based on fluctuations in NT-proBNP levels during outpatient follow-ups was 32%. No significant difference was observed in HF-related clinical outcomes between the high variability group (≥ 32%) and the low variability group (< 32%). However, the group with higher mean NT-proBNP levels had significantly worse outcomes compared to the group with lower mean NT-proBNP levels.

Conclusion: In conclusion, while fluctuations in NT-proBNP levels were not significantly associated with adverse clinical outcomes in heart failure with reduced ejection fraction, high NT-proBNP levels maintained their clinical significance.

Keywords: Heart failure with reduced ejection fraction, NT-proBNP, NT-proBNP variation, heart failure-related hospitalization.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel disfonksiyonuna bağlı dolum basınçlarının arttığı, kardiyak outputun vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayamayacak şekil de bozulduğu klinik bir sendromdur (1,12). Tüm dünyada neredeyse 64 milyon insanı etkileyen bir pandemi haline gelmiştir (13). Tedavideki gelişmelerle beraber sağkalım uzamış olsa da hala önemli bir ölüm nedenidir. Ayrıca, hastalığın süreci içersinde er yada geç hastalar ileri evre KY'e geçiş yapmaktadır. Ülkemizde genel KY prevalansı %2,114 (her 1000 kişide 21,14) olarak belirlenmiştir (14).

Kalp yetersizliği ile takipli bir hasta için her hospitalizasyon mortalitede artışa neden olmakla beraber sağlık sistemi ekonomisi içinde gittikçe artan bir yük haline gelmektedir. Geri döndürülebilir nedenlere bağlı gelişen kardiyak disfonksiyon dışında kalp yetersizliği tamamen iyileştirilebilen bir hastalık değildir. Elimizdeki tedavi seçenekleri hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya , hayat kalitesini artırmaya ve morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yöneliktir.

Kötüleşmeye başlayan KY hastalarını erken fark edip tedaviyi yoğunlaştırmak ve bu sayede hospitalizasyonları azaltmak temel hedefimiz haline gelmiştir. Bugüne dek hastalık prognozu hakkında fikir verecek birçok parametre, biyobelirteç araştırılmıştır. Bunların arasında natriüretik peptidler(NP) bu konuda en çok öne çıkan ve prognostik değeri en yüksek olan biyobelirteç haline gelmiştir. Yüksek NP değerleri kötü prognozla ilişkendirilmiştir. Ancak KY durağan bir hastalık olmayıp dinamik bir seyre sahip olan ilerleyici bir hastalıktır. Stabil seyreden bir persistan KY hastasının ne zaman ne sebeple kötüleşeceğini her zaman ön görememekteyiz. Japonya'da yapılan bir çalışmada stabil seyreden ayaktan poliklinikte takipli KY hastalarının prognozunu öngörmekte her vistitte rutin ölçülen BNP değerlerindeki değişimler bir varyasyon değeri olarak hesaplanmış ve bu varyasyon değerinin yüksek olması kardiyak sonlanımlar ile ilişkili bulunmuştur (15).

Natriüretik peptilerin biyolojik bir varyasyonu mevcut olup birçok klinisyen tarafından KY semptom ve/veya bulgularında kötüleşme olmadan tek başına NP

artışını gözardı edebilmektedir.Ancak vizitten vizite NP varyasyonu hastalığın progresyonu ve önemli kardiyak sonlanımların bir göstergesi olabilir. Biz de bu amaçla kendi KY poliklinimizde takipli persistan ancak stabil hastalarda ; yarı ömrü daha uzun olan, metabolize edilmeyen ve neprisilin inhibitörü gibi ilaçlarla seviyesi etkilenmeyen NT-proBNP seviyelerindeki dalgalanmayı ve bu değişimlere ait varyasyon değerini hesaplayarak kardiyak sonlanımlar ile ilişkisini inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETERSİZLİĞİ

2.1.1. Kalp Yetersizliğinin Tanımı

Kalp yetersizliği kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel disfonksiyonuna bağlı dolum basınçlarının arttığı, kardiyak outputun vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayamayacak şekilde bozulduğu klinik bir sendromdur (1,12). Kalp yetersizliğine özgü tipik semptom ve bulgularla kendini belli eder. Başlıca semptomları nefes darlığı , ayaklarda şişme , halsizlik, bitkinliktir. Fizik muayenede artmış boyun venöz dolgunluğu , akciğerde ral , periferik ödem gibi bulgular tespit edilebilir (1). Temel problem sistolik ya da diyastolik miyokardiyal disfonksiyondur. Kalp kapak patolojileri, perikardiyal veya endokardiyal hasar, ritm bozuklukları gibi birçok bir çok faktör bu disfonksiyona neden olup kalp yetersizliği gelişmesine katkıda bulunabilir (1).

2.1.2. Kalp Yetersizliğinin Epidemiyolojik Verileri

Kalp yetersizliği tüm dünyada gittikçe artan oranlarda bir sağlık sorunu ve ekonomik yük olmaktadır. Tanı ve tedavi modalitelerinin gelişmesi ile yaşlanan popülasyon sayısındaki artış kalp yetersizliği prevelansında da artışa neden olmaktadır. Avrupa ülkelerinde KY prevelansı erişkinler arasında %1-2 dir. Bu oran resmi tanı almış hastalar baz alınarak hesaplanmıştır, gerçek prevelenasın bundan daha yüksek olduğu düşünülmektedir (1).

2023 yılında ülkemizdeki kalp yetersizliği verilerini ortaya koyan geniş çaplı bir kohort çalışması olan Trends-HF çalışması yayımlanmıştır. Bu çalışmaya göre; 1 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Türkiye'de tüm yaş gruplarında 2.722.151 KY tanısı alan hasta (%51,7’si kadın, %48,3’si erkek) tespit edilmiştir. Bu hastaların 23.443'ü 19 yaşından küçük, 201.773'ü 20-49 yaş arasında, 1.906.039'u 50-79 yaş arasında ve 560.896'sı 80 yaş üzerindeydi. 2022 yılı sonuna gelindiğinde KY tanısı almış ve hâlâ hayatta olan hasta sayısı 1.803.637, aynı dönemde Türkiye nüfusu ise 85.279.553 olarak kaydedilmiştir (14).

Türkiye'deki genel KY prevalansı %2,114 (her 1000 kişide 21,14) olarak belirlenmiştir. Kadınlarda KY prevalansı her 1000 kişide 22,30 (%2,230), erkeklerde ise her 1000 kişide 19,99 (%1,999) olarak hesaplanmıştır (14). Yine bu araştırmada yıllık KY insidansı hesaplandığında ise KY insidans oranları 2017 ile 2022 yılları arasında binde 3 ila binde 6 arasında değişmektedir (14).

Ülkemizde hipertansiyon(HT), KY hastalarında en yaygın eşlik eden hastalık olarak saptanmış; bunu aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD), dislipidemi, anksiyete bozuklukları, diyabetes mellitus(DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), anemi ve atriyal fibrilasyon (AF) izlemiştir. Kadınlarda AF, anemi, aşırı obezite, DM, HT, hipotiroidi, pulmoner emboli ve anksiyete bozuklukları oranları erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerde ise ASCVD, akut miyokard enfarktüsü(AMI), KOAH, dislipidemi ve kronik böbrek hastalığı (KBH) oranları kadınlara göre daha yüksek saptanmıştır.Yirmi yaş altındaki hastalarda en yaygın eşlik eden hastalık doğumsal kalp hastalığı olarak belirlenmiştir.Yetişkin popülasyonda ise ASCVD, HT, hiperlipidemi ve DM en sık eşlik eden hastalıklar olmuştur. Eşlik eden hastalıklar, farklı sosyoekonomik statü grupları arasında benzer bir dağılım göstermiştir (14).

2.1.3. Kalp Yetersizliği Tanı Kriterleri

Kalp yetersizliği, kendine özgü semptomlar ve/veya fiziksel bulgularla kendini gösteren ve altta yatan yapısal ya da işlevsel bir kalp probleminin sonucu olarak ortaya çıkan bir klinik sendromdur. Kardiyak anormallik olarak sol ventikül ejeksiyon fraksiyonun (LVEF) %50'nin altında olması, kalp odacıklarının genişlemesi, E/E′ oranının 15'in üzerinde olması, diyastolik disfonksiyon, orta veya şiddetli düzeyde ventriküler hipertrofi ya da valvüler stenoz veya yetmezlik gibi yapısal ya da fonksiyonel kalp bozukluklarına örnek verilebilir (3). Bu sendromun tanısı, anormal kardiyak fonksiyona ait semptom ve/veya bulgularla birlikte ya NP seviyesinin yüksek olması ya da kardiyojenik pulmoner ödem veya sistemik konjesyonun objektif kanıtının bulunması ile konur (3).

2.1.4. Kalp Yetersizliği Sınıflaması

Birden fazla patolojinin eşlik ettiği karmaşık bir sendrom olmasından dolayı KY sınıflandırılırken ejeksiyon fraksiyonuna (EF), etyolojik faktörlere, fonksiyonel durumuna/ semptom ciddiyeti, klinik prezentasyonuna göre gibi birkaç kategoride sınıflandırması yapılmıştır.

2.1.4.1. Kalp yetersizliğinin ejeksiyon fraksiyonuna göre sınıflandırılması

Ejeksiyon fraksiyonu görüntüleme teknikleri ile belirlenen kalbin kasılma kapasitesi hakkında bilgi veren bir parametredir. Ekokardiyografi (EKO), kardiyak manyetik rezonans (CMR), bilgisayarlı tomografi (BT) gibi birçok görüntüleme yöntemi EF ölçümü için kullanılabilir. Kalp yetersizliği EF'ye göre sınıflanırken LVEF kullanılır. Sağ ventrikül (RV) yetersizliği/disfonsiyonu ayrı bir kategoride değerlendirilip EF'ye göre sınıflandırmaya dahil edilmez. Buna göre LVEF %40 ve altında ise düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY), LVEF %41 ila %49 arasında ise hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HEF-KY), %50 ve üzerinde ise de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) olarak adlandırılır (1,12). Zaman içerisinde EF değerinde değişikler görülebilir. Tedavi ile iyileşme veya hastalık progresyonu ile EF'de azalma görülebilir. Böyle durumlarda bu kategoriler arasında geçiş görülebilir. DEF-KY den HEF veya KEF KY kategorisine geçişler 'improved (iyileşmiş) ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği' olarak adlandırılır.

Tablo 2.1. Kalp yetersizliği tanı kriterleri (1).

KY Tipi		DEF-KY	HEF-KY	KEF-KY
Kriterler	**1.**	Semptom ve Bulgular	Semptom ve Bulgular	Semptom ve Bulgular
	2.	LV EF ≤ %40	LV EF %41-49	LV EF ≥ %50
	3.	-	-	LV diyastolik disfonsiyonun/artmış dolum basınçlarının olduğuna dair yapısal veya fonksiyonel kanıt Artmış natriüretik peptid seviyeleri

* DEF-KY:Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, HEF-KY:Hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, KEF-KY:Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği KY:Kalp yetersizliği , LV-EF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

2.1.4.2. Kalp yetersizliği etyolojik faktörlere göre sınıflandırma

Coğrafi bölgelere göre etyolojik faktörler değişmekle beraber en sık karşılaşılan etkenler koroner arter hastalıkları (KAH) ve HT(1). Kalp yetersizliği gelişmesine neden olabilecek etyolojik faktörler çok geniş bir spektruma sahiptir, en bilinen nedenler Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Koroner arter hastalığının prevalansı tüm dünyada çok yüksektir, ancak her KAH tanısı almış hastada kalp yetersizliği gelişmediği gibi hem KAH hem KY gelişen hastalarda her zaman KY'nin nedeni geçirdiği koroner hadiseye bağlı değildir. Koroner arter hastalığı nedenli gelişen kalp yetersizliği mekanizması, KAH dışı nedenlere göre daha farklı ve spesifik olduğu için DEF-KY'de kendi içinde iskemik ve non iskemik kardiyomiyopati (KMP) olarak tekrar etyolojik olarak sınıflanabilir. Bu ayrımı yapabilmek için G. Michael Felker ve arkadaşları standardize bir tanım önerisinde bulunmuştur. Bu tanıma göre iskemik KMP diyebilmek için: LVEF'nin %40'tan düşük olması ile birlikte, sol ön inen arterde (LAD) %75'ten fazla darlık veya iki ya da daha fazla epikardiyal damarda %75'ten fazla darlık gibi ciddi koroner arter hastalığı, daha önce geçirilmiş miyokard enfarktüsü(MI) veya koroner arter baypas grefti öyküsü olması gerekmektedir (16).

Tablo 2.2. Kalp yetersizliği gelişmi etyolojisinde rol oynayan klinik durumlar ve en sık prezentasyon şekilleri (1)

KY Etyolojisi	Prezentasyon Şekli
KAH	Miyokart İnfarktüsü /Angina veya ekivalanı /Aritmi
Hipertansiyon	KEF-KY/Malign HT/Hipertansif Akciğer Ödemi
Kalp Kapak Hastalıkları	Primer Kapak Hastalıkları /Sekonder Kapak Hastalıkları (fonsiyonel yetersizlikler)/ Konjenıtal kapak Hastalıkları
Aritmiler	Taşiaritmiler
Kardiyomiyopatiler	Dilate/Hipertrofik/Restiriktif/Peripartum/Takatsubo /ARCMP
Konjenıtal Kalp Hastalıkları	Düzeltilmiş Büyük Arter Transpozisyonu/ Fallot Tetrolojisi/ Shuntlar
Enfektif	Viral Miyokardit /Chagas/HIV
İlaç Bağımlı	Anthracyclines/Trastuzumab VEGF inhibitor /Immune checkpoint inhibitor Proteasome inhibitor /RAF+MEK inhibitor
Depo Hastalıları	Sarkoidoz/Hemokromatoz/Glikojen Depo
Endomiyokardiyal Hastalık	Radyoterapi/Endomiyokaridyal Fibroszis
Perikardiyal Hastalık	Kalsifikasyon/ İnfltratıf
Nöromuskuler Hastalık	Friedreich's Ataxia/Muskuler Distrofi
İnfltratif	Amiloid/Sarkoidoz /Neoplastık

*ARCMP:Artimojenık sağ ventrikül kardiyomiyopati, HT:Hipertansiyon, KY:Kalp yetersizliği.

2.1.4.3. Kalp yetersizliğinin fonksiyonel/semptom ciddiyetine göre sınıflandırılması

Semptom ciddiyetini belirlemede en sık kullanılan sınıflama New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel kapasite sınıflamasıdır. Bu sınıflama hastanın verdiği anamneze göre belirlenip semptom bağımlıdır ve prognostik değeri yüksek değildir. Hasta ileri evre KY olmasına rağmen NYHA sınıfı çok yüksek olmayabilir. NYHA sınıflamasını Tablo 2.3'te görebilirsiniz.

Killip sınıflandırması ise AMI geçiren hastaların durumunu değerlendirmek ve MI sonrası KY şiddetini derecelendirmek için geliştirilmiş bir sistemdir. Bu sınıflama, AMI hastalarında hem kısa hem uzun vadeli sonuçların tahmin edilmesinde etkilidir. Değerlendirme sürecinin temel amacı, hastalığın ciddiyetini belirlemek ve prognoz tahmini yapmaktır. Killip sınıflaması, MI sonrası erken ölüm riskini bağımsız olarak öngörmede önemli bir araçtır. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu < %50) ve yüksek Killip sınıfı bir arada olduğunda, kısa vadeli kötü sonuçların görülme olasılığı artmaktadır. Bir çalışmada, ST-segment yükselmesiyle seyreden MI (STEMI) hastalarında hastane içi ölüm oranları, Killip sınıflarına göre şu şekilde rapor edilmiştir: Sınıf I için %2.9, Sınıf II için %13.6, Sınıf III için %27.4 ve Sınıf IV için %50.5 görülmüştür(2). Killip sınıflaması kriterlerini Tablo 2.4'te görebilirsiniz.

Tablo 2.3. Kalp Yetersizliği New York Heart Association Fonksiyonel Kapasite Sınıflandırması (1)

NYHA Sınıfı	Tanım
NYHA I	Fiziksel aktivitede kısıtlama yok. Günlük sıradan aktiviteler nefes darlığı, yorgunluk veya çarpıntıya neden olmaz.
NYHA II	Hafif fiziksel aktivite kısıtlaması var. Dinlenme sırasında rahattır, ancak sıradan fiziksel aktiviteler nefes darlığı, yorgunluk veya çarpıntıya yol açar.
NYHA III	Belirgin fiziksel aktivite kısıtlaması var. Dinlenme sırasında rahattır, ancak hafif aktiviteler bile nefes darlığı, yorgunluk veya çarpıntıya neden olur.
NYHA IV	Herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık duymadan yapamaz. Dinlenme sırasında bile semptomlar olabilir ve herhangi bir fiziksel aktivite rahatsızlığı artırır.

Tablo 2.4. Killip Sınıflandırması (2)

Killip Sınıfı	Tanım
Killip Sınıf I	Kalp yetmezliğine dair herhangi bir klinik bulgu olmayan hastalar
Killip Sınıf II	Akciğerlerde krepitasyon veya ral, yüksek juguler venöz basınç ve S3 gallop varlığı olan hastalar
Killip Sınıf III	Belirgin akut pulmoner ödem bulguları olan hastalar
Killip Sınıf IV	Kardiyojenik şok veya hipotansiyonu (sistolik kan basıncı < 90 mmHg) olan ve düşük kardiyak debi belirtileri (oligüri, siyanoz veya mental durum bozukluğu) gösteren hastalar

2.1.4.4. Kalp yetersizliğinin klinik prezentasyona göre sınıflandırılması

Kalp yetersizliği klinik başvuru şekline göre genellikle iki şekilde sınıflandırılır: kronik kalp yetersizliği (KKY) ve akut kalp yetersizliği (AKY). Kronik kalp yetersizliği, kardiyak disfonskiyonun objektif kanıtı ile birlikte KY semptom ve/veya bulgularının bulunmasıdır. Akut kalp yetersizliği ise hastanın acil tedavi ihtiyacı ile hastaneye başvurusunu gerektirecek kadar KY semptomlarının hızlı veya kademeli olarak kötüleşmesini ifade eder. Akut KY genellikle halihazırda KKY tanısı olan hastanın dekompansasyonu olarak karşımıza çıksa da, bir kısım hastada KY'nin ilk ortaya çıkış şeklide olabilir (1).

2.1.4.5. Sağ kalp yetersizliği

Uzun süre sağ ventrikül gözardı edilmiş olsa da, artık biliyoruz ki sağ ventrikül disfonksiyonuna bağlı olarak da KY gelişebilir. Sağ KY sıklıkla sol KY'ne ikincil olarak gelişmektedir. Sağ KY varlığı kötü progrnozu işaret eder ve mortalite/morbiditede belirigin artışa neden olur (17). Sağ kalp fonksiyonları basınç ya da hacim fazlalığına bağlı olarak bozulabilir. Sol ventrikül yetersizliğine bağlı olarak gelişen pulmoner hipertansiyon ikincil sağ KY'nin nedenidir. Bunun yanı sıra sağ MI, aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi (ARVKMP), kalp kapak hastalıkları gibi durumlarda RV işlev bozukluğuna neden olabilir. Sağ ventirkül fonksiyon bozukluğu tanısı koymak için genellikle ekokardiyografi kullanılır. Global RV fonksiyona ölçülerek karar verilir ve bu ölçüm içinde; fraksiyonel alan değişikliği (FAC) ölçümü, triküspit anüler düzlemin sistolik ekskürsiyon (TAPSE)

değerlendirilmesi ve triküspit annülüsünden alınan doku Doppler görüntülemesiyle sistolik hız (S') ölçümü değerleri ile karar verilir (1).

2.1.5. Kalp Yetersizliği Evreleri

Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC) tarafından kalpteki hasar ve yapısal bozukluk temelli KY evrelemesi mevcuttur. Her bir evrede tedavi yaklaşımları belirli hedeflere odaklanır: A evresinde KY gelişimi için risk faktörlerini kontrol altına almak, B evresinde KY ortaya çıkışını önlemek amacıyla risk faktörleri yanı sıra yapısal kalp hastalıklarını tedavi etmek, C ve D evrelerinde ise artık başlamış olan KY semptom ve bulgularını hafifletmek, hastalıkla ilgili komplikasyonları azaltmak ve yaşam süresini uzatmaktır(12). Evreleme kriterleri ise Tablo 2.5 te gösterilmiştir (3).

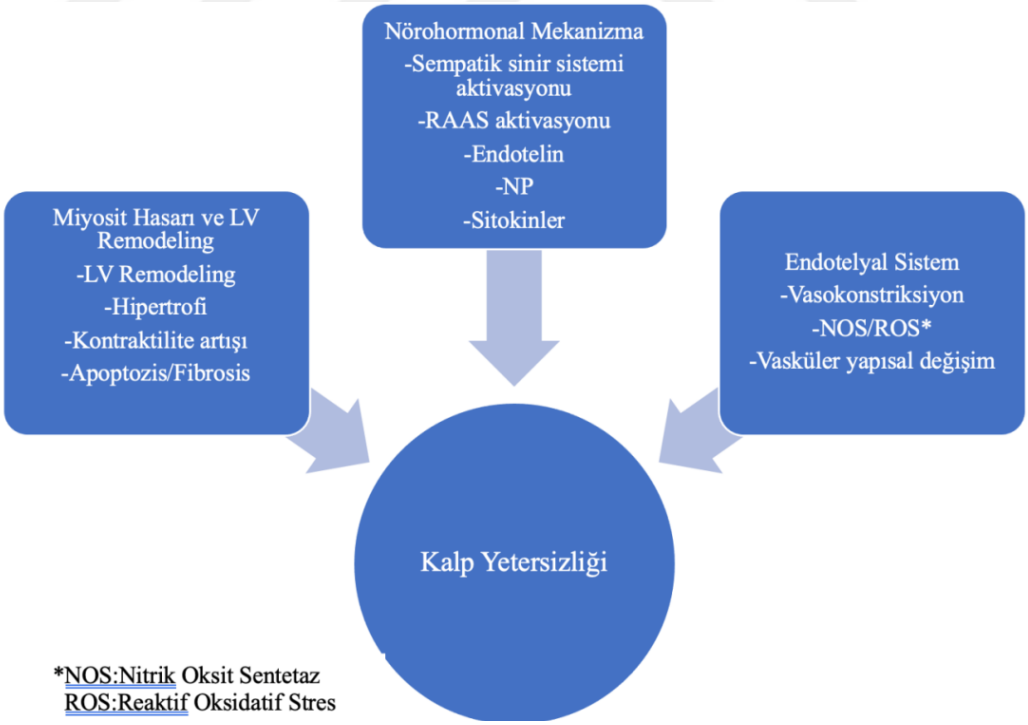
Tablo 2.5. Kalp Yetersiliği Evreleri (3)

Evre A KY Riski Altında	Evre B Pre-KY	**Evre C** Semptomatik KY	**Evre D** İleri Evre KY
KY riski olan hastalar KY ait semptom ve bulgular yok. Kalpte yapısal ya da fonksiyonel bir patoloji yok	Aktif veya geçmiş KY semptom ve bulguları bulunmayan ancak aşağıdaki faktörlerden en az birine sahip hasta grubu	Aktif veya geçmişte KY semptom ve/veya bulgularının olarak bulunduğu hasta grubu Yapısal veya fonskiyonel kardiyak kusur da eşlik eder	İleri seviyede artmış KY semptom ve bulguları mevcuttur Optimal medikal tedaviye rağmen haopitalizasyon ihtiyacı, Optimal medikal tedaviyi tolere edememe
Hipertansiyon, DM, KAH, Obezite, kardiyak toksik ajana maruziyet, KMP genetik varyant mevcudiyeti, ailede KMP öyküsü	*Yapısal kalp hastalığı(hipertrofi,duvar hareket kusuru, kapak hastalığı vb) *Anormal kardiyak fonksiyon ,artmış dolum basınçlarına ait kanıt * Artmış natirüretik peptid veya açıklayacak başka neden yokken devamlı yüksek seyreden troponin seviyeleri	Stabil KKY Akut dekompanse KY Kötüleşen KY	Transplant , mekanik destek cihazı , palyatif bakım gibi ileri düzey tedavi ihtiyacı

*DM:Diyabet, HT:Hipertansiyon, KMP:Kardiyomiyopati, KY:Kalp yetersizliği,

2.1.6. Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi

Vücuda ihtiyacı olan dolaşımı sağlayacak ortalama kan basıncı (MAP) kardiyak output (CO) ve sistemik vasküler direnç (SVR) arasındaki dengeye bağlıdır. Kardiyak output kalbin bir dakikada kalpten pompalanan kan miktarıdır ve kalp hızı ile atım hacmi tarafından belirlenir. Atım hacmi diğer bir tabirle stroke volum sistol sonrasında kalpte kalan kan hacminin diyastol sonundaki kan hacimden çıkartılması ile bulunur. Bize tek bir sistolde ne kadar hacimde kanın dolaşıma gönderildiğini gösterir (18). Kalp yetersizliğinde temel mekanizma yeterli miktarda MAP oluşturacak CO'un sağlanamamasıdır. Başlatıcı olay ister MI'da olduğu gibi akut miyosit kaybına bağlı ani başlangıçlı, ister hacim yüklenmesine veya kardiyomiyopatilere bağlı daha yavaş seyirli olsun; CO'daki bozulma geliştikten sonra buna yanıt olarak kompansatuar 3 mekanizma devreye girer. Bu mekanizmalar: Sol ventrikül remodelingi, nörohormonal aktivasyon ve endotelyal sistemdir (Şekil 2.1.) (4).



Şekil 2.1. Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi (4).

*LV:Sol ventrikül, RV:Sağ ventrikül, NP:Natriüretik peptid.

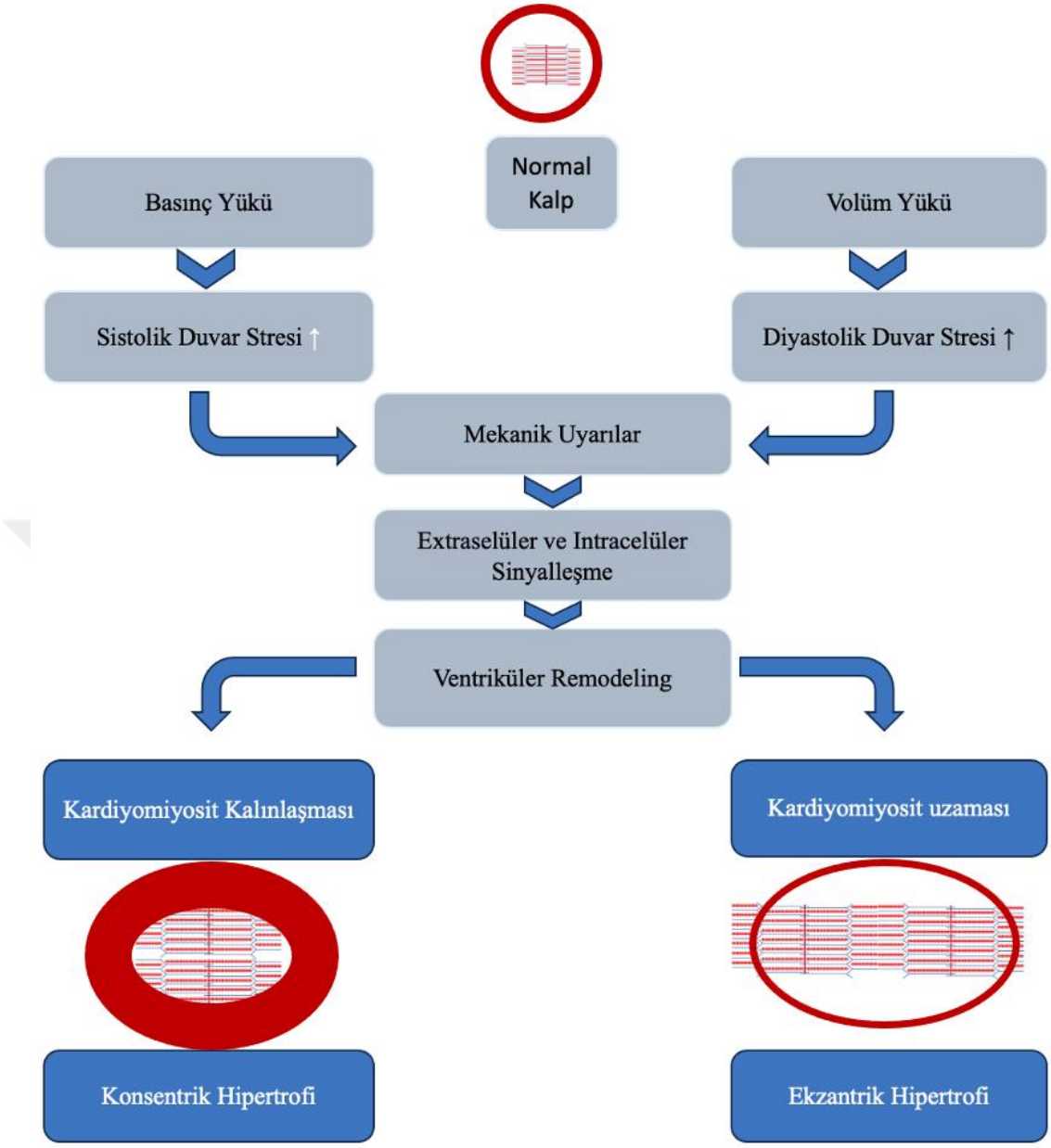
2.1.6.1. Miyosit hasarı ve sol ventrikül remodeling

Kronik hemodinamik yüklenme, ventrikülün boyutunda, şeklinde, yapısında ve işlevinde değişikliklere neden olan bir süreç olan remodelingi başlatır. Bu süreçte, ventrikülün kütlesi, bileşimi ve hacmi değişir. Ayrıca kalp daha eliptik bir yapıdan daha küresel bir forma dönüşür. Başlangıçta bu değişiklikler, kalbin işlevini telafi etmeye yöneliktir. Genişleyen ventrikül, artan hacmiyle birlikte daha fazla kan pompalar (SV artar) ve bu durum azalan ejeksiyon fraksiyonuna rağmen daha yüksek bir CO sağlar. Aynı zamanda, miyokard duvarı kalınlaşır ve ventrikül kütlesi artar; bu durum, başlangıçta kasılma gücünün artmasına yardımcı olur. Ancak, remodeling süreci ilerledikçe zarar verici hale gelir. Ventrikülün aşırı genişlemesi ve miyokardın aşırı büyümesi (hipertrofi), duvar geriliminin artmasına ve dokular arasında fibrozis gelişmesine neden olur. Bu durum, kalp kasının kasılma yeteneğini giderek bozar. Sürecin ilerlemesiyle, miyokard hücrelerinde programlanmış hücre ölümü (apoptoz) oranı da artar.Ayrıca, genişlemiş ve yeniden şekillenmiş ventrikülde kasılma senkronizasyonu bozulur. Bu senkronizasyon eksikliği, kalbin pompalama gücünü daha az etkili hale getirerek KY'nin ilerlemesine katkıda bulunur (19).

Tablo 2.6. Sol Ventirüküler Remodeling Bileşenleri (4)

Miyosit Biyolojisindeki Değişiklikler
Miyozin ağır zincir gen(fetal) ekspresyonu
Beta-adrenergic desentizizasyonu
Hipertrofi
Miyofibriller dejenerasyon (miyositoliz)
Sitoskeletal proteinler
Uyarılma-Kasılma Bağlantısndaki değişiklikler
Miyokardiyal Değişiklikler
Miyosit kaybı: Nekroz/ Apoptoz/ Otofaji
Extraselüler matrix değişiklikleri: Matrix bozulması/ Miyokardiyal fibrozis
Sol Ventriküler Boşluğun Geometrisindeki Değişiklikler
LV dilatasyonu
LV sferisitesinde artış
LV duvar kalınlaşması
Mitral kapak inkompetansı

*LV: Sol Ventrikül.



Şekil 2.2. LV Remodeling şekilleri (4)

2.1.6.2. Nörohormonal mekanizma

Kalp yetersizliği gelişiminin altında yatan mekanizmaları anlamaya başladıkça hastalığın progresyonun kompasutar olarak salgılanan bazı biyolojik aktif maddelerin aşırı üretimine bağlı olduğu görüldü. Nörohormonal sistem tabiri artık biraz tarihi kalmakta çünkü endokrin, parakirin ve otokrin etkili birçok biyolojik aktif molekül sürece dahil olmaktadır (4).

Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu: Nörohormonal mekanizmaların en önde gelenlerinden biri de semptatik sinir sistemi(SSS) aktivasyonudur. KY'nin çok erken aşamalarında devreye girer, SSS aktivasyonu ile beraber parasempatik tonusta da azalma gerçekleşir. Normal fizyolojide sağlıklı bireylerde karotis sinüs ve aortik arktaki yüksek basıç reseptöreleri ve düşük basınç kardiyopulmoner mekanoreseptörlerin uyarısı ile SSS aktivasyonu baskılanır. Kalp yetersizliği hastalarında ise bu reseptörlerin uyarılması azalır. Böylece SSS aktifleşirken parasempatik sistem körleşir. SSS aktivasyonu ile dolaşıma katekolemin, en başta da norepinefrin(NE), salgılanması artar; bu moleküllerin sinir uçlarından geri alımı da azalır. Sempatiik sinir sistemi aktivasyonu gelişmiş KY'li bir hastanın dolaşımında sağlıklı bireylere göre iki-üç kat fazla oranda NE bulunur. Ancak KY ilerledikçe kardiyak tükenmişliğe bağlı NE seviyeleri de düşer. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu, katekolaminler aracılığıyla beta-1 adrenerjik reseptörlerin uyarısını artırarak kalp hızını ve miyokardiyal kasılma gücünü yükseltir. Bu şekilde, azalan kalp debisi (CO) telafi edilmeye çalışılır. Bunun yanı sıra, alfa-1 adrenerjik reseptörlerin uyarılması, pozitif inotropik etkiye ve periferik damarlarda vazokonstriksiyona (VK) neden olur. Ancak, SSS'in bu denli aşırı aktivasyonu kalbin oksijen ihtiyacını artırır. Zaten yetersiz bir perfüzyonla karşı karşıya olan vücutta bu durum iskemiye ve buna bağlı semptomların ortaya çıkmasına yol açar. Ayrıca, artmış adrenerjik uyarılar taşiaritmileri tetikleyebilir hatta ani kardiyak ölüme neden olabilir (4).

Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi(RAAS) Aktivasyonu: Santral sinir sistemine kıyasla RAAS daha geç devreye giren bir kompasatuar mekanizmadır. Renal hipoperfüzyon, makula densaya ulaşan sodyum (Na) miktarının azalması ve böbreklerin sempatik uyarılması ile renin sekresyonu artar.Renal jukstagromeruler

hücrelerden salgılanan renin , karaciğer ve kalp, beyin, böbrek, endotel gibi dokulardan sekrete edilen anjitotensinojen molekülünü inaktif bir form olan anjiyotensin I (AT-I) molekülüne çevirir. Anjiyotensin-I ise bir proteaz olan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından aktif formu olan Anjiyotensin II'ye (AT-II) dönüştürülür. AT-II organizma üzerindeki etkilierini AT_1 ve AT_2 reseptörleri adı verilen iki G-protein bağlı reseptörler üzerinden gösterir. AT_1 reseptörü aktivasyonu ile VK, hücresel büyüme, aldosteron sekresyonu ve katekolamin salınımı gerçekleşirken, AT_2 reseptörleri vasodilasyon , hücre büyümesi inhibisyonu, natirürez ve bradikinin salgılanmasına neden olur. Anjiyotensin II kısa süreli hemoastazı sağlamakta başarılıdır ancak devamlı ekspresyonu uygunsuzdur. Kalp ,böbrek ve diğer organlarda fibrozise yol açar. Norepinefrin geri alımını engeller ve aldosteron salınımını uyarır. Kısa dönemde dolaşımı destekler gibi görünse de bu durumun uzaması KY'nin kötüleşmesine katkıda bulunmaktadır. Uzun süreli aldosteron salınımı vasküler yatak ve miyokard dokusunda hipertrofi ve fibrozise neden olur. Vasküler kompliyans azalır, ventiküler sertlik artar. Aldosteron molekülünün kendiside baroreseptör disfonksiyonuna yol açarak NE geri alımının inhibe eder (4).

Arginin Vasopressin(AVP): Renal sempatik uyarıdan dolayı hipofiz bezinden AVP salgılanır. Su atılımını azaltır ve endotelin salınımına neden olur (4).

Natriüretik Peptidler: Kardiyak debi korunmaya çalışırken devreye giren bu kompansatuar meknanizmalardan birisi de natriüretik peptidlerdir. Fizyolojik koşullarda, fazla tuz alımı sonrasında atriyal ve miyokardiyal gerilime bağlı natriüretik peptidlerin (ANP ve BNP) salınımı artar. Bu peptidler böbreklerden su ve tuz atılımını arttırırlar. Kalp yetersizliğinde artmış RAAS sistemine karşı dengeleyici olarak görev yaparlar. Tam anlaşılamamış bir mekanizma ile ileri evre KY'de NP'lerin böbrek üzerine etkilerinin körleştiği farkedilmiştir. Renal NP reseptör downregülasyonunun buna neden olabileceği düşünülmektedir (4) .

2.1.7. Kalp Yetersizliği Hastalarının Klinik Değerlendirilmesi

Öykü ve Anamnez: Kalp yetersizliği hastalarının değerlendirmesi de diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi öykü ve anamnez ile başlar. Tipik semptom ve bulgular sorgulanır. Bunlar daha öncede belirtildiği gibi nefes darlığı, yorgunluk, bitkinlik, bacaklarda şişme başta olmak üzere paroksismal nokturnal dispne(PND), ortopne olabilir. Daha az tipik olan nokturnal öksürük, bendopne, depresyon, çarpıntı ve senkop gibi diğer semptomlarda detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Hastanın özgeçmişi ve soygeçmişi öğrenilmelidir. Geçirilmiş MI öyküsü, HT, DM, KBH gibi risk faktörleri, alkol kullanımı, kardiyotoksik kemoterapotik ajan alınımı, ailede KMP öyküsü , ani kardiyak ölüm öyküsü varlığı sorgulanmalıdır(1).

Fizik muayene: Pretibial ödem, akciğerde raller veya solunum seslerinin azalması, asit, boyun venöz dolgunluğu, hepatomegali ve splenemomegali gibi periferik ve sistemik konjesyon bulguları araştırılmalıdır. Kardiyak oskültasyonda S3-S4 varlığı, kapak patolojilerine bağlı üfürümler dikkatlice değerlendirilmelidir.

Laboratuar: Kalp yetersizliği düşünülen her hastada tam kan ,rutin biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, glikolize hemoglobin A1c (HbA1c), kan demir parametreleri ile beraber NP değerleri mutlaka görülmelidir (1).

EKG : Geçirilmiş MI, sol ventrikül hipertrofisi, AF , kardiyomiyopatilere spesifik EKG bulguları (örneğin ARVKMP), ekstra vurular, QRS genişliği gibi ipuçları açısından detaylı EKG değerlendirmesi yapılmalı.

Görüntüleme yöntemleri: Ekokardiyografi tanı aşamasının en önemli basamaklarından biridir. Tanısal kriterlerin arasında ekokardiografi bulguları olması yanında etyolojinin belirlenmesi, EF'nin belirlenerek KY'nin sınıflandırılması ve farmakolojik ve cihaz tedavi yönteminin hastaya uygun şekilde planlaması için önemli bilgiler sağlamaktadır. Kalp yetersizliğinden şüphenilen her hastaya yüksek öneri düzeyi ile ekokardiyografi yapılmalıdır. Ekokardiyografik görüntünün yetersiz olduğu, depo hastalığı veya spesifik KMP lerden şüphelenildiği zaman CMR ile görüntüleme yapılabilir (1).

Medikal tedaviye rağmen anginal yakınmaları olan, KAH riski yüksek olan hastalarda invaziv koroner anjiyografi ile değerlendirme düşünülebilir (1).

Düşük orta riskli pretest tanı ihtimali olan hastalarda KAH araştırmak için koroner bilgisayarlı tomografik anjiyo (CCTA) kullanılabilir.Koroner revaskülarizasyonun uygun olabileceği düşünülen hastalarda non-invazif stress testleri düşünülebilir (1).

Kardiyopulmoner Egzersiz Testi: Kalp transplantasyonu veya mekanik destek cihazları (MDC) için değerlendirilen hastalarda kardiyopulmoner stress testi yapılmalıdır.Yine hastaya uygun egzersiz programının belirlenebilmesi içinde kardiyopulmoner egzersiz testi uygulanabilir.

Sağ Kalp Kateterizasyonu: İleri evre KY olup transplantasyon ve/veya MDC düşünülen hastalarda uygunluk değerledirmesi için sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır. Konjenital kalp hastalıkları, restiriktif kardiyomiyopati,konstriktif perikardit gibi patolojilerin KY'ne neden olduğu düşünülüyorsa sağ kalp kateterizasyonu ile tanı doğrulanabilir. Ekokardiyografi ile pulmoner hipertansiyon tanısı almış hastalarda herhangi bir kapak veya yapısal kalp hastalığına müdehale öncesinde tanı doğrulaması ve revesibilte testi için sağ kalp kateterizasonu yapılabilir (1).

Endomiyokardiyal Biyopsi: Tedaviye rağmen hızla kötüleşen ve sadece endomiyokardiyal biyopsi ile tanı koyulabilecek spesifik bir durumdan şüpheleniliyorsa, tanısal amaçlı biyopsi yapılabilir (1).

2.1.8. İleri Evre Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği ile takipli çoğu hasta optimal medikal tedaviye rağmen hastalığın kaçınılmaz evresi olan ileri evre KY'ne ilerler. Kalp yetersizliğinin artan prevelansı, yaşlanan populasyonun artışı, etkili KY tedavileri sebebi ile sağkalım artışı ileri evre kalp yetersizliği hastalarının da sayısının artmasına neden olmaktadır. Ancak bu evre artık hastalığın terminal dönemi olduğu için kötü prognoza sahiptir, bir yıllık mortalite %25 ila %75 arasındadır(20). 2018 yılında Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ileri evre KY tanı kriterlerini yayınlamıştır (Tablo 2.7). Bu gruptaki

hastaların klinik durumlarını ve risk profillerini sınıflamak , MDC ve/veya transplat ihtiyacı olan grubu belirlemek adına The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) sınıflaması geliştirilmiştir (Tablo 2.8). İleri evre KY gelişmiş hastaları erkenden tanımak ve KY uzmanlarının bulunduğu merkezlere refere etmek gerekmektedir. Kalp nakli veya MDC'nin kontraendike olduğu durumlarda ise palyatif tedavi seçeneklerinden başka çare bulunmamaktadır (1).

Tablo 2.7. İleri evre KY tanı kriterleri (5).

Tanı için tüm kriterlerin bulunması gerekmektedir.
1. Kalp yetersizliği semptom ve bulgularının ciddi düzeyde ve persistant şekilde bulunuşu (NYHA III veya üzeri)
2. Ciddi kardiyak disfonksiyonu belirten aşağıdaki kriterlerden en az birinin bulunması: • LVEF≤%30 • İzole RV yetersizliği • Opere edilemeyen ciddi kapak disfonksiyonu • Opere edilemeyen ciddi konjenital anomali • Persistan yüksek veya artış eğiliminde olan natirüretik peptid seviyeleri ve ciddi diyastolik LV disfonksiyonu veya yapısal anomali
3. Yüksek doz i.v. diüretik/diüretik kombinasyonu gerektiren sistemik veya pulmoner konjesyon atakları ; inotropik/vasopresor ajan gerektiren düşük debi bulguları veya malign artimiler nedeniyle yılda >1 hospitalizayon veya planlanmayan visit
4. Kardiyak kökenli olduğu düşünülen ; egzersiz kapasitesinde ciddi bozulma / 6 dk yürüme testi mesafesi < 300m olması veya pVO2 <12 mL/kg/min veya öngörülen değerin %50sinden düşük olması

*LV:Sol ventrikül, RV:Sağ ventrikül.

Tablo 2.8. INTERMACS Sınıflaması (1)

Profil	Özellikleri
INTERMACS 1: Kardiyojenik Şok	Artan dozlarda inotropik desteğe rağmen ciddi hipotansiyon, kritik organ hipoperfüzyonu, devamlı artan laktat seviyeleri ve derinleşen asidoz varlığı.
INTERMACS 2: Progresif Kötüleşme	İ.v. inotropik tedaviye rağmen kötüleşen kardiyak fonksiyonlar, multiple organ yetersizliği.
INTERMACS 3: İnotrop Bağımlı	Devamlı inotop tedavi altında kan basıncı, organ fonksiyonları ve semptomları stabil seyreden ancak destekten kesilmeye çalışıldığında tekrarlayan semptomatik hipotansiyon veya böbrek disfonksiyonu nedeniyle destekleri kesilemeyen hasta. "Bağımlı stabilite."
INTERMACS 4: Sık Uğrayanlar	Dinlenimde veya günlük aktivitelerde semptomatik, yakından izlemle stabile yakın tutulabilen gruptur. Genellikle yüksek doz diüretik tedavi altındadırlar. Daha yoğun yönetim ve izleme stratejileri düşünülmelidir. Bazı hastalar 4-5 arası geçiş halindedir.
INTERMACS 5: Ev Bağımlı	Dinleminde ve günlük basit aktiviteler sırasında rahattır ancak daha ileri bir aktiviteyi tolere edemezler. Çoğunlukla evdedirler. Dinlenim halinde konjesyon semptomları yoktur ancak yinede altta refraktör artmış volum durumu , sıklıkla bozulmuş renal fonksiyonlar vardır.
INTERMACS 6: Sınırlı Efor	Bu hasta grubunda konjesyon belirtileri gözlenmez, istirahat halinde ve günlük temel aktivitelerini yaparken rahattır. Ancak, ev dışındaki hafif aktivitelerde bir süre sonra yorgunluk hissi ortaya çıkar ve daha anlamlı fiziksel aktivitelerin ilk dakikalarında bile tükenmişlik yaşar. Bu durum, genellikle "Yürüyen yaralılar" olarak tanımlanır.
INTERMACS 7: İleri NYHA III	Sıvı dengesinde bozulma yoktur. Hafif fiziksel efor gerektiren aktiviteler dışında ki anlamlı fiziksel aktiviteleri sınırlıdır.

2.1.9. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinin Tedavisi

Kalp yetersizliği hastalarında temel tedavi hedefleri mortalite ve yeniden hastaneye yatışların azaltılması, semptom ve bulguların giderilmesi, fonksiyonel kapasitenin artırılmasıdır .Öncelikli tedavi KY için risk faktörleri olan populasyonun belirlenmesi ve bu risk faktörleninin yönetilmesidir. Böylece asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonuna gidişatın önüne geçilmeye çalışılır. Halihazırda DEF-KY tanısı almış hastalarda ise kanıtlanmış tedavilerin mekanizması hastalığın gelişmesine neden olan nörohormonal mekanizmalar üzerinden etki göstermektedir.Güncel klavuzlarda mortalite katkısı olduğu ispatlanan, tolere edebilen hastalarda DEF-KY tedavisinin olmazsa olmazı dört ilaç grubu bulunmaktadır: Betablokerler , RAAS inhibitörü olarak birinci basamak anjiyotensin reseptör- neprisilin inhibitörü(ARNI) eğer tolere edilemezse ACEi/ARB , mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) ve sodyum glukoz co-transporter-2 inhibitörü (SGLT2-i). Diüretik tedavi KY tüm evlerinde ihtiyaç halinde kılavuz önerisi ile kullanılmaktadır .

Nörohumoral antagonist ilaçlar hastalığın seyrini değiştirip ani ölümü azaltsalar da, bu hasta grubunda ani kardiyak ölümün önemli bir sebebi olan ventriküler aritmiler üzerine etkileri yoktur. Ventriküler aritmilerden ölüm riskini azaltmada implante edilebilen kardiyak defibrilatör (ICD)' ler önemli bir role sahiptir. Kılavuzlarda belirtilen optimal medikal tedaviyi almasına rağmen hala EF ≤35 olan hastalarda ani kardiyak ölümü önlemek için ICD implantasyonu önerilmektedir. Kılavuz temelli DEF-KY tedavisi Tablo 2.9'da özetlenmiştir.

Tablo 2.9. Kılavuz temelli DEF-KY tedavisi özeti (1).

<table>
<tr><td colspan="4">Tüm DEF-KY Hastalarında Mortalite Azaltmak Amacıyla</td></tr>
<tr><td>ARNI/ACEİ</td><td>Betabloker</td><td>MRA</td><td>SGLT2İ</td></tr>
<tr><td colspan="4">Seçili Hastalarda KY Nedenli Hospitalizasyon ve Mortalite Azaltmak Amacıyla</td></tr>
<tr><td colspan="4">Volüm yükü varsa : Diüretik Tedavi</td></tr>
<tr><td colspan="2">SR ve LBBB, QRS ≥ 150 ms: CRT-P/D

İskemik etyoloji : ICD</td><td colspan="2">SR ve LBBB, QRS 130-149 ms veya LBBB değil ≥ 150 ms

Non-iskemik etyoloji : ICD</td></tr>
<tr><td>AF : Antikogülasyon</td><td>AF: Digoxin / PVI</td><td>KAH: CABG</td><td>Demir eksikliği:Ferrik Karboksimaltoz</td></tr>
<tr><td>Aort Darlığı : SAVR/TAVI</td><td>Mitral yetersizlik: TEE MV Repair</td><td>Kalp Hızı > 70 atım /dk</td><td>ACEi/ARNI tolere edemiyorsa ARB</td></tr>
</table>

* ACE-i: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB:anjiyotensin reseptör blokerini,ARNI: anjiyotensin reseptör-neprilisin inhibitörünü,CABG:Koroner arter bypass grefti, CRT-P/D:kardiyak resenkronizasyon tedavisini ICD:implante edilebilir kardiyak defibrilatör, LBBB: sol dal bloğunu, MRA: mineralokortikoid reseptör antagonistini, MV:mitral kapağı, PVI: pulmoner ven izolasyonunu,SAVR: cerrahi aort kapak replasmanı , SGLT2i: sodyum-glikoz kotransporter 2 inhibitörünü,SR: sinüs ritmini, TAVI:transkateter aort kapak replasmanını, TEE:transkateter kenardan kenara tamir. Renk kodları: Yeşil, Sınıf I öneri; Sarı, Sınıf IIa öneriyi belirtir.

2.1.10. Kalp Yetersizliği Doğal Seyri ve Prognoz

Kalp yetersizliği hastalarının prognozu, özellikle DEF-KY, hastalığın ilk tanınmaya başladığı zamana göre önemli ölçüde iyileşme göstermiştir. Ancak yine de tedavi yöntemlerimizdeki gelişmeye ragmen prognoz kötü ve hayat kalitesini önemli derecede bozan bir hastalıktır. Framingham Heart Study (FHS) ve Cardiovascular Health Study (CHS) verilerinin birleştirildiği bir çalışmada KY tanısı aldıktan sonraki 5 yılda ölüm oranı %67 olarak hesaplanmıştır. Kadın hastalar daha az oranda OMT almalarına rağmen hayatta kalma oranlarının daha iyi olduğu görülmüştür.

Hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY ile takipli hastalar DEF-KY ye göre daha iyi bir prognoza sahiptir. Ancak zaman içerisinde EF değerindeki değişikler nedeniyle HEF-KY den DEF-KY'ye geçişler görülebilir. Ejeksiyon fraksiyonu düşen hastaların prognozu sabit EF'li veya artan EF'ye sahip hastalardan daha kötüdür. Büyük çaplı meta-analizlerde KEF-KY grubunun DEF-KY'ye göre önemli ölçüde daha iyi sonlanımlara sahip olduğu görülmüştür. Ancak bazı gözlemsel çalışmalar ise bu farkın ihmal edilebilecek kadar az olduğunu düşündürmektedir (1).

Kalp yetersizliği hastaları teşhis sonrası ortalama yılda bir kez hospitalize edilmektedir. Kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışların önemli belirteçleri arasında DM , AF, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), artmış HbA1c seviyeleri ve düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) bulunmaktadır. Nüfus artışı, yaşlanma ve eşlik eden hastalıkların daha yaygın hale gelmesiyle, önümüzdeki 25 yıl içinde kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış oranlarının %50'ye kadar artacağı tahmin edilmektedir (1).

2.2. NATRİÜRETİK PEPTİTLER VE NT-PROBNP

Atriyal Natriüretik Peptid (ANP) ve Brain Natriüretic Peptid /B-tip Natiüretik Peptid (BNP) kardiyak miyosit hücrelerinden salgılanan nöropeptid (NP) hormonlar olup kalbin endokrin fonksiyonu da olduğunu kanıtlayan moleküllerdir. Atriyal miyositlerde endokrin hücerlere benzer granüllerin farkedilmesi ile önce bu granüllerden salgılan ANP keşfedilmiştir. Ardından domuz beyin hücrelerinden ANP benzer bir natriüretik peptid izole edilmiş olup 'Brain Natriüretic Peptid' olarak

adlandırılmıştır. Daha sonraki araştırmalar bu NP hormonun da kardiyak kökenli olduğunu göstermiştir. Bugün biliyoruz ki hem ANP hem BNP büyük çoğunlukla kardiyak miyosit hücrelerinden salgılanan hormonlardır (6). Son zamanlarda kardiyak fibroblast hücrelerinin de BNP salgıladığına dair kanıtlar bulunmuş ancak nicel olarak ne oranda katkı sağladığı bilinmemektedir (6). Natriüretik peptid yapısına sahip 3. bir homolog peptid daha bulunmaktadır: C tip natriüretik peptid (CNP). C tip natriüretik peptid kalpten daha çok kemik, beyin ve endotelyal dokudan salgılanır. Diğer iki NP'den farkı farklı ekzon bölgesinden kodlanması ve farklı reseptör üzerinden etki göstermektedir (NPR-B) (6).

İki kardiyak natriüretik peptidin salgılanması ve depolanmasında belirgin farklılıklar mevcuttur. ANP miyosit hücreleri granüllerinde depo halde bulunur ve miyosit gerilmesi ile dolaşıma salınınır. Miyositlerdeki gerilme aynı zamanda ANP genini de denovo sentez için uyarır ancak bu mekanizma daha yavaş aktivasyona sahiptir. Buna karşılık yalnızca küçük bir miktar proBNP depolanmış halde bulunmaktadır. Atriyal ve ventriküler gerilme ile birlikte BNP geni çok hızlı aktive olur ve BNP de novo sentezi hızlanır (6). Fizyolojik koşullarda ANP ve BNP çoğunlukla atriyal miyositlerden salgılanır ve dolaşımda çok az bir miktarda NT-proBNP/BNP bulunur. Ancak kalp yetersizliğinde olduğu gibi dolum basınçlarının ve miyosit geriliminin arttığı durumlarda ventriküler miyosit hücreleri de aktive olur ve BNP salgılanması atiyal miyositlerden ventriküler miyosit hücrelerine doğru kayar. Ventiriküler aktivasyon BNP için ANP ye göre daha belirgindir (6)(8). Miyosit gerilmesi BNP üretimi ve salgılanması için ana uyarıcı faktör olsa da katekolaminler, anjiyotensin-II (AT-II) ve endotelin gibi bazı hormonların parakrin ve endokrin etki ile BNP sekresyonunu artıcı etkisi bulunduğu düşünülmektedir. Ayrıca miyosit gerilmesinden bağımsız hipoksinin de NP salgılanmasını uyardığı düşünülmektedir. Akut koroner sendromlarda infarkt alanındaki gerilme , hipoksi ve inflamatuar hormonlar sinerjistik etki ile serum NP konsantrasyonlarında yükselmeye neden olur ve BNP miktarı AKS için önemli bir prognostik faktördür (8).

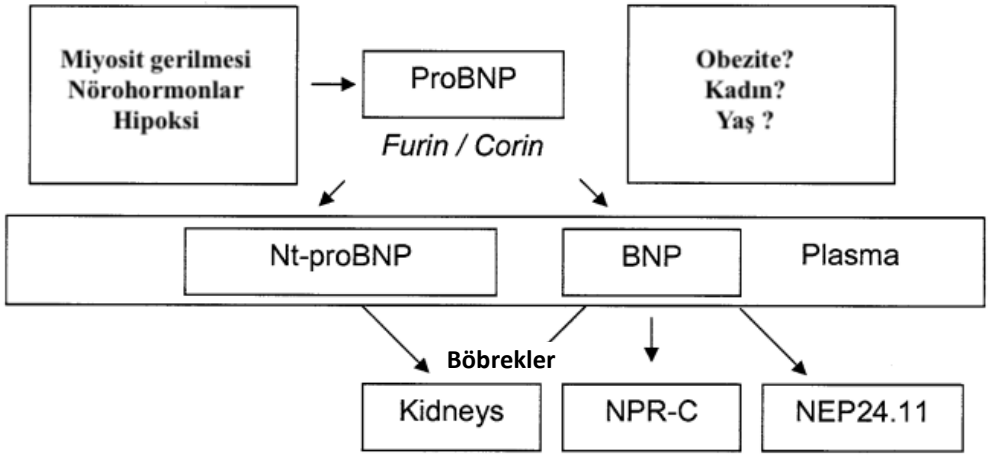
Tablo 2.10. ANP ve BNP Fizyolojık Özellikleri (6).

	ANP	BNP
Kalpteki lokalizasyonu	Atriyal	Atriyal ve Ventriküler
Atiral depolanma	Çok	Az
Bazal kardiyak sekresyon	+++	+
Gerilme ile gentrankripsiyonu	Yavaş	Hızlı
KY de rölatif artış	+	+++

*ANP: Atriyal natriüretik peptid, BNP:B-tip natriüretik peptid, LV:Sol ventrikül

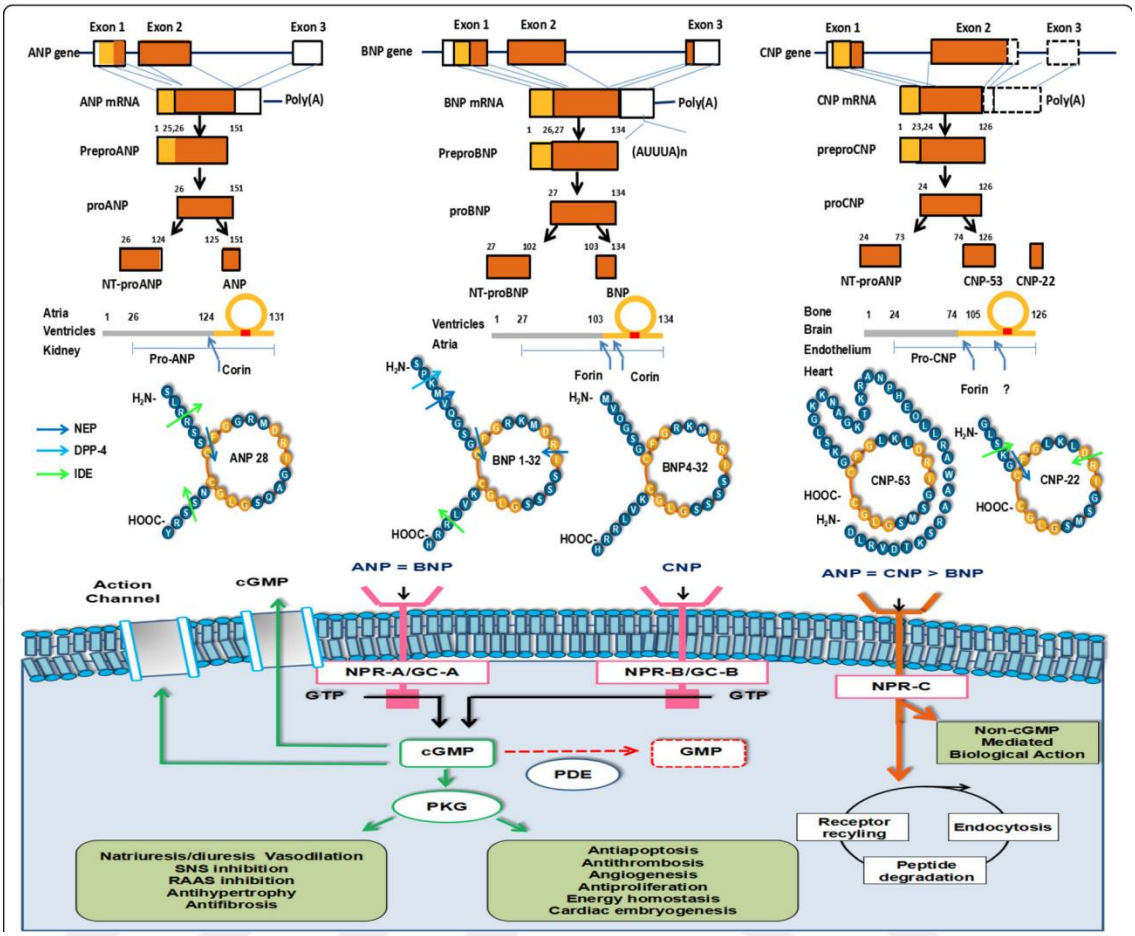
Kromozom 1 bölgesinde bulunan BNP geni 108 amino asitten oluşan ve ön hormon olan proBNP molekülünü kodlar. ProBNP daha sonra furin ve corin proteazları tarafından hormonun aktif formu olan BNP (32aa) ve inaktif form N-terminal ucu olan NT-proBNP moleküllerine parçalanır (6,8). Aktif form olan BNP, hücrelerde NPR-A reseptörlerine bağlanarak cGMP aracılı hücre içi sinyalleşme sistemi üzerinden etkisini gösterir. Ön planda BNP olmak üzere NP hormonların; natriürez, diürez, vasodilatasyon, antiproliferasyon, antihipertrofi, antifibrozis gibi birçok kardiyometabolik koruyucu etkileri bulunmaktadır. Nöropeptidler vücudun kendi antihipertansif sistemi gibi çalışıp RAAS ve SSS etkilerini dengelerler (9). B-tip NP geni ekspresyonu artırılan fare deneylerinde semptomatik hipotansiyon ve kemik malformasyonları görülürken, BNP geni inaktive edilen deneklerde kardiyak fibrozis ve hipertrofi görülmüştür(6). Kardiyometabolik koruyuculuğuna ek BNP molekülünün kardiyak hasar gelişen durumlarda immun ve inflamatuar düzenleyici olarak rol oynadığı da düşünülmektedir. Monosit kemotaksisini, kardiyak nötrofil infiltrasyonunu düzenler ayrıca remodeling ve yara iyileşmesi üzerine de direkt etkileri bulunmaktadır (9).

Natriüretik peptidlerin metabolizma ve atılım mekanizmaları da ayrıntılı incelenmiştir. B-tip natriüretik peptid (ANP ve CNP gibi) NPR-C reseptörleri aracılı hücre içi endositoz ve lizozomal hidroliz ile dolaşımdan temizlendiği gibi neprisilin enzimi ile proteolize uğrayarak veya renal yolla elimine edilir. NT-proBNP ise fizyolojik olarak inaktif form olup metabolizasyona uğramaz ve böbreklerden atılır (8,9).



Şekil 2.3. ProBNP , NT-proBNP ve BNP metabolizması (8).

Eliminasyon mekanizmalarındaki farklılıktan dolayı NT-proBNP nin yarı ömrü BNP den daha uzundur. Bu durum da NT-proBNP nin plazma konstrasyonları ve prognostik değerinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Henüz açıklanamayan bazı mekanizmalar ile kadınlarda NTproBNP ve BNP seviyeleri daha yüksek saptanmıştır. Obez hastalarda ise daha düşük izlendiği görülmüştür. Yaşla beraber bazal natriüretik peptid seviyelerinin yüksek seyrettiği dikkat çekmiş olup bu durum kalp ve böbrek dokusunun zamanla dejenere olmasına bağlanmıştır (8).



Şekil 2.4. Natriüretik peptidlerin transkripsiyonu, aktifleştirilmesi ve etki mekanizmalarının şeması (9).

ANP: atrial natriuretik peptid; BNP: B-tip natriuretik peptid; cGMP: cyclic guanozin monofosfat; CNP: C-tip natriuretik peptid; DPP-4: dipeptidil peptidaz-4; GC: guanilat siklaz; GTP: guanozin tripfosfat; IDE: insulin degrading enzim; NEP: nötrall endopeptidaz; NPR: natriuretik peptid reseptör; NT-proANP: N-terminal proANP; NT-proBNP: N-terminal proBNP; NT-proCNP: N-terminal proCNP; PDE: fosfodiesteraz; PKG: protein kinaz; RAAS: renin-angiotensin-aldosterone sistem; SNS: sempatik sinir sistemi

2.2.1. NT-proBNP nin Kalp Yetersizliğinde Kullanımı

Kalp yetersizliğinde natriüretik peptidlerin tanı aşamasından itibaren önemli yerleri bulunmaktadır. Hem Amerika hem Avrupa Cemiyeti kılavuzları kalp yetersizliğine özgü semptom ve bulgularla başvuran hastalarda ilk basamak tetkik olarak NT-proBNP'yi önerir. Özellikle KEF-KY tanı kriterleri arasında tipik semptom, bulgular yanında yükselmiş natriüretik peptid düzeyleri bulunmaktadır (1)(21). Kalp yetersizliğinden şüphelendiren yakınmalarla başvuran hastalarda yükselmiş natriüretik peptid düzeyleri (NT-proBNP ≥ 125 pg/mL / BNP ≥ 35 pg/mL) olası tanının kalp yetersizliği olduğunu düşünüdürür ve ekokardiyografi ile ileri değerlendrime hak eder. Negatif NP hormon düzeyleri ise kalp yetersizliği tanısından uzaklaştırır (1).

Tablo 2.11. 2021 ESC Kalp Yetersizliği Kılavuzu kalp yetersizliği tanı kriterleri tablosu (1).

KY Tipi		**DEF-KY**	**HEF-KY**	**KEF-KY**
	1	Semptom ve bulgular	Semptom ve bulgular	Semptom ve bulgular
	2	LV-EF ≤%40	LV-EF %41-%49	LV-EF≥ %50
	3			Kardiyak yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliğin objektif kanıtı; NP yükselmesi dahil ,LV dolum basınç bozukluğu,diyastolik disfonksiyon

* DEF-KY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, HEF-KY:Hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, KEF-KY:Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği KY:Kalp yetersizliği , LV-EF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

Kalp yetersizliği ön tanısı çoğu zaman acil servislerde konulmaktadır. Dispne ve konjestif bulgularla acil servise başvuran hastalarda hızlıca tanı konulup tedaviye başlanması hem hasta prognozu hem de sağlık sistemi ekonomisi için önem arz etmektedir. NP seviyelerinin özellikle acil servislerde tanı doğrulamak ve/veya dışlamak amaçlı kullanımı erken tanı konulup uygun tedavisinin başlamasını kolaylaştırmıştır. Acil servise tipik semptom ve bulgularla başvuran akut KY araştırılan hastalar 'ıslak/yüklü' olarak değerlendirildiği için daha yüksek sınır değerleri kullanılmaktadır. NTproBNP değeri ≤ 300 pg/mL olan hastalarda akut KY tanısı çok ihtimalli görülmez ve şikayetlerini açıklayacak kardiyak dışı sebeplerin araştırılması önerilir. Akut KY tanısını doğrulamak için ise NT-proBNP sınır değerlerinde yaşa göre düzenleme yapılmıştır. Yaşı < 50 olan hastalar için ≥450 pg/mL, 50-74 yaş aralığında ≥ 900 pg/mL, ≥75 yaş hastalarda NT-proBNP değeri ≥1800 pg/mL ise klinik tablonun akut kalp yetersizliği olması olasıdır. 5.000 pg/mL 'nin üstünde NT-proBNP değerine sahip olan hastalar ise çok yüksek olasılıkla tanı KY'dir ve yüksek riskli hasta grubu olarak kabul edilir (7).

Tablo 2.12. Acil servis ortamında, kalp yetersizliği tanısının belirlenmesine yönelik NT-proBNP değerlerine göre değerlendirme (7).

Yaş Grubu	Kalp Yetersizliğini Dışlama (Rule-Out) NT-proBNP Değeri	Kalp Yetersizliğini Onaylama (Rule-In) NT-proBNP Değeri	Gri Bölge NT-proBNP Değeri	Açıklama
50 yaş altı	300 pg/ml	≥450 pg/ml	300–450 pg/ml	Tüm yaş gruplarında 300 pg/ml altında kalp yetersizliği dışlanabilir, klinik olarak başka nedenler araştırılmalıdır. <50 yaşta 300 pg/ml ile 450 pg/ml arasında kalanlar için ek testler gereklidir.
50–75 yaş arası	300 pg/ml	≥900 pg/ml	300–900 pg/ml	300 pg/ml ile 900 pg/ml arasında kalanlar için ek testler gereklidir.
75 yaş ve üstü	300 pg/ml	≥1800 pg/ml	300–1800 pg/ml	300 pg/ml ile 1800 pg/ml arasında kalanlar için ek testler gereklidir.
5000 pg/ml üzeri	-	Yaştan bağımsız yüksek olasılık	-	5000 pg/ml'nin üzerindeki değerler, kötü prognoza işaret eder, acil tedavi gereklidir.

***Açıklamalar:**

Rule-Out (Dışlama): NT-proBNP değeri 300 pg/ml'nin altında olduğunda, KY olasılığı düşer. Ancak, hastanın diğer klinik belirtileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Rule-In (Onaylama): Yaş ayarlarına göre belirlenen NT-proBNP kesim noktaları, KY teşhisini destekler. Eğer NT-proBNP bu seviyeleri aşarsa, akut KY tanısı olasılığı yüksektir ve hastanın yatırılması, tedavi edilmesi gerekir.

Gri Bölge: NT-proBNP değeri belirli aralıkta olduğunda (örneğin, 300–450 pg/ml), ek tanı testleri, hastanın KY olup olmadığını netleştirmek için gereklidir.

Notlar: Cinsiyet, VKİ, böbrek fonksiyonu, AF ve LVEF gibi faktörler NT-proBNP değerleri için ek ayarlamalar gerektirmez. Bu kesim noktaları yaşa göre belirlenmiştir ve bu faktörlerin etkisi göz önünde bulundurulmaz.

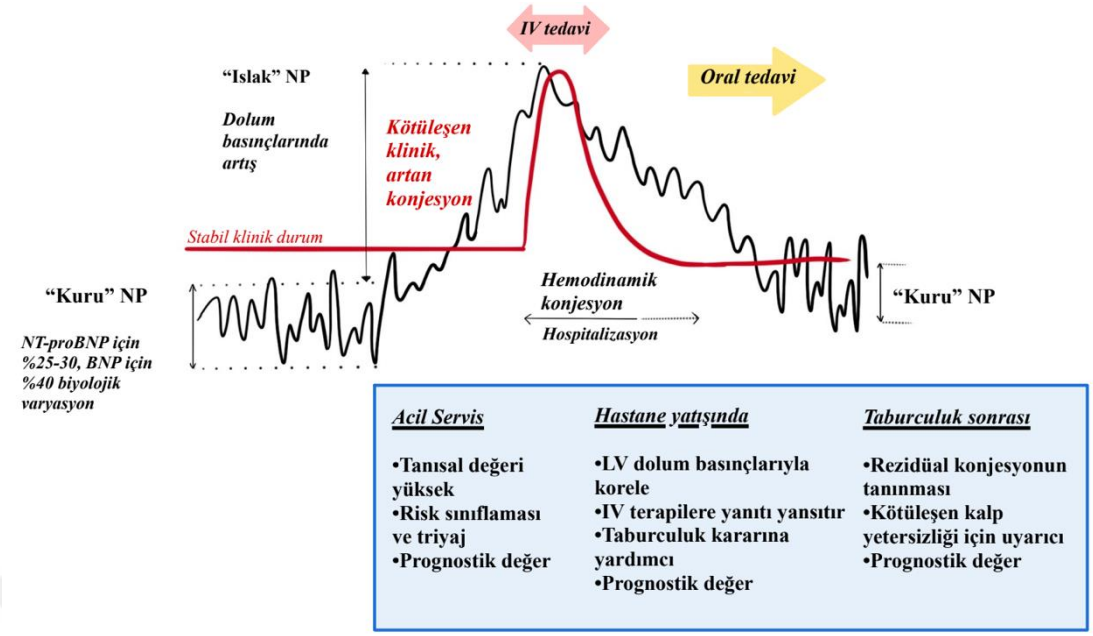
Akut KY dışında ayaktan başvuran poliklinik hastalarınında de novo kalp yetersizliği tanısı konulması veya dışlanması için de NT-proBNP değeri kullanılması önerilmektedir. Kalp yetersizliği dışlamak için tek kestirim değeri 125 pg/mL yeterlidir. NT-proBNP değeri 125 pg/mL den küçük olan hastalarda kalp yetersizliği dışında kliniği açıklayacak tanılar düşünülmelidir. Kalp yetersizliği tanısını doğrulamak için ise tek bir NT-proBNP değeri bulunmamaktadır. Yaşa göre ayarlanmış kestirim değeri değerleri dışında obezite, AF ve böbrek fonksiyonları da göz önünde bulundurarak değerlendirme yapmak gerekmektedır. Elli yaş altı hastalarda >125 pg/mL NT-proBNP değeri tanıyı doğrulamak için yeterli iken 50-74 yaş arasında bu sınır > 250 pg/mL, 75 yaş üzerinde ise >500 pg/mL olarak revize edilmelidir. Ayrıca eGFR <30 ml/min/1.73 m² olduğunda, NT-proBNP değerine göre KY diyebilmek için kestirim değeri değeri %35 artırılmalıdır; eGFR 30-45 ml/min/1.73 m² arasında olduğunda %25, eGFR 45-60 ml/min/1.73 m² arasında olduğunda ise %15 artırılmalıdır. VKİ 30-35 kg/m² arasında olduğunda %25 azaltılmalıdır; VKİ 35-40 kg/m² arasında olduğunda %30, 40 kg/m² ve üzeri olduğunda ise %40 azaltılmalıdır. Atriyal fibrilasyon veya flutter durumunda da ventriküler hız kan alma sırasında ≤90 bpm ise kestirim değeri NT-proBNP değeri %50 artırılmalı, ventriküler hız >90 bpm ise %100 artırılmalıdır (7).

Tablo 2.13. Ayaktan takip edilen hastalarda de novo kalp yetersizliği tanısının belirlenmesine yönelik NT-proBNP değerlerine göre değerlendirme (7).

Yaş Grubu	Kalp Yetersizliğini Dışlama (Rule-Out) NT-proBNP Değeri	Kalp Yetersizliğini Onaylama (Rule-In) NT-proBNP Değeri	Gri Bölge NT-proBNP Değeri	Açıklama
50 yaş altı	< 125 pg/ml	≥125 pg/ml	-	Tüm yaş gruplarında <125 pg/ml altında kalp yetersizliği dışlanabilir, klinik olarak başka nedenler araştırılmalıdır.
50–75 yaş arası	< 125 pg/ml	≥ 250 pg/ml	125–250 pg/ml	125 pg/ml ile 250 pg/ml arasında kalanlar için ek testler gereklidir.
75 yaş ve üstü	< 125 pg/ml	≥500 pg/ml	125–500 pg/ml	125 pg/ml ile 500 pg/ml arasında kalanlar için ek testler gereklidir.
2000 pg/ml üzeri	-	Yaştan bağımsız yüksek olasılık	-	2000 pg/ml'nin üzerindeki değerler, kötü prognoza işaret eder, acil tedavi gereklidir.
	Nonkardiyak sebepler araştırılmalı	KY kabul edip tedaviye başlanmalı ve 6 hafta içinde ekokardiyografik olarak da değerlendirilmeli	Alternatif tanıları da değerlendir, klinik şüphe yüksekse ekokardiyografi öneriir	≥2000 pg/mL değerlerinde öncelikli olarak 2 hafta içinde ekokardiyografi yapılmalı ve KY ekibi ile değerlendirilmeli

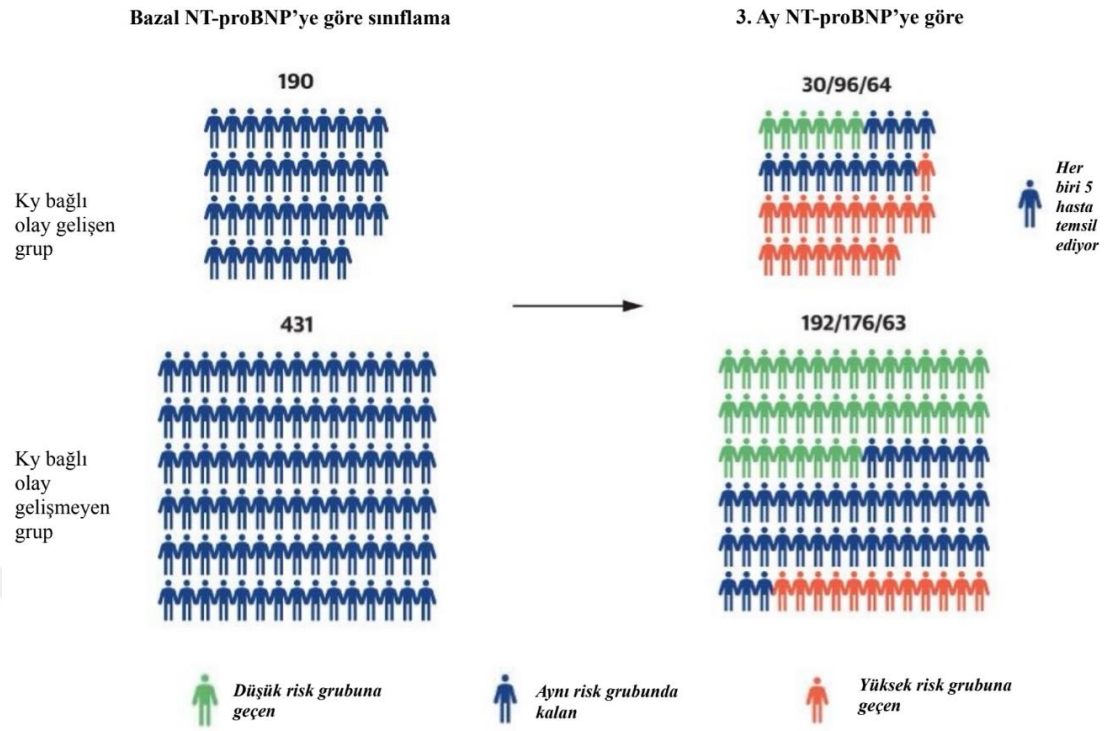
KY: Kalp yetersizliği, NT-proBNP:N-terminal proBNP.

Tanı algoritmasında ön planda yer alan NT-proBNP aynı zamanda kronik KY ile takipli hastaların takibinde kötüleşen KY belirteci olarak da kullanılmaktadır. Stabil seyreden konjesyonu olmayan hastaların bazal NT-proBNP değerleri ‘’kuru NP ‘’(dry NT-proBNP) olarak adlandırılır ve bu değerde %25 artış görülmesi kötüleşen KY göstergesi olarak görülmektedir (7).



Şekil 2.5. NT-proBNP'nin klinik durumlara göre değişimi ve değerlendilmesi (10).
IV:Intravenöz ,LV:Sol ventrikül, NP:Natriüretik peptid, NT-proBNP:N-terminal proBNP.

NT-proBNP ölçümü DEF-KY hastalarında kötü prognozu öngördürmede kabul edilmiş bir yöntemdir. Yüksek NT-proBNP düzeyine sahip hastalar yüksek risk profilli grup olarak adlandırılır. Bu hastaların konjesyonları daha fazla, daha kötü kardiyak remodellinge sahip ve hospitalizasyon riski daha yüksektir (11)(12). Kalp yetersizliği dinamik bir sürece sahip olup tek bir NT-proBNP değerine ile prognoza karar verilemez. Aralıklı NT-proBNP takibi ile NT-proBNP değerlerindeki değişime göre hastaların risk profilinin değişebileceği düşülmüştür. Yapılan bir meta analizde DEF-KY ile takipli ve seri BNP ölçümü olan; KY nedeniyle olay yaşayan hastaların NT-ptoBNP değerlerine bakıldığında ölçümler sırasında hastanın risk profilinin değiştiği görülmüş (11).



Şekil 2.6. Seri N-Terminal Pro–B-Tipi Natriüretik Peptid Ölçümleri Kullanılarak KY Olay Riskinin Yeniden Sınıflandırılması (11).

KY: Kalp yetersizliği, NT-proBNP:N-terminal proBNP.

Kötüleşen KY semptom ve bulguları aşikar hale gelmeden önce artan NT-proBNP değeri dekompansasyona ilerleyen hastaları belirlemede faydalı olabilir (22).

Tedavi ile NT-proBNP seviyelerinde düşüş beklenmekte olup beraberinde hastaların KY olay riskinin de düşmesi beklenmektedir. Yapılan NT-proBNP dayalı klavuz temelli tedavi optimizasyonunu araştıran GUIDE-IT çalışmasında DEF-KY'li yüksek riskli hastalarda, NT-proBNP konsantrasyonlarına dayalı tedavi yönlendirme stratejisininin KY ile hastaneye yatış veya kardiyovasküler ölümü içeren birleşik sonlanım noktasını azaltmada, standart tedavi stratejisinden daha etkili olmadığı tespit edilmiştir. Biyobelirteçlere dayalı yönlendirilen grupta tedavide daha fazla düzenleme yapılmasına rağmen, ne kılavuz odaklı tıbbi tedavi dozları, ne elde edilen NT-proBNP konsantrasyonları, ne de klinik sonuçlar tedavi grupları arasında anlamlı

bir fark göstermemiştir (23). Bu konuda yapılmış diğer bazı çalışmalarda da ise özellikle akut KY ile hospitalize edilen hastalarda NT-proBNP değerinde hastaneye kabuldeki değere göre en az %50 luk bir azalma görülmesi iyi prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir(24).

Dolaşımda bulununan binlerce peptid arasında NT- proBNP 'nin KY için en spesifik molekül olduğu görülmüştür(20). Akut veya kronik KY tanısının konulmasında ve/veya dışlanmasında , tanı alan hastaların takibinde , prognozlarının belirlenmesinde ve tedavi yönetiminde olmak üzere KY geniş ve önemli bir yere sahiptir.

2.2.2. NT-proBNP nin Diğer Klinik Durumlarla İlişkisi

Başarılı perkütan koroner girişim (PCI) ve normal LVEF'ye sahip AKS hastalarında, yükselmiş NT-proBNP seviyeleri, kötü klinik sonuçlarla anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar, NT-proBNP'nin bu hasta popülasyonunda prognoz ve risk sınıflandırması için faydalı bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir(25).

NT-proBNP ve kalp kapak hastalıkları arasında ilişkiye de bakılmıştır. Kapak hastalıklarında cerrahi veya kateter teknikleri ile müdahale için en uygun zamanlamayı belirlemek için tekrarlayan vizitler gereklidir.. Kardiyak semptomların ortaya çıkması veya ekokardiyografide sol ventrikül disfonksiyonu belirtileri girişim zamanı için en önemli göstergedir. Ancak semptomları tanımlamak, özellikle yaşlı hastalarda zor olabilir. Aort stenozunda(AS) ise hastalar sıklıkla hastalığın geç evrelerinde başvurmaktadırlar. Sol ventrikül disfonksiyonun erken bulguları, speckle-tracking veya 3 boyutlu ekokardiyografi gibi yeni teknikler kullanılarak tespit edilebilir. Ancak bu teknikler belirli cihazlar ve bu konuda uzmanlaşmış hekimler tarafından uygulanabilir, ulaşılabilirliği düşüktür. Jutta Bergler-Klein'in yapmış olduğu bir çalışmada NT-proBNP nin kalp kapak hastalarındaki prognostik değeri araştırılmış olup seri NP ölçümlerinin, asemptomatik AS veya mitral yetersizliği hastalarında kapak cerrahisi veya müdahalesi zamanlamasını iyileştirmek için faydalı olduğu gösterilmiştir. Bu durum, özellikle daha az gelişmiş bölgelerde ekokardiyografi gibi görüntüleme yöntemlerine kolay erişimin olmadığı durumlarda

daha da önemli olabilir. Mevcut çalışmada, seri natriüretik peptid ölçümleri yapılmamış olmasına rağmen, yalnızca bir kez yapılan NT-proBNP ölçümü bile kapak hastalarında mortaliteyi valvüler müdahalelerden bağımsız olarak anlamlı şekilde öngördürmüştür(26).

Kardiyovasküler sistemin disfonksiyonu, kanser hastalarında yaygın olup, prognostik öneme sahiptir. Onkolojik hastalarda, kardiyovasküler sistem hasarının birçok mekanizması vardır: koagülopatiler (en yaygın olarak hiperkoagülasyon), anemi (kronik hastalıklar, kanamalar), kaşeksi (yetersiz beslenme, eşlik eden hastalıklar), kardiyodepresif faktörlerin etkisi (sitokinler), malign perikardit, tümörün kalp veya damar sistemi üzerindeki doğrudan etkisi ve malign hastalıkların tedavisi (kemoterapi, radyoterapi). Bugün itibariyle, natriüretik peptidlerin kanser hücreleri tarafından da üretilebileceği iyi bilinmektedir. ProBNP sentezi, tümör nekroz faktörü alfa ve bazı interlökinler gibi birkaç pro-inflamatuar sitokin tarafından uyarılabilir. Serum NT-proBNP seviyeleri, belirgin kardiyovasküler hastalığı olmayan kanser hastalarında yaygın olarak yükselir. Kanserli hastalarda NT-proBNP üretiminin artmasına neden olan biyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılmamış olsa da, NT-proBNP ve miyokard hasarının diğer biyobelirteçleri, örneğin troponin T'nin daha yüksek seviyelerinin, kardiyotoksik kemoterapi almayan kanser hastalarında daha kötü bir prognoz ve daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27).

İskemik serebrovasküler olay geçiren hastalarda etyolojinin nedeninin kapsamlı araştırmalara rağmen %30–45 oranında belirlenemediği bilinmektedir. Belirlenemeyen kaynaklı embolik inme (ESUS) ve kriptojenik inmenin en yaygın nedenlerinin sırasıyla kardiyak emboli, ardından vaskülopati ve koagülopati olduğu bulunmuştur. Atriyal fibrilasyon, KY, sol ventrikül disfonksiyonu ve AKS sırasında NT-proBNP artış göstermesi ve ESUS için yüksek olan hastalarda kaynağın kardiyak kökenli olabileceğini düşündürebilir. Kardiyak disfonksiyon ve inme arasındaki bağlantı göz önüne alındığında, NT-proBNP, inme riski ve etiyolojisi için bir biyobelirteç olarak potansiyel taşımaktadır ARIC çalışmasında (topluluklarda ateroskleroz riski çalışması), NT-proBNP'nin total inme, non-laküner iskemik ve özellikle kardiyoembolik inme ile ilişkili olduğu, ancak laküner veya hemorajik inme ile ilişkisinin olmadığı bulunmuştur(28). REGARDS kohortundan (coğrafi ve ırksal

farklılıkların inme üzerindeki etkileri çalışması) elde edilen bir vaka-kohort çalışmasında ise yazarlar, NT-proBNP'nin inme ile olan ilişkisinin en fazla kardiyoembolik inme için geçerli olduğunu doğrulamışlardır(29). NT-proBNP'nin, kardiyoembolik inmeden şüphelenilen hastaları taramak için bir biyobelirteç olarak ne kadar faydalı olacağı henüz net değildir. Kriptogenik inme hastalarında, uzun süreli EKG monitörizasyonunun bir döngü kaydedici ile yapılmasının tavsiye edilebileceği hastaları belirlemede yardımcı olabilir. Bu tür hastalar, aspirin veya klopidogrele karşı inme profilaksisi için oral antikoagülasyon tedavisinden fayda sağlayabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamız ismi değiştirilen ve taşınan Türkiye Yüksek İhtisas Kalp ve Damar Hastanesi(TYİH) Kardiyoloji kliniği ve aynı kliniğin devamı olarak faaliyete geçen Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(AŞH) Kardiyoloji kliniğinde yapılmış tek merkezli retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. Kliniğimiz KY polikliniğinde Ocak 2016 ile Aralık 2023 (Ocak 2016-Şubat 2019 TYİH, Şubat 2019-Aralık 2023 AŞH) tarihleri arasında ayaktan takipli DEF-KY tanılı hastalar arasında çalışmaya dahil edilmeden önceki 1 yıl içerisinde en az 4 kez NT-proBNP ölçümü olan ve stabil seyirli (ölçümlerin alındığı yıl içerisinde KY kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatış veya acil servise başvurusu olmayan) hastalar geriye dönük taranarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaşından büyük olmak
- Kalp yetersizliği semptom ve/veya bulguları olması
- Transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40 ve altında olması
- Ocak 2016 ila Aralık 2023 yılları arasında 1 yıllık stabil seyri olması (hospitalizasyonun olmadığı veya beklenmedik acil başvurusunun olmadığı en az 1 yıllık dönemin olması)
- Stabil seyrettiği süre dönemine ait en az 4 adet NT-proBNP değeri olması

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak
- Transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül ejesiyon fraksiyonu %40'tan büyük olması
- Çalışmanının dizaynına uygun NT-proBNP takibinin olmaması
- Belirlenen süre içersinde ICD şoklaması olması
- Gebelik varlığı

- Malignite varlığı
- İleri evre KBH (eGRF <30)
- Tiroid fonksiyon bozukluğu varlığı(ötiroid olmayanlar)

3.2. KLİNİK VE LABORATUAR BİYOBELİRTEÇ VERİLERİ

Hastaların demografik özellikleri, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, komorbid hastalıkları, NYHA fonksiyonel sınıfları, klinik bulguları, kullanmakta oldukları medikal tedavi, laboratuar bulguları, NT-proBNP değerleri, elektrokardiyografi (EKG) kayıtları, ekokardiyografik incelemeleri, intrakardiyak cihaz anamnezi kayıtları hastane elektronik veri tabanından elde edildi. Kalp yetersizliği polikliniği kontrolleri sırasında hastalardan rutin istenilen hemogram, böbrek fonksiyon testleri, demir parametreleri, tiroid fonksiyon testleri yine hastane veri tabanından elde edildi. Çalışmaya alınan hastaların KKY'de ölüm riskini tahmin etmede kullanılan ''MAGGIC (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure)'' risk skoru yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH), kalp yetersizliği öyküsünün süresi, beta bloker ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör II bloker kullanımı, LVEF, NYHA sınıfı, serum kreatinin düzeyi, vücut kitle indeksi(VKİ) ve sistolik kan basıncı parametreleri kullanılarak literatürde belirtildiği gibi hesaplanarak kaydedildi.

Tüm hastaların transtorasik ekokardiyografik değerlendirmeleri Philips Affiniti 50C cihazı ile Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerilerine uygun olarak yapıldı. Sağ ventrikül fonksiyonu konvansiyonel parametreler olan TAPSE, RV S' ve RV fraksiyonel alan değişimi ile mevcut kılavuzlara uygun şekilde apikal RV fokus dört boşluk görüntülerde değerlendirildi.

NT-proBNP ölçümleri ve Analizi:

Çalışmaya KY polikliniğimizde ayaktan takip edilen hastaların dahil edilmeden 1 yıl önceki NTproBNP değerleri gözden geçirildi. Bir yıl boyunca toplam en az 4 adet NT-proBNP ölçümü ve bu ölçümlerin ikisi arasında ise en az bir ay süre olacak şekilde ölçüm yapılmış olan hastalar kayıt altına alındı. Bu değerlerin

ortalama ve standart sapması hesaplanarak değişim katsayısı (Coefficient of variance) formülüne (standart sapma/ortalama değer x100) göre her hastanın vizitten vizite değişen NT-proBNP değerlerindeki varyasyon hesaplandı. Tüm çalışma grubunda varyasyon değerlerinin medyanına göre hastalar önce yüksek varyasyon (≥ medyan) ve düşük varyasyon (< medyan) olarak gruplandı. Sonraki aşamada yüksek ve düşük NT-proBNP değerlerinde NT-proBNP varyasyonunun prognostik etkisini ortaya koyabilmek için NT-proBNP medyan değerine göre düşük ve yüksek NT-proBNP gruplarına da ayrıldı.

3.3. HASTA TAKİBİ VE SONLANIM NOKTALARI

Hastaların çalışmaya dahil edildikleri süreç ve takip süresi içerisinde bizim hastanemiz ve/veya başka hastaneye başvurularının olup olmadığı hem sözlü olarak hasta anamnezi ile hem de ülkemiz elektronik sağlık veri tabanı üzerinden teyit edildi. Hastaların stabil seyrettikleri ve NT-proBNP değerlerinin kayıt edildiği dönemden sonraki bir yıllık prognozları incelendi.

Birincil birleşik sonlanım noktaları: Kalp yetersizliği nedenli hastaneye başvuru (hastaneye yatış ve/veya acil servis başvurusu) ve kalp nakli veya mekanik destek cihaz tedavisi uygulanması ve tüm nedenli ölümlerin birleşimi olarak belirlendi.

İkincil sonlanım noktaları: Fonksiyonel kapasitede kötüleşme, ICD şoklaması, renal kötüleşme, diüretik doz artımı, inotrop ihtiyacı ve elektrolit imbalansı olarak belirlendi.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için SPSS istatistik programı (versiyon 20; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçüldü. Normal dağılım gösteren tanımlayıcı istatistiksel veriler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak sunuldu. Gruplar karşılaştırılırken normal dağılıma uyan veriler Student-t testiyle, normal dağılıma uymayan veriler ise Mann Whitney U testiyle

karşılaştırıldı. NTproBNP değeri ile sağkalım faktörleri arasında Spearman korelasyon analizi yapıldı. Kategorik veriler Ki-Kare testiyle karşılaştırıldı. NTproBNP düzeyine göre tabakalandırma yapılan ve yapılmayan Varyasyon-NTproBNP grupları arasındaki sağkalımı karşılaştırmak için log-rank testi ve Kaplan-Meier eğrisi analizi kullanılmıştır. Değişkenlerin sağkalım sonuç üzerindeki bağımsız etkisini belirlemek için, iyi bilinen risk faktörlerine göre ayarlama yapılarak çok değişkenli Cox regresyon modelleri oluşturulmuştur. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma protokolü Ankara Şehir Hastanesi 2 Numaralı Tıbbi araştırmalar bilimsel ve etik değerlendirme kurulu tarafından 30.10.2024 tarihli toplantısında onaylanmıştır. 626 numaralı çalışma olarak kodlanmıştır (EK.1). Etik kurul karar numarası: TABED 2-24-626

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN TEMEL ÖZELLİKLERİ

Çalışma dizaynına uygun toplam 323 DEF-KY hastası çalışmaya dahil edilmiştir.Tüm hastaların ortalama yaşı 54±12 olup %80'i erkek cinsiyettir. Ortanca LVEF değeri %25 (20-30) olup NT-proBNP medyan değeri 1062 pg/mL'dir. NT-proBNP değerlerinin poliklinik kontrollerindeki dalgalanma baz alınarak hesaplanan varyasyon değerlerinin medyan değeri ise %32 bulunmuştur.

Çalışma populasyonumuzun eşlik eden kronik hastalıkları incelendiğinde : %40.8'inde HT, %47'sinde KAH, %22.6'sında AF, %27.5'inde DM bulunmaktadır. Hastaların %33.7 'sinin sigara öyküsü mevcuttur.

Kalp yetersizliği tanısı aldıkları günden çalışmaya katıldıkları güne kadar geçen süre medyan 3 (1-6) yıldır. Hastaların %98.1'i betabloker tedavisi altındaydı ancak sadece %39.3'ü kılavuzlarda geçen hedef dozda betabloker tedavisi kullanmaktaydı. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi bloker tedavi oranı %97,8 olup bunları %86'sı ACEi/ARB , %11.8'i ARNİ'dir. Mineralokortikoid reseptör antagonisti alan hasta hasta oranı %95,6 iken SGLT2-i kullanan hasta oranı %37.1'dir .

Hastaların %42.1'i NYHA sınıf I , %45.2'si NYHA sınıf II , %12.7'si NYHA III tü. NT-proBNP varyasyonu düşük ve yüksek olmasına göre ayrılan iki grup arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı fark görülmedi. MAGGIC risk skoru NT-proBNP varyasyonu yüksek olan grupta 17.83 (±5.47) ve düşük NT-proBNP varyasyonlu grupta 17.03 (±5.26) olup yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır (p değeri=0.184). Komorbid hastalıkların iki grup arasındaki dağılımına bakıldığında KAH, DM, AF tanılı hasta sayısında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte sayısal olarak NT-proBNP varyasyonu düşük olan grupta daha yüksek tespit edildi. Hipertansiyonlu hasta sayısı ise yüksek NT-proBNP varyasyonuna sahip grupta sayısal olarak hafifçe daha yüksekti. Böbrek fonksiyonları incelendiğinde iki grup arasında anlamlı fark görülmedi eGFR değerleri benzerdi. Grupların medikal tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir fark yoktu. Düşük NT-proBNP varyasyonlu grubun %96,9 ‘u betabloker tedavi alıyordu almamakla birlikte bunların %36’sı hedef dozdaydı. Yine düşük NT-proBNP varyasyonlu grubun %98’si RAAS bloker tedavi (%88.2 ACEi/ARB , %9,8 ARNI), %97,5’i MRA , %39,9’u SGLT2i ve %79,5’i kıvrım diüretik tedavi altındaydı. Yüksek varyasyonlu gruba bakıldığında %98.8’i betabloker (%42,2si hedef dozda), %97,6’sı RAAS bloker (%84 ACEi/ARB, %13,6 ARNI), %93’ü MRA , %34,6’sı SGLT2i ve %83,3’ü kıvrım diüretik tedavi alıyordu. NT-proBNP ölçüm sayısıları iki grupta da medyan 4 (4-5) kez idi. Hastaların detaylı karakteristik özellikleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hasta Karakteristik Özellikleri

	Tüm grup (n=323)	**Düşük NT-proBNP Varyasyonu≤32 (n=161)**	**Yüksek NT-proBNP Varyasyonu >32 (n=162)**	**P değeri**
Yaş,yıl	54.13±12.40	55.25±12.24	52.90 ±12.79	0.070
Erkek Cinsiyet, n(%)	260 (80.5)	130 (80.7)	130 (80.2)	0.910
Sistolik Kan basıncı, mmHg	114 (104-130)	114 (104-130)	113.5 (100-130)	0.986
Kalp hızı, bpm	73 (66-82)	74 (66-82)	72 (65-82)	0.605
NHYA sınıf				0.143
1	136 (42.1)	70 (43.5)	66 (40.7)	
2	146 (45.2)	69 (42.9)	77 (47.5)	
3	41 (12.7)	22 (13.7)	19 (11.7)	
VKİ, kg/m2	29.97±6.27	28.70±5.91	29.11±6.63	0.685
Hipertansiyon, n(%)	132 (40.8)	63 (39.1)	69 (42.6)	0.527
KAH, n(%)	152 (47.0)	82 (50.9)	70 (43.2)	0.164
AF, n(%)	73 (22.6)	38 (23.6)	35 (21.6)	0.668
DM, n(%)	89 (27.5)	46 (28.6)	43 (26.5)	0.683
SVO, n(%)	18 (5.5)	8 (5.0)	10 (6.2)	0.647
Tiroid hastası, n(%)	16 (4.9)	11 (6.8)	5 (3.1)	0.121
MAGGIC skoru	17.43 ±5.37	17.83 ±5.47	17.03 ±5.26	0.184
ICD, n(%)	252 (78.0)	132 (82.0)	120 (74.1)	0.086
Sigara, n(%)	109 (33.7)	56 (34.8)	53 (32.7)	0.695
LVEF, n(%)	25 (20-30)	25 (20-30)	23 (17.25-30)	0.692
EDD, mm	60 (55-67)	60 (55-68)	60 (55.75-66.25)	0.593
RVF, n(%)	141 (43.6)	64 (39.8)	77 (47.5)	0.159

Tablo 4.1. Devam. Hasta Karakteristik Özellikleri

	Tüm grup (n=323)	Düşük NT-proBNP Varyasyonu≤32 (n=161)	Yüksek NT-proBNP Varyasyonu >32 (n=162)	P değeri
İVC,mm	19 (17-21)	19 (17-20)	19 (17-22)	0.106
sPAB,mm	35 (30-47)	35 (29-44.5)	37 (30-50)	0.227
KY tanısı aldığı süre,yıl	3 (1-6)	3 (1-7)	2 (1-6)	0.121
Beta blokör, n(%)	317 (98.1)	156 (96.9)	160 (98.8)	0.310
Beta blokör hedef doza ulaşma, n(%)	127 (39.3)	58 (36.0)	69 (42.6)	0.227
ACEi/ARB, n(%)	278 (86.0)	142 (88.2)	136 (84.0)	0.270
ACEi/ARB hedef doza ulaşma, n(%)	68 (21.0)	33 (20.5)	35 (21.6)	0.807
MRA, n(%)	309 (95.6)	157 (97.5)	152 (93.8)	0.104
ARNI, n(%)	38 (11.7)	16 (9.9)	22 (13.6)	0.310
SGLT2i, n(%)	120 (37.1)	64 (39.9)	56 (34.6)	0.335
Loop diüretik, n(%)	263 (81.4)	128 (79.5)	135 (83.3)	0.376
Yüksek doz diüretik, n(%)	25 (7.7)	11 (6.8)	14 (8.6)	0.543
Non-Loop diüretik, n(%)	46 (14.2)	18 (11.2)	28 (17.3)	0.117
Digoksin, n(%)	49 (15.1)	24 (14.9)	25 (15.4)	0.895
İvabradin, n(%)	32 (9.9)	16 (9.9)	16 (9.9)	0.985
Antiaritmik, n(%)	19 (5.8)	9 (5.6)	10 (6.2)	0.824
Antiagregan, n(%)	157 (48.6)	79 (49.1)	78 (48.1)	0.957
OAK, n(%)	120 (37.1)	61 (37.9)	59 (36.4)	0.638
Statin, n(%)	171 (52.9)	88 (54.7)	83 (51.2)	0.538
Ka kanal blokörü, n(%)	6 (1.8)	4 (2.5)	2 (1.2)	0.405

* AF:Atriyal fibrilasyon, ACEİ:Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB:Anjiyotensin reseptör blokeri, DM:Diyabetes mellitus, EDD:Diyastol sonu çap, HT:Hipertansiyon, İVC:inferior vena cava, NYHA:New york heart association , KAH:Koroner Arter Hastalığı, KY:Kalp yetersizliği, SVO:Serebro vasküler olay, LVEF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, MAGGIC: Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure, MRA:Mineralokortikoid reseptör antagonist, OAK:Oral antikogülan, RVF:Sağ ventrikül disfonksiyonu, SGLT2İ:Sodyum glukoz transporter inhibitörü, SPAB:Spontan pulmoner arter basıncı, VKİ:Vücut kitle indexi.

Tablo 4.2. Hastaların Laboratuar Özellikleri

	Tüm grup (n=323)	Düşük NT-proBNP Varyasyonu≤32 (n=161)	Yüksek NT-proBNP Varyasyonu >32 (n=162)	P değeri
eGFR	81.57±23.51	79.04±22.63	84.09±24.16	0.060
Kreatinin, mg/dl	1.0 (0.8-1.19)	1.04 (0.80-1.20)	0.90 (0.80-1.10)	0.016
Üre	40 (32-52)	41 (32-54)	39 (32-47)	0.193
Ürik asit	6.5 (5.2-7.9)	6.2 (5.15-7.7)	6.7 (5.3-8.0)	0.068
Na	139 (137-141)	139 (137-141)	139 (137-141)	0.285
K	4.5 (4.2-4.8)	4.5 (4.2-4.8)	4.5 (4.2-4.8)	0.978
Hb	14 (12.8-15.0)	14 (12.6-15.0)	14 (13-15)	0.132
Ferritin	77 (38.5-144.5)	69.5 (37-146.5)	79 (42-141)	0.580
Total Bilirubin	0.7 (0.5-1.1)	0.8 (0.5-1.1)	0.7 (0.5-1.1)	0.251
İndirek bilirubin	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.4 (0.3-0.7)	0.128
TSAT	16 (12-22)	16 (12-21.5)	17 (12-23)	0.291
NT pro BNP sayısı	4 (4-4)	4 (4-5)	4 (4-4)	0.723
NT pro BNP -1, pg/mL	1146 (504-2488)	1121 (501-2292)	1198 (510-2880)	0.295
NT pro BNP -2, pg/mL	1011 (474-2544)	947 (510-2501)	1146 (425-2569)	0.972
NT pro BNP -3, pg/mL	909 (378-2415)	1042 (507-2431)	871 (304-2434)	0.298
NT pro BNP -4, pg/mL	865 (384-2225)	1148 (470-2294)	671 (328-2017)	0.005
NT pro BNP ortanca	1062 (488-2417)	1043 (498-2383)	1089 (471-2696)	0.842

*eGFR: tahmini glomeruler filtrasyon hızı, Hb: Hemoglobin ,Htc: Hemotokrit, K:potasyum , Na:Sodyum, TSAT: Transferrin saturasyonu.

4.2. NT-PROBNP VARYASYONUN KLİNİK SONLANIMLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Tüm nedenli ölümler, kalp nakli veya MDC'na gidiş, KY nedenli hastaneye başvurudan oluşan birleşik sonlanım noktaları incelendiğinde yüksek ve düşük varyasyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi(p=0,84) .İkincil sonlanım noktaları incelendiğinde fonksiyonel kapasitede kötüleşme yüksek varyasyon grubunun %14.2'sinde, düşük varyasyon grubunun %11,8'inde görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır (p=0,52). ICD şoklaması yüksek varyasyon grubunda %5,6 düşük varyasyon grubunda %4,3 oranında , renal kötüleşme yüksek varyasyon grubunda %3,7 düşük varyasyon grubunda %6,8 ,

diüretik dozartımı yüksek varyasyon grubunda %11,1 düşük varyasyon grubunda %9,9 unda görülmüş olup sekonder sonlanım noktalarının hiçbirinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık oluşmamıştır (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Birincil ve ikincil sonlanım noktaları

Tüm grup (n=323)		**Düşük NT-proBNP Varyasyonu≤32 (n=161)**	**Yüksek NT-proBNP Varyasyonu >32 (n=162)**	**P değeri**
Birincil Sonlanım Noktaları				
Birleşik Sonlanım Noktası (Ölüm, kalp nakli/MDC'ye gidiş ve hastaneye başvuru), n(%)	39 (12.1)	20 (12.4)	19 (11.7)	0.848
Ölüm, n(%)	6 (1.8)	3 (1.9)	3 (1.9)	0.994
Nakil veya MDC, n(%)	3 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.6)	0.559
KY nedenli hastaneye başvuru, n(%)	36 (11.1)	18 (11.2)	18 (11.1)	0.984
İkincil Sonlanım Noktaları				
FK kötüleşme, n(%)	42 (13.0)	19 (11.8)	23 (14.2)	0.523
ICD şoklama, n(%)	16 (4.9)	7 (4.3)	9 (5.6)	0.618
Renal kötüleşme, n(%)	17 (5.2)	11 (6.8)	6 (3.7)	0.209
Diüretik doz artırımı, n(%)	34 (10.5)	16 (9.9)	18 (11.1)	0.732
İnotrop ihtiyacı, n(%)	3 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)	0.566
Elektrolit imbalansı, n(%)	8 (2.4)	3 (1.9)	5 (3.1)	0.480

*FK:Fonksiyonel kapasite , KVS:Kardiyovasküler sistem, KY:Kalp yetersizliği.

Glomerüler filtrasyon hızı <60 (>29) olan hastalar yüksek ve düşük varyasyon olarak karşılaştırıldığında hasta karakteristik özellikleri ve KY ilişkili olayları arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 4.4.). Sadece eGFR <60 ve

yüksek NT-proBNP varyasyona sahip olan hastaların anlamlı ölçüde daha az MRA kullandığı görüldü (p=0.008).

Tablo 4.4. eGFR < 60 olan hastalarda sonlanım noktaları

	Tüm grup (n=64)	**Düşük NT-proBNP Varyasyonu≤32 (n=36)**	**Yüksek NT-proBNP Varyasyonu >32 (n=28)**	**P değeri**
Birincil Sonlanım Noktaları				
Birleşik Sonlanım Noktası (Ölüm, kalp nakli/MDC'ye gidiş ve hastaneye başvuru), n(%)	9 (14.1)	3 (8.3)	6 (21.4)	0.135
İkincil Sonlanım Noktaları				
FK kötüleşme, n(%)	11 (17.2)	4 (11.1)	7 (25.0)	0.144
ICD şoklama, n(%)	2 (3.1)	1 (2.8)	1 (3.6)	0.856
Renal kötüleşme, n(%)	9 (14.1)	5 (13.9)	4 (14.3)	0.964
Diüretik doz artırımı, n(%)	7 (10.9)	3 (8.3)	4 (14.3)	0.449
İnotrop ihtiyacı, n(%)	3 (4.7)	1 (2.8)	2 (7.1)	0.412
Elektrolit imbalansı, n(%)	5 (7.8)	2 (5.6)	3 (10.7)	0.446

*FK:Fonksiyonel kapasite , KVS:Kardiyovasküler sistem, KY:Kalp yetersizliği.

Olumsuz kardiyak olayları öngördürmede etkisi olabilecek parametreler incelendiğinde tek değişkenli analizde LV diyastol sonu çapı, SPAB, KY takip süresi, MAGGIC skoru, total bilüribin, NT-proBNP düzeyi, renal kötüleşme, diüretik doz artış ihtiyacı, inotrop ihtiyacı ve elektrolit imbalansı öngördürücü faktörlerken; çok değişkenli analizde sadece LV diyastol sonu çapının, diüretik doz artış

ihtiyacının ve elektrolit imbalansının bağımsız öngördürücüler olduğu tespit edildi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Kümüatif sonlanım noktalarını öngördüren parametrelerin regresyon analizi ile değerlendirilmesi.

	Tek değişkenli		**Çok değişkenli**	
Değişkenler	**HR (95 % CI)**	**p değeri**	**HR (95 % CI)**	**P değeri**
Atriyal fibrilasyon	1.502 (0.772-2.921)	0.231	--	--
Koroner arter hastalığı	0.533 (0.273-1.043)	0.066	0.840 (0.339-2.079)	0.706
Diyastol sonu çap genişliği	1.042 (1.014-1.070)	**0.003**	1.075 (1.035-1.116)	**<0.001**
Sağ ventrikül yetmezliği	1.808 (0.907-3.605)	0.093	0.660 (0.262-1.663)	0.378
İVC çapı	1.057 (0.991-1.127)	0.090	1.071 (0.961-1.193)	0.213
Sistolik PAB	1.029 (1.005-1.053)	**0.016**	1.004 (0.967-1.042)	0.831
KY takip süresi	1.067 (1.002-1.136)	0.043	1.054 (0.986-1.128)	0.123
Yüksek doz diüretik kullanımı	1.561 (0.706-3.453)	0.271	--	--
Non-loop diüretik kullanımı	1.037 (0.487-2.208)	0.924	--	--
Digoksin kullanımı	1.263 (0.610-2.616)	0.529	--	--
Antiaritmik kullanımı	1.499 (0.621-3.621)	0.368	--	--
Ürik asit	1.030 (0.973-1.089)	0.312	--	--
Total Bilirubin	1.298 (1.038-1.624)	0.022	1.340 (0.882-2.035)	0.170
MAGGIC Skoru	1.077 (1.017-1.140)	**0.011**	1.008 (0.931-1.092)	0.836
NT pro BNP	1.206 (1.009-1.322)	**0.013**	1.164 (0.961-1.178)	0.242
Renal kötüleşme	2.188 (1.038-4.614)	**0.040**	0.752 (0.288-1.962)	0.560
Diüretik doz artırımı	7.243 (3.534-14.844)	**<0.001**	8.606 (3.558-20.814)	**<0.001**
İnotrop ihtiyacı	4.770 (1.432-15.891)	**0.011**	0.502 (0.107-2.352)	0.382
Elektrolit imbalansı	11.188 (4.113-30.431)	**<0.001**	6.490 (1.800-23.407)	**0.004**

4.3. NT-PROBNP DÜZEYLERİNİN KLİNİK SONLANIMLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Hastaların çalışmaya dahil edildikleri süre içerisinde ölçülen NT-proBNP medyan değeri 1062 pg/mL olarak tespit edildi. Bu değerin altında olanlar düşük NT-proBNP ve eşit veya yüksek olanlar ise yüksek NT-proBNP grubu olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Buna göre 162 hasta düşük NT-proBNP grubunda, 161 hasta ise yüksek NT-proBNP grubunda yer aldı. Eşlik eden hastalıkları incelendiğinde 2 grup arasında anlamlı bir fark görülmedi. Her iki grupta kılavuz temelli DEF-KY medikal tedavileri benzerdi ancak yüksek NT-proBNP seviyelerine sahip hastalarda betabloker tedavinin hedef doza ulaşmanın anlamlı derece azaldığı görüldü ($p=0.016$) yine yüksek NT-proBNP grubunda yüksek doz diüretik kullanımının daha fazla olduğu izlendi ($p=0.015$).

Böbrek fonksiyonları incelendiğinde yüksek NT-proBNP'li grupta eGFR değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü ($p<0.01$). MAGGIC risk skoru da yüksek NT-proBNP ortalamalarına sahip grupta daha yüksekti ($p<0.01$).

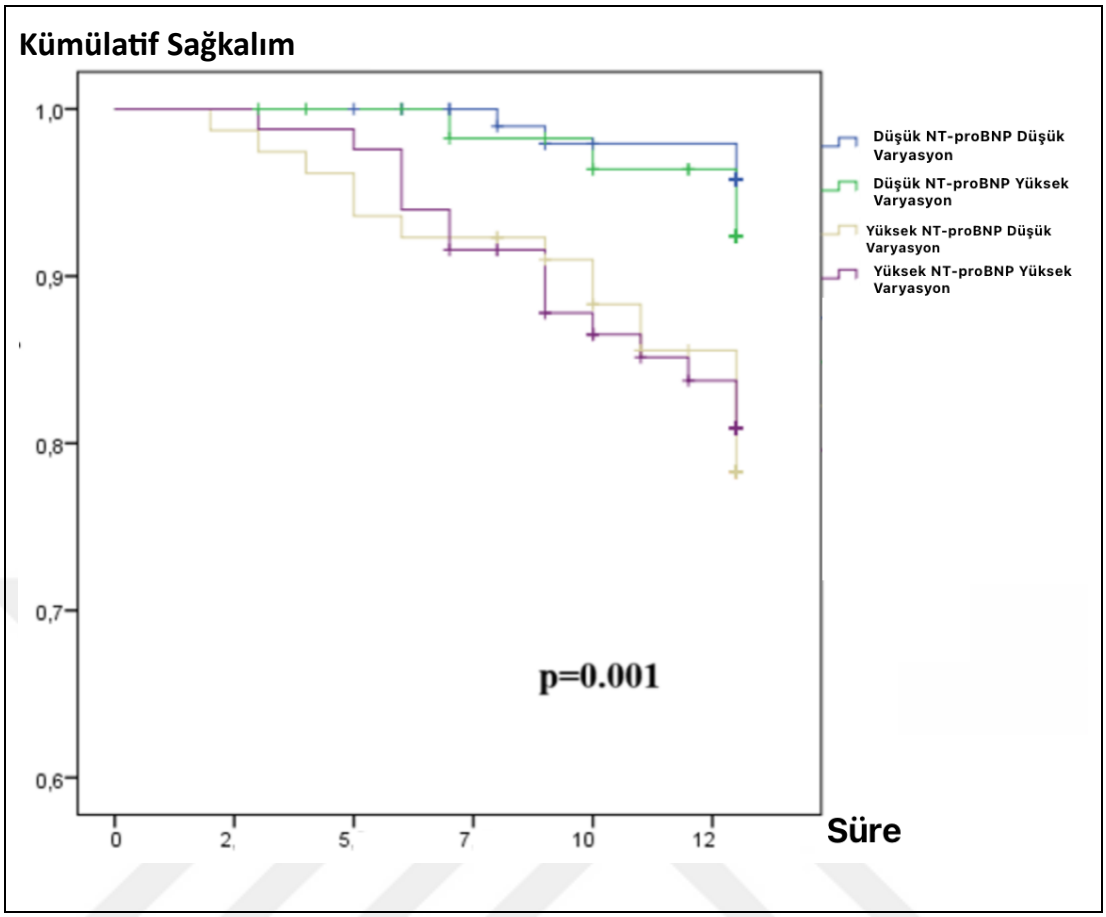
NT-proBNP medyan değerine göre sonlanım noktalarını incelediğimizde yüksek NT-proBNP medyan değerlerine sahip grupta birincil birleşik sonlanım noktalarının anlamlı olarak daha fazla gerçekleştiği görüldü ($p=0.001$). İkincil sonlanım noktalarından FK kötüleşmesi ve diüretik doz artış ihtiyacı da yüksek NT-proBNP medyan değeri olan grupta anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.001$ ve $p=0.007$) (Tablo 4.6). Ancak yüksek NTpro-BNP medyan değerindeki hastalarda varyasyonun düşük veya yüksek olması sonlanım noktaları açısından fark oluşturmadı.

Tablo 4.6. Düşük ve Yüksek NT-proBNP Gruplarının Sonlanım Noktaları

	Düşük NT-proBNP (n=162)	**Yüksek NT-proBNP. (n=161)**	**p değeri**
Birleşik Sonlanım Noktası (Ölüm, kalp nakli/MDC'ye gidiş ve hastaneye başvuru), n(%)	3(%1)	8(%4,9)	0.001
FK kötüleşme, n(%)	8(%4,9)	34(%21)	<0.001
ICD şoklama, n(%)	5(%3)	11(%6,8)	0.3
Renal kötüleşme, n (%)	6(%2)	11(%6,8)	0.4
Diüretik doz artırımı, n(%)	8(%4,9)	26(%16,1)	0.007

*FK:Fonksiyonel kapasite , KVS:Kardiyovasküler sistem, KY:Kalp yetersizliği.

Yüksek ve düşük NT-proBNP grupları da kendi içerisinde yüksek varyasyon ve düşük varyasyon olarak tekrar gruplara ayrıldı. Buna göre 102 hasta düşük NT-proBNP- düşük varyasyon (D-NPDV), 60 hasta düşük NT-proBNP- yüksek varyasyon (D-NPYV), 78 hasta yüksek NT-proBNP- düşük varyasyon(Y-NPDV), 83 hasta yüksek NT-proBNP- yüksek varyasyon (Y-NPYV) grubuna dahil oldu.Yapılan log-rank analizde NT-proBNP yüksek ve düşük olan hasta gruplarında varyasyonun yüksek veya düşük olmasının klinik sonlanımlar üzerine etkisi olmazken, NT-proBNP düzeyinin yüksek olan hastaların anlamlı olarak daha fazla kardiyak olay yaşadığını tespit ettik. Dört grubun birincil birleşik sonlanım noktalarına göre Kaplan-Mayer eğrisini Şekil 4.1. de görebilirsiniz.



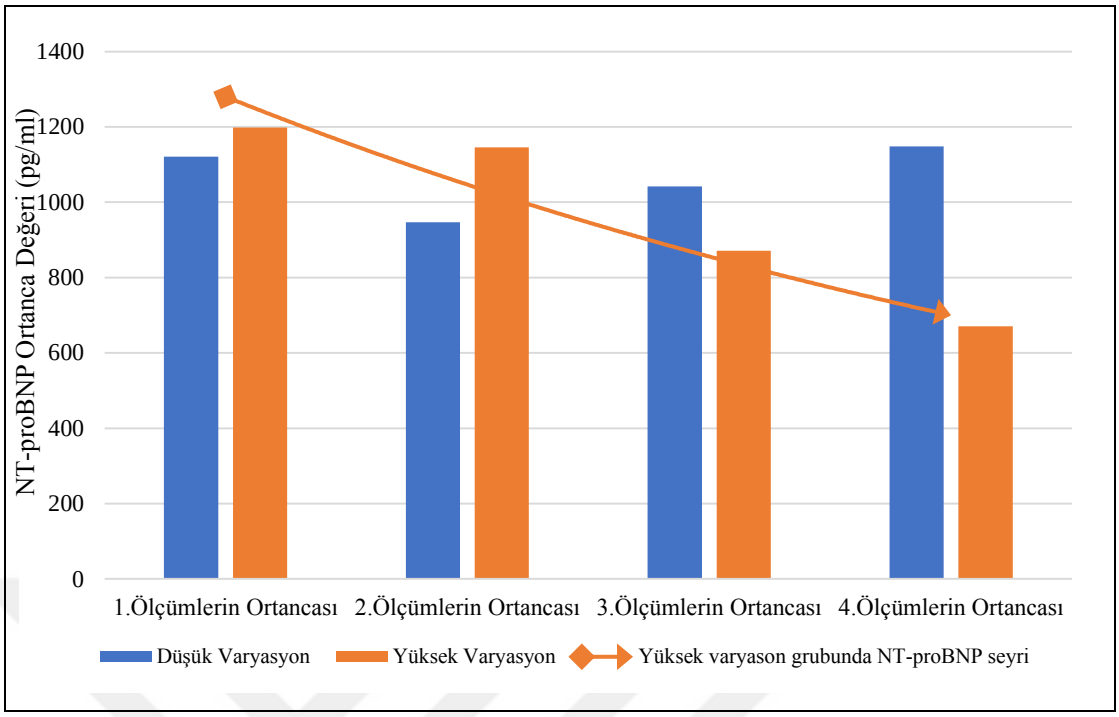
Şekil 4.1. Dört grubun birincil birleşik sonlanım noktalarına göre Kaplan-Mayer eğrisi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda kliniğimiz KY polikliniğinde ayaktan takipli, stabil durumda olan 323 persistan DEF-KY hastasının bir senelik poliklinik kontrollerinde ölçülen NT-proBNP değerlerine ait varyasyonunun sonraki 1 yıllık KY olaylarıyla ilişkili olmadığını tespit ettik. Buna karşılık NT-proBNP seviyesinin yüksek olduğu hastalarda ise olumsuz kardiyak olaylar daha sık gerçekleşti.

Natriüretik peptidler esas olarak ventriküler gerilime yanıt olarak kardiyomiyositlerden salınmaktadır. Kalp yetersizliğinin akut kötüleşmelerinde NP düzeyleri artmakta, tedavi ile hemodinamik durumun düzelmesini yansıtacak şekilde azalmaktadır. Ancak ayaktan takip edilen, nispeten stabil hastalarda farklı zamanlarda yapılan ölçümlerde NP düzeylerinde dalgalanmalar tespit edilmektedir. Bu dalgalanmalar eşlik eden KY semptom ve bulgularında kötüleşme yoksa çoğunlukla klinisyen tarafından gözardı edilmektedir. Bu dalgalanmaların önemine ait bir çalışma Kagiyama ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak dahil edilen KY hastalarında BNP değerinin yüksek varyasyon göstermesi olumsuz kardiyak sonuçlarla ilişkili bulunmuştu (15). Benzer bir araştırmayı biz sadece DEF-KY hastalarından oluşan bir grupta gerçekleştirdik. Çalışmaya alınan hastalar kliniğimize ait spesifik olarak sadece KY hastalarına yönelik hizmet veren ayrı bir poliklinikte takip edilmekteydi. Hastaların kılavuz önerisine ait tedavi kullanım oranları oldukça yüksekti. Bu hasta grubunda NT-proBNP varyasyonu yüksek olması olumsuz olaylar ile ilişkili değildi. Varyasyonun yüksek olan hastalarımızı incelediğimizde ilk kayıt altına alınan NT-proBNP düzeyi ile sonraki kaydedilen değerlerin belirgin düşüş trendinde seyrettiği (Şekil.5.1.), bu durumun varyasyonu arttırmakla birlikte bizim çalışma hasta grubumuzda olumsuz olaylarla olan ilişkiyi bozduğunu düşündük. Benzer şekilde hasta grubumuzun sadece DEF-KY tanılı hastalardan oluşması ve prognostik ilaçların yüksek oranda kullanımı, tedavinin etkinliğine bağlı olarak NT-proBNP düzeyinde düşüşe bağlı varyasyonu arttırmış ve beraberinde olumsuz olay ilişkisi ortadan kalkmış olabilir. Yapılan KY çalışmalarında hastaneye kabul ve taburculuk sürecinde NP değişimi risk belirlenmesinde oldukça yol göstericidir. Hastaneye kabul NT-proBNP düzeyi ne kadar yüksek olursa olsun taburculukta %50 den daha

fazla bir azalış sağlanması ölüm ve hastaneye yatış riskini anlamlı olarak azaltmaktadır(24,30).Kronik kalp yetersizliği çalışmalarında da bazal NT-proBNP düzeyinden ziyade tedavi sürecine bağlı gelişen NT-proBNP değişiklikleri tüm nedenli ölümleri ön gördürmede daha değerli tespit edilmiştir(30,31). Ayrıca,DEF-KY hastalarında tedavi ile NT-probNP değerinin 1000 ng/L'nin altına düşürülmesi hastalarda daha iyi prognoz ile uyumlu olduğu görülmektedir(23,30). Bizim çalışmamızda medyan 1062 pg/ml değerinin üstünde NT-proBNP'ye sahip olmak hastalarımızda olumsuz kardiyak olay sıkılığı ile ilişkiliydi. Literatürdeki diğer BNP varyasyonunun değerlendirildiği retrospektif çalışmada yüksek BNP varyasyonu olumsuz kardiyak olaylar ile ilişkili bulunmuştu. Ancak yüksek varyasyona ek olarak BNP düzeyi kombine edilerek bir değerlendirme yapıldığında ise ölüm ve KY nedenli hastaneye yatışlar en fazla, yüksek BNP ve yüksek varyasyonun bir arada olduğu hastalarda izlendiği görülmektedir. Bu çalışmaya ait hastalar bizim çalışmamızın aksine %65 oranında KEF-KY tanılı hastalardan oluşmaktaydı ve çalışmanın hasta alım zamanı 2012-2013 yıllarında gerçekleştirilmişti. Bu zaman dilimi göz önüne alındığında KEF-KY için prognozu etkileyebilecek bir tedavi ajanı o dönem için söz konusu değildi (15). Bizim çalışmamızdaki gibi hasta grubuna yönelik etkin bir tedavi altında izlem söz konusu olduğunda varyasyon tek başına hasta riski açısından yönlendirici olmayabilir. Ama buna karşılık NP değerindeki yükseklik hala önemini korumakta ve esas olan NP düzeylerinin ne yönde değişim gösterdiğidir.



Şekil 5.1. Kronolojik olarak ilk ölçümden dördüncü ölçüme NT-proBNP ortanca değerlerinin değişimi

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın kısıtlılıklarından bir tanesi tek merkezli retrospektif nitelikte bir çalışma olmasıdır. Hasta grubumuz sadece DEF-KY tanılı hastalardan oluşmaktaydı. Her ne kadar NP düzeylerinin önemi tüm KY profillerinde daha önceki çalışmalarla ispat edilmiş olsa da NP varyasyonun diğer KY profilleri ile ilişkisi farklı olabilir. Yine çalışmamızda DEF-KY tedavisi için elzem kabul edilen dörtlü tedavinin betabloker, RAAS blokörü ve MRA farmakolojik ajanları yüksek oranda kullanılmaktaysa da SGLT2i kullanımı nispeten daha düşük saptanmıştır. Bu durum DM olmayan hastalarda bu ajanın sigorta geri ödeme kapsamı dışında olmasına bağlıdır.

Sonuç olarak stabil seyir gösteren persistan DEF-KY ile takipli hastaların NP seviyelerindeki dalgalanmalar her zaman olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilememektedir. Yüksek NT-proBNP değerine sahip hastalarda kardiyak önemli sonlanım noktaları daha fazla görülmekte, bu hastalar fonksiyonel kapasitede

daha fazla kötüleşme ve diüretik doz artışı ihtiyacı yaşamaktadırlar. Bu açıdan DEF-KY hastalarında prognozu belirlemede esas önemli olan NP düzey yüksekliğidir.

6. KAYNAKLAR

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal [Internet]. 2021 Sep 21 [cited 2024 Nov 14];42(36):3599–726. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045

2. Papp A, Bueno H, Gierlotka M, Wojakowski W, Zahn R, Zeymer U, et al. VALUE OF KILLIP CLASSIFICATION FIRST DESCRIBED IN 1,967 FOR RISK STRATIFICATION OF STEMI AND NSTE-ACS IN THE NEW MILLENNIUM: LESSONS FROM THE EURO HEART SURVEY ACS REGISTRY. Journal of the American College of Cardiology [Internet]. 2011 Apr [cited 2024 Nov 21];57(14):E1062. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109711610620

3. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. European Journal of Heart Failure [Internet]. 2021 [cited 2024 Nov 21];23(3):352–80. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejhf.2115

4. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Eleventh edition, international edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. 1944 p.

5. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure [Internet]. 2018 [cited 2024 Nov 22];20(11):1505–35. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejhf.1236

6. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT□pro)BNP. European J of Heart Fail [Internet]. 2004 Mar [cited 2024 Nov 3];6(3):257–60. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.ejheart.2003.12.015

7. Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, Januzzi JL, Mueller C, Anderson L, et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-PROBNP : A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. European J of Heart Fail [Internet]. 2023 Nov [cited 2024 Nov 3];25(11):1891–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.3036

8. Hall C. NT-ProBNP: The Mechanism Behind the Marker. Journal of Cardiac Failure [Internet]. 2005 Jun [cited 2024 Nov 3];11(5):S81–3. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071916405001843

9. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. J Biol Eng [Internet]. 2018 Dec [cited 2024 Nov 3];12(1):2. Available from: https://jbioleng.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13036-017-0093-0

10. Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, Anker SD, Bayes□Genis A, Butler J, et al. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. European J of Heart Fail [Internet]. 2023 May [cited 2024 Nov 3];25(5):616–31. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.2848

11. Fuery MA, Leifer ES, Samsky MD, Sen S, O'Connor CM, Fiuzat M, et al. Prognostic Impact of Repeated NT-proBNP Measurements in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC: Heart Failure [Internet]. 2024 Mar [cited 2024 Nov 3];12(3):479–87. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213177923007588

12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. Journal of the American College of Cardiology [Internet]. 2022 May [cited 2024 Nov 18];79(17):1757–80. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109721083947

13. Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review. Card Fail Rev [Internet]. 2023 Jul 27 [cited 2024 Nov 24];9:e11. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10398425/

14. Celik A, Ural D, Sahin A, Colluoglu IT, Kanik EA, Ata N, et al. Trends in heart failure between 2016 and 2022 in Türkiye (TRends-HF): a nationwide retrospective cohort study of 85 million individuals across entire population of all ages. The Lancet Regional Health - Europe [Internet]. 2023 Oct [cited 2024 Nov 3];33:100723. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666776223001424

15. Kagiyama N, Yuri T, Hayashida A, Hirohata A, Yamamoto K, Yoshida K. Visit-to-Visit B-Type Natriuretic Peptide Variability during the Previous Year Has Independent Prognostic Value in Patients with Stable Chronic Heart Failure. Cardiology [Internet]. 2019 [cited 2024 Nov 24];143(3–4):92–9. Available from: https://karger.com/CRD/article/doi/10.1159/000500823

16. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. Journal of the American College of Cardiology [Internet]. 2002 Jan [cited 2024 Nov 21];39(2):210–8. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109701017387

17. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure [Internet]. 2018 [cited 2024 Nov

22];20(1):16–37. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejhf.1029

18. Yakıncı C, Tanrıverdi LH, Özeke Ö. Temelden Kliniğe Kardiyovasküler Sistem. 2. Nobel Tıp Kitabevleri;

19. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. Cardiovascular Pathology [Internet]. 2012 Sep [cited 2024 Nov 22];21(5):365–71. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054880711001529

20. Cunningham JW, Myhre PL. NT-proBNP Response to Heart Failure Therapies. Journal of the American College of Cardiology [Internet]. 2021 Sep [cited 2024 Nov 3];78(13):1333–6. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109721057831

21. Correction to: 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation [Internet]. 2022 Sep 27 [cited 2024 Nov 14];146(13). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001097

22. Khan MS, Greene SJ, DeVore AD. Serial NT-proBNP Measurements and Implementation of Guideline-Directed Medical Therapy. JACC: Heart Failure [Internet]. 2024 Mar [cited 2024 Nov 3];12(3):488–91. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213177924000568

23. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of Natriuretic Peptide–Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 2017 Aug 22 [cited 2024 Nov 4];318(8):713. Available from: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.10565

24. Michtalik HJ, Yeh HC, Campbell CY, Haq N, Park H, Clarke W, et al. Acute Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide During Hospitalization

and Risk of Readmission and Mortality in Patients With Heart Failure. The American Journal of Cardiology [Internet]. 2011 Apr [cited 2024 Dec 24];107(8):1191–5. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914910027220

25. Wang JL, Guo CY, Li HW, Zhao XQ, Zhao SM. Prognostic Value of NT-proBNP in Patients With Successful PCI for ACS and Normal Left Ventricular Ejection Fraction. The American Journal of the Medical Sciences [Internet]. 2022 Apr [cited 2024 Nov 18];363(4):333–41. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002962921004420

26. Bergler-Klein J. NT-proBNP as a Cornerstone for Prognosis in Valve Disease. Journal of the American College of Cardiology [Internet]. 2020 Apr [cited 2024 Nov 3];75(14):1673–5. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109720343187

27. Chovanec J, Chovanec M, Mego M. Levels of NT-proBNP and troponin T in cancer patients - mini-review. Klin Onkol [Internet]. 2020 Jun 15 [cited 2024 Nov 4];33(3). Available from: https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/471/5719.pdf

28. Folsom AR, Nambi V, Bell EJ, Oluleye OW, Gottesman RF, Lutsey PL, et al. Troponin T, N-Terminal Pro–B-Type Natriuretic Peptide, and Incidence of Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Stroke [Internet]. 2013 Apr [cited 2024 Nov 18];44(4):961–7. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.111.000173

29. Cushman M, Judd SE, Howard VJ, Kissela B, Gutiérrez OM, Jenny NS, et al. N-Terminal Pro–B-type Natriuretic Peptide and Stroke Risk: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Cohort. Stroke [Internet]. 2014 Jun [cited 2024 Nov 18];45(6):1646–50. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.114.004712

30. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. Heart Fail Rev

[Internet]. 2022 Mar [cited 2024 Dec 24];27(2):625–43. Available from: https://link.springer.com/10.1007/s10741-021-10105-w

31. Vergaro G, Januzzi JL, Cohen Solal A, Aimo A, Arzilli C, Zyw L, et al. NT-proBNP prognostic value is maintained in elderly and very elderly patients with chronic systolic heart failure. International Journal of Cardiology [Internet]. 2018 Nov [cited 2024 Dec 24];271:324–30. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527318307678

7. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: İrem Dilara Can

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi :

2019- halen: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi , Kardiyoloji Uzmanlık Eğitimi/Ankara

III- Ünvanları :

2018-2019: Pratisyen Hekim

2019-halen: Asistan Hekim

IV- Mesleki Deneyimi

2018-2019: Amasya Sabuncuoğlu Şerafettin Eğitim Araştırma Hastanesi, Pratisyen hekim

2019-halen: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Asistan hekim

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Kardiyoloji Derneği

ESC Professional Member

EACVI Silver Member

EAPCI Member

ESC HFA Associate

VI- Bilimsel İlgi Alanları

1. Kardiyovasküler İşlemlerde Görüntüleme: Vatansever Ağca F, Babur Güler G, Gürsoy MO, Özden Ö, Al EA, Altın MP, **Can İD**, Emren SV, Demir ÖF, Derviş E, Dinçer İ, Kahveci G, Kaplan E, Kılıçgedik A, Akbulut Koyuncu İM, Kozluca V, Tan Kürklü TS, Opan S, Memiç Sancar K, Sarıbaş H, Güvendi Şengör B, Tüfekçioğlu O, Yakar Tülüce S, Yılmaz DÇ.Turk Kardiyol Dern Ars. 2022 Nov;50(Suppl 3):1-56. doi: 10.5543/tkda.2022.S3.PMID: 36540046

2. **Dynamic changes in atrial activation sequence during supraventricular tachycardia:**Gulcu O, Merovci I, Tuncez A, Kara M, Ozcan Cetin EH, Can ID, Kaplan E, Korkmaz A, Ozeke O, Cay S, Ozcan F, Aras D, Topaloglu S.J Cardiovasc Electrophysiol. 2022 Nov;33(11):2403-2406. doi: 10.1111/jce.15690. Epub 2022 Oct 2.PMID: 36150136

3. Ajmaline-induced Brugada Phenocopy, Right Bundle Branch Block, or Both?:

Kafes H, **Can ID**, Yaman NM, Kara M, Korkmaz A, Ozeke O, Cay S, Ozcan F, Topaloglu S, Aras D.J Innov Card Rhythm Manag. 2021 Sep 15;12(9):4682-4684. doi: 10.19102/icrm.2021.120906. eCollection 2021 Sep.PMID: 34595052

4. **Transhepatic Left Ventricular Only Pacing After Left Bundle Branch Area Pacing Attempt with High Pacing Threshold**:Korkmaz A, Özdemir M, Ertunç Açıkgöz G, Mavioğlu L, **Can İD**, Kara M, Özcan Çetin HE, Özeke Ö, Çay S, Özcan F, Özoğul YB, Aras D, Topaloğlu S.Anatol J Cardiol. 2023 Apr;27(4):E11-E12. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2022.2422.PMID: 36995058

5. Wide complex tachycardia with negative precordial concordance: All that glitters is not gold.: Kara M, Ozcan Cetin EH, Kocyigit Burunkaya D, Merovci I, Kus G, **Can ID**, Aksoy A, Korkmaz A, Ozcan F, Cay S, Ozeke O, Aras D, Topaloglu S.J Cardiovasc Electrophysiol. 2024 May;35(5):1033-1037. doi: 10.1111/jce.16239. Epub 2024 Mar 7.PMID: 38454560

VII- Bilimsel Etkinlikleri

OCC Young Cardiologidt Summıt Coronary&Structural Interventions Course Ekim 2024/İstanbul

EACVI HIT Course on Multimodality Imaging in Valvular Herat Diseases Kasım 2024/Antalya

Optima PCI 4.CTO Course Kasım 2024/İstanbul

TKD Koroner Bifurkasyon Lezyonlarına Yaklaşım Kursu Kasım 2024/Ankara

Diğer üyelikleri

8. EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAY YAZISI

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

2 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU
(TABED) BAŞKANLIĞI'NA

Sayı : TABED 2-24 - 626

626 -no'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde yapılması planlanan "Ayaktan Takip Edilen Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarının Rutin Kontrollerinde Bakılan NT-ProBNP Değişkenliğinin Prognostik Değeri" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

30/10/2024
Prof. Dr. Hatice SELÇUK
Etik Kurul Başkanı

EK-2. TEZ KONUSU ONAY FORMU

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**İrem Dilara CAN**
Uzmanlık Dalı:	
Eğitim Kurumu:	**Ankara Bilkent Şehir Hastanesi**
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	**29.07.2019**
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	**04.02.2025**
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	**Prof.Dr.Burcu Demirkan**
Tez Danışmanının Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Prof.Dr.Burcu Demirkan**

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) Ayaktan Takip Edilen Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarının Rutin Kontrollerinde Bakılan NT-ProBNP Değişkenliğinin Prognostik Değeri
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Ayaktan takip edilen stabil seyirli düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarının rutin poliklinik kontrolünde bakılan NT-proBNP değerindeki dalgalanmalar anlamlı mı ; hospitalizasyon, kardiyovasküler nedenli ölüm öngörmede prognostik bir değeri var mı?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu kalp yetersizliği sıklığı gittikçe artan, sık hospitalizasyon ve ölümle sonuçlanabilen kötü prognozlu bir sendromdur.Yüksek NT-proBNP seviyelerinin hem stabil seyirli hem de ileri evre kalp yetersiziliği bulunan hastalar için kötü prognostotik değeri kanıtlanmıştır. Kalp Yetersizliği polikliniğimizde takip ettiğimiz bazı hastalarda NT-proBNP seviyeleri ile hastaların klinik durumları arasında uyumsuzluk ve/veya hastaların NT-proBNP seviyelerinde küçük dalgalanmalar dikkatimiz çekmiştir. Biz bu çalışmada poliklinikte ayaktan takip ettiğimiz stabil düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarının NT-proBNP seviyelerindeki dalgalanmaların hastaların hospitalizasyon, kardiyovasküler nedenli ölüm öngörmede prognostik değeri olabileceğini düşünmekteyiz.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Türkiye Yüksek İhtisasa Kalp ve Damar Hastanesinde kurulmuş olup Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kardiyolji Kliniği içinde faailetine devam eden Kalp Yetersizliği Polikliniğinde takiplidüşük ejeksiyon fraksiyonlu , 1 yıllık süreçte stabil seyretmiş olup hiç hospitalizasyon öyküsü bulunmayan hastaların rutin bakılan NT-proBNP değerlerindeki dalgalanmaların 1 yıllık hospitalizasyon/kardiyovasküler nedenli ölüm üzerine prognostik bir değeri olup olmadığını araştırmayı amaçladık .

4-Hipotez (Hypothesis)

Stabil seyirli düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastaların NT-proBNP değerlerinde yüksek oranda dalgalanma olması kötü prognozla ilişkilidir.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Tek merkezli, retrospektif, gözlemsel vaka-kontrol çalışmasıdır.

6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)

Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji kliniğinde yapılacaktır

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

01.01.2016-31.12.2023 tarihleri arasında kliniğimiz Kalp Yetersizliği polikliniğinde takipli EF<%40 ,

1 yıl içerisinde en az 4 NT-proBNP değeri olan 18 yaş üstü hastaların alınması planlanmıştır.

Dahil edilme kriterleri :

-Ejeksiyon fraksiyonu %40 ın altında olmak

-18 yaşından büyük olmak

-01.01.2016-31.12.2022 yılları arasında 1 yıllık stabil takipte 4 NT-proBNP değeri olması

Dışlama kriterleri :

-Belirlenen tarihler arasında 1 yıllık stabil seyri bulunmayan hastalar (CVD nedenli hospitalizasyon-acil başvurusu-iv diüretik ihtiyacını olmadığı 1 yıllık süre olmayan hastalar)

-Ventirkğler malign aritmi nedeniyle gerçek şok almış olmak

-Tiroid fonksiyonları ciddi derecede bozuk olmak (tiroid fırtınası/tirotoksikoz)

-Aktif Malignitesi olmak

-GFR değeri 30 un altında olmak

-Gebe olmak

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)

Birincil sonlanım noktaları

-Ölüm:

-Mekanik destek cihazı/kalp nakli

-Kalp Yetersizliği nedenli hospitalizasyon

Sekonder Sonlanım:

-Fonksiyonel Kapasitede kötüleşme:

-ICD şoklaması

-Renal Kötüleşme

-Diüretik doz artımı

-İnotrop İhtiyacı

-Elektrolit imbalansı

9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)

1.Hastanemiz Kalp Yetersizliği polikliniğinde takipli 1 yıllık stabil seyiri bulunan ve en az 4 NT-proBNP değeri olan hastalar taranacak

2. Klinik bulguları, demografik özellikleri ve lab sonuçları ve NT-proBNP seviyeleri kaydedilecek.

3. Hastanın önceden belirlenen ekokardiyografi paremetreleri kaydedilecek.

4.Coefficient of variation formülü ile hastaların NT-proBNP değerlerlenin varyasyon oranı hesplanacak

5.Uygun olan hastalarda belirlenen bir yıllık süreçten sonraki bir yılda primer veya sekonder sonlanıp noktalarından birinin gerçekleşip gerçekleşmediğine bakılacak .

6.Sonlanım noktaları ile NT-proBNP varyasyon oranları arasındaki ilişkiye bakılacak.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)

Kalp Yetersizliği polikliniğinde takipli 1 yıllık stabil seyri olup en az 4 NT-proBNP değeri olan yaklaşık 400 düşük ejeksiyon fraksiyonlu kallp yetersiliği hastasının dahil edilmesi planlandı.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)

Çalışmada istatistiksel analizlerin yapılmasında Windows Spss 22 paket programı kullanılacaktır.
NT-proBNP değerinin varyasyonu hesaplanması için Coefficient of variation formülü kullanılacaktır.

Kategorik değişkenler hastaların yüzdesi olarak, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ile belirtilecek. P değeri 0.005 değerinin altı, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun olarak tasarlanmıştır. Denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyecektir.
13- Anahtar kelimeler (Key words) #kalpyetersizliği #NT-proBNP #düşükejeksiyonfraksiyonu

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular "neden ve nasıl" içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüsüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (Study Setting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (Study Population): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir.Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secendary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçenekli değişken (caesarean/no caesarean, blood loss ≥500mL/blood loss <500mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, blood loss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Study procedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp

hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Key words): MesH (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Burcu DEMİRKAN

Klinik Eğitim Sorumlusu
Prof. Dr. Sinan AYDOĞDU