



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL İLİ (FATİH) KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Eğitim Görevlisi: Uzm.Dr.Mehmet Emin Pişkinpaşa

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA SİSTOLİK DİSFONKSİYON İLE SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Hamide KARAGÖZ

Tez Danışmanı
Uzm. Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPASA

İç Hastalıkları Kliniği
Tıpta Uzmanlık Tezi

İSTANBUL - 2012

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince yetişmemde emeği olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Dr. M. Emin Pişkinpaşa, Dr Mecdi Ergüney, Dr Fettah Sametoğlu, Dr.

Cüneyt Müdderrisoğlu, Dr Füsun Erdenen, Dr Esmâ Altınoğlu, Dr Ender Ülgen' e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman ve asistan arkadaşlarıma, dahiliye servisinin tüm hemşire ve personellerine,

Bir parçası olduğundan gurur duyduğum hastanemizin fizik koşullarının düzeltilmesi ve daha kaliteli hizmet ve eğitim vermesi için çalışan başhekimimiz Sayın Doç. Dr Özgür Yiğit' e,

sonsuz sevgi ve saygılarımla...

Dr. Hamide KARAGÖZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
GRAFİK LİSTESİ	Error! Bookmark not defined.
ÖZET	viii
SUMMARY	Error! Bookmark not defined.
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KALP YETMEZLİĞİ	3
2.1.1. Tanımlama	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji	4
2.1.4. Prognoz	5
2.1.5. Patogenez	6
2.1.6. Kalp Yetmezliğindeki Temel Mekanizmalar	7
2.1.6.1. Sistolik Disfonksiyon	7
2.1.6.2. Diyastolik Disfonksiyon	8
2.1.6.3. Sol Ventrikuler Remodeling	8
2.1.7. Klinik Tablolar	9
2.1.7.1. Semptomlar	9
2.1.7.2. Ortopne	9
2.1.7.3. Paroksizmal Nokturnal Dispne (PND)	9

2.1.7.4. Cheyne-Stokes Solunumu	10
2.1.7.5. Akut Pulmoner Ödem.....	10
2.1.7.5.1. Diğer Semptomlar	10
2.1.8. Fizik Muayene	10
2.1.9. Tanı.....	12
2.1.9.1. Rutin Laboratuvar Testleri	12
2.1.9.2. Elektrokardiyogram (EKG).....	12
2.1.9.3. Göğüs Radyografisi	13
2.1.9.4. Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	13
2.1.9.5. Belirteçler	13
2.1.9.6. Egzersiz Testi	14
2.1.9.7. Kalp Kateterizasyonu Ve Koroner Anjiyografi.....	14
2.1.9.8. Endomiyokardiyal Biyopsi.....	14
2.1.10. Ayrıcı Tanı.....	14
2.1.11. Kalp Yetmezliğinde Tedavi.....	15
2.1.11.1. Ejeksiyon Fraksiyonu Düşük (< %40) Olan Hastalarda Tedavi	15
2.1.11.1.1. Genel Değerlendirmeler	15
2.1.11.1.2. Aktivite.....	16
2.1.11.1.3. Diyet	16
2.1.11.1.4. Diüretikler	16
2.1.11.1.5. Hastalık Progresyonuna Yönelik Tedaviler	17
2.1.11.1.6. Semptomları Devam Eden Hastalar	19
2.1.11.1.7. ANTİKOAGULAN VE ANTIPLATELET TEDAVİ	19
2.1.11.1.8. KARDİYAK ARİTMİLERİN TEDAVİSİ	20
2.1.11.1.9. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (CRT).....	20
2.2. KARDİYORENAL SENDROM	21
2.2.1. Tanımlama Ve Sınıflama.....	21
2.2.2. Prevelans.....	22
2.2.3. Tanı.....	22

2.2.4. Patofizyoloji	23
2.2.5. Azalmış Gfr Ve Prognoz	24
2.2.6. Yönetimi	25
2.2.6.1. Diüretikler.....	25
2.2.6.2. Anjiotensin İnhibisyonu	25
2.2.6.3. Vazodilatörler	26
2.2.6.4. İnotropik İlaçlar	26
2.2.6.5. Ultrafiltrasyon.....	26
2.2.6.6. Araştırılan Tedaviler.....	27
2.3. ÜRİK ASİT	27
2.3.1. Ürik Asit Metabolizması	27
3. MATERYAL VE METOD	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA.....	43
6. KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR

ACEİ	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALT	: Alanin amino tranferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
ANP	: Atriyal natriüretik peptit
ARB	: Angiotensin reseptör blokeri
AST	: Aspartat amino tranferaz
ATP	: Adenosin Trifosfat
BNP	: Brain natriüretik peptit
CVP	: Santral venöz basınç
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HGB	: Hemoglobulin
HCT	: Hematokrit
ICD	: İmplant edilebilir defibrilatör
KAH	: Koroner arter hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LV	: Sol ventrikül
MI	: Myokard İnfarktüsü
MDRD	: Modification of diet in renal disease
NO	: Nitrik oksit
PGE	: Prostaglandin

PND : Paroksismal nokturnal dispne



TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Kalp Yetmezliğinin Sınıflaması	5
Tablo 2: New York Heart Association (NYHA) sınıflaması.....	6
Tablo 3: Artmış ürik asit üretimi nedenleri.....	29
Tablo 4: Azalmış ürik asit atılımı nedenleri	29
Tablo 5: Kombine mekanizmalar.....	30
Tablo 6: EF Düzeylerine Göre Grupların Özellikleri	37
Tablo 7: EF Düzeylerine Göre Grupların Biyokimyasal Parametreleri.....	38
Tablo 8: EF Düzeylerine Göre Grupların Hemogram Parametreleri.....	39
Tablo 9: EF Düzeylerine Göre Grupların Ekokardiyografik Parametreleri.....	40
Tablo 10: Sistolik Disfonksiyonu Olan Hastaların EF Düzeylerine Göre Klinik ve Laboratuvar Özellikleri.....	41
Tablo 11: Sistolik Disfonksiyonu Olan Hastaların EF Düzeylerine Göre Ekokardiyografik Parametreleri	42

ÖZET

Böbrek ve kalp hastalığı birlikteliği sıklığı giderek artmaktadır. Azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile birlikte kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalitenin de arttığı gösterilmiştir. Kalp ve kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) birlikteliği olarak tanımlanan kardiyorenal sendromun tanımlaması ve sınıflaması net değildir. Kardiyorenal sendromlu hastalarda ürik asit yüksekliğinin mortalite ve morbidite ilişkisi bilinmemektedir. Ancak kardiyorenal sendromlu hastalarda ürik asit düzeyinin artışının bozulmuş renal atılımından dolayı mı, yoksa sistolik disfonksiyona bağlı hipoksi nedeniyle artan ksantin oksidaz (XO) aktivitesinin kaynaklı mı olduğu bilinmemektedir. Çalışmamıza GFR <60ml/dk olan hastalarda, EF düzeyi ile ürik asit seviyesi arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

Çalışmamızda, İstanbul Eğitim ve Araştırma hastanesinde KBY tanısı (GFR <60ml/dk) ile başvurmuş ve ekokardiyografi değerlendirilmeleri yapılmış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar EF ölçümlerine göre sistolik disfonksiyonu olan (EF <%45) ve sistolik disfonksiyonu olmayan hastalar (EF >%50) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Sistolik disfonksiyonu olan 180 hasta ve sistolik disfonksiyonu olmayan 116 hasta olmak üzere toplam 296 hasta çalışmaya alındı. Çalışmamızda sistolik disfonksiyonu olan hastalar (180 hasta); EF düzeyine göre EF <%30 olanlar ve EF %30-45 arasında olanlar olmak üzere 2 ayrı gruba da ayrıldı. Gruplar klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik parametrelerine göre karşılaştırıldı.

Serum ürik asit seviyesi sistolik disfonksiyonu olan hastalarda 8,8 mg/dl iken sistolik disfonksiyonu olmayan hastalarda 7,05 mg/dl olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,01$). Sistolik disfonksiyonu olan 180 hasta ayrıca EF düzeyine göre gruplara ayrıldığında; EF <%30 olan grubun ürik asit ortalaması $9,6 \pm 3$ mg/dl iken EF %30-45 olan grubun ise $8,4 \pm 2,3$ mg/dl saptandı ($p=0.004$). Gruplar arasında GFR ve kreatinin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Birçok çalışmada artmış ürik asit seviyeleri ile kardiyovasküler hastalık riski arasında ilişki gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da kardiyorenal sendromu olan hastalarda, serum ürik asit seviyeleri ileri sistolik disfonksiyonu olan hastalarda artmış saptanmıştır. Artmış ürik asit seviyelerinin sol ventrikül sistolik disfonksiyon derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonuçlarımız bize kalp yetmezliği olan hastalarda hiperürisemiye neden olan KBY tanısı olsa bile, ürik asit düzeyinin bir belirteç olarak kullanılabilceği düşündürmüştür. Artan ürik asit düzeyleri EF düzeyi gibi kardiyak fonksiyon ölçümleriyle birlikte kullanıldığında; takip ve tedavide bir kılavuz rolü oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, sistolik disfonksiyon, ürik asit, kardiyorenal sendrom

SUMMARY

The frequency of coexistence of renal and heart disease has been increasing nowadays. It has been shown that mortality due to cardiovascular disease increases with decreased glomerular filtration rate (GFR). The definition and classification of cardiorenal syndrome, which is defined as the coexistence of heart and chronic renal failure (CRF), is not clear. The relationship between uric acid elevation and mortality and morbidity in patients with cardiorenal syndrome is also known. However, it is not known whether the increase in uric acid level in patients with cardiorenal syndrome is because of the impaired renal excretion or to increased xanthine oxidase (XO) activity due to hypoxia due to systolic dysfunction. In our study, we aimed to show the relationship between EF level and uric acid level in patients with GFR <60 ml/min.

The files of the patients who applied to the Istanbul Training and Research Hospital with the diagnosis of CRF (GFR <60 ml/min) and whose had echocardiographic evaluations were retrospectively analyzed in our study. The patients were divided into 2 groups according to EF measurements as those with systolic dysfunction (EF <45%) and those without systolic dysfunction (EF >50%). A total of 296 patients, 180 patients with systolic dysfunction and 116 patients without systolic dysfunction, were included in the study. Patients with systolic dysfunction (180

patients); according to the EF level, they were also divided into 2 separate groups as those with EF <30% and those with EF between 30-45%. The groups were compared according to clinical, laboratory and echocardiographic parameters.

While the serum uric acid level was 8.8 mg/dl in patients with systolic dysfunction, it was 7.05 mg/dl in patients without systolic dysfunction, and there was a statistically significant difference ($p < 0.01$). When 180 patients with systolic dysfunction were further divided into groups according to their EF level; the mean uric acid level was 9.6 ± 3 mg/dl in the group with EF <30%, while it was 8.4 ± 2.3 mg/dl in the group with EF 30-45% ($p=0.004$). There was no significant difference between the groups in terms of GFR and creatinine levels.

Many studies have shown a relationship between increased uric acid levels and the risk of cardiovascular disease. In our study, serum uric acid levels were found to be increased in patients with advanced systolic dysfunction that diagnosed cardiorenal syndrome. It was shown that increased uric acid levels were also associated with the degree of left ventricular systolic dysfunction. Our study results shown us that uric acid level could be used as a marker even if there was a diagnosis of CRF causing hyperuricemia in patients with heart failure. When increased uric acid levels are used together with cardiac function measurements such as EF level; it could be important as a guide in follow-up and treatment.

Keywords: Chronic renal failure, heart failure, systolic dysfunction, uric acid, cardiorenal syndrome

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek ve kalp hastalığı birlikteliği sıklığı giderek artmaktadır. Azalmış glomerüler filtrasyon (GFR) ile kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Gözlemsel ve klinik çalışmalarla akut /kronik kalp veya böbrek hastalığının diğer organda akut ya da kronik hastalığa yol açtığı saptanmıştır. Kalp yetmezliği olan hastaların yaklaşık %60-70 inde GFR< 60 ml/dk saptandığı böbrek yetmezliği gözlenir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve kalp yetmezliği riski de artmaktadır.

Ürik asid pürin nukleotid metabolizmasının son ürünüdür. Ksantin oksidaz yoluyla üretilir ve aynı zamanda superoksidlerde bu yolla üretilir. Ksantin oksidaz aracılığıyla oluşan oksidanlar da nitrik oksit sentezi ve varlığına etki ederek potansiyel olarak endotel disfonksiyonuna yol açar. Kardiyovasküler hastalıklar genelde endotel disfonksiyonu, oksidan oluşumu ve proinflamatuvar durumlarla ilişkilidir. Bu durumda hiperürisemi, oksidan oluşumu ve endotel disfonksiyonunun birbirleriyle bağlantılarını açıklayabilir) ve tüm bunlar kalp yetmezliği patogenezi ile bağlantılıdır. Kalp yetmezliği, oksidatif metabolizmalarda kötüleşmenin eşlik ettiği artmış oksidatif stress, oksidan üreten enzimlerde artış (ksantin oksidaz gibi) birlikte dir. Bozulmuş oksidatif metabolizma ile kardiyak hipertrofi, miyokardiyal fibrozis, sol ventrikül remodelingi ve kontraktilite bozukluğu olabilir.

Kardiyorenal sendromun tanımlaması ve sınıflaması net değildir. Kardiyorenal sendromlu hastalarda ürik asit yüksekliğinin mortalite ve morbidite ilişkisi

bilinmektedir. Ancak kardiyorenal sendromlu hastalarda ürik asit düzeyinin artışının bozulmuş renal atılımından dolayı mı, yoksa sistolik disfonksiyona bağlı XO aktivitesinin artışının sonucu mu olduğu bilinmemektedir. Bu sorunun cevabı kardiyorenal sendromlu hastalarda takip ve tedavinin renal replasman ağırlıklı ya da kardiyak fonksiyonların düzeltilmesine yönelik gerçekleşmesi konusunda aydınlatıcı olacaktır. Bizim hipotezimiz kardiyorenal sendromda ürik asit yüksekliğinin ağırlıklı olarak bozulmuş renal atımdan ötürü olmadığı, kardiyak sistolik disfonksiyonunun sonucu XO aktivitesinin artışına bağlı olduğudur. Çalışmamıza glomerül Filtrasyon Hızı (GFR)<60ml/dk olan ve kardiyak disfonksiyonu birlikte bulunan kardiyorenal sendromlu hastaları dahil ettik. Çalışmamızdaki hastaların renal disfonksiyonları benzer iken, kardiyak sistolik fonksiyonları farklı iki grup oluşturuldu. Çalışmanın sonucunda ürik asit seviyesinin renal fonksiyon bozukluğu benzer olmasına karşın, kardiyak sistolik fonksiyonudan etkilendiğini gösterirsek; hastalarda ürik asit seviyesinin ana belirleyicisinin kardiyak disfonksiyona bağlı doku hipoksisi ve bunun sonucunda XO aktivitesinin artması olduğunu düşüneceğiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETMEZLİĞİ

2.1.1. Tanımlama

Kalp yetmezliği kardiyak yapıda ve/veya fonksiyonunda kalıtsal ya da kazanılmış anormallikler sonucu oluşan, klinik semptom ve bulgular ortaya çıkaran, sık hastane yatışına neden olan, hayat kalitesini bozan ve sürviyi kısaltan bir klinik sendromdur.

2.1.2. Epidemiyoloji

Kalp yetmezliği dünyada 23 milyondan fazla insanı etkileyen bir sağlık problemidir. Avrupada ve Amerikada semptomatik kalp yetmezliğinin ortalama prevalansı ortalama %0,4-2 dir.Prevelansı yaş ile birlikte artmaktadır. Framingham Heart Study datalarına göre insidansı kadınlarda azalmaktadır. Kadınların uzun yaşam ömrü nedeniyle tüm vakaların %50 si kadındır. Kalp yetmezliği prevalansı giderek artmaktadır. Çünkü miyokard infarktüsü(MI) valvuler kalp hastalığı ve aritmiler için yapılan tedaviler ile ortalama sürvi artmaktadır.Genel olarak popülasyonda ve kardiyovasküler hastalıklara sahip kişilerde sağkalım oranlarının artması nedeniyle kalp yetmezlikli hastaların sayısı gittikçe artmaktadır.Eskiden kalp yetmezliğinin primer olarak EF azalması nedeniyle olduğu düşünölmekteydi. Ama günümüzde kalp yetmezliği tanısı alanların yaklaşık yarısında EF normal veya korunmuştur ($EF \geq 40-50$) kalp yetmezliği iki gruba ayrılabilir.

- 1.EF düşük seyreden kalp yetmezliği (sistolik kalp yetmezliği)
- 2.EF korunmuş kalp yetmezliği (diastolik kalp yetmezliği)

2.1.3. Etyoloji

Sol ventrikülde yapısal ya da fonksiyonel bir değişim kalp yetmezliğine neden olabilir. Düşük EF 'li kalp yetmezliği ve korunmuş EF'li kalp yetmezliği etyolojik açıdan ikiye ayrılırlar ama bazen bu iki tablo içinde overlap olabilmektedir. Gelişmiş ülkelerde KAH kadın ve erkeklerde en sık kalp yetmezliği nedenidir ve yaklaşık %65-70 ni oluşturur. KAH olan hastaların yaklaşık % 75 inde hipertansiyon kalp yetmezliği gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Azalmış EF olan hastaların yaklaşık % 20-25 inde esas etyolojik patogenezi bilinmemektedir. Önceki viral enfeksiyon veya toksin teması (alkol, kemoterapötikler...) dilate kardiyomyopatiye neden olabilir. Günümüzde dilate kardiyomyopatilerin büyük bölümünün spesifik genetik defektlere bağlı olduğu bilinmektedir. Familial dilate kardiyomyopatilerin çoğu katılsaldır ve otozomal dominant geçer. Mutasyonlar iskelet proteinlerini (desmin, kardiyak miyozin, vinculin) ve nükleer membran proteinlerini (laminin) kodlayan genlerde tanımlanmıştır. Kas hastalıkları ile ilişkili kardiyomyopatilerde mevcuttur.

Tablo 1: Kalp Yetmezliğinin Sınıflaması

1. Azalmış EF (< %40)

Koroner arter hastalığı (miyokardiyal iskemi, miyokardiyal iskemi)

Kronik basınç artışı (hipertansiyon, obstruktif valvuler kalp hastalığı)

Kronik volüm artışı (valvuler hastalıklar, intrakardiyak şant, ekstrakardiyak şant

İskemik olmayan dilate kardiyomiyopati (familyal/genetik hastalıklar, infiltratif hastalıklar)

Toksik/ilacı ile ilişkili hasta (metabolik hastalıklar, viral hastalıklar)

Chagas hastalığı

Hız ve ritm hastalıkları (kronik bradiaritmiler, kronik taşiaritmiler)

2. Korunmuş EF (EF > %40-50)

Patolojik hipertrofi (primer/hipertrofik kardiyomiyopatiler ,seconder (hipertansiyon))

Restriktif kardiyomiyopatiler (infiltratif hastalıkları (amiloidoz, sarkoidoz), depo hastalığı

Fibrosis

Endemiyokardiyal hastalıklar

3. Pulmoner Kalp hastalıkları

Kor pulmonale

4. Yüksek Outputlu Tablolar

Metabolik hastalıklar(tirotoksikoz, nutrisyonel eksiklikler (beriberi))

Aşırı kan akım ihtiyacı (sistemik arteriyovenoz şant, kronik anemi)

Kalp yetmezliğinin Afrika ve Asyada özellikle gençlerde en sık nedeni romatizmal kalp hastalığıdır. Güney Amerikada Chagas hastalığı kalp yetmezliğinin önemli bir nedenidir. Gelişmekte olan ülkelerde KAH hala batı ülkelerine benzer şekilde sık bir nedendir. Diabetes mellitusun kalp yetmezliğine olan etkisi tam anlaşılamamıştır. Ama diabet ateroskleroza hızlandırır ve hipertansiyon ile ilişkilidir.

2.1.4. Prognoz

Kalp yetmezliğinin tedavisindeki gelişmelere rağmen semptomatik kalp yetmezliği hala kötü prognoz ile birlikte dir. Semptomatik kalp yetmezliği olgularının % 30-40'i 1 yıl içinde % 60-70'i ise 5 yıl içinde ölmektedir. New York Heart Association (NYHA) sınıf 4 de yıllık %30-40 mortalite hızı vardır. Hafif- orta semptomları olanlarda NYHA sınıf 2 olanlarda yıllık mortalite %5-10 dur.

Tablo 2:New York Heart Association (NYHA) sınıflaması

Sınıf 1	Kalp hastalığı olan ancak hastalığın fiziksel aktiviteyi kısıtlamadığı hastalar. Olağan fiziksel aktivitede hiçbir semptom yok.
Sınıf 2	Fiziksel aktiviteyi hafif olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açar.
Sınıf 3	Fiziksel aktiviteyi belirgin olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteden daha hafif aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açar.
Sınıf 4	Hiçbir fiziksel aktivitenin rahatsızlık duyulmadan gerçekleştirilmesine neden olan kalp hastalığı bulunan hastalar. Kalp yetmezliğinin veya anginal sendromun belirtileri istirahatte bile olabilmektedir. Herhangi bir fiziksel aktiviteye girişildiğinde rahatsızlık artar

2.1.5. Patogenez

Kalp yetmezliği progresif bir hastalıktır. Kalp kasında hasar sonucu kardiyak miyositlerde fonksiyon kaybı ve miyokard fonksiyonlarında bozulma oluşur. Bu süreç genellikle sinsi bir şekilde seyrederek ama MI geçiren hastalarda ani ve hızlı bir şekilde seyrederek. Başlatan nedenden bağımsız olarak bu süreç ilerler ve kalbin pompa kapasitesi bozulur. Başlangıçta hastalar semptomsuz ya da hafif semptomatik olabilir.

Bazı hastaların neden asemptomatik kaldığı kesin değildir. Muhtemelen kompensatuar mekanizmalar aktive olmakta ve hastalar asemptomatik seyretilmektedir. Kompansatuar mekanizmalardan biri renin anjiyotensin aldosteron sisteminin ve adrenallerjik sistemin aktive olması ile birlikte su ve tuz tutulumunun artırılarak kardiyak output sürdürülmesi, diğeri de artmış miyokardiyal kontraktilitedir. Ek olarak vazodilatör moleküllerde atiyal natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid (BNP), prostaglandinler (PGE2, PGI2) ve nitrik oksid (NO)) aktive olarak periferik vasküler vazokonstriksiyonu engeller. Ancak bu adaptif mekanizmaların da katkısıyla

kalbin kontraksiyon ve relaksasyon kapasitesi daha da bozulmakta ve kalp yetmezliği hızlı ilerleme göstermektedir. Genetik, cinsiyet, yaş ve çevresel faktörlerde kompensatuar mekanizmaları etkiler semptomatik aşamaya geçtikten sonra nörohormonal, adrenerjik ve sitokin sistemlerindeki artmış aktivasyonun eşlik ettiği sol ventrikül remodelingi gerçekleşir.

Azalmış EF'li kalp yetmezliği tablolarını açıklamak kolay olabilmektedir. Ancak korunmuş EF li kalp yetmezliklerini açıklamak daha zordur. Burada bilinen tek mekanizma diastolik disfonksiyondur. Kalp yetmezliği patogenezinde ekstrakardiyak mekanizmalarda önemli rol oynar. Artmış vasküler direnç, bozulmuş renal fonksiyonlar bunlardan bazılarıdır.

2.1.6. Kalp Yetmezliğindeki Temel Mekanizmalar

2.1.6.1. Sistolik Disfonksiyon

LV remodelingi çok sayıda hücresele ve moleküler aşamaların olduğu kompleks olaylara yanıt olarak gelişir. Bu değişlikler miyosit hipertrofisi, miyositteki kontraktile yapılarde değişim, miyositlerin nekroz, apoptozis, otofajik hücre ölümü ile kaybı, beta adrenerjik duyarsızlaşma, anormal miyokard enerji ve metabolizması, miyosit etrafındaki organize olmuş yapısal kollajen dokusunun çözülmesi ile birlikte miyosit etrafında ekstrasellüler matriks reorganizasyonu ve daha sonra interstisyel kollajen matriks yerleşmesi ile miyosite yapısal destek sağlanamaz. Biyolojik bazı uyarılarda miyosite olan bu değişlikleri derinleştirir. Bunlar dolaşan nörohormonlar (nörepinefrin, anjiotensin2...), inflamatuvar sitokinler (tümör nekrozis faktör (TNF)...), büyüme faktörleri (endotelin...) ve reaktif oksijen ürünleridir. Biyolojik aktif moleküllerin aşırı etkisi ile kalp yetmezliği ilerler. Farmakolojik bazı tedaviler ile (anjiotensinojen converting enzim (ACE) inhibitörleri, beta blokerler) bu biyolojik aktif moleküllerin etkisi önlenir.

Kalp yetmezliğinde sistolik fonksiyonunun azalmasına kardiyak miyositin etkisini anlamak için öncelikle kalp kas hücresinin biyolojik özelliklerini incelemeliyiz.

2.1.6.2. Diyastolik Disfonksiyon

Miyokardiyal relaksasyon sarkoplazmik retikulum Ca^{+2} adenozin trifosfataz (SERCA2A) tarafından kalsiyumun sarkoplazmik retikulum içine alınması ile regule olan adenozin trifosfat (ATP) bağımlı durumdur. İskemik tablolarda olduğu gibi ATP miktarında azalma ile birlikte miyokardiyal relaksasyon yavaşlar. Alternatif olarak sol ventrikül (SV) uyumunun azaldığı durumlarda (fibrozis ve hipertrofi) SV dolumu gecikir, SV dolum basınçları diyastol sonundada artmış olark kalır . Kalp hızında uyumsuz artış ile birlikte diastolik dolum zamanını kısalır. Özellikle uyumsuz ventiküller nedeniyle SV dolum basınçları yükselir. Artmış olan SV diyastol sonu dolum basınçları ile pulmoner kapiller basınçları artar ve nefes darlığına neden olur. Kardiyak hipertrofi ve artmış miyokardial kollajen nedeniyle miyokardiyal relaksasyon bozulur ve diastolik yetmezliğe katkıda bulunur. Kalp yetmezliği olan hastalarda diastolik disfonksiyon tek başına olabileceği gibi sistolik disfonksiyonla da birlikte olabilir.

2.1.6.3. Sol Ventrikuler Remodeling

Ventriküler remodeling SV kitlesinde, volümünde, şeklinde ve konumunda değişiklik olarak tanımlanabilir. SV remodelingi değişmiş olan ventrikül geometrisi nedeniyle kalp yetmezliğinin ilerlemesine neden olur. Ek olarak SV diyastol sonu volümü artar ve SV duvarı incelerek dilate olmaya başlar. Zamanla afterload uyumsuzluğuda eklenerek stroke volüm düşer. Artmış olan SV diyastol sonu duvar stresi nedeniyle; subendokardiumda perfüzyon bozulması nedeniyle SV fonksiyonlarında bozulma, artmış oksidatif stress nedeniyle serbest radikal ürünlerine hassas olan gen aileleri aktivasyonu (TNF ve interlokin (IL) beta), anjiotensin 2, endotelin ve TNF gibi genlerin aktivasyonu ve hipertrofik sinyal yolunun aktivasyonu olur. Artan SV dilatasyonu zamanla papiller kaslarıda etkileyerek mitral kapakta değişikliklere neden olur ve fonksiyonel mitral regurjitasyonu gelişir.

2.1.7. Klinik Tablolar

2.1.7.1. Semptomlar

Kalp yetmezliğinde esas olan semptom yorgunluk ve nefes darlığıdır. Yorgunluğa iskelet kası sistemi hastalıkları ve kardiyak olmayan ek hastalıklar (anemi vb.) katkıda bulunur. Kalp yetmezliğinin erken evrelerinde dispne sadece eforla olurken hastalık ilerledikçe minimal aktivite ile olur. Dispne nedeni multifaktöryeldir. Dispne esas mekanizma intersitisyel ve intraalveoler sıvı birikiminde bağlı pulmoner konjesyondur. Dispneye katkıda bulunan diğer faktörler; pulmoner uyumda azalma, artmış havayolu direnci, respiratuar kas direnci, diafragma yorgunluğu ve anemidir. Dispne sağ ventriküler (RV) yetersizlikte ve triküspid regurjitasyonunda daha nadir olur.

2.1.7.2. Ortopne

Egzersiz dispnesinden sonra kalp yetmezliğinin ileri evrelerinde görülen düz yatar pozisyonda olan nefes darlığıdır. Nedeni yatar pozisyonda splanknik alanda ve alt ekstremitelerde olan sıvı yükünün santral dolaşıma dağılması ve pulmoner kapiller basıncı artırmasıdır. Nokturnal öksürükte bu tabloya eşlik eder. Oturur pozisyonda ya da yastık sayısının artırarak uyumak semptomları rahatlatılabilir. Ortopne diğer kalp yetmezliği bulgularına göre daha spesifik bir bulgudur. Abdominal obezite , asit ve bazı akciğer hastalıklarında da ortopne gözlemlenebilir.

2.1.7.3. Paroksizmal Nokturnal Dispne (PND)

Gece akut nefes darlığı ve öksürük episodlarının olması ve hastaya uykudan uyandırmasıdır. Genellikle uykudan 1-3 saat sonra olur. Artmış interstisyel pulmoner ödem ve bronşial arter basınçlarının artması nedeniyle havayolu kompresyonu olur ve öksürük, wheezing tabloya eşlik eder. Ortopne genellikle oturur pozisyona geçince düzelmesinde rağmen PND'da semptomlar oturur pozisyonda gerilemez. Persistan öksürük ve wheezing olur. Kardiyak astım sıklıkla PND ile ilişkilidir. Bronkospazma bağlı wheezing olur pulmoner hastalıklardan ve pimer astımdan ayrımı iyi yapılmalıdır.

2.1.7.4. Cheyne-Stokes Solunumu

Peryodik solunum veya siklik solunumda denilmektedir. İleri kalp yetmezliği olan olguların yaklaşık % 40 ında gözlenir. Genellikle düşük EF ile birlikte dir. Respiratuar merkezin arteryal PCO2'ye olan sensitivitesinin azalması sonucu gelişir. Apneik bir fazı vardır bu fazda arteryal PCO2 artar ve arteryal PO2 düşer. Arteryal kan gazındaki bu değışiklikler ile deprese olmuş olan respiratuar merkez uyarılır. Hiperventilasyon ve hipokapni gelişir. Bu solunum paterni hastanın yakınları tarafından farkedilebilir.

2.1.7.5. Akut Pulmoner Ödem

2.1.7.5.1. Diğer Semptomlar

Gatrointestinal semptomlarda eşlik edebilir. Anoreksi, bulantı, erken doyma, karın ağrısı görülebilir. Bu bulgular barsaklar etrafındaki ödem ve karaciğer konjesyonu nedeniyle gözlenir. Karciğer konjesyonu nedeniyle sağ üst kadran ağrısı olabilir. Konfuzyon, disoryantasyon, uyku ve mood değışiklikleri ciddi kalp yetmezliğinde özellikle serebral ateroskleroza ve azalmış serebral perfüzyonu olan yaşlı hastalarda gözlenir. Kalp yetmezliğinde noktüri sıktır ve uykusuzluğa neden olur.

2.1.8. Fizik Muayene

Dikkatli fizik muayene yapılmalıdır. Semptomların ciddiyetinin belirlemek önemlidir. Hafif ve orta şiddette kalp yetmezliğinde istirahatatta hastanın semptomu yoktur. Düz yatmakla şikayetleri artar. Ciddi kalp yetmezliğinde hasta oturur pozisyonda uyur semptomları ciddidir. Sistolik kan basıncı genellikle kalp yetmezliğinin erken evrelerinde normal yada yüksek olabilir ama ileri kalp yetmezliğinde sol ventrikul disfonksiyonuna bağlı genellikle azalmıştır. Stroke volümün azalmasına bağlı nabız basınçları azalmıştır. Artan adrenerjik aktiviteye bağlı sinus taşikardisi gözlenebilir. Periferik vazokonstrüksiyona bağlı ekstremitelerde soğukluk, solukluk, dudaklarda ve tırnak yataklarında siyanoz görülür. Artan adrenerjik yanıt katkıda bulunur.

Juguler venlerin muayenesi sağ atriyal basıncı değerlendirmek için yapılır. Baş 45° pozisyonda olacak şekilde yatar pozisyonda juguler venöz basınç değerlendirilir. Juguler venöz basınç normalde ≤ 8 cmsu dur. Sternal köşeden itibaren juguler venöz dolgunluğun tepesi ölçülerek 5 cm eklenir. Kalp yetmezliğinin erken evrelerinde normaldir. Abdominal basınç uygulanırsa anormal (≈ 1 cm) olarak artabilir. (pozitif abdominojuguler reflü) triküspid regurjitasyona bağlı dev v dalgası görülebilir.

Pulmoner sesler (ral ve krepatasyonlar) intravaskuler alandan alveolar alan sıvı geçisi nedeniyle olur. Pulmoner ödemde pulmoner raller her iki akciğer alanında yaygın olarak duyulur. Ekspiratuar wheezing eşlik edebilir. Ek akciğer hastalığı olmayan birinde duyulduğunda kalp yetmezliği için spesifiktir. Kronik kalp yetmezliğinde raller genellikle duyulmaz çünkü alveolar sıvının lenfatik drenajı artar. Plevral kapiller basınç artınca sıvı plevral kaviteye geçer ve plevral efüzyon gelişir. Plevral venler sistemik ve pulmoner venlere boşalırlar. Plevral efüzyon sıklıkla biventrikuler yetersizlik nedeniyle olur. Plevral efüzyon sıklıkla bilateral olur. Eğer tek taraflı olursa genellikle sağ plevral aralıkta olur.

Kalbin muayenesi zorunludur ama genellikle kalp yetmezliğinin ciddiyetini belirlemede çok yararlı değildir. Kardiyomegali olur kalp tepe atımı genellikle 5. interkostal aralığa ve/veya midklavikuler aralığın lateralinde yer değiştirir ve iki kot arasından impuls palpe edilir. Bazı hastalarda 3. kalp sesi duyulur. Apekte palpe edilebilir. Genişlemiş ve hipertofiyeye olmuş sağ ventrikül tüm sistol boyunca süren uzun süreli sol parasternal impuls yapabilir. S3 (protodiastolik gallop) taşikardi ve taşipnesi olan volüm yüklenmesi olan hastalarda duyulur ve ciddi hemodinamik bozukluğu gösterir. 4. kalp sesi (S4) kalp yetmezliğine spesifik bir bulgu değildir. Genellikle diastolik disfonksiyon ile birlikte dir. İleri kalp yetmezliğinde sıklıkla triküspid ve mitral üfürüm duyulur.

Hepatomegali kalp yetmezliğinde önemli bir bulgudur. Genişlemiş karaciğer genellikle gergindir. Eğer triküspid regurjitasyon varsa sistol sırasında pulsatil olabilir. Hepatik venlerde artan basınç ve peritona drene olan venler nedeniyle oluşan asit geç bir bulgudur. Hepatik konjesyon ve hepatoselluler hipoksemiye bağlı geç bir bulgu olarak sarılık oluşabilir. Direkt ve indirekt bilirubin birlikte artar.

Periferel ödem kalp yetmezliğinde görülen sık bir bulgudur. Diüretik ile yeterli tedavi edilen hastalarda olmayabilir. Periferel ödem sıklıkla simetrikdir ve hareketli hastalarda ayak bileği ve pretibial bölgede sık gözlenir. Yatan hastalarda presakral alanada ve skrotumda olabilir. Uzun süreli ödeme bağlı ciltte pigmentasyon olabilir.

Ciddi kalp yetmezliğinde aşırı kilo kaybı ve kaşeksi olabilir. Mekanizması tam anlaşılamamıştır. Muhtemelen multifaktöryeldir. İstirahatte metabolik hızın artması, anoreksi, bulantı, hepatomegaliye bağlı kusma, abdominal dolgunluk, TNF gibi sitokinler intestinal venlerdeki konjesyone bağlı emilim bozuklukları katıkıda bulunur. Kalp yetmezliğine bağlı kaşeksi kötü prognositik bir bulgudur.

2.1.9. Tanı

Kalp yetmezliği bulguları spesifik ve sensitif olmayabilir. Kalp yetmezliğine ait semptom ve bulgular varsa ileri tetkikleri yapılmalıdır.

2.1.9.1. Rutin Laboratuvar Testleri

Kronik kalp yetmezliği veya akut dekompanyasyonda gelen yeni tanı kalp yetmezliğinde tam kan biyokimyası, elektrolit paneli, kan üre azotu, serum kreatinin, hepatik enzimler, idrar tetkiki yapılmalıdır. Hastalar DM açısından (açlık kan glukozu veya oral glukoz tolerans testi), dislipidemi (açlık lipid paneli), ve tiroid anormallikleri (tiroid situmilan hormon düzeyi) açısından tetkik edilmelidir.

2.1.9.2. Elektrokardiyogram (EKG)

Rutin 12 led ekg önerilir. EKG'nin major önemi kardiyak ritmi , SV hipertrofisini, varsa önceki MI bulgularını (Q dalgalarının varlığı), QRS genişliğini, değerlendirmektir. Normal EKG genellikle sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu dışlar.

2.1.9.3. Göğüs Radyografisi

Kardiyak boyutu, pulmoner dvaskuler yapıyı değerlendiririz. Akut kalp yetmezliğinde pulmoner hipertansiyon, intersitisyel ödem, pulmoner ödem saptanabilir. Kronik kalp yetmezliğinde akciğer grafisinde bulguların yokluğu lenfatik drenajın kapasitesinin arttığını gösterir.

2.1.9.4. Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

En kullanışlı tanı yöntemi iki yönlü ekokardiyografidir. SV boyutunu ve fonksiyonlarını, valvuler durumu, kalp duvar hareketlerini semikantitatif yöntemle değerlendirilir. Korunmuş EF saptanan hastada doppler ile SV diyastolik dolumu değerlendirmek önemlidir. 2_D ekokardiyografi/doppler ile RV boyut ve pulmoner basınçları değerlendirmek tam olarak mümkün değildir. Magnetik rezonans imaging (MRI) kardiyak anatomi ve fonksiyonları değerlendirmede tamamlayıcı bir yöntemdir. Kardiyak MRI, SV kitle ve volümlerini değerlendirmek için altın standarttır. SV yapısal bozukluk yapan (hemokromatozis , amiloidoz, iskemik kardiyomiyopati) hastalıklar değerlendirilir.

SV fonksiyonlarını değerlendiren en yararlı test EF (diyastol sonu volumün stroke volüme bölünmesi) dir. EF afterload ve preloaddaki değişikliklerden etkilenir. EF > % 50 ise genellikle sistolik fonsiyonlar yeterlidir.

2.1.9.5. Belirteçler

Dolaşan natriüretik peptikler kalp yetersizliği tanısında yardımcıdır. B-natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal proBNP yetmezliği olan kalpten salınır. EF si düşük kalp yetmezliklerinde göreceli sensitif bir markerdir. EF si korunmuş olan hastalarda da daha az olmak üzere artar. Natriüretik peptitler yaş, böbrek yetmezliği ilede artabilir. Obezlerde yanlılıkla düşük saptanabilir. Kadınlarda biraz daha yüksektir. Kalp yetmezliği tedavisinin takibinde seri ölçümler önerilmez. Troponin T ve I , CRP, TNF reseptörleri ve ürik asid kalp yetmezliğinde artmış olabilir ve önemli prognositik bulgular verebilirler.

2.1.9.6. Egzersiz Testi

Treadmill veya bisiklet egzersiz testleri rutin olarak önerilmez. Kalp yetmezliği nedeniyle kardiyak transplantasyon planlanan hastalarda değerlendirmek için yapılır. Pik oksijen uptake ölçülür.

2.1.9.7. Kalp Kateterizasyonu Ve Koroner Anjiyografi

Sağ kalp kateterizasyonu ventriküler doluş basıncı, vasküler direnç ve kardiyak debi hakkında bilgi vermektedir. Koroner anjiyografi ise anjina pectoris veya koroner arter hastalığı için güçlü risk faktörleri olanlar ve akut koroner sendrom sonrası kardiyojenik şok tablosunda olanlarda tedavi stratejisini belirlemek için önerilmektedir.

2.1.9.8. Endomiyokardiyal Biyopsi

Kalp yetersizliğinin tanısında rutin uygulanan bir test değildir. Genellikle sağ ventrikülden olmak üzere özel miyokard hastalıklarının (infiltratif olanlar: amiloid, sakoidoz, hemokromatoz, eozinofilik miyokardit ve restriktif kardiyomiyopati) tanısında miyokardiyal biyopsi bulguları tanıya destek sağlamaktadır.

2.1.10. Ayrıci Tanı

Kalp yetmezliği kardiyak fonksiyonlar normal olmasına rağmen su ve tuz tutulumuna bağlı dolaşım konjesyonu ve pulmoner ödemin kalp dışı nedenlerinden (akut respiratuar distress sendromu...) ayrılmalıdır.

Çoğu hastada kalp yetmezliğinin klasik semptom ve bulguları vardır . Önemli olan dispne ile başvuran bir hastada pulmoner ve kardiyak hastalık ayırımını iyi yapmaktır. EKO, göğüs grafileri, biomarkerler, solunum fonksiyon testi yapılabilir. Düşük N terminal proBNP dispnenin kardiyak nedenlerini dışlamak için yardımcıdır. Ayak bileği ödemi sekonder olarak varikoz venler, obezite, renal hastalıklar ile olabilir.

2.1.11. Kalp Yetmezliğinde Tedavi

Önerilen evreleme sisteminde kalp yetersizliğinin gelişmesi ve progresyonu birlikte ele alınmaktadır. Kalp yetersizliği hastaları 4 evrede incelenirken ilk 2 evre (A ve B) hastaları asemptomatik ve kalp yetersizliğinin gelişmesi için risk taşıyanlardan oluşurken C ve D evreleri semptomatik kalp yetersizliği hastalarını kapsamaktadır:

Evre A- Asemptomatik, kalp hasarı yok ancak kalp yetersizliği için risk faktörleri var (örneğin hipertansiyon)

Evre B- Asemptomatik, yapısal kalp hasarı ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu var (örneğin sol ventrikül hipertrofisi, miyokard infarktüsü)

Evre C- Kalp hasarıyla birlikte semptomatik (örneğin geçirilmiş MI ve dispne , yorgunluk)

Evre D- Refrakter ve son dönem kalp yetersizliği (örneğin kardiyak transplantasyon bekleyen tedaviye dirençli kalp yetmezliği)

Evre B ve C olan hastalara hastalığın ilerlemesini önleyici tedaviler yapılırken evre D hastalara semptomatik tedavi yapılır.

NHYA sınıflandırmasının hastalığın ciddiyeti ve mortaliteyle ilişkili olmasına rağmen bazı sınırlılıkları söz konusudur. Örneğin aynı yapısal kalp hastalığında olan bir kişi zaman içerisinde sınıf IV'den sınıf III veya II'ye gerileyebilmektedir. Dolayısıyla farklı fonksiyonel sınıflarda, yapısal kalp hastalığının boyutu bilinmiyorsa eksik değerlendirme ve tedaviye neden olabilmektedir. Ayrıca fonksiyonel sınıflandırmanın gözlemciler arası değişkenliği ve tekrarlanılabilirliği yüksek ve %50'ye yakın olmaktadır.

2.1.11.1.Ejeksiyon Fraksiyonu Düşük (<%40) Olan Hastalarda Tedavi

2.1.11.1.1. Genel Değerlendirmeler

Hipertansiyon, DM, KAH, anemi, uyku apne sendromu gibi kalp yetmezliğini artıran hastalıklar değerlendirilir. Hastaların alkol ve sigara alımı kısıtlanır. Ağır

egzersizden kaçınmaları önerilir. Kalp yetmezliğini artırabilecek ilaçlardan kaçınılması önerilir. (örneğin nsaid, cox2 inhibitörleri...) hastalara influenza ve pnömokok aşılarını yaptırmaları önerilir. Hasta ve hastanın ailesi kalp yetmezliği konusunda bilgilendirilir.

2.1.11.1.2. Aktivite

Ağır fiziksel egzersizler önerilmez. Rutin hafif egzersizler NYHA class I-III olanlara önerilir.

2.1.11.1.3. Diyet

Günlük sodyum alımı 2-3 gr a kadar kısıtlanır. Orta ve ağır şiddette kalp yetmezliği olanlarda günlük tuz alımı < 2 gr olmalıdır. Hastada hiponatremi (<130 meq/l) olmadığı sürece sıvı kısıtlaması zorunlu değildir. Hiponatremik hastalarda <2 lt gun sıvı alımı önerilir. Ciddi hiponatremilerde vazopressin antagonistleri kullanılabilir. Ciddi kalp yetmezliği ve kardiyak kaşeksisi olanlarda kalori desteği yapılabilir.

2.1.11.1.4. Diüretikler

Orta ve şiddetli kalp kalp yetmezliği aşırı su ve tuz tutulumu konjestif semptomlara neden olur. Artmış doluş basınçları ve ve konjestif semptomları olanlarda diüretikler önemlidir. Furosemid , torsemid, bumetanid henle kulpuna etki eder. Çıkan ince henle kulpuna etki ederek Na, K, Cl reabsorbisyonu inhibe eder. Tiazidler ve metazonon distal tubulun ilk yarımına etki ederek Na, Cl reabsorbisyonunu inhibe eder. Potasyum tutucu diüretikler (spirinolakton) toplayıcı tübüllere etki ederler.

Diüretikler sodyum atılımını, idrar volümünü artırır. Fraksiyonel sodyum atılımını loop diüretikleri %20-25, tiazid diüretikleri %5-10 artırır. Orta şiddette ve ciddi renal yetersizlikte (kreatinin >2.5 mg/dl) etkilerini kaybederler. Diüretikler düşük dozlarda başlanır. Semptom ve bulguların şiddetine göre ve hastanın kuru ağırlığı gözlenerek doz ayarlanır. Doz ayarı bazen haftaları bulabilir. Akut semptomları olanlarda IV diuretikler uygulanır.

Diüretik tedaviye refrakterlik; tedavi uyumsuzluğu, kronik diüretik kullanımının böbreğe direk etkisi, kalp yetmezliğinin ilerlemesi nedeniyle olur. Loop diüretiklerinin yüksek doza çıkmak yerine günde bir ya da iki kez tiazid ya da metazon eklenebilir. Metazon tiazid diüretiklere göre daha potent ve daha uzun süreli etkilidir ve kronik böbrek yetmezliğinde daha etkilidir. Ama metazon günlük kullanımından kaçınılır çünkü elektrolit dengesizliği yapabilir. Diüretiğe refrakter kalp yetmezliği olanlarda ultrafiltasyon uygulanabilir.

Diüretikleri elektrolit dengesizliği ve azotemi yapabilirler. Sprinolakton , eplerenone, ve triamteren hiperkalemi yapabilirler.

2.1.11.1.5. Hastalık Progresyonuna Yönelik Tedaviler

Renin anjiotensin sistemi ve adrenerjik sisteme yönelik tedaviler ile semptomatik iyileşme ve remodelingde geriye dönüş sağlanır. ACE inhibitörleri ve beta blokerler kalp yetmezliğinin köşe taşlarıdır.

ACE İNHİBİTÖRLERİ

Semptomatik ve asemptomatik hastalarda kullanılmalıdır. Anjiotensin I 'i anjiotensin II ye dönüşümünü bloke eder. Aynı zamanda kininase II enziminide bloke ederek bradikinin miktarını artırabilir. Bradikinininde anjiotensin supresyonu üzerine olumlu etkileri vardır. ACE inhibitörleri SV remodelingini stabilize eder, semptomları iyileştirir, hastane yatışını azaltır, sürviyi artırır. Sıvı retansiyonu ACE inhibitörlerini etkinliğini azaltır o yüzden öncesinde diüretik tedavi başlanmalıdır. ACE inhibitörleri düşük doz başlanıp iyi tolere edilen doza kadar artırılır. Yüksek dozlar daha etkinsaptanmıştır.

ACE inhibitörlerinin yan etkileri RAS sistemini supresyonuna bağlıdır. Kan basıncında azalma ve hafif azotemi tedavinin başlangıcında gözlenebilir. Eğer hipotansiyon ile birlikte baş dönmesi varsa ciddi renal yetmezlik bulgusu olabilir. Tedavi dozunun azaltılması gerekebilir. Potasyum tutucu diüretik ile birlikte alınıyorsa hiperkalemi ciddi bir sorun olabilir. Kinin etkisine bağlı olarak % 10-15 öksürük, %1 anjiödem gözlenebilir. Öksürük ve anjiödem nedeniyle ACE inhibitörlerini tolere

edemeyen hastalara ARBler önerilir. ACE inhibitörlerini hiperkalemi ve renal yetersizlik nedeniyle tolere edemeyen hastalarda ARBlerde de benzer yan etkiler gözlenir.

ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKERLERİ

Öksürük, anjiödem, cilt döküntüleri nedeniyle ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalara ARB ler iyi tolere edilirler. ARB ler EF<%40 olan semptomatik ve asemptomatik hastalarda verilir. Bazı klinik çalışmalarda kronik kalp yetmezliğinde ACE inhibitörlerine ARB tedavisi eklenmesi ile ek tıbbi yararlar gözlenmiştir.

ARB lerin yan etkileri ACE inhibitörleri ile benzerdir.

BETA ADRENERJİK BLOKERLER

EF'si düşük hastalarda beta blokerler mutlaka kullanılmalıdır. Adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Özellikle beta1 reseptör üzerine olan etkileri beta blokerlerde düşük dozlarda başlanır. İyi tolere edilecek doza kadar artırılır. ACE inhibitörlerinin aksine daha uzun sürede titre edilirler. 2 haftalık aralıklarla doz değişimi yapılır. Tedaviye başlamadan önce diüretik tedavi başlanmalıdır. Çünkü beta bloker tedavi ile ilk 3-5 günde sıvı tutulumu artar. Sıvı retansiyonu diüretik tedavi ile önlenir. Kalp yetmezliği olan hastaların yaklaşık % 85 inde beta blokerler iyi tolere edilirler. Beta bloker tedavi kullanan hastaların % 15'i sıvı retansiyonu, bradikardi ve semptomatik hipotansiyon nedeniyle tedaviyi tolere edemezler.

Betablokerlerin yan etkileri adrenerjik sistem etkilerinden olur. Bradikardiye neden olabilirler. Kalp atım hızı<50 atım/dk olunca, ikinci yada üçüncü derece blok gelişirse, semptomatik hipotansiyon olursa tedavi kesilir. Aktif bronkospazmı olan astımlı hastalarda önerilmez. Alfa 1 reseptörler üzerinden vazodilatatör yan etkileri vardır.

ALDOSTERON ANTAGONİSTLERİ

Potasyum tutucu diüretikler olarak adlandırılırlar. Sodyum dengesine olan etkilerinden bağımsız olarak yararlı etkileri vardır. Aldosteron antagonistleri NYHA class III ve IV olan EF<%35 olan standart tedavi almakta olan (ACE inhibitörleri, diüretikler, beta blokerler) hastalara verilir.

En önemli yan etkisi hiperkalemidir. Genellikle potasyum desteği alan ve altta yatan renal yetmezliği olanlar hiperkalemiye eğilimlidir. Serum kreatinin >2.5 mg/dl (kreatini klirensi <30) serum potasyum düzeyi >5 mmol/L olan hastalarda önerilmez. Sprinolakton kullanan hastaların %10-15 inde ağırlı jinekomasti gelişebilir. Bu durumda tedavi eplerenon ile değiştirilebilir.

2.1.11.1.6. Semptomları Devam Eden Hastalar

ACE inhibitörü ve beta bloker tedaviyi etkin dozda kullanmasına rağmen semptomatik olan hastalar a ARB, spirinolakton, hidralazin, isosorbis dinitrat ve digital tedavisi eklenir.

Digoksin atriyal fibrilasyonu ve SV sistolik disfonksiyonu olan semptomatik hastalara önerilir. Tedaviye 0,125-0,250 mg günlük dozla başlanır. Hastaların çoğunda tedavi 0.125 mg ile sürdürülür. Serum digoksin düzeyi <1ng/ml tutulmalıdır. Yaşlı, zayıf ve böbrek yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Kalp yetmezliği tedavisinde yükleme dozu ile başlamaya gerek yoktur.

2.1.11.1.7. ANTİKOAGULAN VE ANTIPLATELET TEDAVİ

Kalp yetmezliği olan hastalarda arteriyel ve venöz tromboz riski artmıştır. Kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan bir klinik çalışmada yıllık stroke riski % 1,3-2,4 olarak saptanmıştır.

Warfarin kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon veya sistemik, pulmoner emboli veya stroke veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda INR 2-3 arasında tutulacak şekilde kullanılır. Semptomatik veya asemptomatik iskemik kardiyomiyopatisi olan ve

dökümente edilmiş büyük anterior MI veya önceki MI ile birlikte dökümente edilmiş SV trombüsü olanlarda warfarin 3 ay süre ile verilebilir.

Aspirin iskemik kalp hastalığı olan hastalarda MI ve ölümü önlemede önerilir. Düşük doz aspirin (75 veya 81 mg) önerilir. Çünkü yüksek dozlarda kalp yetmezliği kötüleşebilir.

2.1.11.1.8. KARDİYAK ARİTMİLERİN TEDAVİSİ

Kalp yetmezliği olan hastaların % 15-30'unda atriyal fibrilasyon eşlik eder. Kardiyak dekomansiyonun en sık nedenidir. Çoğu antiaritmik tedavinin amiodarone ve dofelidid dışında negatif inotropik etkisi vardır ve proaritmiktirler. Amiodaron sınıf III antiaritmiktir ve negatif inotropik ve proaritmik etkisi az yada yoktur ve çoğu supraventriküler aritmide kullanılabilir. Amiodaron sinus ritmine döndürmede ve sinüs ritmini sürdürmede kullanılabilir. Fenitoin, warfarin ve digoksin ilaç düzeyini artırır. O yüzden amiodaron kullanacaklarda bu ilaçların dozu %50 azaltılmalıdır. Hipotroidizm, hipertroidizm, pulmoner fibrosis ve hepatit gibi yan etkileri vardır.

İmplant edilebilir defibrilatörler (ICD) kalıcı ventriküler taşikardi ve/veya ventriküler fibrilasyonda kalp yetmezliğine eşlik eden kardiyak senkop, rekurren aritmi olanlarda tek başına veya antiaritmiklerle birlikte uygulanabilir. Ventriküler aritmilerin tedavisinde ICD olmadan antiaritmiklerin çok büyük rolü yoktur.

2.1.11.1.9. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (CRT)

NYHA sınıf 3-4 kalp yetersizliği, sol ventrikül disfonksiyonu ve ekgde QRS genişlemesi olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi iyileştirmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar CRT'nin kardiyak fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerinin kalp yetersizliği sınıfı 1-2 olan hastalarda da gözlenebileceğini düşündürmektedir. En azından bu hasta grubunda kalp yetersizliği sürecinde yavaşlama sağlayabileceği kuvvetli bir hipotezdir. Ancak bu hasta grubunda CRT'nin yaşam beklentisini iyileştirdiği saptanmamıştır. ICD uygulaması ise NYHA sınıf 2-3 kalp yetersizliği olan hastalarda sağ kalımı iyileştiren önemli bir tedavi seçeneğidir. CRT'ne ek olarak ICD

uygulanması; NYHA sınıf 3-4 kalp yetmezliği ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda tek başına ICD uygulanmasına kıyasla kardiyak sonlanım noktaları üzerinde daha fazla olumlu etkiye sahiptir.

2.2. KARDİYORENAL SENDROM

2.2.1. Tanımlama Ve Sınıflama

Kalp ve böbrek hastalıkları arasında çok sayıda önemli ilişkiler vardır. Kalp veya böbrekteki akut ya da kronik bir disfonksiyon diğer organda akut ya da kronik bir disfonksiyona neden olabilmektedir.

GFR'si azalmış hastalarda kalp yetmezliğine bağlı mortalite artmıştır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve kalp yetmezliği riski artmıştır. Kronik böbrek yetmezliğinde mortalitenin %50 nedeni kardiyovasküler olaylardır.(1,2)

Kardiyorenal sendrom tanımlanması ve sınıflaması net değildir. 2004 yılında National Heart, Lung, and Blood Institute tarafından kalp yetmezliğinin konjestif semptomlarının; böbrek fonksiyonlarında bozulma ve GFR de düşme nedeniyle tam olarak gerilememesi olarak tanımlandı.(3)

Kardiyorenal sendrom sınıflamasında Ronco ve arkadaşları tarafından yapıldı (5)

- TİP1: Akut böbrek yetmezliği (akut böbrek hasarı) nedeniyle akut kalp yetmezliği gelişmektedir.
- TİP2 : Kronik kardiyak disfonksiyon (kronik kalp yetmezliği vb.) progressif kronik böbrek yetmezliğine neden olmaktadır
- TİP3: İskemi veya glomerulonefrit gibi nedenlerle olan böbrek fonksiyonlarında ani ve primer kötüleşme kalp yetmezliği gibi akut kardiyak disfonksiyona neden olmaktadır.
- TİP4: Kronik böbrek yetmezliği koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, aritmi gibi kardiyak disfonksiyon nedenlerine katkıda bulunmaktadır.

- TİP5: (Sekonder) Akut veya kronik sistemik hastalıkları (sepsis, diabetes mellitus vb.) kardiyak ve renal disfonksiyona neden olmaktadır.
- Tip 1 ve tip 2 kardiyorenal sendrom ayrımı yapmak zor olabilmektedir. Benzer mekanizmalar iki tabloyuda oluşturabilmektedir.

2.2.2. Prevelans

Kalp yetmezliği sıklıkla azalmış GFR ile birlikte dir. Kalp yetmezliği olan hastalarda GRF < 60 ml/dk olan hastaların prevelansı %30-60 olarak saptanmıştır (6,10)

ADHERE çalışmasında hastaneye yatış gerektiren kalp yetmezliği olan yaklaşık 100.000 hasta çalışmaya alınmıştır.(9) Hastaların yaklaşık %30'unda kronik böbrek hastalığı saptanmıştır. (kreatinin düzeyi >2 mg/dl). Ortalama GFR 55 ml/dk saptanmıştır, hastaların % 9'unda normal GFR saptanmıştır. (GFR >90 ml/dk) (10)

Başlangıçta yapılan değerlendirmelere ek olarak akut veya kronik kalp yetmezliğinin tedavisi sırasında sıklıkla serum kreatinin düzeylerinde artış gözlenebilmektedir. Bazı vaka serilerinde hastaların %23-30'unda serum kreatininde 0,3 mg/dl artış gözlenmiştir.(11,13) Böbrek fonksiyonlarında bozulma için risk faktörleri; diabetes mellitus öyküsü olması , başvuru öncesi kreatinin >1.5 mg olması, kontrolsüz hipertansiyon olmasıdır(12,13). Hastane yatışı sırasında kreatini artışı genellikle ilk 3-5 gün içinde olmaktadır.(12)

2.2.3. Tanı

Kalp yetmezliği olan hastalarda; böbrek fonksiyonlarında bozulma, GFR de azalma olarak tariflenmektedir. En sık kullanılan yöntem serum kreatinin ölçümlerine göre ortalama GFR hesaplamaktır. Bununla birlikte yaşlı, zayıf, azalmış kas kitlesi olanlarda kreatini ölçümleri yanlış saptanabilmektedir. Yaş, cinsiyet , kilo gibi değişkenler dikkate alınarak yapılan ölçümler daha doğru GFR bilgisi sağlamaktadır. Serum sistatin c ölçümleri kullanılarak GFR hesaplanabilmektedir. Ama tüm bu ölçümler yapılırken serum kreatinin ve sistatin c düzeyleri stabil seyretmesi

gerekmektedir. Kreatinin düzeyi artmakta olan bir hastada GFR ölçümü yapılması doğru sonuçlar vermez.

Kalp yetmezliği olan bir hastafa GFR'de azalma saptandığında altta yatan böbrek hastalığı olup olmadığının ayrımı iyi yapılmalıdır. Ama bu ayrım bazı hastalarda zor olabilmektedir. Altta yatan böbrek hastalığına yönelik ciddi proteinuri (1000 mg/gün) , aktif idrar sedimenti, hematüri, piyüri, hücre silindiri varlığı, radyolojik değerlendirilmede küçülmüş böbrekler açısından hastalar araştırılmalıdır. Bununla birlikte önceden böbrek yetmezliği tanısı olmayan hastalarda kardiyorenal sendromda tipik olarak normal idrar sedimenti saptanmaktadır. İdrar sodyum miktarının ölçümünde yararlı olabilir. Kalp yetmezliği olan hastalarda böbrek perfüzyonunda azalma ile birlikte RAS aktive olmakta ve idrarla sodyum atılımı azlamaktadır. (genellikle < 25 meq/L) Diüretik kullanımı ile birlikte idrarla sodyum atılımı artmış bulunabilmektedir.

2.2.4. Patofizyoloji

Kalp yetmezliği olan hastalarda birçok faktör GFR azalmasına katkıda bulunur. Azalmış renal perfüzyon, artmış renal venöz basınç, sağ ventrikül disfonksiyonu, nörohumoral adaptasyonlar bunlarda bazılarıdır. (4,14,16)

Nörohumoral adaptasyon : Bozulmuş sol ventrikül disfonksiyonu birçok hemodinamik değişikliğe yol açar.(17) Azalmış kardiyak output, artmış atriyal basınçlar ve venöz konjesyon bunlardan bazılarıdır. Sempatik sistem aktivasyonu, RAS aktivasyonu, vazopresin ve endotelin salınımında artış su tuz tutulumu ve sistemik vazokonstriksiyonla sonuçlanır. Tüm bu adaptasyonlar nitrik oksit, prostoglandinler, bradikinin gibi vazodilatör ve natriüretik etkili peptitlerin etkilerini aşar.(15,16,18)

Nörohumoral adaptasyonlar vital organların (beyin, kalp) perfüzyonunu sağlamaya yöneliktir. Sistemik basıncı diğer organlarda yaptığı vazokonstriksiyonla sağlamaktadır. Bununla birlikte sistemik vazokonstriksiyon kardiyak afterloadu artırır, kardiyak outputu azaltır ve sonuçta renal perfüzyon azalır. ACE inhibitörleri ve beta bloker kullanımı ile bu adaptasyonun olumsuz etkileri önlenmektedir.

Azalmış renal perfüzyon: Kardiyorenal sendromun orjinal tanımlamasında azalmış GFR nedeniyle kalp yetmezliğine yönelik yapılan tedavilerin sınırlı olmasıdır (loop diüretik vb.). GFR deki azalmanın kardiyak output azalması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.(3,19) Akut dekompanse kalp yetmezliğinde tedaviden öncede renal perfüzyonda azalma saptanabilmektedir. Bununla birlikte bazı hastalarda loop diüretik tedavisi ile birlikte kardiyak outputta değişim olmamakta ya da çok azalma olmaktadır. Çünkü kardiyak performans sol ventrikul end diyastolik basıncın etkisi ya çok düşüktür ya da yoktur. Aynı zamanda kalp yetmezliği hastalarında hastane yatışı sırasında gözlenen hipotansiyonda renal kan akımında azalmaya katkıda bulunabilir.

Artmış renal venöz basınç : İnsan ve hayvan çalışmalarında artmış intraabdominal veya santral venöz basınç düzeylerinin aynı zamanda renal venöz basıncı artırdığı ve GFR de azalma yaptığı saptanmıştır. (4,20) 17 normal yetişkinde intraabdominal başında 20 mmHg artışın renal plazma akımında ve GFR de %24-28 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. (21) Yine bir çalışmada akut dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle yatışı yapılan 145 hastanın %40 ın böbrek fonksiyonlarında bozulma saptanmış olup bu hastalarda stabil renal fonksiyonu olanlara göre anlamlı santral venöz basınç artışı saptanmıştır. CVP 8 mmHg altındaki hastalarda böbrek fonksiyonlarına azalmada çok azalmıştır. (22) Ama renal venöz basınç artışının GFRde azalmaya nasıl yol açtığı tam anlaşılamamıştır.

Sağ ventrikul dilatasyonu ve disfonksiyonu: Sağ ventrikul dilatasyonu ve disfonksiyonu santral venöz basınçta artma ve sol ventrikul dolumunda yaptığı bozulma ile renal disfonksiyona yol açabilmektedir. Artmış sağ ventrikül dilatasyonu ve basıncı sol ventrikul dolumunu ve basıncını etkilemektedir buda preloadı azaltmaktadır. Bu yüzden sağ ventrikul dolum basınçlarında azalma yapan tedaviler ile GFR artabilmektedir. (23)

2.2.5. Azalmış Gfr Ve Prognoz

Azalmış GFR kalp yetmezliğinde genellikle kötü prognoz ile birlikte dir. Ama diüretik tedavi sırasında gelişen GFR'de azalma diüretik tedavinin kalp yetmezliğine olan olumlu etkileri nedeniyle sürviyi iyileştirmektedir. Akut ve kronik kalp yetmezliğinde bazal GFR mortalite için önemli bir prediktördür. (6)

16 çalışma incelenmesinde kalp yetmezliği olan 80.000 hasta GFR düzeyine göre normal renal fonksiyonu olanlar (GFR >90 ml/dk) hafif renal fonksiyon bozukluğu olanlar (GFR 53-89 ml/dk) orta ve şiddetli renal fonksiyon bozulması olanlar (GFR <53 ml/dk) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. 1 yıllık mortalite oranı sırasıyla normal GFR olan grupta %24, hafif azalmış renal fonksiyonları olanda %38 orta ve şiddetli renal fonksiyon bozukluğu olan grupta %51 bulunmuştur (6).

2.2.6. Yönetimi

Bozulmuş renal fonksiyonu olanlarda volum yüklemesini düzeltmek zorlaşmakta kalp yetmezliğinin kötüleşmesi ile birlikte böbrek fonksiyonlarındada bozulma gözlenmektedir. Tek başına renal fonksiyonda iyileşme yapan tedaviler ile hastanın klinik bulguları iyileşmemektedir. Kalp yetmezliğinde GFR yi direk olarak artırdığı saptanmış bir tedavi yoktur. Bununla birlikte Tip1 ve 2 kardiyorenal sendromu olanlarda kardiyak fonksiyonlarda iyileşme ile GFR de düzelmeler gözlenmektedir.

2.2.6.1. Diüretikler

Kalp yetmezliğinde volum yüklenmesi, periferik ödem ve pulmoner ödemde ilk kullanılan tedavi diüretiklerdir. Diüretik tedavi ile bazı hastalarda kardiyak outputda ve kardiyak dolum basınçlarında azalma sonucu renal perfüzyon azalmakta ve ve kreatininde artışlar gözlenmektedir.(24) Ama bazı hastalardada diüretik tedavi ile ventikuler basınçlarda değişim olmamakta ve GFR etkilenmemektedir. Bazı hastalardada diüretik tedavi ile intraabdominal basınçta , renal venöz basınçta, sağ ventikuler dilatasyonda azalma ile sol ventrikül dolum basınçlarında, fonksiyonlarında iyileşme olmakta ve kreatinin seviyeleri gerilemektedir.

2.2.6.2. Anjiyotensin İnhibisyonu

ARB ve ACE inhibitörleri sistolik disfonksiyonu olan kalp yetmezliğinde hastane yatışını azaltan, sistolik disfonksiyonu iyileştiren, sürviyi artıran tedavilerdir. Ama bu yararlarının yanında renal fonksiyonlarda iyileşme çok gözlenmemektedir. Bazı hastalarda tedavi ile eğer kronik böbrek yetmezliği varsa ve diüretik tedavi kullanımında varsa GFR de azalmalar olabilmektedir.

2.2.6.3. Vazodilatörler

İntravenöz vazodilatörler; nitratlar ve nesiritid(rekombinant human brain natriüretik peptit) akut kalp yetmezliğinde kullanılabilir. Diüretiklerle yapılan bir çalışmada diüretikler tek başına ve nesiritid veya nitrogliserin ile birlikte verilmiştir. Nesiritid veya nitrogliserinle birlikte diüretik kullanan grupta renal fonksiyonlar sadece diüretik kullananlara göre daha kötü saptanmıştır . Renal fonksiyonlarda kötüleşmesinin bir sebepten kombinasyon tedavisi kullananlarda kalp yetmezliğinin daha ciddi olması olabilir.(25)

2.2.6.4. İnotropik İlaçlar

Dobutamin, dopamin, milrinone gibi inotropik tedaviler akut dekompanse kalp yetmezliğinde kardiyojenik şok tedavisinde kullanılmaktadır. Renal venöz basıncı azaltarak renal fonksiyonlarda iyileşme yapabilmektedir. Orta ve şiddetli kalp yetmezliğinde dopamin ile 2-10 mcg/kg/dk dozunda renal kan akımında ve GFR de artma gözlenmiştir. 5-10 mcg/kg/dk dozundada kardiyak outputu artırmaktadır. (26,27) Çalışmalarda düşük doz (2-5 mcg/kg/dk) dopamin ve diüretik kombinasyonu, tek başına diüretik tedavi ile karşılaştırıldığında renal fonksiyonlardaki kötüleşmeyi azalttığı gözlenmiştir. (27)Yan etkileri nedeniyle kardiyorenal sendromu olan hastalarda akut dekompanse kalp yetmezliği veya kardiyojenik şok olmadan rutin inotrop ajan kullanımı önerilmez.

2.2.6.5. Ultrafiltrasyon

Ultrafiltrasyon ile venöz kompartmandan izotonik sıvı alınmaktadır. Diüretiğe rezistan veya bozulmuş renal fonksiyon testleri olan akut dekompanse kalp yetmezliğinde uygulanmaktadır.

İki randomize çalışmada (28,29) ultrafiltrasyon diüretik tedavi ile karşılaştırılmış. Ortalama bazal serum kreatinin düzeyi 1,5 ve 1,7 mg/dl saptanmıştır. Ultrafiltrasyon ile diüretik tedavi alanlardan sıvı kaybı fazla olmasına rağmen serum kreatinin düzeylerinde fark saptanmamıştır. O yüzden ultrafiltrasyon kardiyorenal sendromda yararlı olduğuna dair bir kanıt yoktur.

2.2.6.6. Araştırılan Tedaviler

Vazopresin reseptör antagonistleri ve adenozin antagonistleri araştırılmakta olan tedavilerdir.

Tolvaptan : selektif bir vazopresin antagonistidir. Su diurezini artırır ama diğer diüretikleri gibi tuz diurezini artırmaz. EVEREST (30) alışmasında tolvaptan ile primer sonlarım noktalarında (tüm nedenler bağlı ölüm, kalp yetmezliğinde hastane yatışı) değişiklik saptanmamış olup idrar atılımında artış, dispne ve ödemde azalma ve serum sodyumunda artma saptanmıştır. Tolvastan ile serum kreatinin düzeylerinde istatistiksel anlamlı artışlar saptanmıştır. Tolvaptan kalp yetmezliğine bağlı hiponatremide onay almıştır.

Adenozin: Adenozin 1 reseptörüne etki ederek afferent glomerular arteriolde konstriksiyon yapar ve bu yüzden GFR yi azaltıp tubular sodyum geri emilimini artırır. Adenozin 1 reseptör antagonistleri ile GFR artar, diürez olur PROTECT çalışmasında (31) kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatan ve renal fonksiyonları bozulmuş 2033 hastada selektif adenozin 1 antagonisti rolofylline, plasebo ile karşılaştırılmış. Renal fonksiyonların kötüleşmesinde ve kardiyovaskuler sonuçlarda fark saptanmamıştır.

2.3. ÜRİK ASİT

2.3.1. Ürik Asit Metabolizması

Ürik asit zayıf bir asittir. Üratlar ürik asidinin iyonize formudur. Plazma, ekstrasellüler sıvı ve sinovyal sıvıda bulunur. % 98 i ph 7.4'te monosodyum ürat olarak bulunur. Plazmada monosodyum ürat ile birlikte 37 derecede 6.8 mg/dl olarak bulunur. Yüksek miktarlarda bulunursa supersatüre hale gelir ve ürat kristalleri oluşur. Bu durum plazma ürat konsantrasyonu 8 mg/dl olduktan sonra gözlenir. İdrar ph'ı ürik asidin çözünürlüğünü belirler. Purin nükleotidleri tüm dokularda sentezlenir. Ürat ise ksantin oksidaz içeren dokular (karaciğer, ince barsaklar) tarafından oluşturulur. Ürik asit üretimi diyetdeki pürin içeriği ile değişir. Ürik asit insanlarda purin metabolizmasının son ürünüdür. Hipoksantin ksantine ve ksantinde ürik aside döner. Ve bu iki reaksiyon ksantin oksidan ve ksantin dehidrogenaz ile katalize olur. XO aktivitesi hipoksik tablolarla artmaktadır . Ksantin oksidaz tarafından katalize edilen organik kimyasal

reaksiyonlarda su ve oksijen kullanır sonuçta ürik asid , ksantin ve süperoksid serbest radikalleri oluşturur . Süperoksidler daha sonra proton ve nitrik oksid ile reaksiyona girer ve reaktif oksijen radikalleri oluşturur ve kardiyovasküler endotele hasar verir . Miyokarddaki XO ekspresyonuna bağlı datalar tartışmalıdır. Farelerde XO sarkoplazmik retikulumda yüksek oranda gösterilmiştir ve nöronal nitrik oksit sentetaz ile yakından ilişkilidir . İnsanlarda bazı çalışmalarda XO ekspresyonu endotelde gösterilmiş ama kardiyak miyositte gösterilmemiştir . Diğer yandan kalp yetmezliği olanlarda allopurinol ile yapılan XO inhibisyonu ile miyokardiyal bulgularda iyileşme gözlenmiştir . Bu bize insan kardiyomiyositlerinde XO ekspresyon edildiğini gösterebilir. Ürik asid karaciğerden sentezlenir. Normalde ürik asidin 2/3 böbreklerden atılır. Geriye kalanı ise barsaklardan elimine olur .

Böbrekler plazmadan ürik asidi spesifik organik anyon transporterleri (OATs) kullanarak temizler. Bunlardan ikisi urat transporter 1 (URAT1) ve human ürik acid transporter (hUAT) dır. Bunlar ürik asidi lumenin apikal bölgesinden alarak tubuler hücrelerin içine taşır. Hücre içine giren ürik asit lumenin bazolateral tarafına geçmelidir. Bu geçiş voltaj bağımlı taşıyıcı hUAT ile kontrol edildir. URAT1 yeni tanımlanan bir transporterdir. Proksimal nefronun apikal fırçamsı yüzeyinde ekspresyon edilir. Ürikozürük ürünler ile URAT1 direkt olarak inhibe edilir. Antiürük ürünler ile (nikotinat, pyrazinoate, laktat, ve diğer aromatik asitler) ürik asit reabsorpsiyonu ve anyon değişimini stimule ederek hiperürisemi yaparlar. URAT1 ve diğer OATler ve sodyum anyon transporterler filtre edilen ürik asidin %8-12 sini atar. URAT1 de tek gen polimorfizmi hiperürisemi ile ilişkili olabilir .

Çocuklarda ürik asit miktarı 3-4 mg/dL dir. Erkeklerde puberta sırasında artar ama kadınlarda menapoza kadar düşük kalır. Yetişkin erkeklerde ürik asit düzeyi 6,8 mg/dL, premenapozal kadınlarda 6 mg/dL dir. Menapozdan sonra kadınlarda ürik asit düzeyi artar ve erkeklerle aynı düzeye gelir. Yetişkinlikte ürik asit düzeyi vücut ağırlığı, kan basıncı, böbrek fonksiyonu ve alkol alımı ile hızlıca yükselebilir.

HİPERÜRİSEMİ

Hiperürisemi artmış ürik asit üretimi veya azalmış ürik asit atılımı Ya da bu iki tablonun kombinasyonu ile gerçekleşir. Kalıcı ve uzun süreli hiperürisemi bazı bireylerde gut artriti, ürolityazis ve renal disfonksiyon gelişmesine neden olur. Hiperürisemi serum ürik asit düzeyinin 6,8 mg/dL üzerinde olmasıdır. Gut artriti ve ürolityazis gelişimi ürik asidin miktarına göre artar. Hiperürisemi sıklığı %2-13,2 arasındadır. Hastanede yatanlarda hiperürisemi sıklığı daha fazladır.

HİPERÜRİSEMİ NEDENLERİ

Ürik asit aşırı üretimi , azalmış ürik asit atılımı ve ikisinde rol aldığı mekanizmalar ile olur.

Tablo 3: Artmış ürik asit üretimi nedenleri

primer idyopatik	miyeloproliferatif hastalıklar,	rabdomiyoliz
HPRT eksikliği	polisitemia vera	egzersiz
PRPP sentetaz aşırı aktivitesi	psoriyazis	obezite
Hemolitik tablolar	paget's hastalığı	alkol
Lenfoproliferatik hastalıkları	pürinde zengin diyet	

Tablo 4: Azalmış ürik asit atılımı nedenleri

Primer idyopatik	Berilyozis	Salisilatlar
Böbrek yetmezliği	Sarkoidoz	Diüretikler
Polikistik böbrek yetmezliği	Kurşun zehirlenmesi	Alkol
Diabetes insipidus	Hiperparatiroidizm	Levodopa
Hipertansiyon	Hipotiroidizm	Nikotinik asid
Laktik asidoz	Gebelik toksemisi	Siklosporin
Diabetik ketoasidoz	Down sendromu	Etambutol

Tablo 5: Kombine mekanizmalar

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği	Fruktoz 1 fosfat aldolaz eksikliği	Alkol
---	---------------------------------------	-------

ARTMIŞ ÜRİK ASİT ÜRETİMİ

Diyet serum ürat miktarını artırabilir diyetle pürinli gıda alımı sıkı bir şekilde kısıtlansa bile serum ürik asid düzeyi 1 mg/dl, idrarla ürik asid atılımı 200 mg/gün azaltılabilir. Endojen pürin üretimi serum ürat düzeyini etkileyebilir. Denovo purin sentezi 11 basamaklıdır. Serum ürik asit düzeyi de novo pürin sentezi ile sıkı ilişkilidir. Artmış PRPP sentetaz aktivitesi ve HPRT eksikliği ile pürin miktarı artar ve hiperürisemi gelişir. Hızlı hücre turnover ve hücre ölümü ile pürin yıkımı artar. Miyokardial infarktüs, akut respiratuar yetersizlik durumlarında aşırı atp yıkımına bağlı hiperürisemi gelişebilir.

AZALMIŞ ÜRİK ASİT ATILIMI

Hiperürisemisi olanların % 90 ında ürik asitin renal atılımında sorun vardır. Gutu olan bireyler gutu olmayan bireylerden %40 daha az ürik asit atarlar. Aşırı pürin alımı veya infuzyonu ile ürik asit atılımı normal olan bir bireyde ürik asit sadece 1-2 mg/dl artırılabilir.

Azalmış ürik asit atılımı teorik olarak azalmış GFR , azalmış tubuler sekresyon, veya artmış tubuler reabsorbsiyon nedeniyle olur. Azalmış ürik asit filtrasyonu primer hiperürisemini esas nedeni değildir ama katkıda bulunur. Ama renal yetersizlikte bu mekanizma önemli oranda katkıda bulunur.

Çok fazla etken böbreklerden reabsorbsiyonu sitümüle ederek etki gösterir. Böbreklerden ürik asit reabsorbsiyonu proksimal tubuler epitel hücrelerinde sodyum bağımlı olarak gerçekleşir. Sodyum-coupled monocarboxyl transporter (SMCT1 ve SMCT2) proksimal übüllerin fırçamsı yüzeyinde yer alır. Benzer bir transporterde dikarboksilatların(pyrazinoate,organik asidler asetoasetat, betahidroksibutirat, nikotinate) taşınmasında rol alır. Ve bu karboksilatların varlığında hiperürisemi nedeni

olur. Mono ve divalent anyonlar URAT1 ve OAT4 için substrat olabilir. Bu anyonların serumdaki miktarı arttıkça proksimal tübül hücrelerinde emilimide artar ve ürik asit ile değişirler

ÜRİK ASİTİN KALP YETMEZLİĞİNDE PROGNOSİTİK ÖNEMİ

Kalp yetmezliği klinik pratikte sık karşılaşılan bir tanıdır. Tüm tedavilere rağmen 60 yaş üzerinde hastane yatışının ve mortalitenin esas nedenidir. Basit, kost efektif bir prognositik bir belirtece ihtiyaç vardır. Hiperürisemi ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki yarım yüzyıldır bilinmektedir. İlk olarak koroner arter hastalığında tariflenmiştir (32,33). Son yıllarda hiperürisemi ile kalp yetmezliği ilişkisi çok sık tariflenmiştir. Günümüzdeki kanıtlarla diğer risk faktörleri ile birlikte hiperüriseminin kalp yetmezliğinde kötü bir prognositik marker olduğu (34) ve kalp yetmezliği patogenezinde aktif rol aldığı gösterilmiştir (35). Eğer ürik asit sadece bir marker ise hastalık sürecini ve verilen tedaviyi monitorize etmekte kullanılabilir. Ama eğer hastalık sürecinde aktif rol oynuyorsa güncel ve önemli bir tedavi hedefi olabilir.

Hiperürisemi kalp yetmezliğinde sık bulunan bir metabolik tablodur. Hafif ve orta (36) ve ileri (37) vakalarda morbitide ve mortaliteyi öngörebilmektedir. Sistolik kalp yetmezliği olanların %50-%55 inde ürik asit artmış saptanmaktadır (38,39). Yüksek NYHA sınıfı, azalmış egzersiz kapasitesi, kötü kardiyak fonksiyon ve kardiyal kaşekşi ile bağlantılı bulunmuştur (40).

Son çalışmalarda NYHA sınıf 3 ve 4 olanlarda artmış ürik asit ile kötü sonuçlar gözlenmiştir. Mortalite ve transplantasyon ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur (41). Ürik asit 13,5 dan büyük olanlarda mortalite ürik asit düzeyi 6,7 den küçük olanlardan 18 kat artmış bulunmuştur (41).

Aslında çeşitli çalışmalarda ürik asit ve BNP prognositik önemi karşılaştırılmış ve ürik asit kötü prognoz için BNP den daha iyi bir belirleyici olarak bulunmuştur (42). Ama henüz hiperürisemi için eşik değerler tam olarak standardize edilememiştir. Cutoff değerler 6,5 mg/dl (36) 7,5 mg/dl (43) ve 9,5 mg/dl (41) kabul edilen çalışmalar mevcuttur.

Kalp yetmezliğinde yüksek ürik asit düzeyleri daha sık gözlenmiştir (44). Bir çalışmada ürik asit düzeyi 7 mg/dl'den büyük olanlarda ölüm ve yeniden hastane yatışı normal ürik asiti olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (43). Akut kalp yetmezliğinde artmış ürik asit ile mortalite ilişkili bulunmuştur (45). Kalp transplantasyonu sonrası artmış ürik asit post op 1 yıl içinde mortalitenin arttığını göstermiştir ve allograft vaskulopati gelişimi ile de ilişkili bulunmuştur (46).

ÜRİK ASİT VE İNFLAMASYON

Bir teoriye göre hiperürisemi ve kalp yetmezliği kronik inflamasyonu göstermektedir. Ürik asit; crp, IL6 ve nötrofil sayısı gibi bir proinflamatuvar moleküldür (47). Aynı zamanda kalp yetmezliği olanlarda hiperürisemi intraselluler adezyon molekulu (ICAM) ve TNF gibi endoteli aktive eden moleküllerle ilişkilidir . Serum ürik asit artışı ve kalp yetmezliği progresyonu arasındaki ilişki kronik hipoksi sırasında olan oksidatif stress ve artmış XO aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur.

XO enzimi ksantini ürik aside dönüştürür ve aktivitesi kalp yetmezliğinde 10 kat artar (48). Hayvan çalışmalarında XO myokardial uyarılmayı deprese eder ve post MI reperfüzyon sırasında oksidatif hasara neden olur (49). Bir hayvan modelinde artmış ürik asit hipertansiyonu olanlarda kan basıncında bağımsız olarak primer arteriopati ile ilişkili bulunmuştur, muhtemelen de renin aldesteron aksın aktivasyonu yoluyla olmaktadır (50).

Artan kanıtlarla birlikte reaktif oksijen radikalleri varlığında olan oksidatif strestte kronik artış myokardial fibrozis , hipertrofi, sol ventrikul remodelingi, kontraktilite bozukluğu ve azalmış kardiyak fonksiyonlar ile bağlantılı olabilir (47). XO vasküler tonusun bozulmasında gösterilmiştir ve kalp yetmezliğinde egzersiz kapasitesinin azalmasına neden olabilir (52). XO aynı zamanda apoptozisin upregulasyonunda kritik rol oynar (53). Son zamanlarda ürik asit ile kalp yetmezliği prognozu ilişkili bulunmuştur. Hiperürisemi XO aktivitesinin göstergesidir. Azalmış renal atılım ile birlikte olan hiperürisemi prognoz ile ilişkili değildir. Ksantin oksidaz ürik asit ve kalp yetmezliği arasındaki esas bağlantıdır (54). Kalp yetmezliği patogenezinde oksidatif stress major katkıda bulunan faktördür.

ÜRİK ASİT VE KONJESYON

İkinci bir teoriye göre kalp yetmezliğinde hiperürisemi bozulmuş renal fonksiyonlar nedeniyle olabilmektedir. Kronik kompanse renal yetersizlik kalp yetmezliğine sık eşlik eden bir durumdur. Bu ilişki Pascual ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tanımlanmıştır (43). Hamaguchi ve arkadaşları tarafından daha ciddi renal yetersizlikte daha yüksek ürik asit seviyeleri saptanmıştır (39).

Spesifik olarak GFRde azalmaya kardiyak fonksiyonlarda kötüleşme eşlik eder serum ürik asit atılımı azalır, hiperürisemi sebebi olabilir (40). Kalp yetmezliğinde selluler hipoksi ve anerobik metabolizmaya değişim laktat artışına neden olur ve laktozemi ürik asit atılımını URAT1 yoluyla azaltır (55). Laktik asit ürik asitle yarışmalı olarak proksimal tubuldeki anyon değişim kanallarını inhibe ederek etki gösterir (51) .

Kalp yetmezliğinde anjiotensin 2 ve noradrenalin artar ve ürik asitin tubuler absorpsiyonunu artırabilir. Kötü prognoz göstergesidir ve hiperürisemiye katkıda bulunur (43). Diüretik kullanımında kalp yetmezliğinde urat atılımını azaltır hiperürisemi yapar (56). Diüretikler proksimal tübülden su ve tuz kaybını artırır. Proksimal tubulden solüt rearbsiyonunu ve birlikte ürik asiti artırarak etki gösterir

Kalp yetmezliğinde konjesyon ile ürik asit arasında da ilişki gösterilmiştir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonu azalmış olanlarda ürik asit pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller wedge basınç, volüm yüklenmesinin klinik bulguları ile kolere saptanmıştır. Ürik asit EF'si düşük olanlarda artmış dolma basınçları ile birlikte (57).

GÜNCEL TEDAVİLER

Ürik asit sıklıkla allupurinol ile düşürülmektedir. Allopurinol iyi bilinen bir XO inhibitörüdür. 1966' dan beri kullanılan ürik asiti hızla 1-3 mg/dl (yaklaşık %30) düşüren bir tedavidir(58). Farguharson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hiperürisemisi olan kalp yetmezliği hastalarında allopurinol ile endotel fonksiyonlarında iyileşme muhtemelen antioksidan mekanizmalar ile ilgili olarak gösterilmiştir(59,60). IV allopurinol ile miyokardiyal oksijen tüketiminde azalma,miyokard fonksiyonlarında iyileşme hayvan modellerinde ve kalp yetmezliği olan hastalarda gösterilmiştir(61)

Tedavi ile sol ventrikul remodelinginde gerileme gözlenmiştir (62). Aynı zamanda kalp yetmezliğinde oksidatif stresin dolaşan belirteçlerinde de azalma gözlenmiştir (60).

Kalp yetmezliğinde allopurinol ile sağlanan ürik asit azalmasının yararları tartışmalıdır. Çalışmalarda XO esas patofizyolojik mekanizma olduğu gösterilmiş. Gavin ve arkadaşları bir çalışmada allopürinol ile kalp yetmezliğinde egzersiz toleransında iyileşme gözlenmemiştir (63). Cingolani ve arkadaşları oksipurinol ile (allopürinol aktif metaboliti) LV sistolik fonksiyonlarında değişiklik saptamamış ama EF<%40 olan hasta grubunda 4 haftalık tedavi ile EF de %7 artış gözlenmiştir (64). Nasr ve arkadaşları orta ve şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda 9 haftalık allopürinol tedavisi ile klinik ve fonksiyonel iyileşme gözlenmemiştir (65). Struthers ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kalp yetmezliğinde mortalite; düşük doz allopurinol, yüksek doz allopurinol ve plasebo ile karşılaştırılmış ve mortalite oranları uzun dönem yüksek doz allopurinol alan grupta en düşük saptanmıştır (68). XO'dan bağımsız şekilde ürik asit düşürücü tedavilerle olumlu sonuçlar alınmamıştır (66). Benzobromarone ile yapılan çalışmalarda BNP seviyelerinde, sol ventrikül fonksiyonunda, NYHA sınıfında önemli değişiklikler saptanmamıştır (65). George ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diğer bir ürikozürik ilaç olan probenesid tedavisi ile endotel fonksiyonunda olumlu etkiler gözlenmemiştir (59). Kalp yetmezliğinde diüretik tedavi ile gelişen hiperürisemi endotel fonksiyonlarında kötüleşme ve oksidatif stress ile ilişkili bulunmamıştır (66)

Kalp yetmezliğinde ürik asit XO inhibitörleri ve ürikozürik ilaçlar ile düşürülmektedir. XO inhibitörleri ile kalp yetmezliğinde özellikle ciddi hiperürisemisi olan hastalarda hastane yatışında azalma, mortalitede azalma gözlenmiştir (67).

3. MATERYAL VE METOD

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesine 2007-2012 yılları arasında başvuran KBY tanısı ile takip edilmekte olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. GFR kısa MDRD formülü ile hesaplandı. (Glomerüler filtrasyon hızı = $186 * \text{SerumKreat}^{-1.154} * \text{Yaş}^{-0.203} * \text{Cinsiyet} * \text{Irk.}$) Glomerular filtrasyon hızı (GFR) 60 ml/dk altında olan hastalar çalışmaya alındı.

Dosya bilgilerinden hemoglobin, hematokrit, mcv, platelet, pdw, mpv, ürik asit, glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, ldl kolesterol, hdl kolesterol, albumin, ldh, total bilirubin, direkt bilirubin, sodyum, potasyum değerleri kaydedildi.

KBY tanısı ile takipli hastalarının eş zamanlı yapılan ekokardiyografik parametrelerinden ejeksiyon fraksiyonu (%) (EF), sol ventrikul diyastol sonu çapı, septal duvar kalınlığı, sol ventrikul arka duvar kalınlığı, sol atriyum çapı, pulmoner arter basıncı parametreleri alındı.

Hastaları sol ventrikul kitlesi devereux formülü ile hesaplandı: Sol ventrikul kitlesi = $1.04 * [(\text{sol ventrikul diyastol sonu çapı} + \text{İnterventrikuler septal duvar kalınlığı} + \text{sol ventrikul arka duvar kalınlığı})^3 - (\text{sol ventrikul diyastol sonu çapı})^3] - 13.6$ gr.

GFR <60 ml/dk olan hastalar ejeksiyon fraksiyonu değerlerine göre sistolik disfonksiyonu olanlar (EF< % 45) ve sistolik disfonksiyonu olmayanlar (EF>%50)

olarak iki gruba ayrıldı. Sistolik disfonksiyonu olan 180 hasta (90 kadın-90 erkek), sistolik disfonksiyonu olmayan 116 (56 kadın-60erkek) hasta çalışmaya alındı. İki grup arasında hemoglobin, hematokrit, mcv, platelet, pdw, mpv, ürik asit, glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, ldl kolesterol, hdl kolesterol, albumin, ldh, total bilirubin, direkt bilirubin, sodyum, potasyum değerleri; ekokardiyografik parametrelerinde sol ventrikul diyastol sonu çapı septal duvar kalınlığı, sol ventrikul arka duvar kalınlığı, sol atriyum çapı, pulmoner arter basıncı parametrelere karşılaştırıldı.

Sistolik disfonksiyonu olan hastalara EF < % 30 olanlar (76 hasta) ve EF %30-45 arasında olanlar (104 hasta) olmak üzere 2 ayrı gruba daha ayrıldı. İki grup arasında hemoglobin, hematokrit, mcv, platelet, pdw, mpv, ürik asit, glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, ldl kolesterol, hdl kolesterol, albumin, ldh, total bilirubin, direkt bilirubin, sodyum, potasyum değerleri; ekokardiyografik parametrelerinde sol ventrikul diyastol sonu çapı septal duvar kalınlığı, sol ventrikul arka duvar kalınlığı, sol atriyum çapı, pulmoner arter basıncı parametrelere karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler SPSS kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde oranı, sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak belirlendi. Kolmogorov-Smirnov testi ile değişkenlerin dağılımının normalliğini değerlendirdi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için "Student t testi", normal dağılıma uymayanlar sayısal değişkenler için "Mann-Whitney U testi" yapılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar p değeri < 0.05 olanlar olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

GFR değeri 60 ml/dk olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastalar sistolik disfonksiyonu olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Sistolik disfonksiyonu olan (EF<% 45) olan grupta 180 hasta, sistolik disfonksiyonu olmayan (EF>%50) olan grupta 116 hasta çalışmaya alındı.

Tablo 6: EF Düzeylerine Göre Grupların zellikleri

	EF <% 45 olan hastalar	EF >50 olanlar	P değeri
Hasta sayısı (n)	180	116	0,3
Yaş ortalaması (ort±ss)	69,94±12,253	68,37±10,48	0,21
Cinsiyet (K/E) (n)	90/90	56/60	0,4
Diabetes mellitus sıklığı (%)	%41.8	%33.3	0,18

Gruplara göre olguların yaş ortalamarı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). EF<%45 olan grubun yaş ortalaması 69,94±12,253; EF>%50 olan grubun ise 68,37±10,48 yıldır.

Gruplara göre olguların cinsiyet oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Diabetes mellitus sıklığı EF<%45 olan grupta %41,8 EF>%50 olan grupta %33.3 olarak saptandı.

Tablo 7: EF Düzeylerine Göre Grupların Biyokimyasal Parametreleri

Parametreler	EF <%45 Olanlar ORT± STD Sapma	EF >%50 Olanlar ORT± STD Sapma	P Değeri
ÜRİK ASİT	8,80±2,715	7,05±1,929	<0.01
ÜRE	126±57,748	108±45,776	<0.01
KREATİNİN	3,74±4,46	3,95±2,42	0,6
GFR	29,42±18,48	24,43±17,302	0,02
SODYUM	137,14±5,389	137±4,152	0,14
POTASYUM	4,63±0,805	4,76±0,802	0,17
ALBÜMİN	3,51±0,619	3,54±0,669	0,739
AST	43,167±74,591	20,178±14,559	<0.01
ALT	47,66±117,570	18,09±22,293	<0.01
LDH	296,94±175,790	243,49±91,331	<0.01
GGT	76,34±75,648	53,42±73,643	0,02
ALP	116,79±70,259	105,06±54,603	0,11
TOTAL BİLURUBİN	0,65±10,479	0,42±0,267	<0.01
DİREKT BİLURUBİN	0,30±0,288	0,16±0,136	<0.01

Olguların gruplara göre kreatinin, sodyum, potasyum, albumin ve alp ölçümlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplara göre olguların ürik asit, gfr, üre, ast, alt, ldh, ggt, total bilirubin, direkt bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$)

EF <%45 olan grubun ürik asit ortalaması $8,8 \pm 2,7$ mg/dl iken EF>%50 olan grubun ise $7,05 \pm 1,9$ mg/di dir. Olguların gruplara göre ürik asit ölçümleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,01$).

Tablo 8: EF Düzeylerine Göre Grupların Hemogram Parametreleri

Parametreler	EF <%45 olanlar ORT± STD Sapma	EF >%50 olanlar ORT± STD Sapma	P Değeri
HGB	$10,6 \pm 1,879$	$10,88 \pm 2,128$	0,23
HCT	$32,58 \pm 5,730$	$33,04 \pm 6,223$	0,5
MCV	$89,48 \pm 10,116$	$88,25 \pm 6,6$	0,21
PLT	$222,28 \pm 90,667$	$248,81 \pm 98,07$	<0,05
MPV	$9,03 \pm 1,434$	$8,39 \pm 1,272$	0,4

Olguların gruplara göre hgb,hct, mcv, mpv ölçümleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Olguların gruplara göre plt ölçümleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$).

Tablo 9: EF Düzeylerine Göre Grupların Ekokardiyografik Parametreleri

Parametreler	EF <%45 olanlar ORT± STD sapma	EF>%50 olanlar ORT± STD sapma	P değeri
EF%	$32,9 \pm 7,63$	$59,21 \pm 7,10$	<0,01
Sol ventrikul diyastol sonu çapı	$55,48 \pm 6,63$	$46,21 \pm 5,67$	<0,05
Sol ventrikul sistol sonu çapı	$43,16 \pm 7,76$	$30,76 \pm 5,07$	<0,01

Septal duvar kalınlığı	11,4±2,1	11,4±1,8	0,22
Sol ventrikul arka duvar kalınlığı	11,02±1,755	10,72±1,79	0,23
Sol ventrikul kitlesi	320160±86281	237103±68435	<0,01
Sol atriyum çapı	43,4±5,85	37,67±5,96	<0,01

Olguların gruplara göre EF, sol ventrikul diyastol sonu çapı, sol ventrikul sistol sonu çapı, sol ventrikül kitlesi, sol atriyum çapı ölçümleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Olguların gruplara göre septal duvar kalınlığı, sol ventrikul arka duvar kalınlığı ölçümleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 10 : Sistolik Disfonksiyonu Olan Hastaların EF Düzeylerine Göre Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Parametreler	EF <%30 Olanlar ORT± STD Sapma	EF %30-45 Olanlar ORT± STD Sapma	P Değeri
Hasta sayısı (n)	76	104	0,3
Yaş ortalaması (ort±ss)	75,2 ±7,8	72,6±9,5	0,26
Cinsiyet (K/E) (n)	38/38	52/52	0,4
ÜRİK ASİT	9,6±3	8,4±2,3	0,004
HGB	10,7±2	10,4±1,7	0,3
HCT	33,1±5,7	32,1±5,5	0,21
MCV	86,6±11,3	90,3±11,0	0,03
PLT	218,9±96,2	218,4±83,4	0,96
PDW	32,9±20,2	32±19,2	0,94
RDW	16,7±2,7	15,9±2,1	0,02
MPV	9,4±1,6	8,7±1,3	<0,01
GLUKOZ	134,5±66	137,9±60,2	0,73

ÜRE	133,2±50,1	123,7±63,7	0,28
KREATİNİN	2,8±1,5	3,9±2,2	0,07
GFR	31,9±15,8	29,3±18,3	0,31
TOTAL KOLESTEROL	147,5±43,8	161,5±46,6	0,059
TRİGLİSERİD	121,7±90,2	137,9±94,7	0,27
HDL KOLESTEROL	33,9±13,1	38,3±15,8	0,06
LDL KOLESTEROL	91,2±34,3	96,4±38,1	0,36
ALBUMİN	3,5±0,5	3,5±0,6	0,4
SODYUM	135,9±5	137,9±5,4	<u>0,01</u>
POTASYUM	4,5±0,8	4,5±0,7	0,9
HBA1C	7,6±1,4	7,7±1,4	0,4

Sistolik disfonksiyonu olan hastalar EF düzeylerine göre; EF < % 30 olanlar (76 hasta) ve EF %30-45 arasında olanlar (104 hasta) olmak üzere 2 ayrı gruba daha ayrıldı.

Olguların gruplara göre yaş, cinsiyet, HGB, HCT, PLT, PDW, MPV, glukoz, üre, kreatinin, GFR, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, albumin, potasyum, HBA1C ölçümlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Gruplara göre olguların MCV, RDW, sodyum ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05)

EF<%30 olan grubun ürik asit ortalaması 9,6±3 mg/dl iken EF % 30-45 olan grubun ise 8,4±2,3 mg/dl saptanmıştır. Olguların gruplara göre ürik asit ölçümleri

ortalamları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.004).

Tablo 11: Sistolik Disfonksiyonu Olan Hastaların EF Düzeylerine Göre Ekokardiyografik Parametreleri

Parametreler	EF <%30 Olanlar ORT± STD Sapma	EF %30-45 Olanlar ORT± STD Sapma	P Değeri
EF%	25,4±4,4	40,2±4	<0,01
Sol ventrikul diyastol sonu çapı	58,3±7,8	53,9±6,1	<0,01
Sol ventrikul sistol sonu çapı	47,8±8,7	40,4±6,3	<0,01
Septal duvar kalınlığı	10,9±2,2	11,4±2	0,11
Sol ventrikul arka duvar kalınlığı	10,6±1,8	10,9±1,6	0,2
Sol ventrikul kitlesi	328022,9±95629,7	303050,6±76894	0,06
Sol atriyum çapı	45,6±6,8	42,9±6	<0,01

Olguların gruplara göre EF, sol ventrikul diyastol sonu çapı, sol ventrikul sistol sonu çapı, sol atriyum çapı, sol atriyum çapı ölçümleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05). Olguların gruplara göre septal duvar kalınlığı, sol ventrikul arka duvar kalınlığı ve sol ventrikul kitlesi ölçümleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği tanılı hastalarda kalp yetmezliğine bağlı mortalite artmıştır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda aterosklerotik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği riski de artmıştır. Kronik böbrek yetmezliğinde mortalitenin %50 nedeni kardiyovaskuler olaylardır. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) verilerinde kalp yetmezliği tanısıyla hastaneye yatışı yapılan 100.000 den fazla hasta incelenmiş olup bu hastaların %30' unda kronik böbrek yetmezliği tesbit edilmiştir. Hastaların %21'inde kreatinin seviyesi $>2\text{mg/dl}$ nin üzerindedir (90). 16 çalışmanın metanalizinde de kalp yetmezliği olan 80.000 hasta GFR düzeyine göre normal renal fonksiyonu olanlar (GFR $>90\text{ ml/dk}$), hafif bozulmuş renal disfonksiyonu olanlar (GFR 53-89 ml/dk), orta ve şiddetli renal fonksiyon bozukluğu olanlar (GFR $<53\text{ ml/dk}$) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. 1 yıllık mortalite sırasıyla normal GFR olan grupta %24, hafif azalmış renal fonksiyonları olanda %38, orta ve şiddetli renal fonksiyon bozukluğu olan grupta %51 bulunmuştur (91).

Serum ürik asit seviyesi insan vücudunda oksidatif stres indeksidir (70). Oksidatif stress tüm aerobik aşırı reaktif oksijen radikali üretimi olarak tanımlanır. Reaktif oksijen radikallerinin patofizyolojik etkileri tipine, spesifik üretim yerine ve etki mekanizmasına göre değişir. Ksantin oksidoreduktaz (XOS), NAD(P)H oksidaz, ve NOS kardivaskuler etkileri olan reaktif oksijen radikalleridir. Ksantin oksidaz purin metabolizmasında rol alır. Ürik asid hipoksantin veya ksantinden XO yolu ile üretilir. Pürin metabolizmasının son ürünüdür. Ürik asit seviyesi dolaşımdaki XO aktivitesinin derecesini yansıtır. XO sistemi reaktif oksijen radikallerinin önemli bir kaynağıdır.

Kardiyak disfonksiyon ve doku hipoksisine yol açar. Doku hipoksisinin sonucu olarak inflamatuvar sitokinlerin düzeyi yükselir ve ayrıca XO aktivitesi de artar. Hem inflamatuvar sitokinlerin hem de XO aktivitesinin artışı sonucu gelişen reaktif oksijen radikalleri vasküler endotel disfonksiyonunu daha ileri düzeyde bozar. Reaktif oksijen radikallerinin artışı kardiyak hipertrofinin gelişmesi (71), aşırı interstisyel fibrozis (72), kalp kasında eksitasyon kontraksiyon mekanizmasını baskılayarak miyokard kontraktilitesini bozma (73), miyokard enfarktüsü sonrası sol ventrikülün yeniden yapılanmasını bozma (74), apoptozis aktivasyonu (75) gibi olumsuz kardiyak sonuçların gelişmesine katkıda bulunur.

Serum ürik asit seviyesinin artışına yol açan bir diğer durum renal ürik asit atılımının azalmasıdır. Kalp yetmezliği düzeyine göre, doku hipoksisinin sonucu serum laktat düzeyindeki artış ve laktatın proksimal tübüllerde organik anyon değişiminde ürik asit ile yarışması üriner ürik asit atılımını daha da azaltır (76).

Ürik asitin kendisinin de kardiyovasküler ve renal fonksiyonlarda patofizyolojik rolünün olduğu düşünülmektedir. In vitro çalışmalarda; vasküler düz kas proliferasyonunu uyararak intrarenal vasküler hastalık, sistemik ve glomerüler hipertansiyon ve renal hasara yol açtığı gösterilmiştir (80). Hiperurisemi, primer pulmoner hipertansiyonda kardiyak indekste azalma ve sağ ve sol atrial basınçta artma; iskemik kalp hastalığında veya dilate kardiyomyopatide ise her iki atriyal basınçlarda artma gibi kötü hemodinamik ekokardiyografik parametreler ile de ilişkili bulunmuştur (81). Japon erkeklerde yapılan bir çalışmada yüksek ürik asit seviyeleri ile sol ventrikül hipertrofisi arasında ilişki saptanmıştır. Sonuçlar normotansif ve hipertansif subgruplarda da benzerdir (82). İleri evre kalp yetmezliğinde hiperurisemi kötü sonuçlar için bir risk faktörüdür ve mortaliteyi artırdığı saptanmıştır (83). Ayrıca hiperurisemi, insülin duyarlılığını da bozar. Bozulmuş insülin duyarlılığı da kalp yetmezliği patofizyolojisinde intrinsik bir faktördür (84).

Yarım yüzyıldır ürik asit artışı ile kardiyovasküler kötü sonuçlar arasında ilişki tariflenmiştir. İlk olarak koroner arter hastalığında tanımlanmış (85), ama yakın zamanlarda bu durum tüm kardiyak tablolarda tariflenmiştir (86). Hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıklar da ürik asit artışı ile klinik tabloda kötüleşme tanımlanmıştır (87). Ürik asit artışı ve kalp yetmezliği kötüleşmesi

arasında da ilişki gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda kalp yetmezliği açısından ürik asit, kötü prognoz belirteci olarak kullanılmaktadır (88) veya patogenezde esas aktif oyuncu olduğu kabul görmektedir (89).

Ürik asidin %70'i böbrek yoluyla atılmaktadır. Ancak azalmış renal ürik asit atılımı birlikte olan hiperürisemi prognoz ile ilişkili saptanmamıştır. Kronik kompanse renal yetersizlik de kalp yetmezliğine sık eşlik eden bir durumdur. Kardiyorenal sendromlu hastalarda ürik asit yüksekliği hem renal klirensin bozulması hem de artmış ürik asit oluşumuna bağlı olabilir. Artmış serum ürik asit seviyesi ile kardiyorenal sendrom arasında kompleks bir ilişki vardır.

Üç farklı yolla serum ürik asit düzeyi düşürülebilir. Renal absorpsiyonu inhibe ederek (benzbromarone kullanımı) (77); ürik asit atılımını artırarak (probenesid kullanımı) (78); ksantin oksidaz inhibisyonu (79) tanımlanan 3 mekanizmadır. Çalışmalar, allopurinol kullanımıyla XO yolunun inhibisyonu sonucu endotel fonksiyon bozukluğunun iyileştiğini, diğer ürik asit seviyesini azaltıcı yolların etkilemediğini göstermiştir. XO yolu kardiyak problemlerdeki endotel disfonksiyonunun fizyopatolojisinde önemli yer tutmaktadır. Farguharson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hiperürisemisi olan kalp yetmezliği hastalarında allopurinol ile endotel fonksiyonlarında iyileşme muhtemelen antioksidan mekanizmalar ile ilgili olarak gösterilmiştir (59,60). IV allopurinol ile miyokardiyal oksijen tüketiminde azalma, miyokard fonksiyonlarında iyileşme hayvan modellerinde ve kalp yetmezliği olan hastalarda gösterilmiştir (61). Tedavi ile sol ventrikul remodelinginde gerileme gözlenmiştir (62). Aynı zamanda kalp yetmezliğinde oksidatif stresin dolaşan belirteçlerinde de azalma gözlenmiştir (60). Klinik uygulamada ise kalp yetmezliğinde allopurinol ile sağlanan ürik asit azalmasının yararları tartışmalıdır. Gavin ve arkadaşları bir çalışmada allopürinol ile kalp yetmezliğinde egzersiz toleransında iyileşme gözlemlenmemişlerdir (63). Nasr ve arkadaşları orta ve şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda 9 haftalık allopürinol tedavisi ile klinik ve fonksiyonel iyileşme gözlenmemiştir (65).

XO'dan bağımsız şekilde ürik asit düşürücü tedavilerle de olumlu sonuçlar alınmamıştır (66). Benzobromarone ile yapılan çalışmalarda BNP seviyelerinde, sol ventrikül fonksiyonunda, NYHA sınıfında önemli değişiklikler saptanmamıştır (66).

George ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diğer bir ürikozürük ilaç olan probenesid tedavisi ile endotel fonksiyonunda olumlu etkiler gözlenmemiştir (59). Kalp yetmezliğinde diüretik tedavi ile gelişen hiperürisemi endotel fonksiyonlarında kötüleşme ve oksidatif stress ile ilişkili bulunmamıştır (67).

Kalp yetmezliğinde karaciğer fonksiyon anormallikleri uzun zamandır tariflenmektedir (93). Patofizyolojisinde venöz konjesyon ve azalmış kardiyak output yer almaktadır. Karaciğer yetmezliği hepatik lobüllerin santral zonunun direkt kompresyonu ve konjesyonu ile olmaktadır. (94). Genellikle konjesyon ve azalmış perfüzyon birlikte gözlenmektedir. AST, ALT artışı genellikle hepatosellüler perfüzyonda azalma nedeniyle oluşan hepatosellüler hasara bağlıdır. Bilurubin, ALP seviyesi ve azalmış ALT/ALP oranı da kolestatik karaciğer hastalığı ile ilişkilidir ve bu tablo santral venöz basınç (CVP) artışı ile daha çok ilişkilidir. Kubo ve arkadaşları ciddi kalp yetmezliği ile karaciğer fonksiyon testlerinin anormalliklerinin arttığını göstermiştir (95). Bu durum CVP artışı ve azalmış kardiyak output ile ilişkilidir. Lau ve arkadaşları artmış CVP ile GGT, bilirubin seviyelerinde artış saptamıştır. Bu çalışmada GGT, ALP, LDH, bilirubin seviyeleri azalmış perfüzyon ve konjesyon ile ilişkili bulunmasına rağmen; AST, ALT seviyeleriyle azalmış hepatik perfüzyon ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular ile azalmış hepatik perfüzyonun sıklıkla hepatosellüler hasara yol açtığı (AST veALT yüksekliği), CVP artışı yani venöz konjesyon artışında kolestatik karaciğer hasarına yol açtığı (GGT, ALP, bilirubin yüksekliği) gözlenmiştir. Batın ve arkadaşları anormal karaciğer fonksiyon testleri ile mortalite arasında ilişkiyi göstermişlerdir. (22) Bizim çalışmamızda da AST, ALT, LDH, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin sistolik kalp yetmezliği olan grupta beklenildiği gibi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre hiperürisemi, KBY tanılı hastalarda sistolik disfonksiyonu olan hastalarda ve EF düzeyi daha düşük olanlarda daha yüksek saptanmıştır. Kardiyorenal sendromlu hastalarda ürik asit yüksekliği hem renal klirensin bozulması hem de artmış ürik asit oluşumuna bağlı olabilir. Artmış serum ürik asit seviyesi ile kardiyorenal sendrom arasında kompleks bir ilişki vardır. Gruplar arasında GFR değerlerinde anlamlı fark olmamasına rağmen ürik asit seviyelerinin artmış

bulunması ön planda EF düzeyi ile ilişili olduğunu düşündürmüştür. Çalışmamıza KBY tanısı olan 296 hastada; sistolik disfonksiyonu olmayan hasta grubunda sistolik disfonksiyonu olanlardan daha düşük ürik asit düzeyleri saptanmıştır. Yine sistolik disfonksiyonu olan 180 hasta ayrıca değerlendirildiğinde EF düzeyi daha düşük hasta grubunda ürik asit daha yüksek saptanmıştır. Tüm hasta gruplarımızda GFR düzeylerinde anlamlı fark yok iken EF'si düşük hastalarda ürik asit seviyelerinin artmış bulunması bu durumun ön planda EF düzeyi ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Bu sonuçlar bize hiperüriseminin kalp yetmezliğindeki doku hipoksisinin sonucu olarak artan XO aktivitesinin bir sonucu olabileceğini düşündürmüştür. Yine çalışmalarda, allopurinol kullanımıyla XO yolunun inhibisyonu sonucu endotel fonksiyon bozukluğunda iyileşme ve sol ventrikul remodelinginde gerileme gözlenirken diğer ürik asit seviyesini azaltıcı tedavilerin bu yolları etkilemediği de gösterilmiştir (59-62).

Çalışma sonuçlarımız bize kalp yetmezliği olan hastalarda hiperürisemiye neden olan KBY tanısı olsa bile, ürik asit düzeyinin bir belirteç olarak kullanılabileceği ve hiperürisemiye yönelik tedavilerinin önemli olabileceğini düşündürmüştür. Kardiyorenal sendromda ürik asit seviyesi ile mortalite ve morbidite arasındaki ilişki iyi bilinmektedir bu nedenle bu hastalarda rutin olarak serum ürik asit düzeyleri ölçülmesi önerilebilir. Kardiyorenal sendromda serum ürik asit düzeyi, EF düzeyi gibi kardiyak fonksiyon ölçümleriyle birlikte kullanıldığında; takip ve tedavide bir kılavuz rolü oynayabilir.

6. KAYNAKLAR

1. United States Renal Data System: Excerpts from theUSRDS 2007 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Minneapolis, MN 2007.
2. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1.
3. <http://www.nhlbi.nih.gov/meetings/workshops/cardiorenal-hf-hd.htm> (Accessed on September 01, 2010).
4. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation* 2010; 121:2592.
5. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1527.
6. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1987.
7. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1587.
8. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102:203.

9. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149:209.
10. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007; 13:422.
11. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Secular trends in renal dysfunction and outcomes in hospitalized heart failure patients. *J Card Fail* 2006; 12:257.
12. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:61.
13. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > or =65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 85:1110.
14. Shamseddin MK, Parfrey PS. Mechanisms of the cardiorenal syndromes. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5:641.
15. Logeart D, Tabet JY, Hittinger L, et al. Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome. *Int J Cardiol* 2008; 127:228.
16. Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:2013.
17. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:577.
18. Cadnapaphornchai MA, Gurevich AK, Weinberger HD, Schrier RW. Pathophysiology of sodium and water retention in heart failure. *Cardiology* 2001; 96:122.
19. Doty JM, Saggi BH, Sugerman HJ, et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma* 1999; 47:1000.
20. Wencker D. Acute cardio-renal syndrome: progression from congestive heart failure to congestive kidney failure. *Curr Heart Fail Rep* 2007; 4:134.
21. Bradley SE, Bradley GP. The Effect Of Increased Intra-Abdominal Pressure On Renal Function In Man. *J Clin Invest* 1947; 26:1010.
22. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:589

23. Testani JM, Khera AV, St John Sutton MG, et al. Effect of right ventricular function and venous congestion on cardiorenal interactions during the treatment of decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2010; 105:511.
24. Stampfer M, Epstein SE, Beiser GD, Braunwald E. Hemodynamic effects of diuresis at rest and during intense upright exercise in patients with impaired cardiac function. *Circulation* 1968; 37:900.
25. Costanzo MR, Johannes RS, Pine M, et al. The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: a propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *Am Heart J* 2007; 154:267.
26. Ungar A, Fumagalli S, Marini M, et al. Renal, but not systemic, hemodynamic effects of dopamine are influenced by the severity of congestive heart failure. *Crit Care Med* 2004; 32:1125.
27. Varriale P, Mossavi A. The benefit of low-dose dopamine during vigorous diuresis for congestive heart failure associated with renal insufficiency: does it protect renal function? *Clin Cardiol* 1997; 20:627.
28. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:675.
29. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:2043.
30. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297:1319.
31. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, et al. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363:141
32. Kohn PM, Prozan GB (1959) Hyperuricemia; relationship to hypercholesteremia and acute myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 170(16):1909–1912
33. Gertler MM, Garn SM, Levine SA (1951) Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 34(6):1421–1431
34. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D (1999) Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 131(1):7–13

35. Duan X, Ling F (2008) Is uric acid itself a player or a bystander in the pathophysiology of chronic heart failure? *Med Hypotheses* 70(3):578–581. doi:10.1016/j.mehy.2007.06.018
36. Jankowska EA, Ponikowska B, Majda J, Zymlinski R, Trzaska M, Reczuch K et al (2007) Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Int J Cardiol* 115(2):151–155. doi:10.1016/j.ijcard.2005.10.033
37. Wu AH, Ghali JK, Neuberger GW, O'Connor CM, Carson PE, Levy WC (2010) Uric acid level and allopurinol use as risk markers of mortality and morbidity in systolic heart failure. *Am Heart J* 160(5):928–933. doi:10.1016/j.ahj.2010.08.006
38. Filippatos GS, Ahmed MI, Gladden JD, Mujib M, Aban IB, Love TE et al (2011) Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur Heart J* 32(6):712–720. doi:10.1093/eurheartj/ehq473
39. Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, Goto K, Goto D, Yokota T et al (2010) Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. doi:10.1016/j.ijcard.2010.05.002
40. Reyes AJ (2005) The increase in serum uric acid concentration caused by diuretics might be beneficial in heart failure. *Eur J Heart Fail* 7(4):461–467. doi:10.1016/j.ejheart.2004.03.020
41. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C et al (2003) Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 107(15):1991–1997. doi: 10.1161/01.cir.0000065637.10517.a0
42. Kim H, Shin HW, Son J, Yoon HJ, Park HS, Cho YK et al (2010) Uric Acid as prognostic marker in advanced nonischemic dilated cardiomyopathy: comparison with N-terminal pro B-type natriuretic peptide level. *Congest Heart Fail* 16(4):153–158. doi:10.1111/j.1751-7133.2010.00144.x
43. Pascual-Figal DA, Hurtado-Martinez JA, Redondo B, Antolinos MJ, Ruiperez JA, Valdes M (2007) Hyperuricaemia and longterm outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 9(5):518–524. doi:10.1016/j.ejheart. 2006.09.001
44. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G (2009) Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISK study (AMORIS). *J Intern Med* 266(6):558–570. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x
45. Alimonda AL, Nunez J, Nunez E, Husser O, Sanchis J, Bodi V et al (2009) Hyperuricemia in acute heart failure. More than a simple spectator? *Eur J Intern Med* 20(1):74–79. doi:10.1016/j.ejim.2008.04.007

46. Kittleson MM, Bead V, Fradley M, St John ME, Champion HC, Kasper EK et al (2007) Elevated uric acid levels predict allograft vasculopathy in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 26(5):498–503. doi:10.1016/j.healun.2007.01.039
47. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, Maggio M, Dixit VD et al (2006) Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 27(10):1174–1181. doi:10.1093/eurheartj/ehi879
48. de Jong JW, Schoemaker RG, de Jonge R, Bernocchi P, Keijzer E, Harrison R et al (2000) Enhanced expression and activity of xanthine oxidoreductase in the failing heart. *J Mol Cell Cardiol* 32(11):2083–2089. doi:10.1006/jmcc.2000.1240
49. Khan SA, Lee K, Minhas KM, Gonzalez DR, Raju SV, Tejani AD et al (2004) Neuronal nitric oxide synthase negatively regulates xanthine oxidoreductase inhibition of cardiac excitation-contraction coupling. *Proc Natl Acad Sci USA* 101(45):15944–15948. doi: 10.1073/pnas.0404136101
50. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL et al (2001) Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 38(5):1101–1106
51. Herrmann R, Sandek A, von Haehling S, Doehner W, Schmidt HB, Anker SD et al (2010) Risk stratification in patients with chronic heart failure based on metabolic-immunological, functional and haemodynamic parameters. *Int J Cardiol*. doi:10.1016/j.ijcard.2010.10.028
52. Leyva F, Anker SD, Godsland IF, Teixeira M, Hellewell PG, Kox WJ et al (1998) Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 19(12):1814–1822
53. Bergamini C, Cicoira M, Rossi A, Vassanelli C (2009) Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 11(5):444–452. doi:10.1093/eurjhf/hfp042
54. Ekundayo OJ, Dell'Italia LJ, Sanders PW, Arnett D, Aban I, Love TE et al (2010) Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity-matched study. *Int J Cardiol* 142(3):279–287. doi:10.1016/j.ijcard.2009. 01.010
55. Misra D, Zhu Y, Zhang Y, Choi HK (2011) The independent impact of congestive heart failure status and diuretic use on serum uric acid among men with a high cardiovascular risk profile: A Prospective Longitudinal Study. *Semin Arthritis Rheum*. doi:10.1016/j.semarthrit.2011.02.002
56. Steele TH, Oppenheimer S (1969) Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man. *Am J Med* 47(4):564–574

57. Amin A, Vakilian F, Maleki M (2011) Serum uric acid levels correlate with filling pressures in systolic heart failure. *Congest Heart Fail* 17(2):80–84. doi:10.1111/j.1751-7133.2010.00205.
58. Turnheim K, Krivanek P, Oberbauer R (1999) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol in elderly and young subjects. *Br J Clin Pharmacol* 48(4):501–509
59. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A (2006) High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 114(23):2508–2516. doi:10.1161/circulationaha.106.651117
60. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD (2002) Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 106(2):221–226
61. Ekelund UE, Harrison RW, Shokek O, Thakkar RN, Tunin RS, Senzaki H et al (1999) Intravenous allopurinol decreases myocardial oxygen consumption and increases mechanical efficiency in dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res* 85(5):437–44
62. Minhas KM, Saraiva RM, Schuleri KH, Lehrke S, Zheng M, Saliaris AP et al (2006) Xanthine oxidoreductase inhibition causes reverse remodeling in rats with dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 98(2):271–279. doi:10.1161/01.res.0000200181.59 551.71
63. Gavin AD, Struthers AD (2005) Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart failure. *Heart* 91(6): 749–753. doi:10.1136/hrt.2004.040477
64. Cingolani HE, Plastino JA, Escudero EM, Mangal B, Brown J, Perez NG (2006) The effect of xanthine oxidase inhibition upon ejection fraction in heart failure patients: La Plata Study. *J Card Fail* 12(7):491–498. doi:10.1016/j.cardfail.2006.05.005
65. Nasr G, Maurice C (2010) Allopurinol and global left myocardial function in heart failure patients. *J Cardiovasc Dis Res* 1(4): 191–195. doi:10.4103/0975-3583.74262
66. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S et al (2010) Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail* 3(1):73–81. doi: 10.1161/circheartfailure.109.868604
67. Wei L, Mackenzie IS, Chen Y, Struthers AD, MacDonald TM (2011) Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol* 71(4):600–607. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03887.x

68. Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P, McNaughton D, Broomhall J, MacDonald TM (2002) Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart* 87(3):229–234
69. Hare JM, Johnson RJ (2003) Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation* 107(15):1951–1953. doi:10.1161/01.cir.0000066420.36123.35
70. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Kang DH, Feig DI, Herrera-Acosta J. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2005 Mar;18(3):431-440.
71. Byrne JA, Grieve DJ, Bendall JK, Li JM, Gove C, Lambeth JD, Cave AC, Shah AM. Contrasting roles of NADPH oxidase isoforms in pressure-overload versus angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *CircRes.* 2003 Oct 31;93(9):802-805.
72. Johar S, Cave AC, Narayanapanicker A, Grieve DJ, Shah AM. Aldosterone mediates angiotensin II-induced interstitial cardiac fibrosis via a Nox2-containing NADPH oxidase. *FASEB J.* 2006 Jul;20(9):1546-1548.
73. Prasad K, Kalra J, Chan WP, Chaudhary AK. Effect of oxygen free radicals on cardiovascular function at organ and cellular levels. *AmHeart J.* 1989 Jun;117(6):1196-1202.
74. Hess ML, Okabe E, Kontos HA. Proton and free oxygen radical interaction with the calcium transport system of cardiac sarcoplasmic reticulum. *J Mol Cell Cardiol.* 1981 Aug;13(8):767-772.
75. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *LabInvest.* 1982 Nov;47(5):412-426.
76. Roch-Ramel F, Guisan B, Diezi J. Effects of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. *J PharmacolExpTher.* 1997 Feb;280(2):839-485.
77. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S, Kinugawa T, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C, Anker SD, Doehner W. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *CircHeart Fail.* 2010 Jan;3(1):73-81.
78. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation.* 2006 Dec 5;114(23):2508-2516.

79. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002; 105:2619–2624.
80. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007 Dec;50(12):2572-2579.
81. Hoepfer MM, Hohlfeld JM, Fabel H. Hyperuricaemia in patients with right or left heart failure. *Eur Respir J*. 1999;13:682–685.
82. Mitsuhashi H, Yatsuya H, Matsushita K, et al. Uric acid and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Circ J*. 2009;73:667–672.
83. Leyva F, Anker SD, Godsland IF, et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J*. 1998;19:1814–1822.
84. Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, Godsland IF, vonHaehling S, Okonko DO, Leyva F, Proudler AJ, Coats AJ, Anker SD. (2005) Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep 20;46(6):1019-1026.
85. Gertler MM, Garn SM, Levine SA (1951) Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 34(6):1421–1431
86. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, Jones J, Hare J (2011) Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail* 17(1):25–30. doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x
87. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ (2008) Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 359(17):1811–1821. doi:10.1056/NEJMra0800885
88. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D (1999) Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 131(1):7–13
89. Duan X, Ling F (2008) Is uric acid itself a player or a bystander in the pathophysiology of chronic heart failure? *Med Hypotheses* 70(3):578–581. doi:10.1016/j.mehy.2007.06.018
90. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149:209.

91. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1987.
92. P. Batin, M. Wickens, D. McEntegart, L. Fullwood, A.J. Cowley The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure *Eur Heart J*, 16 (1995), pp. 1613–1618
93. N. Jolliffe Liver function in congestive heart failure *J Clin Invest*, 8 (1930), pp. 419–433
94. S.M. Richman, A.J. Delman, D. Grob Alterations in indices of liver function in congestive heart failure with particular reference to serum enzymes *Am J Med*, 30 (1961), pp. 211–225
95. S.H. Kubo, B.A. Walter, D.H. John, M. Clark, R.J. Cody Liver function abnormalities in chronic heart failure. Influence of systemic hemodynamics *Arch Intern Med*, 147 (1987), pp. 1227–1230
96. S. Sherlock the liver in heart failure; relation of anatomical, functional, and circulatory changes *Br Heart J*, 13 (1951), pp. 273–293