

Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Serum pro-BNP ve hs-CRP Düzeyinin Ekokardiyografi Bulguları ile Değerlendirilmesi*

Evaluation of Serum pro-BNP and hs-CRP Levels with Echocardiography Data in Patients with Heart Failure

Hüseyin DEDE,¹ Fethah SAMETOĞLU,¹

Berrin BERÇİK İNAL,² Mustafa ŞAHİN,² Güvenç GÜVENEN²

ÖZET

Amaç: Kalp yetmezliği vücut dokularına gerekli miktardaki kanın kalp tarafından pompalanmasının yetersizliğinden sorumlu, fonksiyonel veya yapısal bozukluk şeklindeki bir klinik sendromdur. Ekokardiyografi (EKO) ise kalp yetmezliği tanısı için etkin fakat pahalıdır. Bu çalışmada, konjestif kalp yetmezliği tanısında EKO bulguları ile serum pro-brain natriüretik peptid (pro-BNP) ve yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) seviyeleri arasındaki ilişki ve anlamlılık değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kalp yetmezliği tanılı 22'si kadın 28'i erkek toplam 50 hasta ile kalp yetmezliği olmayan 16'sı kadın 24'ü erkek toplam 40 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Kalp yetmezliği olup ve EKO'da ejeksiyon fraksiyonu (EF) değeri $\leq$ %50 olan hastalarda pro-BNP, hs-CRP değerlerine bakıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan grupların yaş için ortalama $\pm$ SD değerleri $60,76 \pm 17,04$ ($n=90$) idi. EF ile pro-BNP ve hs-CRP arasındaki korelasyon sırasıyla $r=0,360$ ($p=0,0001$); $r=-0,392$ ($p=0,0001$) idi. EF değeri %50'nin altında ve üstünde olan hastaları iki gruba ayırıldı: pro-BNP için ortalama $\pm$ SD $9038,04 \pm 10665$ ve $1914,47 \pm 7828,76$ ($p=0,001$), hs-CRP için ortalama $\pm$ SD $3,20 \pm 3,63$ ve $0,54 \pm 0,70$ ($p=0,001$) idi.

Sonuç: Bu çalışmada bizim sonuçlarımız gösteriyor ki, hem serum pro-BNP hem de hs-CRP seviyeleri kalp yetmezlikli hastalarda daha yüksekti ve yüksek serum hs-CRP'nin prognostik değerleri bu hastalarda serum pro-BNP düzeylerinden bağımsızdı.

Anahtar sözcükler: Beyin natriüretik peptid; ekokardiyografi; kalp yetmezliği.

SUMMARY

Objectives: Heart failure is a complex clinical syndrome in which an abnormality of cardiac structure or function is responsible for the inability of the heart to eject sufficient blood as required by the body tissues. ECHO (echocardiography) is the most reliable but costly method in the diagnosis of heart failure. In this study, the significance and correlation between echocardiographic findings and the serum levels of both pro-B-type natriuretic peptide (pro-BNP) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels are evaluated.

Methods: A total of 50 patients (22 women, 28 men) with the diagnosis of heart failure and disease and 40 healthy individuals (16 women, 24 men) as control subjects were included in our study. The serum levels of pro-BNP and hs-CRP were determined in the group of heart failure patients with ejection fraction (EF) values under 50% and in normal individuals (control subjects).

Results: Mean age $\pm$ SD of the groups included in the study was 60.76 ± 17.04 ($n=90$). The correlation values between serum levels of both pro-BNP and hs-CRP with EFs were $r=0.360$ ($p=0.0001$) and $r=-0.392$ ($p=0.0001$), respectively. Mean $\pm$ SD values in patients with EF under 50% and with EF above 50% were 9038.04 ± 10665 and 1914.47 ± 7828.76 ($p=0.001$), respectively, for pro-BNP and 3.20 ± 3.63 and 0.54 ± 0.70 ($p=0.001$), respectively, for hs-CRP.

Conclusion: In this study, our results showed that both serum hs-CRP and pro-BNP levels were higher in patients with heart failure and that the prognostic value of high serum hs-CRP levels was independent from serum pro-BNP levels in these patients.

Key words: Brain natriuretic peptide; echocardiography; heart failure.

¹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul

²İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul

İletişim (Correspondence): Dr. Berrin Berçik İnal. e-posta (e-mail): berrin_inal@yahoo.com

*DÜZELTME: Bu yazı dergimizin 2010 yılı 11. cilt, 2. sayısında 53-58. sayfalarında hatalı olarak basılmıştır. Düzeltmiş haliyle tekrar basımı Editörler Kurulu tarafından uygun görülmüştür. Yapılan hatadan dolayı yazarlardan ve okurlarımızdan özür dileriz.

GİRİŞ

Kalp yetmezliği, vücudun değişen oksijen ve metabolik ihtiyaçlarını karşılamaya yeterli miktardaki kanı kalbin dokulara gönderme yeteneğindeki düşüş sonucu ortaya çıkan bir sendromdur. Günümüzde hastanın kliniği ve ekokardiyografik bulguları kalp yetmezliği tanısında önemli yer tutmaktadır. Kalp yetmezliği tanısında birçok biyokimyasal parametreden faydalanılmaktadır. Bu bağlamda kalbin atriyum ve ventrikül duvarlarındaki miyosit hücrelerinin gerimi neticesinde, atriyumdan atriyal natriüretik peptid (ANP), ventrikülden brain natriüretik peptid (BNP) salgılanır. İlk kez bulunuşu yıllar öncesine dayanan ancak kardiyolojik olarak önem son zamanlarda anlaşılan pro-BNP günümüzde kalp yetmezliğinin ön tanısı için anlamlı bulunmaktadır. Pro-B tipi natriüretik peptit ventrikül miyokardında sentezlenen ama sadece ventrikül içi volümü, duvar gerginliği diyastol sonu basınç artışı gibi sol kalp yetmezliği hallerinde cevap olarak plazmaya salınan bir diüretik peptittir. Ölçümü henüz asemptomatik evrede olan kalp yetmezliği vakalarını belirlenmesinde bile değerli non-invaziv bir yöntemdir. Ayrıca kalp yetmezliğinin, enflamatuvar proseslerinin de olduğu bilinmektedir. Enflamasyon belirteci olan yüksek duyarlılık (high sensitif=hs)-C-reaktif protein (CRP) bu hastalık hakkında bize aydınlatıcı bilgiler verebilmektedir. Günümüzde bu saydığımız parametrelerden kalp yetmezliği olgularında, tanı koymada en çok kullanılan yöntem ekokardiyografidir (EKO).

Çalışmamızda maliyeti oldukça pahalı ve yapılabildiği zaman alan ve deneyimli bir hekim mevcudiyetini zorunlu kılan EKO yöntemine göre tayini daha kolay, daha ekonomik olan serum hs-CRP ve pro-BNP ölçümlerinin kalp yetmezliği tanısında birbirine olan üstünlüklerini saptamaya çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mart 2008 ile Mayıs 2009 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 7. Dahiliye polikliniğine başvuran hastalar prospektif olarak dahil edildi. Katılımcıların çalışmaya başlamadan önce sözlü onayı alındı. Çalışmaya kalp yetmezliği tanısı koyduğumuz 22'si kadın 28'i erkek toplam 50 hasta ile kalp yetmezliği olmayan 16'sı kadın

24'ü erkek toplam 40 sağlıklı kontrol gurubu dahil edildi. Dahiliye polikliniğimize efor dispnesi, gece nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, boyun damarlarının belirginleşmesi, ayaklarda ve bacaklarda şişlik, öksürük yakınmaları ile müracaat eden hastalarda yapılan fizik muayene ve klinik değerlendirmelerde kalp yetmezliği tanısı konanlarda; tele radyogram, EKG, EKO incelemeleri istendi. Kalp yetmezliği olup ve EKO'da ejeksiyon fraksiyonu (EF) değeri ≤ 50 olan hastalardan kan örnekleri alınarak bunlarda, serum pro-BNP, hs-CRP, rutin biyokimya testleri, hemogram, sedimentasyon hızı tayini yapıldı. Kontrol gurubu ve tüm hastalarda ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Yapılan fizik muayene, EKG, tele radyogram ve EKO incelemeleri sonucunda kalp yetmezliği tanısı konan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların EKO incelemeleri aynı kardiyolog tarafından yapıldı. Transtorasik Ekokardiyografi GE Vingmed System Five (2000) cihazı ile sol dekübit pozisyonunda yapıldı. Ölçümlerde 2,5 Mhz (GE3S) probu kullanıldı. Kronik enflamatuvar hastalığı olanlar, aktif bir enfeksiyon kaynağı olanlar, ileri derecede karaciğer hastalığı olan ve ağır böbrek hastalığı (kreatinin $\geq 2,5$ olan) ve ileri derecede kalp kapak hastalığı olan hastalar ve pulmoner arter basıncı 35 mmHg'nin üstünde olan hastalarla kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların kan numuneleri 10-12 saatlik açlıktan sonra saat 08.00 ile 10.00 arasında alındı. Numuneler 30 dk oda sıcaklığında bekletildi ve sonra 4000 rpm'de (1600 g) 10 dakika santrifüje edildi. Kan alma işleminde BD vacutainer tüpler kullanıldı. Serum hs-CRP tayini Image 800 (Beckman-Coulter, Amerika) cihazında nefelometrik yöntemiyle çalışıldı. Serum pro-BNP düzeyi elektrokemilüminesans yöntemi ile modüler Roche Hitachi E-70 cihazı (Roche Diyagnostik, Almanya) ile çalışıldı. Rutin biyokimya testleri Aeroset 2.0 (Abbott Laboratuvarları, Amerika) cihazında spektrofotometrik yöntemiyle çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirme verileri "SSPS for Windows 10.0" istatistik paket programında değerlendirildi, karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, korelasyonlarda ise Spearman yöntemi kullanılarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Ortalama yaş ve vücut kitle indeksi değerleri

n=90	Min-Maks.	Ortalama±SD	pro-BNP	hs-CRP
YAŞ	30-93	60,76±17,04	r=0,246 (p<0,020)	r=0,223 (p<0,035)
Vücut kitle indeksi	22-28	25,00±1,87	r=-,066 (p<0,535)	r=0,080 (p<0,452)

Tablo 2. Ortalama EF, sistolik ve diyastolik arter basıncı ve kalp tepe atımı değerleri

(n=90)	Min-Maks.	Ortalama±SD
Ekokardiyografi %EF	0,15-0,75	0,5039±0,1875
Tansiyon sistolik (mmHg)	90-150	122,44±16,56
Tansiyon diyastolik (mmHg)	60-90	73,69±7,18
Kalp tepe atımı (/dk)	62-115	76,73±11,78
Sedimentasyon (mm/sa)	1-108	25,10±21,90

Tablo 3. Sedimentasyon değerleri ile pro-BNP ve hs-CRP arasındaki korelasyon

(n=90)	pro-BNP	hs-CRP
Sedimentasyon	r= -0,107 (p=0,317)	r=0,297 (p=0,004)

Tablo 4. Ortalama EF, sistolik ve diyastolik arter basıncı ve kalp tepe atımı değerleri ile pro-BNP ve hs-CRP arasındaki korelasyon

(n=90)	pro-BNP		hs-CRP	
	r	p	r	p
Ekokardiyografi% EF	-0,360	0,0001	-,392	0,0001
Tansiyon sistolik	-0,282	0,007	-,237	0,024
Tansiyon diyastolik	-0,321	0,002	-,116	0,274
Kalp tepe atımı	0,454	0,0001	,346	0,001

Tablo 5. Genel yüzdeler

	n=90 (% 100)
Cinsiyet	E=54 (60); K=36 (40)
TİT	Normal=90 (100); Patolojik=0 (0)
Telekardiyomegali	Yok=40 (44,4); Var=50 (55,6)
TELE-plevral efüzyon	Yok=59 (65,6); Var=31 (34,4)
TELE-aterom plağı	Yok=61 (67,8); Var=29 (32,2)
EKO PAB	Yok=60 (66,7); Var=30 (33,3)
EKO diyastolik kalp yetmezliği	Yok=86 (95,6); Var=4 (4,4)
EKG iskemi	Yok=82 (91,1); Var=8 (8,9)
EKG aritmi	Yok=68 (75,6); Var=22 (24,4)

BULGULAR

Çalışma 90 kişi arasında yapıldı. Bunların 50'si sistolik kalp yetmezlikli hastalardı onların 22'si

kadın ve 28'i erkek hastaydı. Sağlıklı 40 kontrol grubu hastasının da 16'sı bayan ve 24'ü erkekti.

Çalışmaya alınan grupların genel tanımlayıcı istatistikleri Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 5'de görülmektedir. Tablo 1'de yaş ile pro-BNP arasında ve yaş ile hs-CRP arasında hafif derecede korelasyon gözlenmektedir.

Tablo 3'de sedimentasyon değerleri ile serum hs-CRP değerleri arasında hafif derecede korelasyon gözlenmiştir.

Pearson korelasyon analizi kullanılarak yapılan istatistiksel testlerde Tablo 4'de %EF ile pro-BNP arasında korelasyon; r= -0,360 (p=0,0001), tansiyon sistolik ile pro-BNP arasında hafif derecede korelasyon; r= -0,282 (p=0,007), tansiyon diyastolik ile pro-BNP arasında hafif derecede korelasyon; r= -0,321 (p=0,002), kalp tepe atımı ile pro-BNP arasında orta derecede korelasyon vardır; r=0,454 (p=0,0001). hs-CRP ile %EF arasında hafif derecede korelasyon vardır; r= -0,392 (p=0,0001), hs-CRP ile tansiyon sistolik arasında hafif derecede korelasyon; r= -0,237 (p=0,024), hs-CRP ile kalp tepe atımı arasında orta derecede korelasyon vardır; r=0,346 (p=0,001).

Erkek ve kadın cinsiyetlerine göre pro-BNP ve hs-CRP ortalamaları karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 6).

Kardiyomegali olan ve olmayanlara göre gruplandırıldığımızda pro-BNP değerleri arasında ileri derecede anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Aynı şekilde gruplandırmada hs-CRP değerleri arasında da anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001) (Tablo 7).

Telegrafisinde plevral efüzyon olan ve olmayanlara göre sınıflandırıldığında pro-BNP ve hs-CRP değerlerinde anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla p=0,003 ve p=0,008) (Tablo 8). Telegrafisinde aterom plağı olan ve olmayanlara göre sınıflandırıldığında pro-BNP ve hs-CRP değerlerinde anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla, p=0,005 ve p=0,003) (Tab-

Tablo 6. Cinsiyetler ile hs-CRP ve pro-BNP arasındaki ortalama±SD değerleri

(n=90)	Erkek	Kadın	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
pro-BNP	4613,39±8563,48	6770,57±11778,90	0,349
hs-CRP	1,6482±2,68	2,2084±3,2702	0,396

Tablo 7. Telesinde kardiyomegalisi olan ve olmayanlar da pro-BNP ve hs-CRP'nin ortalama±SD değerleri

Telekardiyomegali	Yok	Var	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
pro-BNP	1065,13±6327,58	9005,16±10955,10	,0001
hs-CRP	0,3960±,3399	3,0533±3,5013	,0001

Tablo 8. Telesinde plevral efüzyon olan ve olmayanlar da pro-BNP ve hs-CRP ortalama±SD değerleri

TELE-plevral efüzyon	Yok	Var	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
pro-BNP	3147,38±8958,79	9908,65±10422,83	,003
hs-CRP	1,1956±2,2434	3,16±3,61	,008

Tablo 9. Telesinde aterom plağı olan ve olmayanlar da pro-BNP ve hs-CRP ortalama±SD değerleri

TELE-aterom plağı	Var	Yok	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
pro-BNP	3159,78±8075,54	10348,85±11823,79	,005
hs-CRP	1,0791	3,54±4,02	,003

Tablo 10.EKO'da PAB yüksek olan ve olmayanlar arasında hs-CRP ve pro-BNP ortalama±SD değerleri

EKO PAB	Yok	Var	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
pro-BNP	3643,13±9198,33	9142,52±10580,33	,019
hs-CRP	1,65±3,17	2,30±2,33	,278

Tablo 11.EKG'sinde iskemi olan ve olmayanlar da hs-CRP ve pro-BNP ortalama±SD değerleri

EKG iskemi	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
pro-BNP	5539,81±10355,86	4824,88±4670,33	,727
hs-CRP	1,6651±2,43	3,9956±5,89	,303

Tablo 12.EKG'sinde aritmi olan ve olmayanlar da pro-BNP ve hs-CRP'nin ortalama±SD değerleri

EKG aritmi	Var	Yok	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
pro-BNP	4469,63±9362,98	8587,66±11313,09	,133
hs-CRP	1,6522±2,86	2,55±3,08	,234

Tablo 13.EF %50'nin altındaki ve üstündeki olgularda hs-CRP ve pro-BNP korelasyonu

	EF %50 altında	EF %50 üstünde
hs-CRP - pro-BNP	r=0,26 (p=0,09)	r=0,2 (p=0,19)

Tablo 14.EF %50'nin altında ve üstündekiler de pro-BNP ve hs-CRP ortalama değerleri

	EF %50 altında	EF %50 üstünde	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	p
pro-BNP	9038,04±10665	1914,47±7828,76	,001
hs-CRP	3,20±3,63	0,54±0,70	,001

lo 9). EKO'ya göre pulmoner arter basıncı yüksek olan ve olmayanlara göre sınıflandırıldığında sadece pro-BNP değerlerinde anlamlı fark bulunmuştur (p=0,019) (Tablo 10). EKG'sinde iskemi olan ve olmayanlara göre sınıflandırıldığında pro-BNP ve hs-CRP değerlerinde anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla, p=0,727 ve p= 0,303) (Tablo 11). EKG'sinde aritmi olan ve olmayanlara göre sınıflandırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla, p=0,133 ve p=0,234) (Tablo 12).

EF %50'nin altındaki ve üstündeki olgular sınıflandırıldığında hs-CRP ve pro-BNP arasındaki korelasyon irdelendiğinde hafif derecede korelasyon gözlenmiştir (Tablo 13). Aynı zamanda aynı grupta ve pro-BNP ve hs-CRP'nin ortalama değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir (sırasıyla, p=0,001 ve p=0,001) (Tablo 14).

TARTIŞMA

Kalp yetmezliği tanısının henüz semptomların ortaya çıkmadığı erken dönemde konması morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından oldukça önemlidir. İlk kez bulunuşu yıllar öncesine dayanan, an-

cak kardiyolojik olarak önemi son zamanlarda anlaşılan pro-BNP günümüzde kalp yetmezliğinin ön tanısı için anlamlı bulunmaktadır. Pro-B tipi pro-BNP sol kalp yetmezliği sonucu sol ventrikül duvar geriliminin artmasına bağlı olarak ventrikül miyokardından plazmaya salınan bir peptittir. Daha önceden yapılan çalışmalarda da Doust ve ark., Maisel ve ark. ile Remme ve ark. pro-BNP'nin semptomatik kalp yetmezliğinin tanısında kullanılabileceğini göstermişlerdir.^[1-4] Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular ile uyumlu çıktı. Ayrıca EKO ile BNP düzeyini karşılaştırmak açısından Kaan ve ark.'nın yaptığı çalışma önemlidir. Bu çalışmada,^[5] sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi için EKO istenen olgularda eş zamanlı plazma BNP düzeyi tayin edilmiştir. Kalp yetmezliği olduğu bilinmeyen ve daha önce sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmamış gruptaki olguların yarısında, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmış ve bu olgularda plazma BNP düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kalp yetmezliği olduğu bilinen ya da daha önce sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmış olan gruptaki olguların tümünde anormal EKO bulgularına rastlanmış ve bu grubun BNP düzeyi daha da yüksek bulunmuştur. Sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetmezliği olan hastalar yanında, diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetersizliği gelişen hastalarda da, plazma BNP düzeyi yükselmektedir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak EF %50'nin altında olan olguların pro-BNP değerleri, EF %50'nin üstünde olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır, $p < 0,001$ ve EF %'si ile pro-BNP değerleri arasında zayıf derecede negatif korelasyon vardır ($r = -0,360$, $p < 0,001$).

CRP, pnömokokal hücre duvarının C-polisakkaritine bağlanan bir proteinden ismini alır.^[6] CRP, beş 23 kD'luk alt biriminden oluşan pentraksin ailesinden olup, insan doğal bağışıklık cevabında rol oynar. Primer olarak karaciğer hücreleri tarafından salınan ancak aterosklerotik intima tarafından da salındığı gösterilmiş bir akut faz proteini olan CRP, oldukça duyarlı, nonspesifik bir enflamasyon, doku hasarı ve enfeksiyon belirtecidir. Sağlıklı bireylerde CRP ölçüldüğü zaman birçok kişinin CRP değeri < 3 mg/L olarak bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerin CRP

mutlak değerlerini saptayabilmek için hs-CRP yöntemleri geliştirilmiştir. hs-CRP ölçümlerinde alt ölçme düzeyi 0,15 mg/L düzeyidir ki, bu değer normal nüfusun 2,5'inci persantili civarına karşı gelmektedir.^[7,8] CRP'nin yüksek değerleri akut miyokard infarktüsü (AMİ) ve kararsız anjinalı hastalarda yeni koroner olayların ve kalp yetmezliği gelişmesinin öngörücüsüdür.^[9,10] hs-CRP ile yapılan hemen hemen tüm çalışmalarda farklı etyolojilere bağlı kalp yetmezliğinde (iskemik kalp hastalığı, idiyopatik dilate kardiyomiyopatiye ve kalp kapak hastalıkları) hs-CRP düzeylerinde artış izlenmiştir ve istenmeyen sonuçlarla ilgili bulunmuştur. Bu kalp yetmezliğindeki enflamatuvar aktivasyonun etyolojiden bağımsız olduğunu ifade edebilir.

Kalp yetmezliğinde hs-CRP'nin yüksek bulunmasının nedeni kardiyak dekompanzasyon ve düşük kardiyak debinin ve venöz konjesyonun diğer organlarda oluşturduğu hasardır. Bunlar interlekin-6 (IL-6) oluşumunu indükleyebilir. Bu anahtar sitokin hs-CRP'yi aktive eder bunun sonucunda kompleman aktivasyonu ve TNF- α oluşumu yolu ile enflamatuvar cevap değişikliği miyokardiyal doku hasarına neden olabilir.^[11] Kalp yetmezliğinin progresyonuna hs-CRP'nin katkısı kalp dışı diğer organlarda da görülebilir. Kalp yetmezliğinde sık görülen komorbiditeler (kas zayıflığı, anemi, renal disfonksiyon) kısmen enflamatuvar aktivasyona bağlı olabilir.^[12]

Yapılan farklı çalışmalarda da kalp yetmezliği olan hastalarda enflamatuvar belirteçlerde yükselme görülmüştür. TNF- α , solubl TNF reseptör 1 ve 2 veya IL-6'nın kalp yetmezliği olan hastalarda arttığı ve kalp yetmezliğinin şiddetiyle ilişkili olduğu ve takipte artmış kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[13,14] Fakat bu ilginç sonuçlara rağmen sitokin seviyeleri kalp yetmezliği olan hastalarda risk belirlenmesinde rutin olarak kullanılamamaktadır.^[15] hs-CRP'nin enflamatuvar belirteç olarak kullanımı basit olduğundan diğer sitokinlere tercih edilebilir. Bizim çalışmamızda da literatürle uygun olarak EF %50'nin altında olan olguların hs-CRP değerleri, EF %50'nin üstünde olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır ($p < 0,001$).

hs-CRP'nin kalp yetmezliğindeki artışı, enflamatuvar prosesin hastalığın progresyon mekanizmalar-

rından biri olabileceğini düşündürmektedir ve tedavi için potansiyel bir hedeftir.

Pek çok çalışmada AMİ'li ve stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda kısa ve uzun dönemde kalp yetmezliğinin gelişmesini öngörmeye hs-CRP'nin değeri araştırılmıştır. İlk çalışma Pietila ve ark. tarafından 1996 yılında yapılmıştır. AMİ'si olan 188 hastada iki yıllık takipte AMİ sonrası ilk günlerde daha yüksek hs-CRP konsantrasyonu olanların ölüm ve kalp yetmezliği riskinin artmış olduğu görülmüştür.^[16]

Berton ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da Mİ geçiren 200 hastanın ilk hafta yüksek hs-CRP'si olan hastalarda daha sonraki takiplerinde kardiyak ölüm ve kalp yetmezliği gelişme riski yüksek bulunmuştur.^[17]

Windram ve ark.'nın,^[18] Tang ve ark.'nın,^[19] Tanner ve ark.'nın,^[20] ve Ishikawa ve ark.'nın^[21] yaptığı çalışmalarda hs-CRP'nin yüksekliğinin plazma BNP değerlerinin ötesinde prognostik değerinin olduğu gösterilmiştir.

Yin ve ark. kalp yetmezliği olan hastalarda risk belirlemesi yapabilmek için multimarker yaklaşımını geliştirmeye çalışmışlardır. Eş zamanlı troponin I, hs-CRP ve BNP'ye bakarak ne kadar çok biyomarker artmışsa istenmeyen kardiyak olaylarla ilgili riskin o kadar çok arttığını göstermiştir.^[22]

Yapılan birçok çalışmada hs-CRP'nin klinik olaylarla ilişkisinin diğer sonucu etkilediği bilinen değişkenlerden bağımsız olduğu yayınlanmıştır. Yine yapılan çoğu çalışmada kalp yetmezliği hastalarında yüksek hs-CRP değerleri tekrar hastaneye yatışı ve ölüm riskini iki kat arttırdığı görülmüştür. Kalp yetmezliğide istenmeyen etkileri öngörmeye hs-CRP'nin en iyi sınır değeri için kesin bir fikir birliği yoktur. Fakat büyük çalışmalarda bu değer 5-10 mg/l alınmıştır.^[22]

hs-CRP'nin kalp yetmezliğinde morbitide ve mortalite üzerine etkilerini göstermede en büyük çalışma Val-HeFT araştırmacıları tarafından yayınlanmıştır. Çalışmada 4000'nin üzerinde kalp yetmezliği olan nüfusta ortalama hs-CRP değeri 3,23 mg/l ve daha yüksek hs-CRP'si olan kişilerde daha ciddi kalp yetmezliği bulguları saptanmıştır [daha düşük LVEF, yüksek NYHA ve daha kötü yaşam kalitesi daha kötü

nörohormonal profil (daha yüksek BNP, norepinefrin ve aldosteron seviyeleri)]. Bu çalışmada, hs-CRP'nin prognostik gücünün BNP'den ve kalp yetmezliğinin etyolojisinden bağımsız olduğu gösterilmiştir.^[23]

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda da hs-CRP ve pro-BNP'nin değerleri sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda (EF %50'den küçük), kalp yetmezliği olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p<0,001$).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, kalp yetmezliği olan olgularda (LVEF <50) pro-BNP ve hs-CRP değerleri kalp yetmezliği olmayan (LVEF >50) olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0,001$), aynı zamanda literatürle uyumlu olarak kalp yetmezliği olan olgularla ve olmayan olgular arasındaki pro-BNP ve hs-CRP değerleri arasında anlamlı korelasyon yoktur ($p>0,05$). Bu sonuçlar da gösteriyor ki kalp yetmezliği hastalarında pro-BNP ve hs-CRP değerleri anlamlı derecede yüksektir fakat literatürle de uyumlu olarak yüksek hs-CRP'nin prognostik değerinin pro-BNP'den bağımsız olarak kalp yetmezliğinde ayrı bir risk oluşturduğu gözlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. Arch Intern Med 2004;164:1978-84.
2. Maisel A.B-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. Cardiol Clin 2001;19:557-71.
3. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. J Am Coll Cardiol 2001;38:2101-13.
4. Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001;22:1527-60.
5. Kaan J, Hope J, Garcia A, et al. A rapid bedside test for brain natriuretic peptide accurately predicts cardiac function in patients referred for echocardiography. J Am Coll Cardiol 2000;135:419A.
6. Morrone G, Ciliberto G, Oliviero S, et al. Recombinant interleukin 6 regulates the transcriptional activation of a set of human acute phase genes. J Biol Chem

- 1988;263:12554-8.
7. Roberts WL, Moulton L, Law TC, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. Clin Chem 2001;47:418-25.
8. Rifai N. hs-CRP in the primary prevention of cardiovascular disease: a new utility for an old protein. The fats of life. Aacc Lvd Newsletter 2001; Xv:1.
9. Zebrock JS, Anderson JL, Maycock CA, et al. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2002;89:145-9.
10. Sanchis J, Bodí V, Llacer A, et al. Usefulness of C-reactive protein and left ventricular function for risk assessment in survivors of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2004;94:766-9.
11. Clark DJ, Cleman MW, Pfau SE, et al. Serum complement activation in congestive heart failure. Am Heart J 2001;141:684-90.
12. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. Heart 2004;90:464-70.
13. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1998;31:391-8.
14. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. Circulation 2000;102:3060-7.
15. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003;107:363-9.
16. Pietilä KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, et al. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. Eur Heart J 1996;17:1345-9.
17. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, et al. C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. Am Heart J 2003;145:1094-101.
18. Windram JD, Loh PH, Rigby AS, et al. Relationship of high-sensitivity C-reactive protein to prognosis and other prognostic markers in outpatients with heart failure. Am Heart J 2007;153:1048-55.
19. Tang WH, Shrestha K, Van Lente F, et al. Usefulness of C-reactive protein and left ventricular diastolic performance for prognosis in patients with left ventricular systolic heart failure. Am J Cardiol 2008;101:370-3.
20. Tanner H, Mohacsi P, Fuller-Bicer GA, et al. Cytokine activation and disease progression in patients with stable moderate chronic heart failure. J Heart Lung Transplant 2007;26:622-9.
21. Ishikawa C, Tsutamoto T, Fujii M, et al. Prediction of mortality by high-sensitivity C-reactive protein and brain natriuretic peptide in patients with dilated cardiomyopathy. Circ J 2006;70:857-63.
22. Yin WH, Chen JW, Feng AN, et al. Multimarker approach to risk stratification among patients with advanced chronic heart failure. Clin Cardiol 2007;30:397-402.
23. Anand IS, Latini R, Florea VG, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. Circulation 2005;112:1428-34.