



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİS'E KALP YETMEZLİĞİ SEMPTOMLARI İLE
BAŞVURAN HASTALARA UYGULANAN DİÜRETİK
TEDAVİ NETİCESİNDE KARŞILAŞILABİLECEK AKUT
BÖBREK YETMEZLİĞİ TABLOSUNU ÖNCEDEN
BELİRLEMEDE; TİMP-2 VE IGFBP7'NİN ROLÜ**

Dr. Sinan GÖRGÜLÜ

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2020

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİS'E KALP YETMEZLİĞİ SEMPTOMLARI İLE
BAŞVURAN HASTALARA UYGULANAN DİÜRETİK
TEDAVİ NETİCESİNDE KARŞILAŞILABİLECEK AKUT
BÖBREK YETMEZLİĞİ TABLOSUNU ÖNCEDEN
BELİRLEMEDE; TİMP-2 VE İGFİP7'NİN ROLÜ**

Dr. Sinan GÖRGÜLÜ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Nalan METİN AKSU

ANKARA

2020

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince her zaman desteğini ve sevgisini hissettiğim, bizleri adeta bir anne şefkati ile sahiplenen Anabilim Dalı Başkanımız, danışman hocam Sayın Doç. Dr. Nalan METİN AKSU'ya

Uzmanlık eğitimim boyunca, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım her zaman en yABHnımda hissettiğim hocalarım Doç. Dr. Meltem Akkaş, Dr. Öğr. Gör. M. Mahir KUNT, Doç. Dr. Bülent ERBİL, Doç. Dr. Mehmet Ali KARACA'ya

İntörnlük döneminde tanıştığım, bizlere “acil”i sevdiren, “acilci” olma yolunda adım atmamı sağlayan, her zaman birlikte çalışmaktan keyif aldığım, benim için her biri ayrı ayrı birer ekol olan başta Uzm. Dr. Ali BATUR ağabeyim olmak üzere, Uzm. Dr. Elif ÖZTÜRK ablam ve Uzm. Dr. Volkan ARSLAN ağabeyime

Kısa bir süre de olsa birlikte nöbet tuttuğumuz, bilgi, beceri ve tecrübelerinden faydalandığım; hekimlikleri yanında insani ilişkiler olarak da benim için birer örnek olan Uzm. Dr. Buğra İLHAN ağabeyim ve Uzm. Dr. Ziba SONGUR YÜCEL ablama

Her zaman “İyi ki!” dediğim, bu yola birlikte başladığım, birlikte onlarca nöbet tutma şansı elde ettiğim canım eşkıdem arkadaşlarım; Dr. Emre KUDU, Dr. Halil ÖLMEZ, Dr. Özgür BAYAR, Dr. Baki DOĞAN ve Dr. Dilek APAK'a

Asistanlık süresince birlikte çalıştığım, nöbet tuttuğum kıdemli-çömez tüm doktor arkadaşlarım, tezime vaka toplama sırasında yardımlarını esirgemeyen başta Sayın İlknur DALGIÇ olmak üzere tüm hemşire arkadaşlarıma

Tezimin uygulama aşamalarında desteklerini esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Günnur DİKMEN'e

İstatistik konusunda yardımları için Arş. Gör. Dr. Ayfer Ezgi YILMAZ'a

Bizleri büyütüp okutan, her zaman ellerinden gelenin en iyisini çocuklarına sunan; bu zorlu süreçte desteklerini hiç esirgemeyen, canım annem Sevgi GÖRGÜLÜ, canım babam Veli GÖRGÜLÜ ve

Benim için dünyanın en kıymetlisi canım kardeşim Mervem'e

ÖZET

Görgülü S, Acil Servis'e Kalp Yetmezliği Semptomları ile Başvuran Hastalara Uygulanan Diüretik Tedavi Neticesinde Karşılaşılabilecek Akut Böbrek Yetmezliği Tablosunu Önceden Belirlemede; TIMP-2 ve IGFBP7'nin Rolü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Uzmanlık Tezi. Ankara, 2020.

Serum kreatinin değeri akut böbrek hasarını tanımlamak için sıklıkla kullanılırken, gecikmiş bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda acil serviste evre III-IV kalp yetmezliği tanısı ile intravenöz furosemid uygulanan hastalarda gelişebilecek akut renal hasarı daha önceden belirlemek için hastaların kan örneğinde TIMP-2 ve IGFBP7 düzeylerini test etmek amaçlandı. Prospektif ve gözlemsel olarak planlanan çalışmaya 10 Haziran 2019-31 Ocak 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Acil Servis'e başvuran daha öncesinde bilinen böbrek hastalığı olmayan, evre III-IV kalp yetmezliği tanısı ile intravenöz furosemid uygulanan hastalar alındı. Bu hastalardan tedavi öncesi, tedavinin altıncı ve onikinci saatleri olmak üzere toplamda üç kez venöz kan örneği alındı. Çalışmaya 84 hasta dahil edildi. Birincil sonlanım noktası olarak hastanemiz laboratuvar parametrelerindeki kreatinin değerinin normalin üzerine çıkması ve glomerüler filtrasyon hızının azalması olarak belirlendi. IGFBP7'nin başlangıç, altıncı saat ve onikinci saat ölçümleri; kreatinin değeri artan ve artmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunurken TIMP-2 için anlamlı bir sonuca ulaşılamadı. ($p=0,036$, $p=0,042$, $p=0,006 <0,05$). Her üç saatte de kreatinin değeri yükselenlerin IGFBP7 değerinin yükselmeyenlere göre daha fazla olduğu saptandı. Ancak bu yükselişin zamana bağlı olarak artmadığı görüldü. ROC eğrisinde IGFBP7 ölçümleri için; duyarlılık ve seçicilik toplamının en yüksek olduğu kesim noktası 118,71 olarak saptandı (duyarlılık=0,80 ve seçicilik=0,69). Eğri altında kalan alan değeri %71,4 ve bu alana ilişkin %95 güven aralığı %58,2 ile %84,5 olarak elde edildi. IGFBP7'nin serum örneğinde bazal (sıfırıncı saat) değerinin ABH'yı öngörmede etkili olabileceği görülmüştür. Ancak renal hasarın derecesini yansıtmadığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetmezliği, böbrek hasarı, furosemid, TIMP-2 (Doku inhibitörü Metalloproteinaz-2), IGFBP7 (İnsülin benzeri büyüme faktörü 7)

ABSTRACT

Gorgulu S, Early Determination of Acute Kidney Failure as a Result of Diuretic Treatment Administered to Patients Presenting to the Emergency Department with Cardiac Failure Symptoms; the Role of TIMP-2 and IGFBP7, Hacettepe University Medical Faculty, Emergency of Medicine, Specialty Thesis. Ankara, 2020. While the level of serum creatinine is often used to determine acute kidney injury, it is considered to be a delayed biomarker. The aim of this study was to test TIMP-2 and IGFBP7 levels in the blood samples of patients in order to determine acute renal injury early, which may develop in patients treated with intravenous furosemide for stage III-IV heart failure in the emergency department. This prospective and observational study planned to study patients, with no known kidney disease, between 10 June 2019 and 31 January 2020 in Hacettepe University Emergency Department who were being treated with intravenous furosemide due to stage III-IV heart failure. Blood samples were taken three times; before treatment and six and twelve hours after the initiation of treatment. 84 patients were included in this study. An increase in the creatinine above normal and a decrease in the glomerular filtration rate below 60 ml/minute based on the hospital's laboratory's parameters according to age and sex, were the primary outcomes of this study. The results of IGFBP-7 at the 0th, 6th and 12th hour were found to be statistically significant in patients with and without an increase in their creatinine levels ($p=0,036$, $p=0,042$, $p=0,006 <0,05$). It was found that those with increased creatinine value in all three hours had higher IGFBP-7 value than those who did not. However, it was found that this increase did not increase depending on time. In the ROC curve for IGFBP7; it was found that the specific cut-off value was 118.71 (sensitivity= 0.80 and specificity=0.69). The value of the area under the curve was 71.4% and the 95% confidence interval for this area was 58.2% and 84.5%. It has been detected that basal (zero hour) value in serum sample of IGFBP7 can be effective in predicting acute kidney injury. However, this did not indicate the degree of renal injury.

Key words: acute heart failure, acute kidney failure, furosemide, loop diuretic, TIMP-2 (tissue inhibitor metalloproteinase-2) and IGFBP7 (insulin like growth factor 7)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Vücut Sıvı Dengesi	4
2.1.1 İntraselüler Sıvı (Hücre İçi Sıvı)	5
2.1.2 Ekstraselüler Sıvı (Hücre Dışı Sıvı)	6
2.1.3 Frank Starling Yasası	7
2.1.4 Ödem	8
2.2 Kalp Yetmezliği	9
2.2.1 Kalp Yetmezliğinin Tanımı ve Terminolojisi	10
2.2.2. Epidemiyoloji, etiyoloji ve kalp yetmezliğinin doğal seyri	13
2.2.3 Kalp Yetmezliği Prognozu	15
2.2.4 Kalp Yetmezliğinin Klinik Şekilleri	15
2.2.5 Kalp Yetmezliği Tanısı	16
2.2.6 Kalp Yetmezliğinde Kullanılan Laboratuvar Testleri	17
2.2.7 Non İnvaziv Kardiyak Görüntüleme	20
2.2.8 Kalp Yetmezliğinde Tedavi	22
2.2.9 Kalp Yetmezliği ve Böbrek Fonksiyon Bozukluğu	28
2.3 Akut Kalp Yetmezliği	30
2.3.1 Tanım ve Sınıflandırma	30
2.3.2 Tanı ve İlk Prognostik Değerlendirme	32
2.3.3. Yönetim	34
2.3.4 Acil Yönetim Gerektiren Presipite Edici Faktörlerin Belirlenmesi	34
2.3.5 Erken Aşama Hasta Yönetimi	35
2.3.6 Farmakolojik Tedavi	35
2.4 Akut Böbrek Hasarı	38

2.4.1 Akut Böbrek Hasarının Tanımı ve Evrelendirilmesi.....	38
2.4.2 Risk Değerlendirmesi	40
2.4.3 Değerlendirme ve Genel Yönetim	40
2.4.4 ABH'nın Önlenmesi ve Tedavisi	41
2.5 Akut Böbrek Hasarının Erken Saptanmasında Hücre Döngüsünü Durduran Biyobelirteçlerin Kullanımı.....	44
3. GEREÇ ve YÖNTEM	51
3.1 Çalışma Planlanması ve Hasta Seçimi	51
3.2 İstatistiksel Analiz.....	54
4. BULGULAR.....	55
4.1 Tanımlayıcı İstatistikler	56
4.2 Normal Dağılım İncelenmesi	56
4.3 Kreatinin Bakımından Karşılaştırma	57
4.4 Hastalıklara ve İlaçlara Göre Kreatinin Değişiminin Karşılaştırması	58
4.5 Günlük Tedavisinde Furosemid Kullanan Hastalarda Kreatinin Bakımından Karşılaştırma	58
4.7 IGFBP7 için ROC Eğrisi.....	60
4.8 IGFBP7-Başlangıç saate göre-BNP	61
4.9 IGFBP7-Başlangıç Saate Göre-BNP ROC Eğrisi.....	61
4.10 BNP Yüksek Olan Hastalarda Kreatinin Bakımından Karşılaştırma	62
4.11 EF gruplarının IGFBP7 Bakımından Karşılaştırılması	64
5. TARTIŞMA	65
5.1 Kısıtlılıklar	71
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	72
7. KAYNAKLAR.....	73
8. EKLER	79
EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul Onamı.....	79
EK-2: Çalışma Formu.....	83
EK-3: Aydınlatılmış Onam Formu	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

AB	Avrupa Birliği
ABH	Akut Böbrek Hasarı
ACCF	Amerikan Kardiyoloji Koleji Vakfı
ACEI	Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörü
ADKY	Akut dekompanse kalp yetmezliği
AF	Atrial Fibrilasyon
AHA	Amerikan Kalp Derneği
AKY	Akut Kalp Yetmezliği
AMI	Akut Myokart Enfarktüsü
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokörü
AS	Acil Servis
BNP	Brain natriüretik peptid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
°C	Santigrat Derece
DKM	Dilate Kardiyomyopati
DM	Diyabetes Mellitus
dk	Dakika
dl	Desilitre
EF	Ejeksiyon Fraksiyon
EKG	Elektrokardiyogram
ELISA	Enzime bağlı immünosorban analizleri
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
ESC	Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
ESS	Ekstrasellür Sıvı
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD	Hemodiyaliz
HFmrEF	Heart Failure with mid-range Ejection Fraction (Orta aralıkta Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği)

HFpEF	Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği)
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejeksiyon Fraction (Azaltılmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği)
HKM	Hipertrofik Kardiyomyopati
HT	Hipertansiyon
IGFBP-7	İnsülin benzeri büyüme faktörü-7
IS	İnterstisyel Sıvı
ISS	Intrasellüler Sıvı
iv	İntravenöz
KABG	Koroner Arter Bypass Greft
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBF	Kötüleşen Böbrek Fonksiyonu
KBH	Kronik Böbrek Hasarı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
Kg	Kilogram
KIM-1	Böbrek Hasarlanma Molekül
KKB	Kalsiyum Kanal Blokör
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KMR	Kardiyak Mangnetik Rezonans Görüntüleme
KRT	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
KY	Kalp Yetmezliği
L-FABP	Karaciğer-tip yağ asidi bağlayıcı protein
lt	Litre
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
ml	Mililitre
mmHg	Milimetre Civa
MRA	Minerelokortikoid Reseptör Antagonisti
MUA	Merkezi Uyku Apnesi
ng	Nanogram

NGAL	Neutrophil Gelatinase-İlişkili Lipokalin
NKCK	Sodyum Potasyum Klorür Kotransportır
NP	Natriüretik Peptit
NYHA	New York Heart Association (New York Kalp Birliği)
OSA	Obstruktif Uyku Apnesi
OSS	Otonom Sinir Sistemi
pg	Pikogram
PKG	Perkütan Koroner Girişim
RA	Sağ Atriyum
RAAS	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
RCT	Randomize Kontrollü Çalışma
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SPECT	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
STEMI	ST Eleve Myokard Enfarktüs
SV	Sol Ventrikül
SVEF	Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
TIMP-2	Doku inhibitörü Metalloprotenaz-2
TOE	Trans Özefagial Ekokardiyografi
TSH	Tiroid uyarıcı hormon
TTE	Transtorasik Ekokardiyografi
TVS	Toplam Vücut Sıvısı

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil-2.1 Sıvı Hemostaz Dengesi	3
Şekil 2.2 Kalp Yetmezliği tanısında biyobelirteçler	14
Şekil 2.3 Kalp yetmezliği ve renal disfonksiyon ilişkisi	24
Şekil 2.4 Konjesyon ve/veya hipoperfüzyonun varlığına/yokluğuna bağlı olarak akut kalp yetmezliği olan hastaların klinik profilleri	26
Şekil 2.5 Akut kalp yetmezliği olan bir hastanın ilk tedavisi	27
Şekil 2.6 Hücre ölüm döngüsü ve DNA hasarı	39
Şekil 2.7 Böbrek tübülleri ve TIMP-2, IGFBP7 salınma mekanizması	40
Şekil 4.1 Çalışma akış şeması	46
Şekil 4.2 IGFBP7 için ROC Eğrisi	51
Şekil 4.3 IGFBP7-Başlangıç Saate Göre-BNP ROC Eğrisi	52

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1 Ejeksiyon fraksiyona göre kalp yetmezliği sınıflandırması	8
Tablo 2.2 New York Kalp Cemiyeti'nin Konjestif Kalp Yetmezliği Sınıflaması	9
Tablo 2.3 Kalp yetmezliğinin etiyolojisi	11
Tablo 2.4 Kalp yetmezliğinde tipik belirti ve bulgular	13
Tablo 2.5 Kalp yetmezliği olan hastalarda yaygın olarak kullanılan diüretik dozları	21
Tablo 2.6 Akut kalp yetmezliğini tetikleyen faktörler	25
Tablo 2.7 AKI evrelemesi	33
Tablo 2.8 AKIN ve RIFLE sınıflandırmalarının karşılaştırması	33
Tablo 2.9 Akut böbrek hasarının nedenleri: spesifik olmayan akut böbrek hasarına maruz kalma ve duyarlılıklar	34
Tablo 4.1 Tanımlayıcı istatistikler	47
Tablo 4.2 Normal dağılımın incelenmesi	48
Tablo 4.3 Kreatinin değerinde yükselme olan ve olmayanların TIMP-2 ve IGFBP7 bakımından karşılaştırılması	48
Tablo 4.4 Furosemid kullanan hastalarda Kreatinin değerinde yükselme olan ve olmayanların TIMP-2 ve IGFBP7 bakımından karşılaştırılması	49
Tablo 4.5 Aldakton kullanan hastalarda kreatinin değerinde yükselme olan ve olmayanların TIMP-2 ve IGFBP7 bakımından karşılaştırılması	50
Tablo 4.6 BNP gruplarının IGFBP7 bakımından karşılaştırılması	51
Tablo 4.7 BNP değeri yüksek olan hastalarda Kreatinin değerinde yükselme olan ve olmayanların TIMP-2 ve IGFBP7 bakımından karşılaştırılması	52
Tablo 4.8 Kreatinin değeri yükselen hastalarda Furosemid kullananlar arasında zamana göre IGFBP7 ve TIMP-2 değişimi	53
Tablo 4.9 EF gruplarının IGFBP7 bakımından karşılaştırılması	54

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar, 21. yüzyılda toplumun ekonomisi, sağlığı ve yaşam kalitesi üzerinde büyük bir yüke neden olan, yaygın bir kamu sorunu haline geldi[1]. Dünyadaki tüm ölümlerin %63'ü şu anda bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Bunlar başlıca; kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, kronik solunum yolu hastalıkları ve diyabettir. Bu ölümler, yüksek gelirli ülkelerden düşük gelirli ülkelere ve gençlerden yaşlılara dünya nüfusu arasında yaygın bir şekilde artarak dağılmaktadır (tüm bulaşıcı olmayan hastalık ölümlerinin yaklaşık dörtte biri, yılda yaklaşık 9 milyon ölüm olmak üzere 60 yaşın altında gerçekleşmektedir). Bu hastalıklar üretkenliği düşürür ve sağlık harcamalarını artırır. Ayrıca, yaşlanan ve artan küresel nüfus nedeni ile bulaşıcı olmayan hastalıklardan etkilenen insan sayısının önümüzdeki yıllarda önemli ölçüde artması beklenmektedir[2].

Kalp yetmezliği (KY) dünya çapında en az 26 milyon insanı etkileyen küresel bir hastalıktır ve yaygınlığı artmaktadır. Tedaviler ve korunmada önemli ilerlemelere rağmen, mortalite ve morbidite hala yüksektir ve yaşam kalitesi kötüdür[1]. KY olan hastalarda süregen olarak artmış sempatik aktivite ve aktifleşmiş renin anjiyotensin sistemi hipervolemi gelişmesinin temel sorumlularıdır. Dekompanse akut kalp yetmezliği hastanede yatış için önemli bir sebeptir ve akut böbrek hasarı için yüksek risk teşkil eder. Bu durum kardiyorenal sendrom olarak isimlendirilir. Diüretikle monoterapinin fonksiyonel sınıflamada iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu diüretikler farklı yollardan renal filtrasyon hızını etkileyerek akut böbrek hasarına yol açabilirler. Akut böbrek hasarının; morbidite ve mortalitede artışa sebep olması ve dolayısıyla uzamış hastane yatışı, artmış maliyet oranı nedeniyle erken dönemde tanınması çok önemlidir.

Akut dekompanse kalp yetmezliği (ADKY) ile başvuran hastaların çoğunda kronik KY bilinmektedir ve daha önce dekompanse geçirmiş olabilir veya olmayabilir. Klinik olarak, akciğer ve kardiyak dolum basınçlarının (kardiyojenik pulmoner ödem) bir sonucu olan, genellikle akciğerin interstisyel ve alveoler boşluklarında hızlı sıvı birikimi ile ilişkili dispne gelişimi ile karakterizedir. Kronik KY'li birçok hastada semptomlar önceki günlerde ve haftalarda giderek kötüleşmiştir, ancak hastaların tıbbi yardıma ulaşması farklı nedenlerden dolayı kötüleşmiş olabilir. ADKY hastalarının klinikleri periferik perfüzyonun durumuna ("ılık" - "soğuk") ve

konjesyon ("kuru" veya "ıslak") varlığına göre kategorize edilir. Bu tür bir sınıflandırma prognozu öngörür ve spesifik tedavilere yönlendirir. Hastaların tedavileri acil servise kabul edildikten sonra, mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır çünkü çok kısa zaman içinde hayatı tehdit eden durumlar gelişebilir.

Kronik böbrek hastalığı (KBH) giderek artan küresel bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Böbrek yetmezliğinin en şiddetli hali KBH'dır ve hemodiyaliz (HD) veya böbrek nakli gibi renal replasman tedavisi (RRT) ile tedavi edilmezse ölümcüldür. Akut böbrek hasarı (ABH) insidansı da son yirmi yılda önemli ölçüde artmıştır ve ABH, artık KBH ve böbrek yetmezliğinin önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir[3]. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 723.413 hastayı etkilemektedir; bu hastaların çoğuna HD yoluyla renal replasman tedavisi uygulanır. HD hastalarında mortalite hasta yılı başına ortalama %17 olmakla birlikte; kardiyovasküler hastalık, bu popülasyondaki bilinen tüm ölüm nedenlerinin yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Mortalitenin büyük kısmı sıvı aşırı yüklenmesi ile ilişkilidir; hipertansiyona katkıda bulunan ve sol ventrikül hipertrofisine yol açan uzun süreli basınç ve hacim aşırı yükü; kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye katkıda bulunur[4].

Yeni tanı yöntemleri ile prelinik süreçte renal hasarı saptamak ve bu sayede erken müdahale edebilmek önem arz etmektedir. Böylece; kreatinin değeri daha yükselmeden, serumda ya da idrarda erken dönemde tespit edilebilecek yeni biobelirteçlerin araştırılması gereği doğmuştur.

Birçok çalışmada serum ve idrarda; NGAL (Neutrophil Gelatinase-ilişkili Lipokalin), Interlökin, L-FABP (Karaciğer-tip yağ asidi bağlayıcı protein), KIM-1 (Böbrek Hasarlanma Molekül) araştırılmış fakat yeterli özgüllük ve duyarlılık elde edilememiştir. TIMP-2 (Doku inhibitörü Metalloprotenaz-2) ve IGFBP7 (İnsülin benzeri büyüme faktörü-7) son zamanlarda bu hususta araştırılan iki önemli biobelirteçlerdir (2-5). Bunlar hasarlanmış renal tübüler hücrelerden salgılanır ve endotel proliferasyonunu; kinaz aktivasyonu, hücre yaşlanması yolu ve tümör supresyonu ile engellerler.

Biz bu çalışmada evre-III ve evre-IV KY semptomları ile acil servise başvuran ve loop diüretik (furosemid) tedavisi uygulanan; daha önceden bilinen böbrek hasarı

olmayan hastalarda TIMP-2 ve IGFBP7 düzeyinin tedaviye başlamadan önce ve tedavi sürecindeki değerlerini tetkik edeceğiz. Çalışmadaki amaç bu biyobelirteçlerin kesim noktası düzeylerinin ve tedavi ile oluşabilecek düzey değişimlerinin; kalp yetmezliği tedavisi ile oluşabilecek iyatrojenik böbrek yetmezliği hakkında bilgi verip vermeyeceğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Vücut Sıvı Dengesi

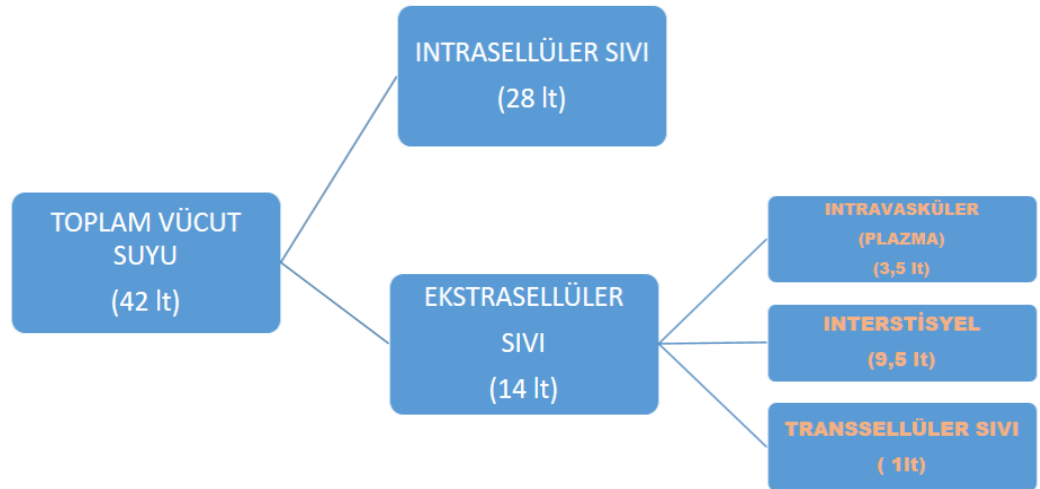
Toplam vücut sıvısına (TVS) atfedilen vücut kütlesi oranı yaşa, cinsiyete, vücut alışkanlığına ve hastalık varlığına göre değişir[10].

Kronik sıvı retansiyonu sıklıkla altta yatan kalp ve böbrek hastalığı olan kişilerde görülür ve hipertansiyon (HT), pulmoner vasküler konjesyon ve ölüm ile ilişkilidir[11]. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda nöroendokrin aktivasyonunun meydana geldiği bilinmektedir, ancak bunun semptomların varlığından önce mi yoksa sonra mı meydana geldiği konusunda belirsizlik vardır[12]. Yağsız insan vücudu yaklaşık % 60 sudan oluşur[13]. Su alımı, yeme ve içme (yaklaşık 2200 ml) ve metabolik su üretimi (350 ml) ile gerçekleşir. Metabolik su; karbonhidrat, protein ve yağ oksidasyonunun bir yan ürünü olarak üretilir. Sağlıklı bir erişkinde günlük su ihtiyacının 20-60 ml/kg/gün olduğu tahmin edilmektedir. Sıvı kayıpları ağırlıklı olarak idrar (1500 ml) ve dışkı ile olur. Solunum ve cilt tarafından buharlaşma yoluyla yaklaşık 1000 ml kaybedilir. Bu, pireksi sırasında artar; 38 °C'nin üzerindeki her derece sıcaklık artışı için su kayıplarında tahmini %10'luk bir artış olur[14]. Yanıklar cildin doğal su geçirmez bariyerini bozar ve geniş yanıklara sahip hastalar daha yüksek miktarda sıvı kaybeder. Fizyolojik stres altındaki hastalarda, örneğin sepsiste, kayıplar artar[13].

Toplam vücut sıvısı farklı cinsiyet ve yaştaki bireyler arasında değişir ve yağsız vücut kütlesine bağlıdır. 70 kg'lık bir erkekte TVS, vücut ağırlığının yaklaşık% 60'ı, 42 lt'dir[15].

Toplam vücut sıvısı iki alan arasında dağıtılır; suyun üçte ikisi hücre_ içi sıvı bölmesinde (ISS) ve üçte biri hücre dışı sıvı bölmesinde (ESS) bulunur. Hücre dışı sıvı ayrıca intravasküler ve interstisyel kompartmanlara ayrılır, ancak bunların dengede olduğu düşünülür[16]. Hücre zarı, ISS ve ESS bölmeleri arasındaki sınırı oluşturur. ESS bölmesi, interstisyel sıvı , plazma ve transselüler sıvılara bölünür[10].

70 kg ağırlığındaki erişkin bir erkek için sıvı kompartmanları Şekil 2.1'de gösterildiği gibidir.



Şekil-2.1 Sıvı Hemostaz Dengesi

Vücuttaki sıvı hemostazı , bir dizi merkezi ve çevresel mekanizma ile korunur. Vücut sıvısının ve kompartmanlarının düzenlenmesi ve klinik bozuklukları geleneksel olarak iki konseptle bağlıdır. Vücut sıvılarının tonisitesi kavramı, vücut hücrelerinin hacminin düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir. Tonisite bozuklukları vücut suyu ve çözünen madde arasındaki anormalliklerden kaynaklanır. Hücre dışı hacim kavramı, vücut hücrelerinin ve organlarının perfüzyonunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Hücre dışı hacimdeki bozukluklar öncelikle sodyum tuzu dengesindeki anormalliklerden kaynaklanır. Tıbbi pratikte normalin anormal sıvı dengesinden ayırt edilmesi zor olabilir. Sıvı dengesi anormalliklerinin tanısı için klinik ve laboratuvar değerlerinin bilgili ve gerekçeli olarak yorumlanması gerekir[17].

2.1.1 İntraselüler Sıvı (Hücre İçi Sıvı)

Hücre içi sıvının, intravasküler ve interstisyel sıvı arasındaki suyun sürekli hareketi nedeniyle ölçülmesi zordur. Hücre içi sıvı hacmi sadece ekstrasellüler sıvı hacmi ve toplam vücut suyu biliniyorsa hesaplanabilir[18]. İntravasküler ve interstisyel bölmelerin bileşimi büyük ölçüde benzerdir[18]. ISS, bileşimde ESS'den daha heterojendir ve dikkate alınan organ veya dokuya bağlı olarak farklı pH ve iyonik konsantrasyonları vardır[14].

Normal şartlar altında vücut sıvısı, ISS ve ESS içindeki çözünen maddelerin ozmotik etkisi ile ozmotik basınç dengesi sayesinde dinamik olarak tutulur. ISS ve ESS'nin ozmotik basınç dengesi temel olarak su moleküllerinin hücre içinde ve dışında basit difüzyonuna bağlıdır. ISS ve ESS'nin anyonik ve katyonik elektrolitleri arasındaki denge, bu elektrolitlerin değişimi ile düzenlenir[19]. Su alımı yetersiz veya su kaybı fazla olduğunda, ESS'nin ozmotik basıncı artar. İçme davranışı, sinir sisteminin düzenleyici mekanizması aracılığıyla uyandırılır[20]. Ayrıca, distal renal tübüllerin su geçirgenliğini değiştirmek ve su yeniden emilimini arttırmak, su deşarjını azaltmak ve vücut sıvısının normal ozmotik basıncını korumak için antidiüretik hormon ve aldosteron salgısı artar[21]. Aksine, çok fazla su alınırsa, bu hormonların salgılanması engellenir ve bu da idrar çıkışının artmasına neden olur. Bu nedenle, sıvı alımının vücut sıvısının dağılımını etkilemesi muhtemeldir[22].

2.1.2 Ekstraselüler Sıvı (Hücre Dışı Sıvı)

Ekstraselüler sıvının hacmi kan basıncının önemli bir belirleyicisidir. Kan basıncının diğer belirleyicileri kardiyak debi (kalp atım hızı \times atım hacmi) ve toplam periferik dirençtir. ESS hacmini ve geçici olarak kan basıncını korumak için birlikte çalışan: baroreseptör refleksi, Starling kuvvetleri, osmoreseptörler ve böbrek sistemi olmak üzere dört iç mekanizma vardır. Baroreseptörler, dolaşan hacimden ziyade basınca veya esnemeye tepki veren sensörlerdir. Ekstra renal baroreseptörler arasında; karotis sinüs, aortik ark ve atriyum bulunur[19].

Dokuların ödemi ESS hipotonikliği ile ortaya çıkar, ancak kılcal membran geçirgenliğine ve hipoalbüminemiye de bağlıdır. Periferik ve pulmoner ödem klinikleri morbidite ve mortalite ile ilişkilidir[13].

2.1.2.1. İnterstisyel Sıvı

İnterstisyel sıvı (IS) ESS'nin en büyük rezervuarını oluşturur. Lokal kılcal damarların duvarlarından kan plazmasının filtrelenmesiyle oluşur. İntravasküler kompartman ve tek tek hücreler arasında iletişim sağlar, substratlar verir ve hücrelerin kendi hücre içi kompozisyonlarını düzenlemelerini sağlar. IS, nispeten düşük protein konsantrasyonuna sahip plazmaya benzer bir elektrolit bileşimine sahiptir. Bu sıvı bölmesinin hacmini arttıran hastalık durumları klinik olarak interstisyel ödem olarak

kendini gösterir. Bu tür hastalıklar; tipik olarak hipoalbuminemiye (örn. Nefrotik sendrom), artmış venöz basınçlara (örneğin kalp yetmezliğinde), artmış kılcal damar geçirgenliğe neden olanları içerir (örn. kritik hastalık) ve düzensiz lenfatik drenajda da görülür[10].

2.1.2.2. Plazma

Dolaşımdaki kan hacmi yaklaşık 5 lt olmasına rağmen, sadece 3.5 lt'si plazmadır. Dolaşımdaki kan hacmine ek katkı, plazma içinde bulunan eritrosit gibi kan hücrelerinin hacminden gelir.

2.1.2.3. Transsellüler Sıvı

Transsellüler sıvılar, ESS bölmesinin en küçük bileşenini içerir. Bu sıvılar epitelyal hücreli vücut boşluklarında bulunur. Bunlar beyin omurilik sıvısı , lenf, safra, intraluminal gastrointestinal sıvı, göz içi sıvısı, plevral ve peritoneal boşluklarda bulunan seröz sıvıdır . Transsellüler sıvı hacimi; plevral efüzyon , asit ve gastrointestinal ileus gibi patolojik durumlarda artabilir. Bu durumlarda; sıvıların iyonik bileşimi fizyolojik amaçlarına göre değişir[10].

2.1.3 Frank Starling Yasası

Hidrostatik basınç, sıvının kılcal membran boyunca interstisyel sıvı bölmesine filtrasyon için itici güçtür. Sıvının bu zarı geçme kabiliyeti ayrıca membranın geçirgenliğine ve yüzey alanına da bağlıdır. Kılcal filtrasyon katsayısı hesabı bu değişkenlerle hesaplanır. Kılcal zar, plazma proteinleri gibi büyük moleküllere karşı geçirimsizdir; bunlar intravasküler boşluk içinde kalır ve bu nedenle ozmotik veya onkotik basınç olarak bilinen sıvı filtrasyonuna karşı bir basınç uygular (π_c). Plazmada bu yaklaşık 25 mmHg'ye eşittir. Bu nedenle, çözünen maddenin kılcal zardan interstisyel sıvıya filtrasyonu hidrostatik basınç ile gerçekleşir ve buna onkotik basınç karşı çıkar. Kılcal damarlardaki bu kuvvetler arasındaki ilişki Starling'in kuvvetleri olarak bilinir[15].

Difüzyon, bir molekülün yüksek moleküler konsantrasyondaki bir bölmeden düşük moleküler konsantrasyona hareketini tanımlar. Osmoz, suyun sıvı bölmeleri arasındaki konsantrasyon farkı boyunca hareketini tanımlar. Osmoz, yarı geçirgen bir zarın bir tarafında daha yüksek bir çözünen madde konsantrasyonu olduğunda ortaya

çıkar. Su, az yoğun bölmeden, yüksek yoğunluktaki bölmeye doğru hareket eder ve ikinci bölmenin hacminde bir artışa neden olur. Su, daha önce tarif edildiği gibi farklı yollarla plazma zarından hücre içine ve dışına hareket edebilir[18].

Bir çözeltinin konsantrasyonu, bu çözeltinin uyguladığı basıncı belirler. Ozmotik ve hidrostatik kuvvetler tarafından belirlenen geleneksel Starling sıvı ve iyonik hareket modeli, normal homeostazda yer alan hidrostatik basınç, moleküler boyut, iyonik kuvvetler ve aktif taşıma gibi birbiriyle ilişkili karmaşık faktörlerin daha iyi anlaşılmasıyla yerini almıştır. İnvasküler hücreler ve proteinler tarafından üretilen ozmotik kuvvet, intravasküler kompartman içinde suyu tutmaya çalışırken, intravasküler kompartman içinde kan ve sıvının ürettiği hidrostatik kuvvet, suyu interstisyel kompartmana zorlamak için hareket eder. Kılcal damar endoteli, bu iki bölme arasındaki hareketin düzenlenmesine yardımcı olur. Bu, farklı vücut bölmelerinin bileşimindeki belirgin farkın açıklanmasına yardımcı olur[14].

2.1.4 Ödem

Ödem, interstisyel sıvı hacminin genişlemesi ile oluşan palpe edilebilir bir şişlik olarak tanımlanır. KY, siroz ve nefrotik sendrom dahil ödem gelişimi ile ilişkili venöz ve lenfatik drenajı ilgilendiren çeşitli klinik durumlar vardır. İnterstisyel sıvı hacminde ödeme yol açabilecek bir artış, kılcal damarın duvarı boyunca hemodinamik kuvvetlerin sıkı dengesi ve lenfatik damarların fonksiyonu nedeniyle sağlıklı bireylerde ortaya çıkmaz. Ödem, ortaya çıkmasında iki faktör etkilidir. Birincisi; kapiller hemodinamide sıvının vasküler boşluktan interstisyuma hareketini destekleyen bir değişiklik olarak tanımlanır. Bu hareket, Starling yasasının bir veya daha fazla bileşenini içerir: artmış kılcal hidrostatik basınç, azalmış kılcal onkotik basınç (yani, hipoalbüminemi) ve / veya artmış kılcal geçirgenliktir. İkincisi; diyet ya da iv verilen sodyum ve suyun böbrek tarafından tutulmasıdır. Ödem; interstisyel hacim, plazma hacmine neredeyse eşit bir miktar olan 2.5-3 lt artıncaya kadar klinik olarak belirginleşmez. Sodyum ve suyun tutulması, böbrek yetmezliğinde olduğu gibi primer bir olay veya kardiyak outputta (kalp yetmezliğinde) veya sistemik vasküler dirençte (sirozda) azalmadan kaynaklanan ikincil bir olay da olabilir. Bu tür hastalarda diüretik tedavisinin ödemi azaltmasına rağmen sistemik hemodinami üzerinde olumsuz bir etkisi olabilir. Bu nedenle, dikkatli bir izlem gereklidir.

Kalp yetmezliği hastalarında periferik ödem genellikle en sık sol taraflı KY'e bağlı olan yüksek sağ atriyal basınç ile ilişkilidir. Alt ekstremite ödemi hastanede yatış sırasında sıklıkla diüretik tedavisi ile düzelir veya geriler. Ödem ayrıca yatak istirahati sırasında bazı bölgelere (yani sakral ödem) yeniden dağılılabılır ve genellikle geçici bir muayene ile gözden kaçıılır. Hastaneye yatış sırasında kilo kaybı olmadan belirgin iyileşme, sıvıların yeniden dağıtıldığını gösterir. Bu nedenle, hem sakrum hem de alt ekstremiteler incelenmeli ve taburcu edilmeden önce ağırlık çizelgeleri gözden geçirilmelidir.

Nefes darlığının bir ölçümü olarak ödemin kullanılmasındaki sınırlama, yüksek dolum basınçları ile ilgili olmayabilir. Daha ziyade düşük plazma onkotik basıncı, yüksek vasküler geçirgenlik veya her ikisinden kaynaklanan ekstrasvasküler hacim değişimlerini yansıtmaktadır[23].

Kalp yetmezliği hastalarında sodyum ve su tutulmasının bir sonucu oluşan konjesyon genellikle vücut ağırlığında bir artış ile kendini gösterir. Zaman içinde (haftalar veya aylar) gözlenen vücut ağırlığındaki bir değişiklik, yetersiz beslenme ve dehidrasyon (kardiyak kaşeksi) gibi diğer katkıda bulunan faktörlerle ilişkili olsa da, günlük varyasyon büyük olasılıkla hacim durumundaki değişiklikleri yansıtır. Bu nedenle, vücut ağırlığındaki akut bir değişiklik sıvı dengesinin makul bir göstergesidir[24].

2.2 Kalp Yetmezliği

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında ölümün ana nedenidir ve dramatik bir sosyo- ekonomik zorluk oluşturmaktadır [25]. KY hayatı tehdit eden bir hastalık ve önemli bir halk sağlığı sorunudur [26].

1990-2020 yılları arasında, düşük gelirli ülkelerde yaşla ilgili hastalıkların %30 ile %60 arasında artmasına karşın, yalnızca koroner arter hastalığının (KAH) tek başına kadınlar için % 120 ve erkekler için % 137 oranında artması beklenmektedir[27].

Kronik kalp yetmezliği (KKY) (konjestif kalp yetmezliği), kalbin vücut boyunca kanı verimli bir şekilde pompalama yeteneğini kaybettiği bir bozukluktur. KY kalbin sol, sağ veya her iki tarafını da etkileyebilir. Kalbin sol yarısı

başarısız olursa, akciğer damarlarının tıkanıklığı nedeniyle akciğerlerde sıvı birikecektir. KAH, kalp krizi veya yüksek tansiyon, KY nedenlerinden bazılarıdır[28].

2.2.1 Kalp Yetmezliğinin Tanımı ve Terminolojisi

Kalp yetmezliği, yapısal ve/veya fonksiyonel kalp anormalliklerinin neden olduğu belirtiler (örn. Yüksek juguler venöz basınç, pulmoner ve periferik ödem) ile birlikte tipik semptomlarla (örn. nefes darlığı, ayak bileği şişmesi ve yorgunluk) karakterize klinik bir sendromdur[29].

Akut dekompanse kalp yetmezliği (ADKY) için önerilen tanım, genellikle hastaneye yatmaya neden olan tipik belirti ve semptomların alevlenmesi ile karakterize ani (“*de novo*”) veya gittikçe (günler veya haftalar boyunca) kötüleşen bir KY'dir[30].

Şu anda, dünya çapında tahmini 26 milyon insan KY ile yaşamaktadır. KY'nin prognozu, çok çeşitli farmakolojik ve cihaz terapileri nedeniyle son 50 yılda iyileşmiş olsa da, yüksek mortalite oranı ile en ciddi teşhisler arasında yer almaktadır [33].

2.2.1.1. Korunmuş, orta ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği

Kalp yetmezliğini tanımlamak için kullanılan ana terminoloji tarihseldir ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ölçümüne dayanmaktadır. KY, normal SVEF'e sahip olanlardan [tipik olarak \geq % 50; EFF korunmuş KY (HFpEF) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction] SVEF azaltılmış olanlara [tipik olarak $<$ % 40; EF (HFrfEF) [(Heart Failure with reduced EF)azaltılmış HF] % 40-49 aralığında LVEF'li hastalar, şimdi HFmrEF (Heart Failure with mid-range) olarak tanımlanan bir 'gri alanı' temsil eder (*Tablo 2.1*). KY'li hastaların SVEF'e göre ayrılması, altta yatan farklı etiyolojiler, demografik özellikler, yandaş hastalıklar ve tedavilere yanıt nedeniyle önemlidir.1990'dan sonra yayınlanan klinik çalışmaların çoğu SVEF [genellikle ekokardiyografi, radyonüklid tekniği veya kardiyak manyetik rezonans (KMR) kullanılarak ölçülmüştür) temelli hastaları seçmiştir ve sadece HFrfEF'li hastalarda tedavilerin hem morbidite hem de mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir[29].

KY Tipi		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriterler	1	Semptomlar ± Bulgular	Semptomlar ± Bulgular	Semptomlar ± Bulgular
	2	LVEF < %40	LVEF %40 - 49	LVEF ≥ %50
	3	-	1. Artmış NP düzeyi 2. Ek kriterlerden en az biri: a- Altta yatan yapısal kalp hastalığı b- Diyastolik disfonksiyon	1. Artmış NP düzeyi 2. Ek kriterlerden en az biri: a- Altta yatan yapısal kalp hastalığı b- Diyastolik disfonksiyon

Tablo 2.1 Ejeksiyon fraksiyona göre kalp yetmezliği sınıflandırması

Saptanabilir SV miyokardiyal hastalığı olmayan hastaların KY için başka kardiyovasküler nedenleri olabilir (örn. Pulmoner hipertansiyon, kalp kapak hastalığı, vb.). Kardiyovasküler olmayan patolojileri olan hastalar (örn. Anemi, pulmoner, renal veya hepatik hastalık) KY'dekine benzer veya özdeş semptomlara sahip olabilir ve her biri KY sendromunu karmaşıklştırabilir veya şiddetlendirebilir[29].

2.2.1.2. Kalp yetmezliğinin zaman akışı ile ilgili terminoloji

Kılavuzlarda tipik semptomlarını ve/veya bulgularını sergilemeyen ve düşük SVEF'e sahip olmayan bir hastanın asemptomatik SV sistolik disfonksiyonu olduğu tarif edilmektedir. Bir süredir KY'si olan hastaların sıklıkla 'kronik KY' olduğu kabul edilir. Genellikle en az bir aydır değişmemiş semptom ve bulguları olan tedavi edilen bir hastanın 'stabil' olduğu söylenir. Kronik stabil KY kötüleşirse, hasta 'dekompanse' olarak tanımlanabilir ve bu ani veya yavaş bir şekilde meydana gelebilir ve sıklıkla prognoz açısından önemli bir olay olan hastane yatışına neden olabilir. Yeni başlangıç ('*de novo*') KY ayrıca akut miyokard enfarktüsünün (AMI) bir sonucu olarak veya örneğin haftalarca semptomları olan dilate kardiyomyopati (DKM) olan hastalarda subakut bir şekilde akut olarak ortaya çıkabilir. KY semptomları ve bulguları düzelebilsede hastalar tekrarlayan 'dekompanasyon' riski altındadır[29].

Bununla birlikte, nadiren, bir hastada tamamen düzelen bir sorun nedeniyle KY olabilir (örn. Akut viral miyokardit, takotsubo kardiyomyopati veya taşikardiyomyopati). Diğer hastalar, özellikle 'idiyopatik' dilate kardiyomyopati (DKM) olanlar, hastalık modifiye edici tedaviyle (anjyotensin converting

dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI), beta bloker, mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) dahil olmak üzere) SV sistolik fonksiyonunda önemli ölçüde veya tamamen iyileşme gösterebilirler. 'Konjestif KY' nadiren kullanılan bir terimdir ve akut veya kronik KY'ni aşırı yük kanıtı ile tanımlayabilir. Bu terimlerin birçoğu veya tümü, hastalık evrelerine bağlı olarak aynı hastaya farklı zamanlarda doğru bir şekilde kullanılabilir[29].

New York Kalp Birliği'ne (New York Heart Association-NYHA) göre kalp yetmezliği; fonksiyonel sınıflandırmaya göre derecelendirilmiştir.

New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) Konjestif Kalp Yetmezliği Sınıflaması
Evre-1: Günlük olağan fiziksel aktivitelerinde kısıtlanma olmayan kap hastaları
Evre-2: Fiziksel aktivitelerinde hafif kısıtlanma olan kalp hastaları (örn. yol yürümekle nefes darlığı olması)
Evre-3: Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma olması, ev içinde yürümek gibi çok hafif aktivitelerle bile semptomların ortaya çıkması
Evre-4: İstirahatte bile nefes darlığı olması

Tablo 2.2 New York Kalp Cemiyeti'nin Konjestif Kalp Yetmezliği Sınıflaması

2.2.1.3. Kalp yetmezliğinin semptomatik şiddeti ile ilgili terminoloji

Semptom şiddeti, SV fonksiyonunun birçok ölçümüyle zayıf bir şekilde ilişkilidir; semptomların şiddeti ile sağkalım arasında açık bir ilişki olmasına rağmen, hafif semptomları olan hastalar da hastaneye yatış ve ölüm riskini artırabilir[35].

Bazen 'ileri KY' terimi, şiddetli semptomları, tekrarlayan dekompanseasyon ve ciddi kardiyak disfonksiyonu olan hastaları karakterize etmek için kullanılır[36]. Amerikan Kardiyoloji Koleji Vakfı/Amerikan Kalp Derneği (ACCF/AHA) sınıflandırması yapısal değişikliklere ve semptomlara dayalı KY gelişim aşamalarını açıklar[37]. Killip sınıflandırması, miyokard enfarktüsünden sonra hastanın akut durumunun şiddetini tanımlamak için kullanılabilir [38]. İlerleyen bölümlerde daha detaylı bahsedilecektir.

2.2.2. Epidemiyoloji, etiyoloji ve kalp yetmezliğinin doğal seyri

Kalp yetmezliğinin prevalansı konulan tanıya bağlıdır, ancak gelişmiş ülkelerdeki yetişkin nüfusun yaklaşık %1-2'sidir ve 70 yaşın üzerindeki insanlar arasında \geq % 10'a yükselir[39]. Efor dispnesi ile birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuran 65 yaş üstü hastalar arasında, her altı kişiden birine KY tanısı konulmaktadır[40]. 55 yaşında, KY'nin yaşam boyu riski erkekler için % 33 ve kadınlar için % 28'dir[32].

Kalp yetmezliğinin etiyolojisi dünya bölgeleri arasında çeşitlilik gösterir. KY'nin nedenleri için, potansiyel kategoriler arasında çok fazla örtüşen, üzerinde mutabık kalınan tek bir sınıflandırma sistemi bulunmamaktadır (*Tablo 2.3*). Birçok hastada, KY'e neden olan komplike birkaç farklı patoloji (kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan) vardır. Bu çeşitli patolojilerin tanımlanması, spesifik terapötik fırsatlar sunabildikleri için teşhis aşamasının bir parçası olmalıdır.

HASARLI KALP KASI		
İSKEMİK KALP HASARI	Myokardiyal Skar	
	Myokardiyal Etkilenme	
	Epikardiyal Koroner Arter Hastalığı	
	Anormal Koroner Mikrosirkülasyon	
	Endotelyal Disfonksiyon	
TOKSİK HASAR	Madde bağımlılığı	Alkol, Kokain, Amfetamin, Anabolik steroidler
	Ağır Metaller	Bakır, Demir, Kurşun, Kobalt
	İlaçlar	Sitostatik ilaçlar, immunmodülatörler, antidepresanlar, antiaritmikler, nansteroidal anti inflamatuvar ilaçlar, anestetikler
	Radyasyon	
Bağışıklık aracılı ve enflamatuvar hasar	İnfeksiyon ilişkili	Bakteri, spiroketler, mantarlar, protozoa, parazitler (Chagas hastalığı), riketsia, virüsler (HIV/AIDS)
	İnfeksiyonla ilişkisiz	Lemfosit/dev hücreli miyokardit, otoimmün hastalıklar, hipersensitif ve eosinofilik miyokarditler
İNİLTRASYON	Malignite	Direkt infiltrasyon ve metastaz
	Malignite ile ilişkisiz	Amiloidozis, Sarkoidoz, Hemokromatozis, Glikojen depo hastalığı, lizozomal depo hastalığı.
METABOLİK DÜZENSİZLİKLER	Hormonal	Tiroid Hastalıkları, Paratiroid Hastalıkları, Akromegali, Growth Hormon eksiklikleri, Hiperkortizolemi, Conn Hastalığı, Addison Hastalığı, Diabet, Metabolik Sendrom, Feokromositoma, Gebelik ve peripartum ilişkili patolojiler.
	Nutrisyonel	Tiamin eksikliği, L-carnitin, selenyum, demir, fosfatlar, kalsiyum, kompleks malnitrusyon (malignansi, AIDS, anoreksiya neuroza), obezite
GENETİK ANORMALLİKLER	Çeşitli Formlar	Hipertrofik Kardiyomyopati, Dilate Kardiyomyopati, aritmojenik sağ ventrikül kardiyomyopatisi, muskuler distrofi
YÜKLENME DURUMLARI		
Hipertansiyon		
Kapakçık ve Miyokard Yapısal Kusurları	Edinsel	Mitral, Aortik, Triküspit ve Pulmoner Kapak Hastalıkları
	Konjenital	Atrial ve Ventriküler Septum Defektler ve diğerleri
Perikardiyal ve Endokardiyal Patolojiler	Perikardiyal	Konstruktif Perikardit, Perikardial Efüzyon
	Endomiyokardiyal	Hipereozinofilik Sendrom, Endomiyokardial Fibrozis, Endokardial Fibroelastozis
Artmış Output Durumları		Ciddi Anemi, Sepsis, Tirotoksikozis, Paget Hastalığı, Arteriovenöz Fistüller, Gebelik
Volüm Yüklenmeleri		Renal Yetmezlik, İatrojenik sıvı yüklenmesi
ARİTMİLER		
Taşiaritmiler		Atrial, Ventriküler Aritmiler
Bradikaritmiler		Sinüs Nod Disfonksiyonları, iletim Bozuklukları

Tablo 2.3 Kalp yetmezliğinin etiyolojisi

Son 30 yılda, tedavilerdeki iyileşmeler ve bunların uygulanması, HFrEF'li hastalarda sağkalımı arttırmış ve hastaneye yatış oranını düşürmüştür, ancak sonuç genellikle tatmin edici değildir. En son Avrupa verileri (ESC-KY pilot çalışması), 12 aylık tüm hastaneye yatırılan ve stabil/ayaktan KY hastalarında mortalite oranlarının sırasıyla %17 ve %7 olduğunu ve 12 aylık hastaneye yatış oranlarının %44 ve % 32 olarak saptamıştır[41].

2.2.3 Kalp Yetmezliği Prognozu

Kalp yetmezliği hastalarında çok sayıda prognostik kriterler (ölüm ve/veya hastaneye yatış) tanımlanmıştır. Fakat bunların klinik uygulanabilirlikleri sınırlıdır ve KY' de kesin risk sınıflandırması hala zordur[29].

Son yıllarda, farklı KY'li hasta popülasyonları için çok değişkenli prognostik risk skorları geliştirilmiştir[42]. Çok değişkenli risk puanları, KY hastalarında ölümü tahmin etmeye yardımcı olabilir, ancak sonraki KY için hastaneye yatışların tahmininde daha az yararlıdır[43].

2.2.4 Kalp Yetmezliğinin Klinik Şekilleri

Sol ventrikül disfonksiyonu; sistolik ve diyastolik disfonksiyon birlikteliğini kapsar. Sistolik disfonksiyon yaygın olarak azalmış LVEF olarak tanımlanır. % 50'nin üzerinde bir LVEF genellikle normal ve % 40'ın altında azalmış olarak kabul edilir ve %40-%50 arasında bir 'gri bölge' bırakır[44]. Diyastolik disfonksiyon, sol ventrikülün dolun özelliklerinde veya emme kapasitesinde bir anormallik anlamına gelir ve sadece LVEF>% 50 olanlarda ayrı olarak sınıflandırılır. Sadece ekokardiyografik parametrenin tek başına diyastolik disfonksiyon tanısı koymak için yeterince doğru ve tekrarlanabilir olduğu düşünülmemelidir. Hem yapısal (sol ventrikül hipertrofisi, genişlemiş sol atriyum) hem de fonksiyonel anormallikler beraber değerlendirilmelidir[45].

Altta yatan bir kardiyak nedenin gösterilmesi, KY teşhisinde çok önemlidir. Bu genellikle sistolik ve/veya diyastolik ventriküler disfonksiyona neden olan miyokardiyal bir anormalliktir. Bununla birlikte, kapak anormallikleri, perikard, endokard, kalp ritmi ve iletim problemleri de KY'e neden olabilir (ve genellikle birden

fazla anormallik vardır). Altta yatan kardiyak problemin tanımlanması, spesifik tedaviyi belirlediğinden (örn. Kapak tamiri, düşük EF'li KY için spesifik farmakolojik tedavi, taşikardiyomiyopatide kalp hızının azaltılması, vb.) terapötik nedenlerden dolayı çok önemlidir[29].

2.2.5 Kalp Yetmezliği Tanısı

2.2.5.1 Belirti ve bulgular

Semptomlar spesifik olmadığı için KY ve diğer tanılar arasında ayırım yapılmasına yardımcı olmaz[46]. (Tablo 2.4). Yüksek juguler venöz basınç ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi belirtiler daha spesifik olabilir, ancak tespit edilmesi daha zordur ve düşük tekrarlanabilirliğe sahiptir[47]. Özellikle obez bireylerde, yaşlılarda ve kronik akciğer hastalığı olan hastalarda belirti ve bulguların belirlenmesi ve yorumlanması özellikle zor olabilir. KY'li genç hastalarda yaşlı hastalara göre genellikle farklı etiyoloji, klinik görünüm ve sonuç bulunur[43].

SEMPTOMLAR	BULGULAR
Tipik	Daha Spesifik
Nefes darlığı Ortopne Paroksizmal nokturnal dispne Azalmış egzersiz kapasitesi Yorgunluk, bitkinlik Ayak bileğinde şişlik	Juguler venöz basıçta artış Hepatojuguler reflü Üçüncü kalp sesi (Gallop ritmi) Apikal impulsun laterale yer değiştirmesi
Az Tipik	Az Spesifik
Nokturnal öksürük Hışıltı Şişkinlik hissi İştah kaybı Konfuzyon Depresyon Çarpıntı Sersemlik hissi Senkop	Kilo alımı (>2 kg/hafta) Kilo kaybı (ileri kalp yetmezliğinde) Doku kaybı (kaşeksi) Taşikardi Kardiak murmur İrregüler nabız Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal) Soğuk ekstremiteler Dar nabız basıncı Takipne Cheyne Stoks solunumu Pulmoner krepitasyon,Plevral effüzyon Hepatomegali, Asit Oligüri

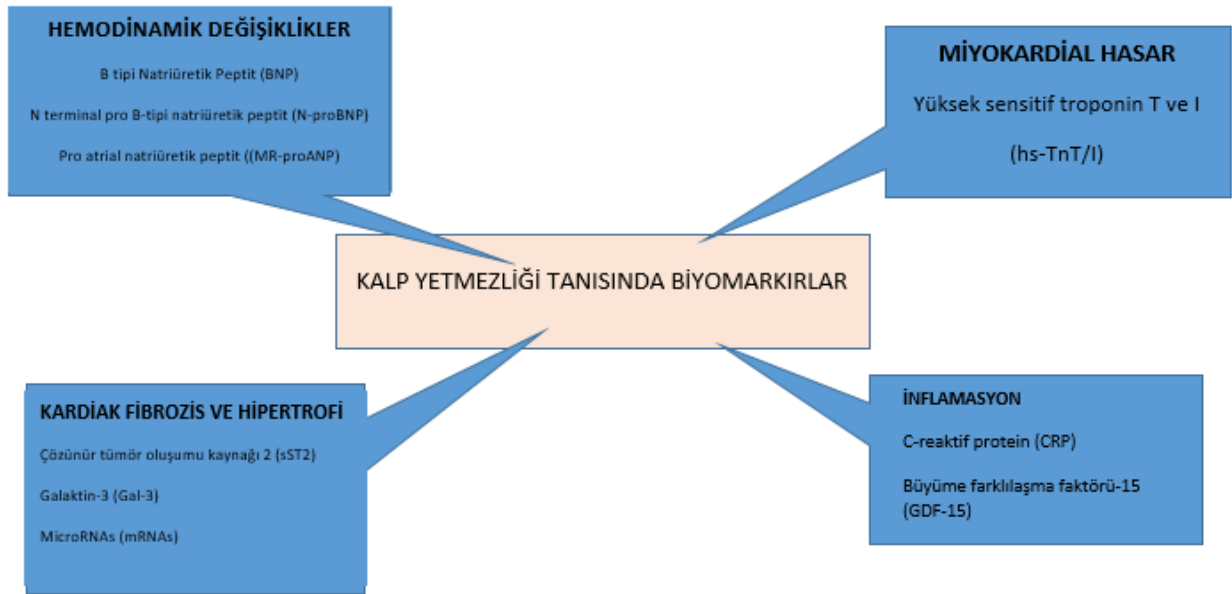
Tablo 2.4 Kalp yetmezliğinde tipik belirti ve bulgular

Semptomlar ve bulgular, hastanın tedaviye yanıtını ve zaman içindeki stabilitesini izlemek için önemlidir. Tedaviye rağmen semptomların devam etmesi genellikle ek tedaviye ihtiyaç olduğunu gösterir ve semptomların kötüleşmesi ciddi bir gelişmedir ve acil tıbbi müdahale gerektirir [29].

2.2.6 Kalp Yetmezliğinde Kullanılan Laboratuvar Testleri

2.2.6.1 Biyokimyasal Tetkikler

Kronik kalp yetmezliği, birçok nörohormonun aktivasyonu ile karakterize karmaşık bir klinik sendromdur. Tanı, prognoz ve kronik kalp yetmezliğinde klinik karar verme için biyobelirteç olarak çeşitli nörohormonlar kullanılmıştır.



Şekil 2.2 Kalp Yetmezliği tanısında biyobelirteçler

2.2.6.1.1 Troponin

Yüksek hassasiyetli kardiyak troponin T (hs-cTnT), kardiyovasküler riskin bir biyobelirteçidir. Kardiyak troponin, özellikle göğüs ağrısı olan semptomatik kişilerde miyokard infarktüsünün klinik tanısı için kritik öneme sahiptir[48].

Yüksek hsTnT, yaşlı erkeklerde KY riski ile ilişkilidir. Brain natriüretik peptit (BNP), KY' nin en güçlü prediktörü olmasına rağmen, hsTnT'nin az miktarda yükselmesi bile yaşlı erkeklerde daha yüksek KY riski ile ilişkilidir. Miyokard hasarını önlemeye yönelik müdahaleler, daha sonraki yaşamda KY riskini azaltabilir[49].

2.2.6.1.2 D-dimer

Kalp yetmezliği pro-trombotik bir durum ve bozulmuş kan pıhtılaşma sistemi ile ilişkilidir. Kalp yetmezliğinde hemostatik anormalliklerin altında yatan kesin mekanizmalar belirsiz kalsa da, kalp yetmezliği hastalarında Virchow triadının tüm bileşenleri (durağanlık, endotel yaralanması ve artmış pıhtılaşma) bulunmaktadır. Bu anormallikler potansiyel olarak kan stazı, azalmış aktivite, kardiyak odaların dilatasyonu, azalmış miyokardiyal kontraktilite, düşük kardiyak output, artmış kardiyak ve santral venöz basınç, inflamasyon, nöro-hormonal aktivasyon, endotel disfonksiyonu ve ritim problemleridir. İntrakardiyak basınç ve santral venöz basınç yükselir ve inflamatuvar yanıtlar daha güçlü bir şekilde aktive edilir. Ciddi hemostatik anormallikler daha yüksek d-dimer seviyelerine yol açabilir[50].

Yüksek d - dimer düzeyleri tedaviyi yoğunlaştırmak için bir uyarı işareti olarak kabul edilebilir. Sistolik KY hastalarında d-dimer düzeyleri ile kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada; kardiyovasküler mortaliteyi tahmin etmek için optimum kesim noktası d-dimer>1435 ng/ml olarak bulunmuştur. D-dimer düzeylerinin EF ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır[51]. Kılavuzlarda, KY için henüz d-dimerin belirli bir kesim nokta değeri yoktur.

2.2.6.1.3 Atrial ve Beyin Natriüretik Peptit

Natriüretik peptitler [NP'ler; beyin natriüretik peptidi (BNP) ve N pro terminal pro - BNP (NT - proBNP)], artan duvar gerilimine yol açan hacim ve basınç aşırı yüklenmesine tepki olarak atriyumlardan spesifik olarak salgılanan nörohormonlardır[52].

Natriüretik peptitlerin (NP'ler) plazma konsantrasyonu, özellikle ekokardiyografi erken dönemde ulaşılabilir olmadığında akut olmayan ortamda ilk tanı testi olarak kullanılabilir. Yüksek NP'ler, daha fazla kardiyak incelemeye ihtiyaç

duyanları belirlemeye yardımcı olur; önemli kardiyak disfonksiyonun dışlanması için kesme noktasının altında değerleri olan hastalar ekokardiyografi gerektirmez. Plazma NP konsantrasyonları normal olan hastalarda KY görülme olasılığı düşüktür. B tipi natriüretik peptid (BNP) için akut olmayan ortamda normalin üst sınırı 35 pg/mL'dir ve N terminali pro - BNP (NT - proBNP) için 125 pg / mL'dir. KY'i dışlamak için NP'lerin kullanılması önerilir[29]. NP seviyelerindeki artışlar spesifik değildir ve önemli bir kardiyak hastalık olmasa bile sepsis, akciğer hastalığı ve böbrek fonksiyon bozukluğu dahil kardiyak stresi yansıtabilir[52].

2.2.6.1.4 Adipositokinler

Leptin, kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili yağ dokusundan türetilen bir hormondur[53]. Yüksek plazma leptin düzeyleri, KAH'lı hastalarda yerleşmiş risk faktörlerinden bağımsız olarak erken dönem konjestif kalp yetmezliği veya kardiyak ölüm ve akut koroner sendrom veya inme olasılığını öngörür.

Leptin'in kan basıncı, kalp hızı, insülin direnci, vasküler disfonksiyon ve inflamasyon gibi çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Leptin ayrıca protrombotik ve profibrotik özelliklere sahiptir. Öte yandan, leptin anjiyogenez ve neovaskülarizasyonu artırabilir[54]. Leptin ayrıca hem azalmış hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği ile ilişkilidir. Önceki çalışmalarda, yüksek seviyelerde dolaşımdaki leptinin koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda bozulmuş diyastolik fonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[53].

2.2.6.1.5 Galektin-3

Galektin-3, kalp de dahil olmak üzere çok çeşitli hücre ve dokularda bulunan lektin ailesinin bir üyesidir. Kalpte, kardiyak hareketin ardından inflamatuvar kaskadın başlangıcında rol oynar ve doku onarımı, miyofibroblast proliferasyonu ve fibrojenez yoluyla ventrikülerin yeniden şekillenmesine katkıda bulunur. Akut dispnesi olan hastalarda yapılan bir çalışmada; dolaşımdaki galektin-3 seviyesi olmayanlara göre daha yüksekti ve erken dönem için prognostikti; o zamandan beri, galektin-3 ölçümünün hem akut hem de kronik KY olan hastalarda klinik sonuçları öngördüğü gösterilmiştir[59].

2.2.6.1.6 Kopeptin

Kopeptin (c-terminal provasopressin) düzeyleri iskeminin erken döneminde yükselir ve aynı zamanda yüksek ölüm riski ve yeni başlayan kalp yetmezliği ile de ilişkilidir. Bazı araştırmacılar, kopeptinin ölümü öngörmek için BNP ve NT-proBNP konsantrasyonları üzerindeki üstünlüğünü bildirmişlerdir[59].

2.2.7 Non İnvaziv Kardiyak Görüntüleme

2.2.7.1 Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi, KY şüphesi olan hastaların tanısız incelemesinde sınırlı kullanıma sahiptir. Akciğer görüntülemesinde, bilgisayarlı tomografi (BT) şu anda altın standart olmasına rağmen, hastanın semptom ve bulguları için alternatiftir. Pulmoner malignite ve interstisyel pulmoner hastalık tanımlanmasında yararlıdır[29].

2.2.7.2 Elektrokardiyografi

Elektrokardiyogram (EKG), altta yatan kardiyak nedenleri tanımlamak ve teşhis etmek için göğüs ağrısı semptomları olan hastalar üzerinde yapılan önemli bir primer invaziv olmayan tıbbi prosedürdür[61].

Teşhis edilmemiş KAH hızla ilerler ve kalp kaslarına kan akışını azaltarak miyokard enfarktüsüne (MI) yol açar. MI ve yerinin zamanında teşhisi önemlidir, aksi takdirde genişler ve sol ventrikül (LV) fonksiyonunu bozabilir[62].

Elektrokardiyogram dalga formlarının QRS kompleksinde KKY varlığını gösteren düşük voltaj olarak yansıtılır[61]. Bu nedenle, EKG dalga formlarındaki bu değişikliklerin tanımlanması klinisyenler için KAH, MI ve / veya KKY'yi teşhis etmek için çok önemlidir[61].

2.2.7.3 Egzersiz Testi

Kardiyopulmoner egzersiz testi, maksimum oksijen alımını ölçerek maksimum egzersiz kapasitesini kesin olarak tanımlar[63]. Egzersiz intoleransı, kalp yetmezliği ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonu (HFpEF) olan kişilerde yaygındır[64].

2.2.7.4 Transtorasik Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi (TTE), hem sol hem de sağ ventriküllerin miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde tercih edilen yöntemdir[29].

2.2.7.4.1 Sol ventrikül sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon ölçümü için değiştirilmiş çift kanatlı Simpson kuralı önerilir. Bölgesel duvar hareket bozukluğu ölçümü KAH veya miyokarditten şüphelenilen hastalar için özellikle önemlidir[29].

2.2.7.4.2 Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun, HFpEF ve HFmrEF hastalarında altta yatan patofizyolojik anormallik olduğu düşünölmektedir ve bu nedenle değerlendirilmesi tanıda önemli bir rol oynamaktadır. Günümüzde ekokardiyografi diyastolik disfonksiyon tanısı koyabilen tek görüntöleme tekniği olmasına rağmen, LV diyastolik disfonksiyon tanısı koymak için tek bir ekokardiyografi değişkeninin tek başına kullanılması yeterince doğru değildir. Bu nedenle, ilgili tüm iki boyutlu ve doppler verilerini içeren kapsamlı bir ekokardiyografi incelemesi önerilmektedir[29].

2.2.7.5 Transözofageal ekokardiyografi

Kalp yetmezliğinin rutin tanısal değerlendirmesinde transözofageal ekokardiyografi (TOE) gerekli değildir; bununla birlikte kapak hastalığı, aort diseksiyonu şüphesi, endokardit veya konjenital kalp hastalığı şüphesi olan hastaların bazı klinik senaryolarında ve kardiyoversiyon gerektiren AF hastalarında intrakaviter trombüsün dışlanması için değerli olabilir. Mitral veya aort kapak hastalığının şiddeti sadece TTE kullanarak hastanın semptomlarıyla eşleşmediğinde, TOE muayenesi yapılmalıdır.

2.2.8 Kalp Yetmezliğinde Tedavi

2.2.8.1 Azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliğinin farmakolojik tedavisi

2.2.8.1.1 Kalp yetmezliğinin yönetimindeki hedefler

Konjesyon ayrıca su ve sodyum retansiyonu ile ilişkili olduğundan, tedavinin ana amacı nörohormonların daha fazla aktivasyonu olmadan ve böbrek fonksiyonlarını kötüleştirmeden fazla intravasküler ve ekstrasvasküler sıvıyı uzaklaştırmaktır. Ek olarak, bu tedaviler miyokard hasarına neden olmamalıdır[23].

Nöro-hormonal antagonistlerin (ACEI'ler, MRA'lar ve beta - blokerler) HFrEF'li hastalarda sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir ve kontrendike olmadığı veya tolere edilmediği sürece HFrEF'li her hastanın tedavisi için önerilmektedir. ARB'lerin, HFrEF'li hastalarda mortaliteyi azalttığı kanıtlanmamıştır ve kullanımları, bir ACEI'ye toleranssız olan veya ACEI alan ancak bir MRA'yı tolere edemeyen hastalar ile sınırlandırılmalıdır[29].

Yukarıdaki ilaçlar, semptom ve/veya konjesyon belirtileri olan hastalarda diüretiklerle birlikte kullanılmalıdır. Diüretik kullanımı hastanın klinik durumuna göre modüle edilmelidir[29].

2.2.8.1.1.1 Ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği olan tüm semptomatik hastalarda önerilen tedaviler

2.2.8.1.1.1.1 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin, HFrEF olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir ve tüm semptomatik hastalarda kontrendike olmadığı veya tolere edildiği sürece önerilmektedir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) yeterli inhibisyonunu sağlamak için ACEI'ler tolere edilen maksimum doza ayarlanmalıdır. Klinik uygulamada hastaların çoğunun en düşük dozda ACEI aldığına dair kanıtlar vardır. KY gelişimi, KY nedeniyle hastane yatışı ve ölüm riskini azaltmak için asemptomatik LV sistolik disfonksiyonu olan hastalarda ACEI önerilmektedir[29].

2.2.8.1.1.1.2 Beta Blokörler

Beta-blokerler, bir ACEI ve çoğu durumda bir diüretik tedavisine rağmen HFrEF'li semptomatik hastalarda mortaliteyi ve morbiditeyi azaltır, ancak dekompanse hastalarda test edilmemiştir. Beta blokerlerin ve ACEI'lerin tamamlayıcı olduğu ve HFrEF tanısı konulur konulmaz birlikte başlatılabileceği konusunda fikir birliği vardır. ACEI başlamadan önce bir beta bloker ile tedaviye başlanmasını destekleyen bir kanıt yoktur[66]. Beta-blokerler klinik olarak stabil hastalarda düşük dozda başlatılmalı ve yavaş yavaş tolere edilen maksimum doza ayarlanmalıdır. AKY nedeniyle başvuran hastalarda beta blokerler hasta stabilize edildikten sonra dikkatli başlatılmalıdır[29].

Beta-blokerler HFrEF ve AF hastalarında, özellikle yüksek kalp atım hızına sahip hastalarda hız kontrolü için düşünülmelidir. Ölüm riskini azaltmak için miyokard enfarktüsü ve asemptomatik LV sistolik disfonksiyon öyküsü olan hastalarda beta blokerler önerilmektedir[29].

2.2.8.1.1.1.3 Mineralokortikoid /aldosteron reseptör antagonistleri

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (spironolakton ve eplerenon) aldosteronu bağlayan reseptörleri ve farklı afinite dereceleriyle diğer steroid hormon (örn. Kortikosteroidler, androjenler) reseptörlerini bloke eder. Spironolakton veya eplerenon, mortaliteyi ve KY hastaneye yatışını azaltmak için HFrEF ve LVEF ≤ 35 olan tüm semptomatik hastalarda (ACEI ve beta bloker ile tedaviye rağmen) önerilmektedir[67].

Mineralokortikoidler reseptör antagonistleri böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve serum potasyum düzeyi $> 5,0$ mmol/L olan hastalarda kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Serum potasyum düzeyleri ve böbrek fonksiyonlarının düzenli kontrolleri klinik duruma göre yapılmalıdır[29].

2.2.8.1.1.2 Ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği olan seçilmiş semptomatik hastalarda önerilen diğer tedaviler

2.2.8.1.1.2.1 Diüretikler

Diüretikler, semptomatik rahatlama sağladığı için KKY hastaları için ilk basamak tedavi olarak kabul edilir[68]. Diüretikler natriürezisi teşvik ederek ön yükü

azaltır ve pulmoner ve periferik ödem gibi hacim aşırı yük semptomlarının giderilmesini sağlar. Diüretik kullanımı yaygın klinik kabule rağmen, bunların kesin tedavi edici etkileri hakkında bir belirsizlik bulunmaktadır. Diüretikler kalp yetmezliği olan hastalarda pulmoner konjesyonu azaltır, ancak hastalık progresyonu ve sağkalım üzerine etkileri belirsizdir[68].

Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında nefes darlığı belirtileri ve semptomlarını azaltmak için diüretikler önerilmektedir, ancak bunların mortalite ve morbidite üzerindeki etkileri araştırılmamıştır. Yapılan bir meta - analiz çalışmasında, KKY'de, loop ve tiyazid diüretikleri alan hastalarda, plaseboya kıyasla ölüm ve KY'nin kötüleşme riskini azalttığı ve bir kontrol grubuna kıyasla diüretiklerin egzersiz kapasitesini artırdığını göstermiştir[29]. Diüretiklerin hastalık ilerlemesi ve sağkalım üzerine etkileri belirsizliğini korumaktadır[28].

Loop diüretikleri; tiyazidlerden daha yoğun ve daha kısa bir diürez sağlar, ancak sinerjistik olarak hareket ederler ve kombinasyonları dirençli ödemi tedavi etmek için kullanılabilir. Bununla birlikte, yan etkileri daha olasıdır ve bu kombinasyonlar dikkatli kullanılmalıdır. Diüretik tedavisinin amacı, ulaşılabilir en düşük dozda övolemi elde etmek ve sürdürmektir. Diüretik dozu, zaman içinde bireysel ihtiyaçlara göre ayarlanmalıdır. Seçilmiş asemptomatik övolemik/hipovolemik hastalarda, diüretik ilaç kullanımı (geçici olarak) kesilebilir. Hastalar, diüretik dozlarını semptomların/dispne belirtilerinin ve günlük ağırlık ölçümlerinin izlenmesine göre kendi kendine ayarlamaları için eğitilebilir[29].

Günümüzde, sıvı atılımı için en yaygın olarak kullanılan ve nispeten etkili tedaviler, potasyum içermeyen diüretiklerdir. Bununla birlikte, kullanımları önemli yan etkilerle ilişkilidir (hipokalemi, nörohormonların aktivasyonu, arteriyel vazokonstriksiyon ve kötüleşen böbrek fonksiyonu)[23]. Hastanede yatan hastaların %34'ünde böbrek fonksiyonlarında kötüleşme görülür ve kötü prognoz ile ilişkilidir[24].

Diüretik	İlk doz (mg)		Normal günlük doz (mg)	
Loop diüretikler ^a				
Furosemid	20-40		40-240	
Bumetanid	0,5-1,0		1-5	
Torasemid	5-10		10-20	
Tiazidler				
Bendroflumetazid	2,5		2,5-10	
Hidroklorotiazid	25		12,5-100	
Metolazon	2,5		2,5-10	
İndepamid	2,5		2,5-5	
Potasyum tutucu diüretikler				
	+ACE-I/ARB	-ACE-I/ARB	+ACE-I/ARB	-ACE-I/ARB
Spirinolakton/eplerenon	12,5-25	50	50	100-200
Amilorid	2,5	5	5-10	10-20
Triamteren	25	50	100	200

Tablo 2.5 Kalp yetmezliği olan hastalarda yaygın olarak kullanılan diüretik dozları

2.2.8.1.1.2.1.1 Loop Diüretikleri

Loop Diüretiklerin Farmakolojik Özellikleri

Furosemid, bumetanid ve torsemid prototipik loop diüretikleridir. Bu ajanlar, sodyum-potasyum-klorür kotransporterlerinin (NKCK'ler) hücre dışı yüzeyindeki translokasyon cebine bağlanır, doğrudan iyon taşınmasını engeller. Henle halkasının kalın yükselen kolunda sodyum ve klorür yeniden emilimini engeller. Loop diüretikleri aynı zamanda makula densa hücrelerinin (distal tübül ile afferent arteriol arasında yer alır) apikal membranında aynı semptomu inhibe eder, renin salgılanmasını uyarır ve makula densaya sodyum verilmesi arttığında normal olarak glomerüler filtrasyonu baskılayan tubuloglomerular geri beslemeyi inhibe eder. Bu iki ek etki hem yararlı hem de zararlı olabilir, çünkü yüksek plazma renin aktivitesi anjiyotensin II seviyesini arttırırken, tubuloglomerular geri beslemenin engellenmesi glomerüler filtrasyon hızının korunmasına yardımcı olur[69].

Loop diüretiklerinin, doz ve uygulama yolu, eşlik eden hastalıklar/ tedavileri ve uzun süreli kullanımı; böbrek ve hemodinamik sistem üzerine karmaşık etkileri vardır. Bu diüretikler renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive eder ve kan damarlarını doğrudan dilate eder, ancak vazodilatör prostaglandinlerin seviyesini ve proksimal tübül içindeki basıncı arttırır. Bu etkilerden bazıları birbirine karşı

koyar; buna göre, yüksek doz intravenöz (iv) loop diüretikleri arteriyel basıncı azaltabilir veya artırabilir, inme hacmini artırabilir veya azaltabilir ve böbrek kan akışını azaltabilir. Hastalarda hangi etkilerin baskın olacağını tahmin etmek zordur[69].

Döngü diüretiklerinin yan etkileri arasında elektrolit anormallikleri (hiponatremi, hipokloremi ve hipokalemi), metabolik alkaloz ve böbrek yetmezliği bulunur. Uzun süreli tedavi nefrokalsinoza ve ototoksositeye neden olabilir (genellikle yüksek intravenöz dozlarda).

Loop Diüretiklerin Farmakokinetik Özellikleri

Loop diüretiklerinin dik doz-cevap eğrileri vardır, platolara sıklıkla kullanılan dozlarda ulaşılır. Bu ajanlara genellikle eşik ilaçları denir, bu da “tavanın” ötesinde artan dozların etkilerini artırmayacağını gösterir. Her ne kadar bu natriüretik verimlilik için geçerli olsa da, bu nominal “tavan” ın üzerindeki dozun arttırılmasının, plazma diüretik konsantrasyonunun natriüretik eşiği aştığı süreyi artırarak ek natriürece neden olabileceğini gösterir, bu da bir tavan yokmuş gibi görünmesini sağlar[69].

Oral olarak uygulandığında, furosemid sınırlı ve oldukça değişken biyoyararlanıma sahiptir. Gıda alımı furosemid emilimini geciktirir ve pik konsantrasyonunu azaltır. Furosemidin yarı ömrü, gastrointestinal emilim hızından daha kısa olduğundan, ilacın emiliminde sınırlı farmakokinetik özellikleri vardır, yani oral kullanımdan sonra görünen yarı ömrü atılım yarı ömründen daha uzundur. Böbrek fonksiyonu korunmuş hastalarda, intravenöz furosemid dozları, oral dozlardan miligram başına yaklaşık iki kat daha güçlüdür. İntravenöz doz oral dozdan daha etkili olabilir[69].

Diüretik direnci, artan furosemid dozlarından kaynaklanabilir ve diüretik etkisizliği ve hastaların hipotansiyon ve akut böbrek hasarına maruz kalması ile karakterizedir. Diüretik direnci, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu nedeniyle renal afferent arteriolar vazokonstriksiyona sekonder renal kan akışında bir azalmadan kaynaklanır[70].

Diğer iki loop diüretiği olan bumetanid ve torsemid, furosemide (>% 90) göre daha yüksek ve daha tutarlı oral biyoyararlanım gösterir ve oral ve intravenöz dozları benzer hale getiren sınırlı kinetikleri yoktur. Bumetanid ve torsemidin her ikisi de iyi

emilmiş olsa da, torsemidin kalp yetmezliği olan hastalarda (6 saat) furosemidden (2.7 saat) daha uzun bir yarılanma ömrü vardır, ancak bu yarı ömür kronik böbrek hastalığı olan hastalarda uzar[69].

Kalp yetmezliğinde loop-diüretik tedavinin amacı, sadece sodyum klorürün idrar atılımını arttırmak değil, negatif kısa süreli sodyum klorür ve su dengesini elde etmek ve daha uzun vadede hücre dışı sıvıyı azaltmaktır.

Akut Dekompanse Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Loop Diüretik Kullanımı

Genel olarak KY olan hastalarda diüretik kullanımına rehberlik eden sınırlı kanıtlar, diüretiklere sınıf I önerisi veren çağdaş uygulama kılavuzlarına yansımaktadır, ancak seviye B veya seviye C kanıtlarına dayanmaktadır[29].

Ayrıca, renin-anjiyotensin-aldosteron ve sempatik sinir sistemlerini uyaran yüksek dozlarda diüretikler, yüksek dozlardan kaçınılması olasılığını artıran kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir[69].

Diüretik direnci

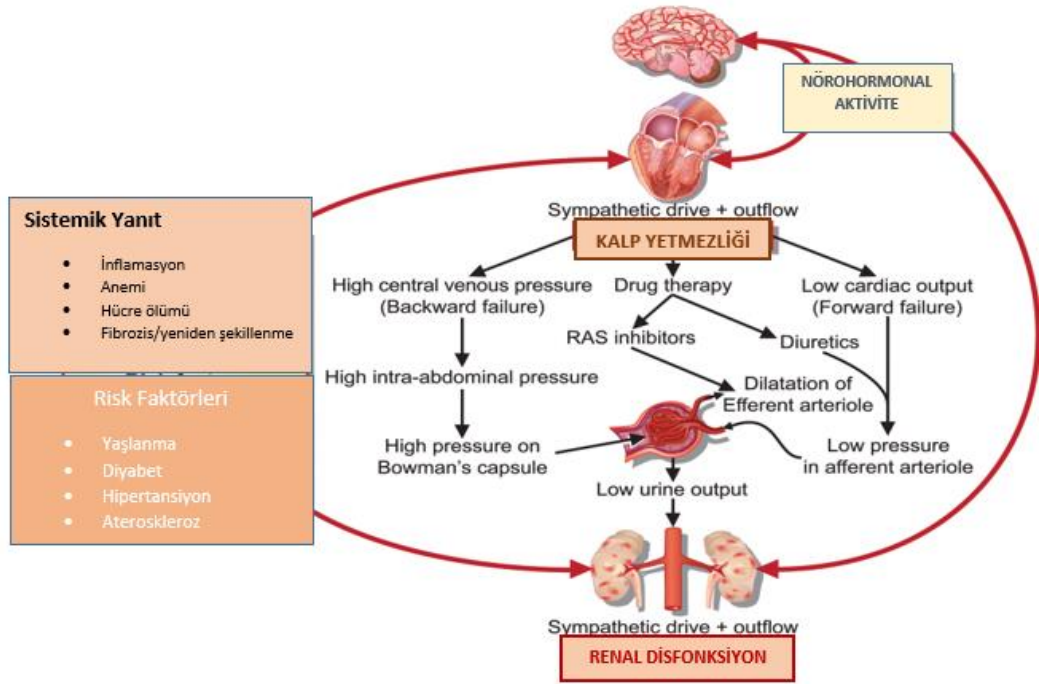
Diüretik direnci, sıklıkla kötüleşen böbrek fonksiyonunun bir sonucu olarak, artan dozların ve/veya loop ve loop diüretik olmayan kombinasyonlarının kullanılması sonucu natriüretik yanıtta bir azalmadır. Vücudun akut KKY'de intravasküler hacim azalması ile hızlı diürez algısı, RAAS ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile sonuçlanır. KKY'de santral venöz basınçta yükselme, renal venöz basıncın artmasına ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalmaya neden olur. Buna cevap olarak; intra-renal vazokonstriksiyon, glomerüler filtrasyon hızında daha fazla azalma, tuz ve suyun net filtrasyonunda azalma ve böbrek kan akışında azalma meydana gelir. KKY'li hastalar ayrıca hipertansif nefropati, diyabetik nefropati ve böbrek vasküler hastalığı gibi kronik tıbbi böbrek hastalığına yol açan komorbiditelere sahiptir, bu da zamanla nefron kaybı ve GFR'de azalmaya neden olur. Bu savunmasız substrat, nöro-hormonal kaskadın aktivasyonu ve GFR'de azalma ile birlikte, artan diüretik dozları böbrek tübüllerine diüretiklerin salınmasında azalmaya neden olur[70].

2.2.9 Kalp Yetmezliği ve Bbbrek Fonksiyon Bozukluğu

Kalp yetmezliği ve KBH sıklıkla bir arada bulunur; diabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi birçok risk faktb)rünü paylaşırlar ve prognozları kbt)td)rd)rd). KBH genellikle, GFR' in <60 ml/dak /1,73 m² ve/veya alb)min)ri (y)ksek 30-300 ya da çok y)ksek> 300 mg alb)min) varlığı olarak tanımlanmıştır[71]. Kardiyak ve b)brek fonksiyon bozukluğunun etkileşimi, kardiyorenal sendrom olarak bilinir ve bu durum için risk altındaki hastaların erken tespiti)nemlidir.

Kbt)tleşen b)brek fonksiyonu (KBF) olarak adlandırılan başka bir tanımlama, serum kreatinininde, genellikle> 26.5 μmol / L (0.3 mg / dL) ve / veya % 25'lik bir artış veya %20'lik bir d)ř)ř) g)stermek için kullanılır. Bu k))k değişikliklerin)nemi, sık olmaları, KBH gelişimini ve ilerlemesini teşvik etmeleridir ve KY'nin prognozunu kbt)leştirebilirler[29]. KY hastalarının yaklaşık)te biri en az hafif ila orta derecede KBH hastasıdır ve yaklaşık d)rtte biri KY'ye yatışları sırasında KBF geliştirir[72].

Akut b)brek hasarı (ABH) olarak adlandırılan serum kreatininindeki b)yk artışlar KY'de nispeten nadirdir ve muhtemelen di)retik tedavisinin bazı antibiyotikler (gentamisin ve trimetoprim), kontrast madde, ACEI'ler, ARB'ler gibi potansiyel olarak nefrotoksik ilaçlarla kombinasyonu ile ilişkilidir. KY'de KBF,)zellikle RAAS inhibit)rd) tedavisinin başlatılması ve arttırılması sırasında nispeten yaygındır. RAAS blokerlerinin KY hastalarında sıklıkla GFR'de bir azalmaya neden olabilmesine rağmen, bu azalma genellikle k))kt)rd) ve bu hastalarda tedavi faydası muhtemelen b)yk)l)de korunduğu için belirgin bir azalma olmadığu s)rece tedavinin kesilmesine neden olmamalıdır[29].



Şekil 2.3 Kalp yetmezliği ve renal disfonksiyon ilişkisi

Diüretikler, özellikle tiazidler, aynı zamanda loop diüretikleri, çok düşük GFR'li hastalarda daha az etkilidir ve kullanılıyorsa, uygun dozda verilmelidirler (benzer etkileri elde etmek için daha yüksek dozlar). Böbrek yoluyla atılan ilaçlar (örn. Digoksin, insülin ve düşük moleküler ağırlıklı heparin) böbrek yetmezliği olan hastalarda birikebilir ve böbrek fonksiyonu kötüleşirse doz ayarlaması gerekebilir. KY ve koroner veya periferik vasküler hastalığı olan hastalar, kontrast madde içeren anjiyografi olduğunda akut böbrek fonksiyon bozukluğu riski altındadır[29].

Prostat tıkanıklığı yaşlı erkeklerde yaygındır ve böbrek fonksiyonunu kötüleştirebilir. α adrenoreseptör blokerleri hipotansiyon, sodyum ve su tutulmasına neden olacağı için HFrEF'te güvenli olmayabilir. Bu nedenle, 5F α -redüktaz inhibitörleri, KY hastalarında prostat tıkanıklığının tıbbi tedavisinde genellikle tercih edilir[29].

2.3 Akut Kalp Yetmezliği

2.3.1 Tanım ve Sınıflandırma

Akut kalp yetmezliği (AKY), semptomların ve/veya KY belirtilerinin hızlı başlaması veya kötüleşmesini ifade eder. Acil değerlendirme ve tedavi gerektiren, tipik olarak acil hastaneye yatışa yol açan hayatı tehdit eden tıbbi bir durumdur.

Akut kalp yetmezliği, ilk kez (*de novo*) veya sıklıkla kronik KY'nin akut dekompanseasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar ve primer kardiyak disfonksiyondan kaynaklanabilir veya sıklıkla kronik KY'li hastalarda ekstrinsik faktörler tarafından indüklenebilir. Akut miyokardiyal disfonksiyon (iskemik, inflamatuvar veya toksik), akut kapak yetmezliğiği veya perikard tamponadı, AKY'nin en sık görülen akut primer kardiyak nedenleri arasındadır. Kronik KY'nin dekompanseasyonu, bilinen presipite edici faktörler olmadan, daha sıklıkla enfeksiyon, kontrolsüz hipertansiyon, ritim bozuklukları veya ilaç/ diyete uymama gibi bir veya daha fazla faktörle ortaya çıkabilir[29].

Akut koroner sendrom
Taşiaritmiler (örn; atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi)
Kan basıncında aşırı artış.
İnfeksiyon (örn: pnömoni, infektif endokardit, sepsis)
Tuz / sıvı alımı veya ilaçlara uyulmaması.
Bradiaritmiler
Zehirli maddeler (Alkol, uyuşturucu maddeler)
İlaçlar (Örn; NSAID, kortikosteroidler, negatif inotropik maddeler, kardiyotoksik kemoterapatikler)
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığının alevlenmesi
Pulmoner emboli
Cerrahi ve perioperatif komplikasyonlar
Artmış sempatik aktivite, strese bağlı kardiyomiyopati
Metabolik / hormonal bozukluklar (Örn; tiroid disfonksiyon, diyabetik ketozis, adrenal disfonksiyon, gebelik ve peripartum ilişkili anormallikler).
Serebrovasküler etkilenimler
Akut mekanik neden: AKS'yi komplike eden miyokard rüptürü (serbest duvar rüptürü, ventriküler septal defekt, akut mitral yetersizlik), göğüs travması veya kardiyak müdahale, endokardit, aort diseksiyonu veya tromboz.

Tablo 2.6 Akut kalp yetmezliğini tetikleyen faktörler

Klinik sınıflandırma, semptomların ve konjesyon belirtilerinin ('ıslak' vs. 'kuru') ve/veya periferik hipoperfüzyon ('soğuk' ve 'sıcak') varlığını tespit etmek için yapılan fizik muayene ile tespit edilir. Bu seçeneklerin kombinasyonu dört gruba tanımlar: sıcak ve ıslak (iyi perfüze ve konjesyon) en yaygın olarak bulunur; soğuk ve ıslak (hipoperfüzyon ve konjesyon); soğuk ve kuru (konjesyon olmadan hipoperfüzyon); ve sıcak ve kuru (kompanse, konjesyon olmadan iyi perfüze). Bu sınıflandırma, başlangıç aşamasında tedaviye rehberlik etmekte yardımcı olabilir ve prognostik bilgi taşır[29].

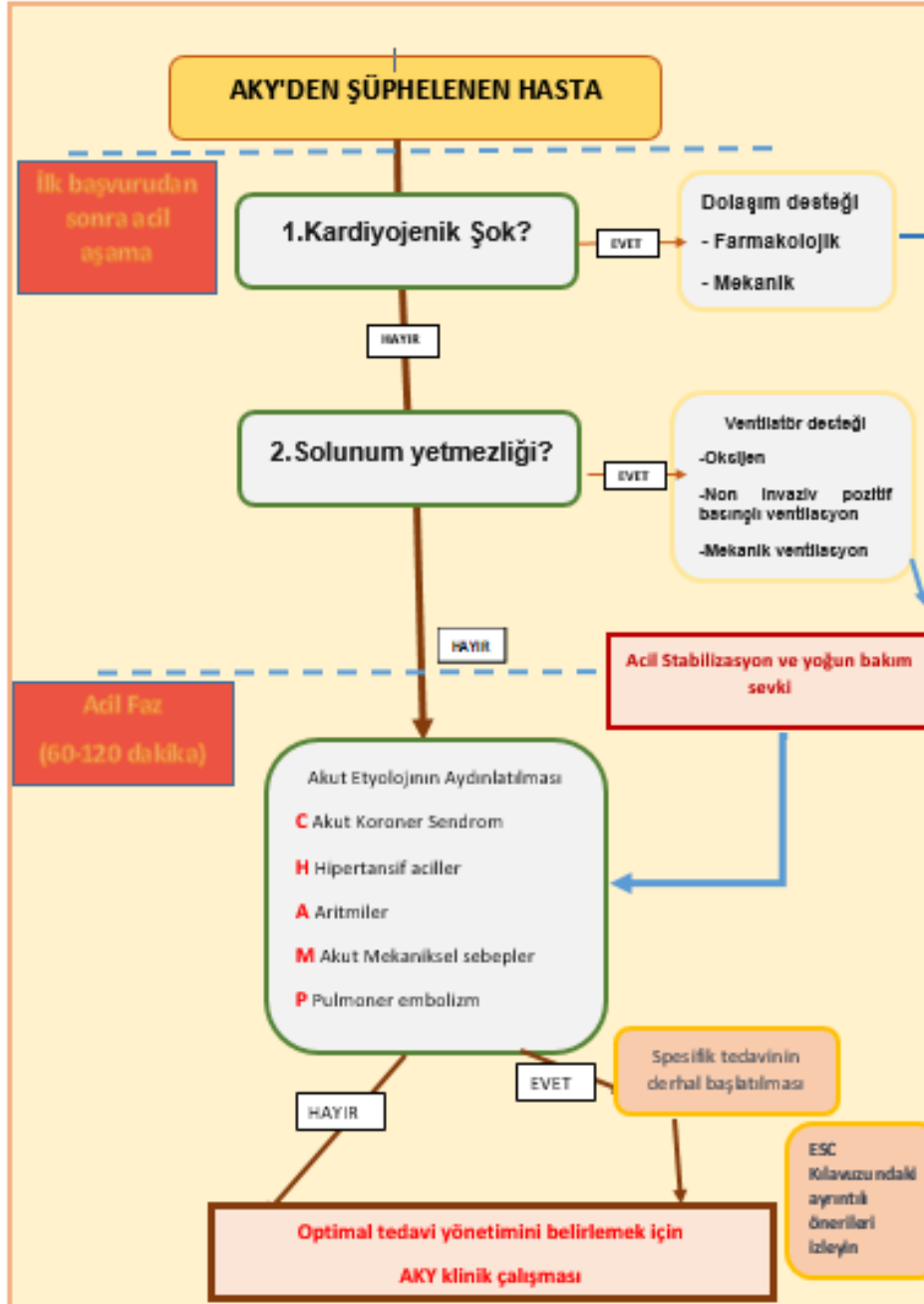
	KONJESYON (-)	KONJESYON (+) Pulmoner konjesyon Ortopne (Paroksizmal nokturnal nefes darlığı) Periferik ödem (bilateral) Konjesyonel hepatomegali Asit, bağırsak konjesyonu Hepatojugüler Reflü
HİPOPERFÜZYON (-)	ILIK – KURU	ILIK - YAŞ
HİPOPERFÜZYON (+) Soğuk terli ekstremiteler Oligüri Mental konfüzyon Bağ dönmesi Dar nabız basıncı	SOĞUK - KURU	SOĞUK - YAŞ

Şekil 2.4 Konjesyon ve/veya hipoperfüzyonun varlığına/yokluğuna bağlı olarak akut kalp yetmezliği olan hastaların klinik profilleri

Akut miyokard enfarktüsünün komplikasyonu olarak KY gelişen hastalar; Killip ve Kimball' e göre KY klinik bulguları yoksa sınıf I'de sınıflandırılabilir; Sınıf II'de, raller ve S galo ritmi duyulur, akut akciğer ödemi ile sınıf III; sınıf IV, kardiyojenik şok, hipotansiyon (SBP <90 mmHg) ve oligüri, siyanoz ve diyaferez gibi periferik vazokonstriksiyon bulgusu vardır[38].

2.3.2 Tanı ve İlk Prognostik Değerlendirme

Tipik olarak, AKY'nin tanısal çalışmasında ilk adım, hastanın semptomları ve belirtileri için alternatif tanıları dışlamaktır (yani pulmoner enfeksiyon, şiddetli anemi, akut böbrek yetmezliği)[29].



Şekil 2.5 Akut kalp yetmezliği olan bir hastanın ilk tedavisi

Genellikle AKY semptomları ve bulguları sıvı aşırı yüklenmesini (pulmoner konjesyon ve/veya periferik ödem) veya daha az sıklıkla periferik hipoperfüzyon ile azalmış kardiyak debiyi yansıtır[29].

Akciğer grafisi AKY tanısı için yararlı bir test olabilir. AKY hastalarının %20'sinde göğüs röntgeni neredeyse normal olmasına rağmen, pulmoner venöz tıkanıklık, plevral efüzyon, interstisyel veya alveoler ödem ve kardiyomegali AKY için en spesifik bulgulardır[29].

Acil ekokardiyografi sadece hemodinamik instabilitesi olan hastalarda (özellikle kardiyojenik şokta) ve akut yaşamı tehdit eden yapısal veya fonksiyonel kardiyak anormalliklerden (mekanik komplikasyonlar, akut kapak yetmezliği, aort diseksiyonu) şüphelenilen hastalarda zorunludur[29].

Akut kalp yetmezliğinin kardiyak olmayan ayırıcı tanılarına yardımcı olmak için akut dispne ve şüpheli AKY olan tüm hastalarda plazma NP seviyesi (BNP, NT - proBNP veya MR - proANP) ölçülmelidir. AKY'li tüm hastalardan ilk başvuruda şu laboratuvar değerlendirmeleri yapılmalıdır: kardiyak troponin, kan üre azotu (BUN) (veya üre), kreatinin, elektrolitler (sodyum, potasyum), karaciğer fonksiyon testleri, tiroid - uyarıcı hormon (TSH), glikoz ve tam kan sayımı; akut pulmoner emboli şüphesi olan hastalarda D - dimer endikedir. Rutin arteriyel kan gazına ihtiyaç yoktur ve oksijenasyonun nabız oksimetresi ile kolayca değerlendirilemediği hastalarla sınırlandırılmalıdır. Hastanede ve hastaneden taburcu edilmeden önce her 1-2 günde bir kreatinin, BUN ve elektrolitlerin ölçülmesi önerilir. Prokalsitonin seviyesi özellikle pnömoni tanısı için, şüpheli infeksiyon birlikteliği olan AKY hastalarında bakılabilir ve antibiyotik tedavisine yol gösterir. Hemodinamik düzensizlikler (hem azalmış çıkış hem de artmış venöz konjesyon) nedeniyle AKY hastalarında karaciğer fonksiyon testleri sıklıkla bozulmaktadır. Anormal karaciğer fonksiyon testleri, kötü prognoz göstergesidir ve optimal yönetim için yararlı olabilir. Hem hipotiroidi hem de hipertiroidi AKY'yi hızlandırabileceğinden, yeni teşhis edilenlerde TSH değerlendirilmelidir.[29].

2.3.3. Yönetim

Akut kalp yetmezliği (AKY) hayatı tehdit eden bir tıbbi durumdur, bu nedenle en yakın hastaneye, tercihen bir kardiyoloji bölümüne ve/veya koroner bakım/yoğun bakım ünitesine hızlı bir şekilde transfer edilmelidir. İlk değerlendirmede; nabız oksimetre, kan basıncı, solunum hızı ve sürekli bir EKG kaydı dahil olmak üzere hastanın hayati kardiyovasküler fonksiyonlarının invaziv olmayan yöntemlerle izlenmesi, ventilasyon, periferik perfüzyon, oksijenasyon, kalp hızı ve kan basıncının takip edilmesi gerekmektedir. Rutin idrar sondası önerilmemesine rağmen idrar çıkışı da izlenmelidir[29].

2.3.4 Acil Yönetim Gerektiren Presipite Edici Faktörlerin Belirlenmesi

2.3.4.1 Akut koroner sendrom

Bu iki klinik durumun (AKS ve AKY) bir arada bulunması her zaman çok yüksek riskli bir grubu tanımlar; burada ST dalga yükselmesi olmayan myokard enfarktüs (NEMI) olan hastalarda, ST dalga yükselmesi olan myokard enfarktüs (STEMI) yönetimine benzer bir girişim stratejisinin derhal başlatılması (ör. STEMI yönetimine benzer), EKG veya biyobelirteç bulgularına bakılmaksızın revaskülarizasyon önerilir[73].

2.3.4.2. Hipertansif acil durum

Arteriyel kan basıncında hızlı ve aşırı artışla agreve olan AKY tipik olarak akut pulmoner ödem olarak kendini gösterir. Kan basıncını düşürme birincil terapötik hedef olarak düşünülmeli ve mümkün olan en kısa sürede tedavi başlatılmalıdır. Loop diüretikleriyle birlikte iv vazodilatörler ile kan basıncının düşürülmesi (ilk birkaç saat içinde %25 ve sonrasında dikkatli bir şekilde) önerilir[74].

2.3.4.3. Hızlı aritmiler veya şiddetli bradikardi/iletim bozukluğu

Akut kalp yetmezliği (AKY) hastalarında şiddetli ritim bozuklukları ve kararsız durumlar tıbbi tedavi, elektriksel kardiyoversiyon veya geçici pacing ile acilen düzeltilmelidir[29].

2.3.4.4. AKY'nin altında yatan akut mekanik neden

Bu, AKS'nin mekanik bir komplikasyonu (serbest duvar rüptürü, ventriküler septal defekt, akut mitral yetmezliği), göğüs travması veya kalp cerrahisi veya endokardit, aort diseksiyonu veya tromboza ikincil akut doğal veya protez kapak yetmezliği olarak ortaya çıkabilir[29].

2.3.4.5. Akut pulmoner emboli

Akut pulmoner emboli şok veya hipotansiyonun nedeni olarak kesinleştiğinde, tromboliz, kateter uygulama veya cerrahi embolektomi ile primer reperfüzyon ile ani spesifik tedavi önerilmektedir[29].

2.3.5 Erken Aşama Hasta Yönetimi

2.3.5.1. Oksijen tedavisi ve/veya ventilatör desteği

Oksijen, hipoksemik olmayan hastalarda rutin olarak kullanılmamalıdır, çünkü vazokonstriksiyona ve kardiyak outputta bir azalmaya neden olur. KOAH'ta hiperoksijenasyon ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu artırabilir, ventilasyonu baskılayabilir ve hiperkapniye yol açabilir.

2.3.6 Farmakolojik Tedavi

2.3.6.1. Diüretikler

Diüretikler AKY'li hastaların ve aşırı sıvı yükü ve konjesyon belirtileri olanlarda tedavinin temel taşıdır. Diüretikler böbrek tuzu ve su atılımını artırır ve bazı vazodilatör etkiye sahiptir. AKY ve hipoperfüzyon bulguları olan hastalarda, yeterli perfüzyon sağlanmadan önce diüretiklerden kaçınılmalıdır. Yüklenme yönetimine ilk yaklaşım, kan basıncı izin veriyorsa, dispne rahatlaması için vazodilatörlerin eklenmesiyle iv diüretikleri içerir. Bununla birlikte, bu kombinasyon hipokalemi, böbrek fonksiyon bozukluğu ve hipovolemiden kaçınmak için dikkatli izlem gerektirir[29].

DOSE çalışmasının 'yüksek doz' kolunda, önceki oral dozun 2.5 katında furosemid uygulanması, böbrek fonksiyonunda geçici kötüleşme pahasına dispne daha büyük iyileşme, daha büyük kilo değişimi ve sıvı kaybı ile sonuçlandı[75].

Akut kalp yetmezliğinde iv furosemid en sık kullanılan birinci basamak diüretiktir. Doz, yeterli klinik etki sağlamak için en küçük miktarla sınırlandırılmalı ve önceki böbrek fonksiyonuna ve önceki diüretik dozuna göre modifiye edilmelidir. Başlangıç iv dozu en azından evde kullanılan önceden var olan oral doza eşit olmalıdır. Sonuç olarak, yeni başlayan AKY'si olan veya böbrek yetmezliği öyküsü olmayan ve daha önce diüretik kullanımı olmayan kronik KY'si olan hastalar 20-40 mg iv boluslara cevap verebilirken, daha önce diüretik kullanımı olan hastalara genellikle daha yüksek dozlar vermek gerekebilir[29].

2.3.6.2. Vazodilatör Tedavi

İntravenöz vazodilatörler AKY'de semptomatik rahatlama için en sık kullanılan ikinci ajanlardır; ancak, yararlı etkilerini doğrulayan sağlam bir kanıt yoktur.

Venöz tonusu (ön yükü optimize etmek için) ve arteriyel tonusu (ard yükü) azaltarak ikili faydaları vardır. Sonuç olarak, strok hacmini de artırabilirler. Vazodilatörler özellikle hipertansif AKY hastalarında yararlı olurken, sistolik kan basıncı <90 mmHg (veya semptomatik hipotansiyonu olan) hastalarda bunlardan kaçınılmalıdır. Kötü sonuçlarla ilişkili olan kan basıncında aşırı düşüşleri önlemek için dozlar dikkatlice kontrol edilmelidir. Vazodilatörler, önemli mitral veya aort darlığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdırlar[29].

2.3.6.3. Vazopressörler

Yüksek dozlarda (>5 µg/kg/dak) norepinefrin veya dopamin gibi belirgin periferik arteriyel vazokonstriktör etkisi olan ilaçlar belirgin hipotansiyonu olan hastalara verilir. Bu ajanlar kan basıncını yükseltmek ve hayati organlara kanı yeniden dağıtmak için verilirler[29].

2.3.6.4. Digoksin

Digoksin çoğunlukla AF ve hızlı ventrikül hızı (>110 atım/dk) olan hastalarda endikedir ve daha önce kullanılmamışsa 0.25-0.5 mg iv boluslarla verilir (0.0625-0.125 mg, orta ila şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yeterli doz olabilir). Periferik kandaki digoksin konsantrasyonu ölçülerek dozu düzenlenmelidir[29].

2.3.6.5. Vazopressin antagonistleri

Tolvaptan, aşırı hacim yükü ve dirençli hiponatremi hastalarını tedavi etmek için kullanılabilir (susuzluk ve dehidratasyon yan etkiler olarak kabul edilir)[76].

2.3.6.6. Opiyatlar

Opiyatlar dispne ve kaygıyı hafifletir. AKY'de, opiyatların rutin kullanımı önerilmemektedir ve sadece ciddi dispnesi olan, çoğunlukla pulmoner ödemli hastalarda dikkatle düşünülebilir. Doza bağımlı yan etkiler bulantı, hipotansiyon, bradikardi ve solunum depresyonunu (potansiyel olarak invaziv ventilasyon ihtiyacını arttırır) içerir[77].

2.3.6.7. Böbrek replasman tedavisi

Akut kalp yetmezliği hastalarında birinci basamak tedavi olarak loop diüretiklerine göre ultrafiltrasyonu destekleyen bir kanıt yoktur. Şu anda, ultrafiltrasyonun rutin kullanımı önerilmemektedir ve diüretik tabanlı stratejilere yanıt vermeyen hastalarla sınırlandırılmalıdır[78].

2.4 Akut Böbrek Hasarı

Akut böbrek hasarı (ABH) milyonları etkileyen ve birçoğu için ölüm ve sakatlığa neden olan yaygın ve ciddi bir sorundur. Akut böbrek hasarı 24-48 saat içerisinde glomeruler filtrasyon hızındaki ani düşüşü tanımlar, elektrolit ve asid-baz dengesini bozar[80]. ABH önlenabilir, erken teşhis ve tedavi edilebilir. Bu alandaki klinik uygulama kılavuzları varyasyonları azaltma, sonuçları iyileştirme ve maliyetleri azaltma potansiyeline sahiptir[79].

2.4.1 Akut Böbrek Hasarının Tanımı ve Evrelendirilmesi

Böbrek fonksiyonunda akut böbrek yetmezliğini içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan ani bir azalma ile tanımlanır. ABH, prerenal azotemi, akut tübüler nekroz, akut interstisyel nefrit, akut glomerüler ve vaskülitik böbrek hastalıkları ve akut postrenal obstrüktif nefropati dahil olmak üzere çeşitli etiyojileri kapsayan geniş bir klinik sendromdur[81].

İki grup nefrolog ABH'nın farklı şiddetlerini tanımlamıştır. RIFLE (risk of injury, injury, failure, loss of function and end-stage renal failure) (*hasar riski, hasarlanma, yetmezlik, fonksiyon kaybı ve son dönem böbrek yetmezliği* kısaltması) sınıflamasına göre 7 günde serum kreatinindeki artış ABH'nın şiddeti ile ilişkilidir. ABH'nın en düşük şiddet derecesi risk olarak tanımlandı: 6 saat boyunca idrar çıkışı <0.5 ml/kg olan normal seviyenin 1.5 katında kreatinin artışı; hasarlanma: 12 saat boyunca idrar çıkışı <0.5 ml/kg ile normal seviyenin 2 katında kreatinin artışı; yetmezlik: 12 saat boyunca idrar çıkışı <0.5 ml/kg veya 12 saat içinde anüri ile birlikte normal seviyenin 3 katında kreatinin artışı olması; fonksiyonel kayıp: >4 hafta boyunca böbrek fonksiyonlarının tamamen kaybı; son dönem böbrek yetmezliği >3 aydan uzun diyaliz ihtiyacı olmasıdır. Diğer grup, RIFLE'nin son 2 derecesini ortadan kaldıran, sırasıyla ilk 3 dereceyi (*Risk, Hasar ve Yetmezlik*); I, II ve III'ü temsil eden ve ABH'yi bir artış olarak tanımlayan AKIN (Akut Böbrek Hasarı Ağrı kısaltması) 48 saatte serum kreatinindeki artışı tanımlar[82].

Daha yakın zamanlarda, AKIN, 48 saatlik bir süre içinde ortaya çıktıklarında serum kreatininindeki (≥ 0.3 mg/dl veya $26.5 \mu\text{mol/l}$) küçük değişiklikleri içerecek şekilde bir modifikasyonla RIFLE kriterlerini onaylamıştır[83].

Tablo 2.7 AKI evrelemesi

Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı
1	1.5 ila 1.9 kat taban çizgisi veya ≥ 0.3 mg / dl ($\geq 26.5 \mu\text{mol / l}$) artış	6 ila 12 saat boyunca $<0,5$ ml / kg / saat
2	2.0 ila 2.9 kat taban çizgisi	≥ 12 saat için $<0,5$ ml / kg / saat
3	3.0 kat taban ya da artış, serum kreatinin için ≥ 4.0 mg / dl ($\geq 353.6 \mu\text{mol / L}$) ya da renal replasman tedavisinin başlatılması veya 18 yıl 1.73 m başına <35 ml / dakika için eGFR'de bir azalma <hastalarda ²	≥ 24 saat boyunca <0.3 ml / kg / saat veya ≥ 12 saat boyunca anüri

Tablo 2.8 AKIN ve RIFLE sınıflandırmalarının karşılaştırması

AKIN		İdrar Çıkışı (Her ikisi için ortak)	RIFLE	
Serum Kreatinin	Sınıf		Serum Kreatinin ya da GFR	
Evre 1 0,3 mg / dl'den ($\geq 26,5 \mu\text{mol / l}$) daha fazla veya buna eşit veya bazal değerinden % 150 ile % 200'e (1,5 ila 2 kat) eşit veya daha fazla artış	6 saatten fazla sürede 0,5 ml / kg / s'den az	Risk	Serum kreatininindeki artış x 1,5 veya GFR azalması $> \% 25$	
Evre 2 bazal değerinden % 200'den % 300'e ($>2-3$ kat) fazla artış		Hasarlanma	Serum kreatinin x 2 veya GFR $> \% 50$ azalma	
Evre 3 en az 0,5 mg / dl'lik akut bir artışla başlangıçtan itibaren % 300'den (> 3 kat) fazla veya 4,0 mg / dl'ye ($> 3,5-4 \mu\text{mol / l}$) eşit veya daha fazla artış ya da RRT ihtiyacı	12 saatten fazla sürede 0,5 ml / kg / s'den az	Yetmezlik	Kreatinin x 3 veya serum kreatinin > 4 mg / dl ($> 354 \mu\text{mol / l}$) akut artış $> 0,5$ mg / dl ($> 44 \mu\text{mol / l}$) veya GFR $> \% 75$ azalma	
		Fonksiyon kaybı	Kalıcı akut böbrek yetmezliği-tam böbrek fonksiyonu kaybı > 4 hafta	
	24 saat boyunca 0,3 ml / kg / s'den az idrar çıkışı veya 12 saat boyunca anüri	Son dönem böbrek yetmezliği	>3 ay	

2.4.2 Risk Değerlendirmesi

Akut böbrek hasarına neden olabilecek birçok risk faktörü vardır. Bununla birlikte, aynı risk faktörüne maruz kaldıktan sonra ABH gelişme şansı, kişiden kişiye büyük ölçüde değişen bir dizi duyarlılık faktörüne bağlıdır. Duyarlılık faktörleri riskin türü, şiddeti, süresi ve çokluğu ile ilgili farklı ortamları ele alan birçok gözlemsel çalışmaya dayanmaktadır[83].

Tablo 2.9 Akut böbrek hasarının nedenleri: spesifik olmayan akut böbrek hasarına maruz kalma ve duyarlılıklar

Maruz Kalma	Duyarlılık
Sepsis	Dehidratasyon veya hacim kaybı
Kritik hastalıklar	İlerlemiş yaş
Dolaşım şoku	Kadın cinsiyeti
Yanıklar	Siyah ırk
Travma	Kronik böbrek hastalığı
Kardiyak cerrahi (Kardiyopulmoner bypas)	Kronik hastalıklar (kalp, akciğer, karaciğer)
Majör cerrahiler	Diabetes mellitus
Nefrotoksik ilaçlar	Kanser
Radyokontrast maddeler	Anemi
Zehirli bitkiler ve hayvanlar	

2.4.3 Değerlendirme ve Genel Yönetim

Tedavileri büyük ölçüde altta yatan etiyojiye bağlıdır. ABH'nın tüm formlarıyla ilgili genel tedavi ve izleme önerileri yapılabileceğinden, yaklaşım genel önlemlerle başlamak olacaktır. ABH'nın klinik değerlendirme dikkatli bir öykü ve kapsamlı fizik muayene içerir. İlaç geçmişi, reçetesiz satılan ve bitkisel ilaçları veya eğlence amaçlı ilaçları içermelidir. Sosyal geçmiş tropikal hastalıklara maruz kalma ve fizik muayene sıvı durumunun, akut ve kronik KY belirtilerinin ve enfeksiyonun değerlendirilmesini içermelidir. Serum kreatinin, kan üre azotu ve elektrolitler, tam kan sayımı dahil olmak üzere laboratuvar parametreleri elde edilmelidir. İdrar analizi ve mikroskopik inceleme ile idrar parametreleri ABH'nın altında yatan nedeni belirlemede yardımcı olabilir. Görüntüleme testleri, özellikle ultrason, ABH hastaları için değerlendirmenin önemli bileşenleridir. Son olarak, ABH'nin erken tanısı, risk

değerlendirmesi ve prognozu için yeni bir dizi fonksiyonel değişiklik ve hücrel hasar biyobelirteçleri değerlendirilmektedir[83].

2.4.4 ABH'nin Önlenmesi ve Tedavisi

2.4.4.1. Sıvılar ve vazopresörler

Hacim azalmasının ABH için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmesine rağmen, kontrast kaynaklı ABH hariç, ABH'nin önlenmesinde sıvıların plaseboya karşı rolünü doğrudan değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar yoktur[83].

Serum fizyolojik ile Albumin Sıvısı Değerlendirme çalışmasının sonuçları - yoğun bakım hastalarında %0.9 salin içinde izotonik salin ile %4 insan albümini karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışma (RKÇ) - albüminin güvenli olduğunu, ancak sıvı resüsitasyonu için izotonik salinden daha etkili olmadığını göstermiştir[84].

Hidroksietil nişasta, hipovolemiyi düzeltmek için insan albüminine karşı yaygın olarak kullanılan, nispeten ucuz bir alternatiftir. Yakın zamanda yapılan bir Cochrane derlemesi, kristaloidler yerine kolloidlerle resüsitasyonun travma, yanık veya ameliyat sonrası hastalarda ölüm riskini azalttığına dair bir kanıt olmadığını sonucuna varmıştır[85].

Akut böbrek hasarını önlemek veya tedavi etmek için intravasküler hacim genişlemesine yönelik bakım standardı olarak izotonik salinin kullanılması, bu nedenle, kolloidlerin bu amaç için üstün olduğuna dair açık kanıtların yanı sıra spesifik kolloidlerin ABH'ya neden olabileceğine dair bazı kanıtların bulunmamasına dayanmaktadır[79].

İntravasküler hacim optimize edildikten sonra, genel olarak şok yönetimi veya spesifik olarak böbrek için hangi vazopressör ajanının en etkili olduğu bilinmemektedir. Şok hastalarında ilk vazopressör olarak dopamini norepinefrin ile karşılaştıran büyük bir RKÇ, böbrek fonksiyonu veya mortalite açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Ancak dopamin ile tedavi edilen hastalarda daha fazla aritmik olayla karşılaşılmıştır[86]. Vazopressin, norepinefrine dirençli şok tedavisinde popülerlik kazanmaktadır. Norepinefrin ile

karşılaştırıldığında, vazopressin kan basıncını artırır ve diürezisi artırır, ancak sağkalımı arttırdığı veya RRT ihtiyacını azalttığı kanıtlanmamıştır[87].

Mevcut çalışmaların kısıtlılıkları ve bireysel protokollerin etkililik çalışmalarının eksikliği göz önüne alındığında, sadece septik şok ve yüksek riskli cerrahi ortamındaki resüsitasyon protokollerinin hiçbir protokolden daha üstün olmadığı sonucuna varabiliriz[79].

2.4.4.2. Beslenme ve glisemik kontrol

Kritik hastalarda ciddi hiperglisemiye önlemek için insülin kullanılması önerilmektedir, ancak potansiyel olarak ciddi hipoglisemi tehlikesi göz önüne alındığında, ortalama kan şekerinin 149 mg/dl'yi geçmemesi önerilir, ancak bu insülin tedavisi kan şekerini <110 mg/dl'ye (6.1 mmol /l) düşürmek için kullanılmamalıdır[79].

2.4.4.3. Diüretikler

Profilaktik furosemidin kalp cerrahisi sonrası ABH'yı önlemek için kullanıldığında etkisiz veya zararlı olduğu ve kontrast kaynaklı ABH'yı önlemek için verildiğinde ABH riskini arttırdığı bulunmuştur. Epidemiyolojik veriler, loop diüretik kullanımının kritik hastalığı ve ABH olan hastalarda mortaliteyi artırabileceğini düşündürmektedir. Furosemid, hemodinamik olarak stabil akut akciğer hasarı olan hastalarda akciğer koruyucu ventilasyon stratejisine göre mekanik ventilasyonu kolaylaştırmak için sıvı dengesini elde etmede yararlı olabilir. Bununla birlikte; ABH'da, RRT'nin kesilmesini kolaylaştırmak için loop diüretiklerinin yararı klinik çalışmalarda belirgin değildir. ABH'yı önlemek için diüretik kullanılmaması önerilmektedir. Hacim aşırı yükünün yönetimi dışında, ABH tedavisinde diüretik kullanılmamalıdır[88].

2.4.4.4. Nefrotoksinlerden kaçınma

Aminoglikozitler bir takım olumlu farmakokinetik ve farmakodinamik avantajlar sergiler, ancak aminoglikozitlerin doz sınırlayıcı büyük bir toksisitesi ilaca bağlı ABH riskidir. Aminoglikozitlerin farmakokinetik özelliklerinin yüksek değişkenliği göz önüne alındığında, tek doz günlük tedavi rejimleri ile kombinasyon halinde veya bunlardan bağımsız olarak nefrotoksisite açısından izleme önerilir. Tek

doz veya uzatılmış doz tedavi stratejilerinde, pik ilaç seviyesi enfekte mikroorganizmanın minimum inhibitör konsantrasyonundan en az 10 kat daha yüksek olmalıdır. Uygun, daha az nefrotoksik, terapötik alternatif mevcut olduğu sürece enfeksiyonların tedavisinde aminoglikozitlerin kullanılmasından kaçınılmalıdır. Mümkünse ve uygun olduğunda intravenöz uygulama yerine aminoglikozitlerin topikal veya lokal uygulanmaları (örneğin solunum aerosolleri) önerilmektedir. Amfoterisin B'nin geleneksel formülasyonlarından ziyade amfoterisin B'nin lipit formülasyonlarının kullanımı daha az renal hasara sebep olur. Sistemik mikozların veya parazitik enfeksiyonların tedavisinde, eğer eşit terapötik etkinlik kabul edilebilirse, geleneksel amfoterisin B yerine azoleantifungal ajanlar ve/ veya ekinokandinler kullanılmalıdır[88].

2.5 Akut Böbrek Hasarının Erken Saptanmasında Hücre Döngüsünü Durduran Biyobelirteçlerin Kullanımı

[TIMP-2 (Doku inhibitörü Metalloprotenaz-2) ve IGFBP7 (İnsülin benzeri büyüme faktörü-7)]

Akut böbrek hasarı kritik bakım hastalarında yüksek prevalansa sahiptir. ABH, geçici veya kalıcı bir böbrek fonksiyon kaybına ve hatta ölüme yol açabilir. Erken teşhis, hastaların KBH geliştirmesini ve böbrek replasman tedavisi gereksinimini önleyebilir. Amaç, serum kreatininindeki değişiklikler oluşmadan önce böbrek hasarını önleyen terapötik müdahalelerin başlatılmasına izin verecek biyobelirteç tespit etmektir. Son 10 yılda, renal tübüler epitelde akut hasarı tespit edebilen spesifik biyobelirteç bulmak için birçok çaba gösterilmiştir. Bu fikir, miyokard enfarktüsünün tanısında miyosit hasarı için kullanılan biyobelirteç kavramına (örn. Troponin) benzerdir[89].

Bu biyobelirteçlerin klinik uygulamada kullanılması, ABH riski altındaki hastaların erken teşhis edilmesini sağlayacak ve böbrek fonksiyonunun düzelmesini artıracak müdahale imkanı sağlayacaktır. Serum kreatininin yarı ömrü yaklaşık 4 saattir. Kreatinin klerensinde %50'lik bir azalma durumunda, serum kreatininin yarı ömrü yaklaşık 8 saattir ve zirveye veya sabit bir duruma ulaşmadan önce yarı ömrü 3-5 kat sürer (24- 40 saat). Bu sınırlama, GFR yarı yarıya azalsa bile serum kreatinini ABH'nın gecikmiş bir belirteci yapar. ABH'nın subklinik olarak belirlenmemiş olması, böbreğin normal GFR ile sağlam olduğu anlamına gelmez. Amaç böbrek hasarı mevcut iken normal düzeylerde serum kreatinin seviyesi olan hastalarda biyobelirteçlerin tespit edilebilmesidir. Biyobelirteçler, ABH'yı hastalık sürecinin başlarında tanımlayabilirse geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği önlenir. Bu yeni yaklaşım, ABH'nın böbrek sonuçlarını iyileştirecek; serum kreatinin değişikliklerinden önce insidansını, prevalansını belirleme ve erken müdahale olanağı sağlayacaktır[89].

Normal böbreğin "renal otheregülasyon" adı verilen kendine özgü bir yeteneği vardır: böbrek kan akışını ve GFR'yi değiştirmeden böbrek perfüzyon basıncında geniş değişiklikler olabilir. Herhangi bir hipovolemi durumunda, böbrek perfüzyon basıncı düşer. Otheregülasyonun alt sınırının altına

düşerse (sistolik kan basıncı < 80 mmHg olduğunda ortaya çıkar), böbrek kan akışı ve glomerüler kılcal basınç düşerek GFR'de düşmeye neden olur. Ayrıca, hipovolemi, adrenerjik sinir sistemini, daha sonra böbrek vazokonstriksiyonuna neden olan vazokonstriktör hormonların salınmasıyla uyarabilir. Böbrek hipoperfüzyonunu şiddetlendirir [82].

Akut böbrek hasarı, enflamatuvar, interstisyel, endotelyal ve epitelyal hücreleri içeren farklı karmaşık hücresel ve moleküler yolları etkiler. Bu mekanizmalar bağışıklık, inflamasyon, apoptoz ve hücre döngüsü yollarını içerir. Son çalışmalar, renal tübüler hücrelerin iskemi indükledikten sonra veya sepsiste hücre döngüsünün G1 fazında durma dönemine girdiğini göstermiştir. IGFBP7 ve TIMP-2, her ikisi; hücre hasarının erken döneminde G1 hücre döngüsü arrest mekanizmasında bulunurlar. G1 hücre döngüsünün durdurulması, DNA hasarı onarılan kadar hasarlı DNA'sı olan hücrelerin bölünmesini önleyebilir.[90].

İskemik/nefrotoksik ABH'da lezyonlar öncelikle renal tübüler epitelde görünür. Renal biyopside; tübüler lezyonlar, aslında, başlangıçta sadece elektronmikroskopisi (çekirdeklerin dejenerasyonu, mitokondri şişmesi, krista bozulması) altında, sonra da ışık mikroskopisinde görülür. Ancak, bu mikroskopik değişiklikler tübüllerde görünür hale gelmeden önce, bazı enzimlerin ve/veya moleküllerin kaybı meydana gelir; bu nedenle idrarda kaybolan maddeler böbrek biyobelirteçleri olarak kullanılabilir[82].

Akut böbrek hasarı heterojen bir sendromdur ve olası nedenler, inflamasyon ve inflamatuvar sitokinler, hücre ölüm yolları ve mitojenle aktifleştirilen protein kinazlardır[91]. ABH'da nekroz ve apoptoz süreçleri önemlidir. Kemirgenlerle yapılan çalışmalarda ABH'da, hem nekrotik hem de apoptotik hücrelerin olduğu, nekrozun esas olarak proksimal tübüllerin S3 segmentinde bulunurken, apoptozun distal tübüllerde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Apoptozun enerji gerektiren ve farklı metabolik yolları izleyen aktif bir süreç olduğu bilinmektedir, ancak benzer şekilde nekrotik hücre ölümü bir dizi sinyal iletim yolu ve katabolik mekanizma ile düzenlenebilir. Bu iki hücre ölümü formununun ABH'ye ne kadar katkıda bulunduğu ve birbirlerinden ayrımı kesin değildir.

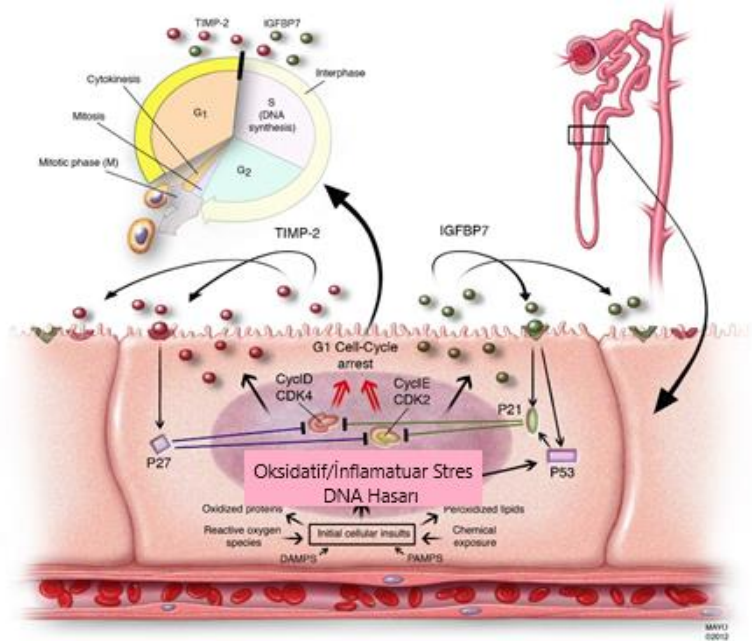
Akut böbrek hasarı, idrarda ve plazmada ölçülebilen proteinleri eksprese eden vasküler ve tübüler değişiklikler ile karakterizedir. ABH'da hücreler, klinik sendrom gelişmeden 3 gün öncesine kadar biyobelirteçler üretir. IGFBP7'nin idrar konsantrasyonunun TIMP-2 ile çarpımının ABH için yeni bir prognostik üriner biyobelirteç olduğu düşünülmektedir [92].

TIMP-2 ve IGFBP7, DNA onarımı tamamlanana kadar hasarlı DNA ile hücrelerin bütünlüğünü ve bölünmesini kesintiye uğratan iskemik veya enflamatuar süreçlerin neden olduğu erken hücre hasarı döneminde renal tübüler hücrelerin G1 hücre döngüsü arrest mekanizmasında rol alır. Renal tübüler hücreler, hücre hasarının çok erken evrelerinde kısa bir süre G1 hücre döngüsü durmasına girerek böbrek hasarına erken bir yanıtı temsil edebilir [93].

IGFBP ile ilişkili protein 1 (IGFBP-rP1) olarak da bilinen IGFBP7, IGFBP ailesinin bir alt üyesidir ve G1 hücre döngüsü ile ilişkilidir. IGFBP-rP1 (MAC25, prostasiklin uyarma faktörü ve tümörden türetilen adezyon faktörü/anjiyomodül olarak da bilinir), endotelial hücreler, vasküler düz kas hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri tarafından salgılanan 30 kDa ağırlığında modüler glikoproteindir. IGFBP-rP1'in biyolojik rolleri açıkça keşfedilmemiş olsa da, mevcut kanıtlar gelişimsel süreçlere ve tümör büyümesinde yer aldığını göstermektedir. Normal durumlar dahil; periferik sinirler, bağırsak sistemi, mesane ve prostat, aynı zamanda meme dokusu ve böbrek özel hücre tipleri, böbrek üstü bezi ve iskelet kası dokusunda eksprese edilebilir. IGFBP7 ayrıca, von Willebrand faktörü de dahil olmak üzere diğer faktörlerle birlikte anjiyogenezi düzenleyebildiği için vasküler yapılardan da yüksek oranda eksprese edilir; hücre proliferasyonu, adezyon, yaşlanma, apoptoz ve anjiyogenez gibi fizyolojik süreç ile ilişkilidir. Ayrıca birden çok malignanside tümör supressör olduğu bilinmektedir. Renal tübüler hücreler, hücre hasarının çok erken evrelerinde kısa bir süre G1 hücre döngü durmasına girebilir ve bu da böbrek hasarına erken bir yanıtı temsil eder. Serum IGFBP7'nin direkt böbrek etkileri olabilecek insülin direnci ve diyabetle ilişkili olduğu bildirilmiştir [94].

Hücre proliferasyonu için hücre döngüsü bölünmesi gereklidir (Şekil 2.6). Hücreler, kinazların desteklediği farklı proliferasyon fazlarına girip çıkarak yaralanmaya onarım şeklinde tepki verir. G1'deki hücre döngüsünden çıkış apoptoza

yol açar. Ayrıca, G1 döngüsünün durdurulamaması, G2 mitotik faz sırasında kollajen üretimi yoluyla fibroza yol açar. Öte yandan, G1 hücre döngüsü durması, hasarlı DNA ile hücrelerin bölünmesini önler ve yeterli onarım sağlar. Bu, strese ve hasarlanmaya maruz kalmamak için tasarlanmış koruyucu bir mekanizmadır. Hücreler G1 veya G2 fazlarında uzun süre tutulursa, yaşlanma ve fibrozis oluşur. Bu hücre döngüsü farklı proteinler, özellikle kinazlar tarafından düzenlenir ve onarımı başlatmak için DNA hücre hasarına yanıt olarak aktif hale gelir. Hücresel stres durumlarında, özellikle P53 ve P27 olmak üzere birçok tümör baskılayıcı protein aktive olacak ve G1'deki transkripsiyonu ve hücre döngüsü ilerlemesini engelleyen siklik kompleksler (Cdk2/siklin E ve 4/siklin D) yoluyla farklı proteinlerin üretimini arttıracaklardır. Sonuçta, TIMP-2 ve IGFBP7 sentezinde değişim yapabilen hücresel düzeyde stres olacaktır[80].



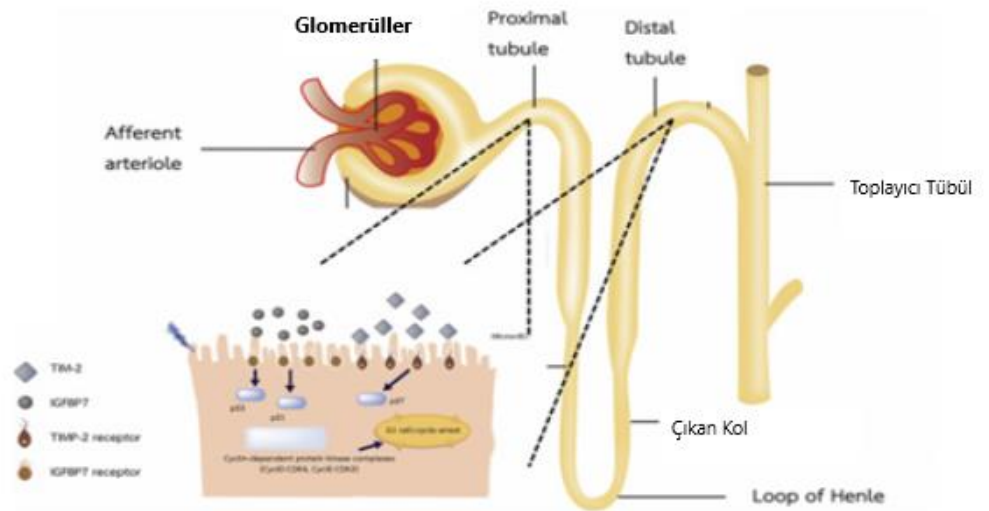
Şekil 2.6 Hücre ölüm döngüsü ve DNA hasarı

DNA'ya ve muhtemelen diğer hasar formlarına yanıt olarak, IGFBP7 ve TIMP-2 tübüler hücrelerde eksprese edilir. IGFBP7, p53 ve p21 ekspresyonunu doğrudan artırır; TIMP-2, p27 ekspresyonunu uyarır. Bu etkiler IGFBP7 ve TIMP-2 reseptörleri aracılığıyla bir otokrin ve parakrin tarzında gerçekleştirilir. P proteinleri de, bu şekilde, G ile sonuçlanan hücre döngüsüne bağımlı protein kinaz kompleksleri (Cyclin-CDK4

ve çevrim-CDK2) etkisini bloke ederek hasarlı hücrelerin bölünmesini önlemek için kısa süreli hücre döngüsü durmasını sağlar[95].

TIMP-2 ve IGFBP7 gibi hücre döngüsü durdurma işaretleri, renal epitelyumun stresli olduğunu ve kapanma fonksiyonuna sahip olduğunu gösterebilir, ancak yine de organda kalıcı bir hasar olmadan iyileşebilir. Önemli olarak, hem TIMP-2 hem de IGFBP7, otokrin ve parakrin sinyal verebilir. Böylece 'alarm' hasarlanma bölgesinden yayılır. Zamanlama açısından, bu sinyal ideal olabilir, çünkü tedavinin hala sonucu değiştirebileceği kadar erken olabilir ve bu hipotezi test etmek için daha fazla çalışma gerekecektir. TIMP-2 ve IGFBP7'nin çok çeşitli durumlara (inflamasyon, oksidatif stres, ultraviyole radyasyon, ilaçlar ve toksinler) yanıtta yer aldığı bilinmektedir. Bu, aynı hastada bile çoklu etiyolojisi ile bilinen bir sendrom olan ABH riskine neden karşılık geldiğini açıklamaya yardımcı olabilir.[95]

Nefronun çeşitli kısımları her iki biyobelirteçi üretebilse de, TIMP-2'nin ana kaynağı distal tübül, IGFBP7 için ise proksimal tübüldür. Hem TIMP-2 hem de IGFBP7, hücre döngüsü düzenleyicileridir ve koruyucu bir mekanizma olduğu düşünülen hücre döngüsü durmasını tetikleyebilirler.



Şekil 2.7 Böbrek tübüleri ve TIMP-2, IGFBP7 salınma mekanizması

IGFBP7, sistematik proteomik aday araştırmaları ile kardiyak hipertrofi ve KY ile ilişkili bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. IGFBP7 KY'nin sistolik

fonksiyonun veya yeniden modellemenin ekokardiyografik parametreleri ile ilişkili olmasa da, diyastolik fonksiyonun çoklu parametreleri ile anlamlı derecede korele olarak saptanmıştır[96].

TIMP-2, matris metalloproteinaz aracılı tubulointerstisyel fibrozu tetikleyerek böbrek hasarında belirgin bir rol oynayabilir. IGFBP7, tümör baskılanmasını ve kanser hücrelerinde hücre yaşlanmasının uyarılmasını içeren etkileri olan geniş bir protein ailesinin üyesidir. ABH'nın onarım aşamasında tübüler interstisyel fibroz gelişir ve KBH ve son dönem böbrek hastalığı gelişimine katkıda bulunur. Bu nedenle, bu hücre döngüsü biyobelirteçleri, idrarda veya serumda izole edildiğinde, daha erken bir aşamada iskemik ve/veya toksik hasar hücre stresini spekülatif olarak tespit eder. TIMP-2 ve IGFBP7'nin artışı ile DNA hasarı yoluyla tübüler hücre hasarı arasında makul bir bağlantı kurulmasına rağmen, ABH'deki biyolojik rolleri tam olarak aydınlatılamamıştır[80].

Çalışmamızda evre-III ve evre-IV KY semptomları ile AS'e (acil servis) başvuran ve loop diüretik (furosemid) tedavisi uygulanan; daha önceden bilinen böbrek hasarı olmayan hastalarda serumda TIMP-2 ve IGFBP7 düzeyinin tedaviye başlamadan önce ve tedavi sürecindeki düzeylerinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalışmadaki amaç bu biyobelirteçlerin düzeylerindeki değişimin; furosemid tedavisi sonucu oluşabilecek iyatrojenik böbrek hasarı hakkında bilgi verip vermeyeceğini araştırmaktır.

Adı geçen biyobelirteçler hem kanda hem de idrarda tespit edilebilir. İdrar örneği biyobelirteçleri daha önceki çalışmalarda kapsamlı şekilde incelenmiştir. Çünkü idrar, hasarlı bölgeyle ilişkili bir sıvıdır, kan ise biyobelirteç çalışmaları için karmaşık bir örnektir[89].

Kashani ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada; IGFBP7 ve TIMP-2'yi ABH'nın idrarda en iyi biyobelirteçleri olarak belirlediler ve prediktif değere sahip olduklarını buldular. ABH riski için 0.3 (ng/ml) değerinin üzerinde keskin bir artış gözlemlenmiştir. Değişikliklerin gerçekleştiği zaman dilimini 12-36 saat olarak belirlemişlerdir[95].

Amerika Birleşik Devletleri Federal İlaç İdaresi (FDA) Astute Medical'ın orta ila şiddetli ABH risk değerlendirmesi için teşhis aracı olarak kullanılmak amacıyla 5 Eylül 2014 tarihinde NephroCheck adı altında TIMP-2 ve IGFBP7'yi pazarlamasına izin verdi. Bu test yatak başında ölçüm çubuğu ile uygulanan ve yaklaşık yirmi dakikada sonuç veren yöntemdir. Testin ayrıca ABH'yi özellikle serum kreatinin ve idrar çıkışını tanımlamak için kullanılan diğer klinik ve tanısal parametrelerle birlikte kullanılması amaçlanmıştır[80].

Kashani ve ark.[95], Schanz ve ark.[97], Liu ve ark.[98], Wetz ve ark.[93], Meersch ve ark.[90] akut böbrek hasarını erken dönemde tespit edebilmek için idrar örneğinde TIMP-2 ve IGFBP7 çalışan gruplardan bazılarıdır. Saad ve ark.[99] aterosklerotik renal arter darlığının hücre döngüsü arrest markırları ile ilişkisini gösterebilmek için renal venden aldıkları kan örneğinde TIMP-2 ve IGFBP7 düzeyine bakmışlardır. Bai ve ark.[100] yoğun bakımda yatan çocuklarda böbrek hasarını erken dönemde tanımlayabilmek için hem kan hem de idrar örneğinde IGFBP7 çalışmıştır. Bunlardan sadece Schanz ve ark.nın çalışması bir hastanenin acil servisinde gerçekleştirilmiştir.

TIMP-2 ve IGFBP7 biyobelirteçlerinin serum düzeyleri üzerinden yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Gandhi ve ark.[101] kalp yetmezliğinde diyastolik disfonksiyonu saptamak için ve Motiwala ve ark.[96] kronik kalp yetmezliğinde sol ventrikül yenilenmesini göstermek için kan örneğinde IGFBP7 düzeyine bakmışlardır. Liu ve ark.[102] ile Bermejo ve ark.[103] insülin rezistansı ve metabolik sendrom durumunda serum IGFBP7 düzeyine bakmışlardır. Ruan ve ark.[104] akut alevlenme semptomları ile AS' e başvuran KOAH hastalarında venöz kan örneğinde IGFBP7 düzeyine bakmışlardır. Serum örneğinde TIMP-2 bakılan çalışmalar daha sınırlı olmakla birlikte; litaretürde, Lee ve ark.[105] Multipl Sklerozlu hastalardaki düzeyine bakmışlardır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışma Planlanması ve Hasta Seçimi

Çalışmamız prospektif, gözlemsel bir çalışma olup, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Erişkin Acil Servisi'nde 10 Haziran 2019 ile 31 Ocak 2020 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Çalışma öncesi Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan karar no: 2019/17-14 (KA-180079) olmak üzere onay alınıp; Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı tarafından 66175679-514.04.01-E.171613 sayılı karar ile klinik araştırma tasarımının güncel klinik araştırma mevzuatı ve etik kurul ilkelerine uygun olduğuna kanaat getirilmiştir.

Laboratuvar tetkik kitlerinin temini için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Biriminden (Proje ID:17881) finansal destek sağlanmıştır. Çalışma kitleri Algen Diagnostik Medikal LTD.ŞTİ. aracılığı ile ithal olarak getirilmiş ve Hacettepe Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında -20°C'de saklanmıştır.

Erişkin AS'e nefes darlığı, vücutta şişlik, göğüs ağrısı, idrar çıkışında azalma şikayetleri ile başvurmuş ve evre III-IV kalp yetmezliği ön tanısı ile tetkik ve tedavileri planlanan hastalar; çalışma için belirlenmiş olan dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak çalışmaya dahil edilmiştir. Uluslararası kılavuzlarda belirlenmiş olan evre III-IV kalp yetmezliği tedavi protokolüne uygun şekilde tedavi edilmeyen hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Bu süreç içinde hiçbir hastanın tanı ve tedavi sürecine müdahale edilmemiştir. Çalışmanın dışlama kriterleri:

- Daha önceden bilinen, kronik böbrek hasarı ya da kronik böbrek yetmezliği olan hastalar.
- Renal transplantasyon yapılmış hastalar
- Başvurusundan; yaklaşık üç hafta önce intravenöz/oral kontrast madde almış olan hastalar.
- Sepsis ve septik şok tablosunda olan hastalar.
- Çalışmaya katılmak istemeyen, aydınlatılmış onamı alınamayan hastalar

olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların sözlü ve yazılı onamlarını takiben hastaların ilk başvurusunda yapılan tetkiklerine ek olarak 3 ml venöz kan örneği jelli biyokimya tüplerine konulmuştur. Uluslararası Kardiyoloji klavuzlarının önerileri doğrultusunda; hastaların kan basıncı, yaşamsal bulgu değerlerinin elverişli durumuna ve laboratuvar parametlerinin (kreatinin, GFR) uygunluğuna göre toplamda 80 mg bölünmüş dozlarda furosemid uygulanmaktadır. 40 mg intravenöz puşe, 40 mg/2saat iv infüzyon şeklinde oluşturulan protokole göre tedavi edilen hastalardan tedavi öncesi, tedavinin 6. ve 12. saatlerinde olmak üzere üç kez kan örneği alınmıştır.

Hastaların tedavisi için uygulanan iv diüretik olan furosemidin yarılanma süresi 4-6 saattir. İlacın yarılanma zamanı ve hastaların acil servis takip süresi göz önünde bulundurularak hastalardan; ilk başvuru anında, tedavi başlangıcından itibaren altıncı saat ve onikinci saatinde üç kez kan örneği alınmıştır. Böylelikle en az iki yarılanma ömrünün geçmiş olması sağlanmıştır.

Hastaların takip kanları; hastadan sorumlu hekim tarafından belirlenen saatlerde alınmıştır. Bir hastadan alınan üç farklı (0,6 ve 12. saat) kan örneği Hacettepe Üniversitesi Acil Biyokimya Laboratuvarına elden teslim edilmiş, 4000 devir/dakika ile 5 dakika santrifüj işlemi sonrası serum örnekleri ayrılmıştır. Üzerlerinde kimlik bilgisi ve alınma zamanları/sırası yazılı kan örnekleri -20 °C buzdolabında önceden hazırlanan sporlarda saklanmıştır. Kan örnekleri, belirli aralıklarla Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'ndaki -80°C buzdolaplarına aktarılmış ve tüm kan örnekleri toplanıncaya kadar burada saklanmıştır.

Kan örneklerinin alınımı takiben hastalar hekimlerin uygun gördükleri tedaviler doğrultusunda izlenmiştir. Tedavi aşamasına; çalışmamız kapsamında hiçbir şekilde müdahalede bulunulmamıştır.

Çalışmada standart veri toplama formu oluşturulmuştur. Veri toplama formuna yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, komorbid hastalıklar, ilaç kullanımı, başvuru esnasında alınan kan örneklerinin biyokimyasal parametreleri (kreatinin, GFR, kreatinin kinaz, myoglobin, Troponin I, üre, NT-proBNP,) sonuçları, intravenöz furosemid tedavisinin dozu ve intravenöz nitroglicerinin verilip verilmediği, son 6 ay içerisinde Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kardiyoloji Bölümü tarafından yapılmış transtorasik

ekokardiyografi sonuçları, uygulanan diüretik tedavi sonrası çıkartılan idrar miktarı not edilmiştir. Hastaların AS'e başvurularında saptanan BNP değerleri güncel klavuzların önerileri doğrultusunda üç gruba ayrılmıştır. BNP değeri <100 pg/ml olanlar "1", 100-400 pg/ml olanlar "2", >400 pg/ml olanlar "3" olarak numaralandırılmışlardır.

Çalışma süresi dolduktan sonra; saklanan kan örnekleri, güvenli bir şekilde Hacettepe Üniversitesi Merkez Laboratuvarına taşınmıştır. Oda ısısında örnekler çözünürken tüm tüpler numaralandırılmıştır. Laboratuvar çalışanları hastalar hakkında bilgilendirilmemiştir. Tüm ölçümler, klinik verilere kör olan iki araştırmacı tarafından yapılmıştır. Sandwich ELİSA (enzime bağlı immünosorban analizleri) yöntemi kullanılarak örnekler çalışılmıştır. TIMP-2 yirmi bir kez dilüe edilmiştir. IGFBP7 yüz bir kez dilüe edilmiştir. Sonuçlar "ng/ml" birimi ile elde edilmiştir ve tarafımıza numara sırasına göre teslim edilmiştir.

Araştırmamızın birincil sonlanım noktası; 12 saatlik süre zarfında hastanemiz laboratuvar sonuçlarına göre yaşa ve cinsiyete göre uyarlanmış kan biyokimya parametrelerinden kreatinin değerinin normal değerinin üzerine çıkması ve GFR'ın <60 ml/dak/1.73 m² olması olarak belirlenmiştir. Hastaların 12 saat sonra kontrol kreatinin ve GFR tetkikleri yapılmıştır. Bu sonuçlara göre hastalar ABH var/yok olarak sınıflandırılmıştır.

3.2 İstatiksel Analiz

Bu çalışmadan elde edilen veriler, SPSS (The Statistical Package for The Social Sciences) 23 programıyla değerlendirilmiştir. Nicel değişkenler için ortalama, standart sapma ve ortanca, nitel değişkenler için ise gözlem sayısı ve göreceli sıklıklar (yüzdeler) verilmiştir.

Nitel değişkenler ile kreatininin yükselmesi ve yükselmemesi arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı ki-kare çözümlemesi ile araştırılmıştır. Nicel değişkenlerin normal dağılım gösterim göstermediği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilks testleri ile araştırılmıştır.

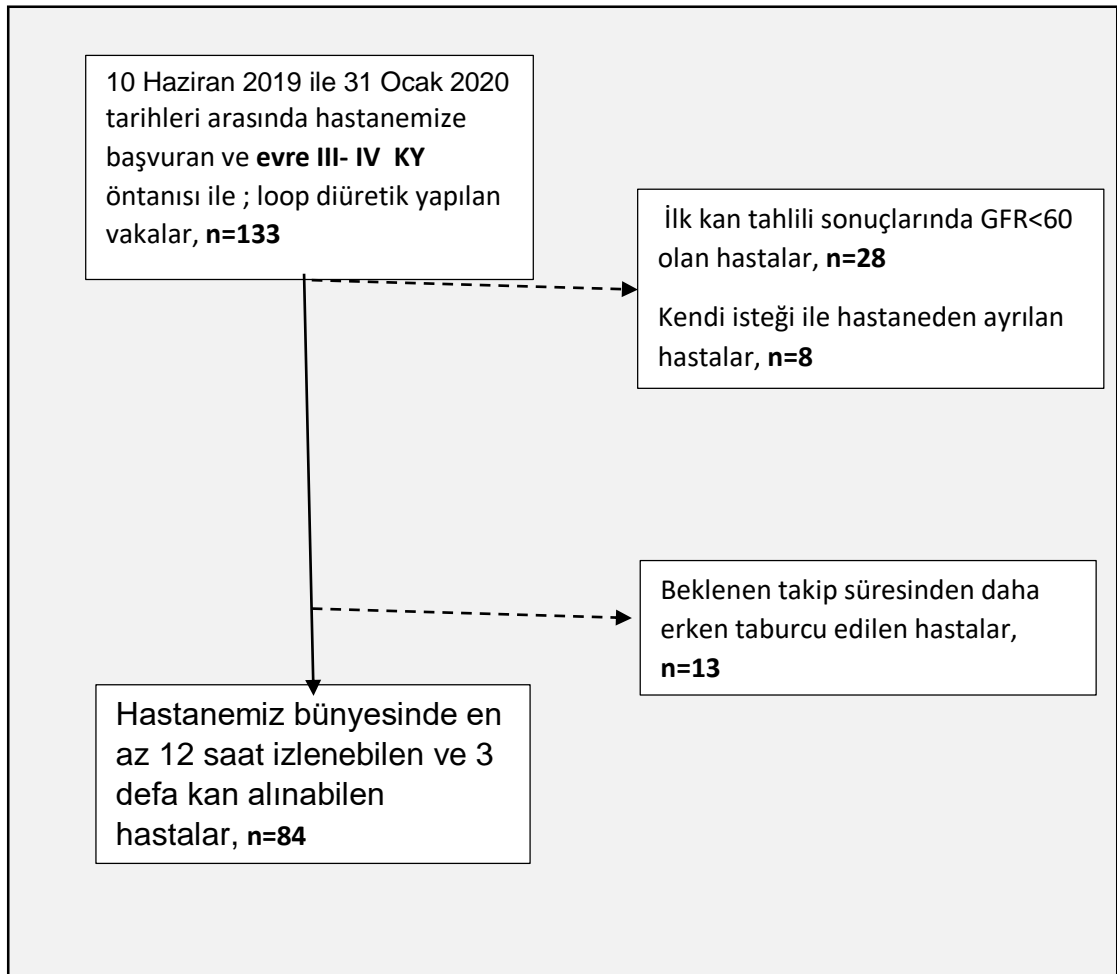
Kreatininin bakımından karşılaştırma yapılırken, normal dağılım gösterenler için bağımsız iki örneklem t testi, normal dağılım göstermeyenler için ise non-parametrik Mann-Whitney U testinden yararlanılmıştır.

Zamana bağlı olarak yapılan değerlendirmeler arasında fark olup olmadığı tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile incelenmiştir. Normallik varsayımının sağlanmadığı durumda ise Friedman testi kullanılmıştır.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 133 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan 28 tanesinin çalışma için ilk kanları alındıktan sonra kronik böbrek hasarı olduğu tespit edilenler çalışmadan dışlanmışlardır. Hastalardan 8 tanesi çalışma süresi tamamlanmadan kendi istekleri ile hastaneden ayrıldıkları için çalışma dışı bırakılmışlardır. Çalışmamız için tasarlanan 12 saatlik gözlem süresini tamamlamadan daha erken taburcu edilen hastaların sayısı 13'dür. Çalışma sürecini tamamlayıp, takip boyunca üç farklı seferde kan alınabilen toplam 84 hasta vardır.



Şekil 4.1 Çalışma akış şeması

4.1 Tanımlayıcı İstatistikler

Çalışmaya toplam 84 hasta alınmıştır. Hastaların %48,8'i erkek (n=41), %51,2'si kadındır (n=43). Yaş ortalamaları 73 ± 10 'dur (39-94 yıl). Bu hastaların %36,9'unda diyabet (n=31), %54,8'inde hipertansiyon (n=46), %56'sında KKY (n=47), %41,7'sinde KAH (n=35) vardır. Hastaların %48,8'i furosemid (n=41), %20,2'si aldakton (n=17), %11,9'u digoksin (n=10) kullanmaktadır.

Tablo 4.1 Tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	Düzeyleyler	Sıklıklar (%)
Cinsiyet	1. Erkek	41 (%48,8)
	2. Kadın	43 (%51,2)
Diyabet	1. Var	31 (%36,9)
	2. Yok	53 (%63,1)
Hipertansiyon	1. Var	46 (%54,8)
	2. Yok	38 (%45,2)
KKY	1. Var	47 (%56,0)
	2. Yok	37 (%44,0)
KAH	1. Var	35 (%41,7)
	2. Yok	49 (%58,3)
Furosemid	1. Kullanıyor	41 (%48,8)
	2. Kullanmıyor	43 (%51,2)
Aldakton	1. Kullanıyor	17 (%20,2)
	2. Kullanmıyor	67 (%79,8)
Digoksin	1. Kullanıyor	10 (%11,9)
	2. Kullanmıyor	74 (%88,1)

4.2 Normal Dağılım İncelenmesi

Başlangıç, 6 ve 12. saatlerdeki TIMP-2 ve IGFBP7 ölçümlerinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilks testi ile incelenmiştir. Başlangıç ve 12. saatteki TIMP-2 ölçümlerinin normal dağılım gösterdiği ($p>0,05$), 6. saatteki ölçümlerin ise normal dağılım göstermediği söylenebilir ($p<0,05$). Başlangıç, 6 ve 12. saatlerdeki IGFBP7 ölçümlerinin normal dağılım göstermediği söylenebilir ($p<0,05$).

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TIMP_2_1	,074	68	,200*	,980	68	,351
TIMP_2_2	,129	68	,007	,904	68	,000
TIMP_2_3	,072	68	,200*	,982	68	,448
IGFBP_7_1	,132	68	,005	,934	68	,001
IGFBP_7_2	,119	68	,019	,919	68	,000
IGFBP_7_3	,178	68	,000	,909	68	,000

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Tablo 4.2 Normal dağılımın incelenmesi

4.3 Kreatinin Bakımından Karşılaştırma

Tablo 4.3 Kreatinin değerinde yükselme olan ve olmayanların TIMP-2 ve IGFBP7 bakımından karşılaştırılması

Değişken	Zaman	Kreatinin				Test İstatistiği
		Yükselmeyen		Yükselen		
		Ortalama±SS	Ortanca	Ortalama±SS	Ortanca	
TIMP_2	Başlangıç	65,90±11,23	65,21	68,72±10,12	67,33	t=-1,035, p=0,304 ^a
	6. saat	65,65±11,23	65,12	65,07±15,64	66,15	z=-0,153, p=0,879 ^b
	12. saat	64,37±9,35	65,66	67,35±10,18	66,57	t=-1,168, p=0,247 ^a
	Test ist.	$\chi^2=0,875, p=0,646^c$		$\chi^2=2,700, p=0,259^c$		
IGFBP7	Başlangıç	128,05±80,17	116,84	174,70±90,16	167,87	z=-2,096, p=0,036 ^b
	6. saat	127,85±82,74	114,82	159,52±67,92	158,60	z=-2,035, p=0,042 ^b
	12. saat	129,08±85,43	103,54	184,96±77,17	181,13	z=-2,759, p=0,006 ^b
	Test ist.	$\chi^2=2,042, p=0,360^c$		$\chi^2=4,300, p=0,116^c$		

a: Bağımsız iki örneklem t testi b: Mann-Whitney U testi c: Freidman testi

TIMP-2'nin başlangıç, 6. saatte ve 12. saatteki ölçümleri bakımından kreatinin değeri yükselen ve yükselmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,304; p=0,879; p=0,247>0,05). Hem kreatinin değeri yükselen hem de yükselmeyen hastalarda, TIMP-2 ölçümlerinin zamana bağlı olarak değişmediği söylenebilir (p=0,646; p=0,259>0,05).

IGFBP7'nin başlangıç, 6. saate ve 12. saatteki ölçümleri bakımından kreatinin değeri yükselen ve yükselmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,036$; $p=0,042$; $p=0,006<0,05$). Üç ölçümde de kreatinin değeri yükselenlerin IGFBP7 değerinin kreatinin değeri yükselmeyenlere göre daha fazla olduğu söylenebilir. Hem kreatinin değeri yükselen hem de yükselmeyen hastalarda, IGFBP7 ölçümlerinin zamana bağlı olarak değişmediği söylenebilir ($p=0,360$; $p=0,116>0,05$).

4.4 Hastalıklara ve İlaçlara Göre Kreatinin Değişiminin Karşılaştırması

Hastaların bilinen/tanımlı hastalıkları (DM, HT, KKY, KAH) ve halihazırda kullanmakta oldukları ilaçları (furosemid, aldakton) ile kreatinin değerinin yükselmesi açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

4.5 Günlük Tedavisinde Furosemid Kullanan Hastalarda Kreatinin Bakımından Karşılaştırma

Tablo 4.4 Furosemid kullanan hastalarda Kreatinin değerinde yükselme olan ve olmayanların TIMP-2 ve IGFBP7 bakımından karşılaştırılması

Değişken	Zaman	Kreatinin				Test İstatistiği
		Yükselmeyen		Yükselen		
		Ortalama±SS	Ortanca	Ortalama±SS	Ortanca	
TIMP_2	Başlangıç	68,66±10,07	66,27	68,42±9,21	67,67	t=0,069, p=0,945 ^a
	6. saat	69,01±10,83	67,19	62,58±19,64	68,05	z=- 0,559, p=0,591 ^b
	12. saat	66,63±7,57	66,08	66,45±8,77	65,85	t=0,062, p=0,951 ^a
	Test ist.	$\chi^2=1,652$, p=0,438 ^c		$\chi^2=0,783$, p=0,676 ^c		
IGFBP7	Başlangıç	126,12±89,78	97,37	208,50±91,52	212,35	z=- 2,619, p=0,008 ^b
	6. saat	112,40±78,63	97,96	182,07±62,12	197,96	z=- 2,736, p=0,005 ^b
	12. saat	103,33±71,23	87,09	196,70±75,08	200,60	z=- 3,184, p=0,001 ^b
	Test ist.	$\chi^2=2,182$, p=0,336 ^c		$\chi^2=2,182$, p=0,336 ^c		

a: Bağımsız iki örneklem t testi b: Mann-Whitney U testi c: Freidman testi

Günlük tedavisinde Furosemid kullanan hastalar incelendiğinde; TIMP-2'nin başlangıç, 6. saate ve 12. saatteki ölçümleri bakımından kreatinin değeri yükselen ve yükselmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,945$; $p=0,591$; $p=0,951>0,05$). Hem kreatinin değeri yükselen hem de yükselmeyen hastalarda, TIMP-2 ölçümlerinin zamana bağlı olarak değişmediği söylenebilir ($p=0,438$; $p=0,676>0,05$).

IGFBP7'nin başlangıç, 6. saate ve 12. saatteki ölçümleri bakımından kreatinin değeri yükselen ve yükselmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,008$; $p=0,005$; $p=0,001<0,05$). Furosemid kullanan hastalarda her üç saatte de kreatinin değeri yükselenlerin IGFBP7 değerinin kreatinin değeri yükselmeyenlere göre daha fazla olduğu söylenebilir. Hem kreatinin değeri yükselen hem de yükselmeyen hastalarda, IGFBP7 ölçümlerinin zamana bağlı olarak değişmediği söylenebilir ($p=0,336$; $p=0,336>0,05$).

4.6 Rutin Tedavisinde Aldakton Kullanan Hastalarda Kreatinin Bakımından Karşılaştırma

Tablo 4.5 Aldakton kullanan hastalarda kreatinin değerinde yükselme olan ve olmayanların TIMP-2 ve IGFBP7 bakımından karşılaştırılması

Değişken	Zaman	Kreatinin				Test İstatistiği
		Yükselmeyen		Yükselen		
		Ortalama±SS	Ortanca	Ortalama±SS	Ortanca	
TIMP_2	Başlangıç	66,76±6,27	66,18	69,32±4,11	69,05	t=-0,760, p=0,459 ^a
	6. saat	68,48±8,06	66,58	66,94±1,89	67,77	z=- 0,226, p=0,821 ^b
	12. saat	68,05±9,45	65,73	62,86±3,63	63,17	t=1,049, p=0,313 ^a
	Test ist.	$\chi^2=2,364$, p=0,307 ^c		$\chi^2=6,500$, p=0,039 ^c		
IGFBP7	Başlangıç	94,50±43,71	81,41	195,90±76,57	210,76	t=-3,412, p=0,004 ^a
	6. saat	87,58±47,37	81,61	174,59±51,61	178,45	t=-3,154, p=0,007 ^a
	12. saat	82,93±26,36	87,09	244,68±75,35	249,13	t=-4,201, p=0,021 ^a
	Test ist.	$\chi^2=0,727$, p=0,695 ^c		p=0,362 ^d		

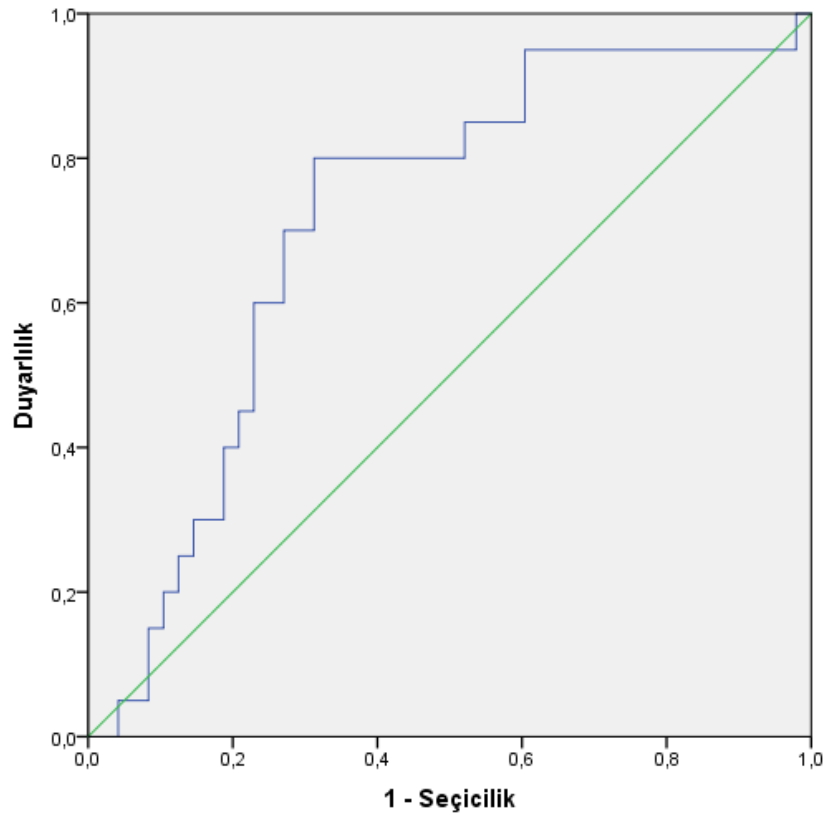
a:Bağımsız iki örneklem t testi b:Mann-Whitney U testi c:Freidman testi d:Tekrarlı ölçümlü ANOVA

Aldakton kullanan hastalar incelendiğinde; TIMP-2'nin başlangıç, 6. saate ve 12. saatteki ölçümleri bakımından kreatinin değeri yükselen ve yükselmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,459$; $p=0,821$; $p=0,313>0,05$). Kreatinin değeri yükselmeyen hastalarda TIMP-2 ölçümlerinin zamana bağlı olarak değişmediği söylenebilir ($p=0,307>0,05$). Aldakton kullanan ve kreatinin değeri yükselen hastalarda, TIMP-2 ölçümlerinin zamana bağlı olarak azaldığı söylenebilir ($p=0,039<0,05$).

IGFBP7'nin başlangıç, 6. saate ve 12. saatteki ölçümleri bakımından kreatinin değeri yükselen ve yükselmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,004$; $p=0,0075$; $p=0,021<0,05$). Aldakton kullanan hastalarda her üç saatte de kreatinin değeri yükselenlerin IGFBP7 değerinin kreatinin değeri yükselmeyenlere göre daha fazla olduğu söylenebilir. Her iki grup için, IGFBP7 ölçümlerinin zamana bağlı olarak değişmediği söylenebilir ($p=0,695$; $p=0,362>0,05$).

4.7 IGFBP7 için ROC Eğrisi

IGFBP7-12 saate göre



Şekil 4.2 IGFBP7 için ROC Eğrisi

IGFBP7 ölçümleri için, duyarlılık ve seçicilik toplamının en yüksek olduğu kesim noktası 118,71'dir. Bu nokta en uygun kesim noktası olarak alındığında özgülük %69 ve duyarlılık %80 dir.

ROC eğrisinin altında kalan alan değeri %71,4'tür. Bu alana ilişkin %95 güven aralığı %58,2 ile %84,5 olarak elde edilmiştir. Elde edilen alan değerinin istatistiksel olarak 0,5'ten farklı olduğu bulunmuştur ($p=0,006<0,05$).

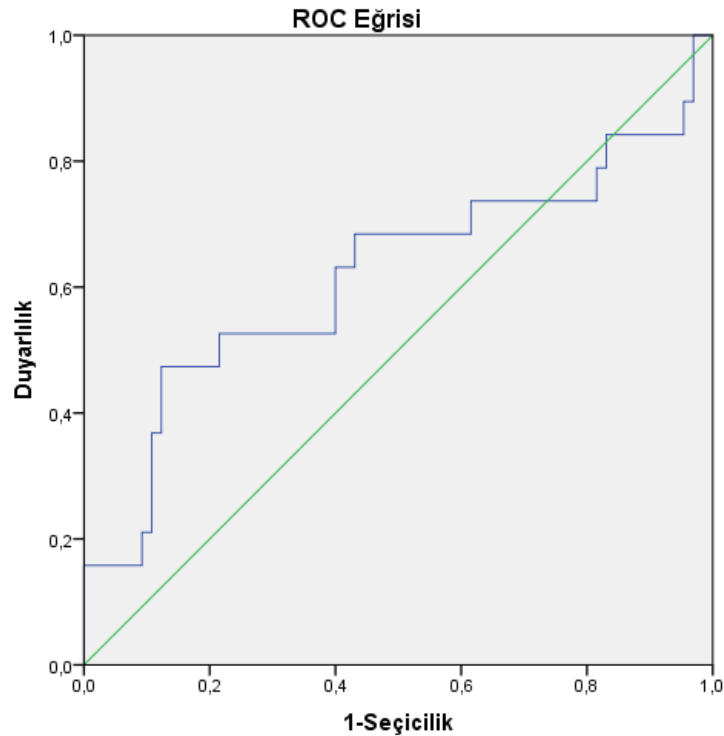
4.8 IGFBP7-Başlangıç saate göre-BNP

Tablo 4.6 BNP gruplarının IGFBP7 bakımından karşılaştırılması

BNP grupları	Ortalama±SS	Ortanca	Welch Testi
1	146,35±70,29	122,26	F=2,236 p=0,126
2	180,72±117,86	178,73	
3	123,53±68,95	113,81	

IGFBP7 başlangıç ölçümleri bakımından BNP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,126>0,05$).

4.9 IGFBP7-Başlangıç Saate Göre-BNP ROC Eğrisi



Şekil 4.3 IGFBP7-Başlangıç Saate Göre-BNP ROC Eğrisi

ROC eğrisinin altında kalan alan değeri %61,8'dir. Bu alana ilişkin %95 güven aralığı %45,1 ile %78,5 olarak elde edilmiştir. BNP grupları arasında elde edilen alan bakımından fark olmadığı söylenebilir ($p=0,120>0,05$).

4.10 BNP Yüksek Olan Hastalarda Kreatinin Bakımından Karşılaştırma

Tablo 4.7 BNP değeri yüksek olan hastalarda Kreatinin değerinde yükselme olan ve olmayanların TIMP-2 ve IGFBP7 bakımından karşılaştırılması

Değişken	Zaman	Kreatinin				Test İstatistiği
		Yükselmeyen		Yükselen		
		Ortalama±SS	Ortanca	Ortalama±SS	Ortanca	
IGFBP7	Başlangıç	155,50±117,88	128,02	235,36±106,85	242,27	t=-1,410, p=0,177 _a
	6. saat	127,88±94,02	134,23	195,38±83,42	218,87	z=-1,491, p=0,136 _b
	12. saat	145,42±114,43	83,93	201,60±90,96	221,28	z=-0,775, p=0,439 _b
	Test ist.	$\chi^2=4,000$, p=0,135 ^c		$\chi^2=4,333$, p=0,115 ^c		

a: Bağımsız iki örneklem t testi b: Mann-Whitney U testi c: Freidman testi

BNP değeri yüksek olan hastalar incelendiğinde; IGFBP7'nin başlangıç, 6. saate ve 12. saatteki ölçümleri bakımından kreatinin değeri yükselen ve yükselmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,177$; $p=0,136$; $p=0,439>0,05$). Hem kreatinin değeri yükselen hem de yükselmeyen hastalarda, IGFBP7 ölçümlerinin zamana bağlı olarak değişmediği söylenebilir ($p=0,135$; $p=0,115>0,05$).

Tablo 4.8 Kreatinin değeri yükselen hastalarda Furosemid kullananlar arasında zamana göre IGFBP7 ve TIMP-2 değişimi

Değişken	Zaman	Furosemid				Test İstatistiği
		Kullanan (n=11)		Kullanmayan (n=11)		
		Ortalama±SS	Ortanc a	Ortalama±SS	Ortanc a	
IGFBP 7	Başlangı ç	208,50±91,52	212,35	140,89±78,61	107,61	p=0,078
	6. saat	182,07±62,12	197,96	136,95±68,62	146,72	p=0,122
	12. saat	196,70±75,08	200,06	170,60±81,70	168,65	p=0,467
TIMP2	Başlangı ç	68,41±9,12	67,67	69,02±11,40	66,99	p=0,892
	6. saat	62,57±19,63	68,05	67,57±10,70	64,81	p=0,467
	12. saat	66,45±8,76	65,85	68,44±12,14	67,09	p=0,675

a: Mann-Whitney U testi c: Freidman testi

Kreatinin değeri yükselen hastalar (N=22) özgeçmişinde furosemid kullanımı olanlar (n=11) ve furosemid kullanımı olmayanlar (n=11) olarak iki gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında furosemid kullanım hikayesine bağlı olarak IGFBP7 ve TIMP-2 düzeyleri açısından 0,6,12. saat serum düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir. İki grup arasında IGFBP7 ve TIMP-2 düzeyleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur. Sonuç olarak kreatinin değeri yükselen hastalar için furosemid kullanım hikayesinin TIMP 2 ve IGFBP7 düzeyleri üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı söylenebilir.

Kreatinin değeri yükselen hastalar içinde aldakton kullanımının biyobelirteç düzeyi üzerine etkisi olup olmadığı değerlendirilmek istenmiştir. Ancak bu grupta aldakton kullanan hasta sayısı bir(1) olduğu için istatistiksel çalışma yapılamamıştır.

4.11 EF gruplarının IGFBP7 Bakımından Karşılaştırılması

Tablo 4.9 EF gruplarının IGFBP7 bakımından karşılaştırılması

IGFBP7	EF grupları	Ortalama±SS	Ortanca	Kruskal Wallis Testi
Başlangıç	EKO yapılmadı	144,26±71,22	126,63	$\chi^2=0,715$ p=0,870
	EF<40	140,03±76,76	132,36	
	EF 40-49	127,16±82,28	125,63	
	EF>50	140,28±100,02	100,91	
6. saat	EKO yapılmadı	139,73±75,93	133,68	$\chi^2=741$ p=0,864
	EF<40	133,68±73,59	124,66	
	EF 40-49	117,22±73,57	108,52	
	EF>50	138,69±88,95	115,50	
12. saat	EKO yapılmadı	142,40±82,27	117,45	$\chi^2=0,049$ p=0,997
	EF<40	148,42±79,84	161,98	
	EF 40-49	138,40±74,27	111,88	
	EF>50	148,73±98,43	108,48	

IGFBP7 başlangıç, 6. saat ve 12. saat ölçümleri bakımından EF grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,870; p=0,864; p=0,997>0,05).

5. TARTIŞMA

Çalışmamız; bir hastanenin acil servisinde yürütülüp, akut dekompanse kalp yetmezliği hastalarında uygulanan loop diüretik sonrası gelişebilecek akut renal hasarı riskini değerlendiren, kan serum örneğinde TIMP-2 ve IGFBP7 düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmadır.

Serum kreatinin ABH'yi tanımlamak için sıklıkla kullanılan ancak hastalığın tanımlanması için duyarsız ve gecikmiş bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir[107]. Serum kreatinin değerinin aksine ABH'yi erken dönemde tanımlayabildiği gösterilmiş TIMP2 ve IGFBP 7 gibi biyobelirteçler de mevcuttur. Bu biyobelirteçlerin düzeyleri idrar ve serumda ayrı ayrı ölçülebilmektedir. Benzer amaçla, yatak başı TIMP-2 ve IGFBP7 nin dipstik yöntemi ile idrarda hızlı analiz edilen testleri de kullanılmıştır. Çalışmamızda serumda ELİSA yöntemiyle TIMP-2 ve IGFBP7 düzeylerini değerlendirdik. Serum analizi; laboratuvar ortamında spesifik antikorlarla bakılan ELİSA yöntemi ile daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlayacak kantitatif bir işlemdir. Evre III–IV AKY tanılı hastalarda idrar çıkışının azalabileceği bilinmektedir. Ayrıca idrar örneğinde biyobelirteç çalışmanın kısıtlılıkları vardır. İdrar belirli bir süre mesanede beklediği için ölçülen değer anlık düzeyi yansıtmamaktadır İdrar örneği alabilmek için çoğu hastada mesane kateterizasyonu gerekmektedir; bu işlemin enfeksiyon gelişmesi gibi geç dönem komplikasyon riski vardır. Ayrıca idrardaki bilirubin ve albümin seviyeleri teste etki edebilir ve klinisyenler bu sınırlamanın farkında olmalıdır[80].

Daha önceki araştırmalarda bu biyobelirteçler için değişikliklerin tespit edildiği zaman dilimi 12-36 saat olarak belirlenmiştir[82]. Örneğin Kashani ve ark.[95] çalışmalarında birincil sonlanım noktasını 12 saat sonra gelişen ABH'yi tespit etme olarak belirlemişlerdir. Wetz ve ark.[93] kardiyak cerrahi öncesi (bazal), cerrahinin hemen sonrası, dört saat ve bir gün sonrası olmak üzere toplamda dört kez idrar örneği almışlardır. Laorden ve ark.[106] dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda ABH'ı araştırdıkları çalışmalarında (üre:kreatinin oranına bakılmış) hastaları 12 ay boyunca takip etmişlerdir. Schanz ve ark.nın[97] AS' de dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda üriner [TIMP-2]x[IGFBP7] düzeyinin ABH gelişme riskini tahmin etmede rolünü araştırdığı çalışmada hastalardan; başvuru anı, 6 saat, 12 saat sonra ve yedi gün boyunca günlük idrar örneği toplanmışlardır. Meersch ve

ark.nın[90] kalp ameliyatı sonrasında gelişebilecek ABH'ı tespit etmek için üriner örnekte incelediği TIMP-2 ve IGFBP7 için; operasyonun hemen öncesi ve operasyonun 4-12-24 saat sonrasında olmak üzere toplamda dört kez idrar örneği almışlardır. Yoğun bakımda yatan çocuklarda ABH tespiti için idrar ve serum örneklerinde IGFBP7 düzeyine bakıldığıı Bai ve ark.nın[100] yapmış olduğu çalışmada örnekler sadece yoğun bakıma kabulün 24 saat sonrasında alınmıştır.

Çalışmamıza 84 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların %48,8'i erkek (n=41), %51,2'si kadındır (n=43). Literatürde gördüğümüz kadarıyla akut böbrek hasarını belirlemek için idrar örneğinde TIMP-2 ve IGFBP7 bakılan çalışmalarda hasta sayıları oldukça geniş aralıkta seyretmiştir. Kashani ve ark.[95] bir kohort araştırmalarında 728 hasta ile bu çalışmayı yapmış olup %62 erkek (n=449), %38 kadındır (n=279). Schanz ve ark.[97] bir hastanenin AS' de, akut dekompanse kalp yetmezliği olanlarda yürüttükleri araştırmaya toplamda 40 hasta almış olup %80 erkek (n=32), %20 kadındır (n=8). Kalp cerrahisi sonrası ABH oluşumunu tespit etmek için yapılan çalışmaya; Wetz ve ark.[93] 6 aylık süreçte toplamda 42 hasta almış olup %69 erkek (n=29), %31 kadından (n=13) oluşmaktadır. Yine kalp cerrahisi sonrası ABH takip etmek için yapılan çalışmada; Meersch ve ark.[90] 4 aylık süreçte, toplam 50 hasta almış olup %66 erkek (n=33), %17 kadındır (n=34). Bai ve ark.[100] toplam 4 aylık sürede; yoğun bakımda yatan 144 çocukta [%56,9 (erkek)] böbrek hasarını erken dönemde keşfedebilmek için hem kan hem de idrar örneğinde IGFBP7 çalışmıştır. Saad ve ark.[99] aterosklerotik renal arter darlığının hücre döngüsü arrest belirteçleri ile ilişkisini gösterebilmek için yaklaşık 6 yılda 125 hasta ile yürüttükleri çalışmada; renal venden aldıkları kan örneğinde TIMP-2 ve IGFBP7 düzeyine bakmışlardır. Çalışmaya süresi içinde dahil edilebilen hasta sayısı literatür ortalamasının üstündedir.

Yapılan değerlendirmede hastaların %36,9'unda diyabet (n=31), %54,8'inde hipertansiyon (n=46), %56'sında KKY (n=47), %41,7'sinde KAH (n=35) tanısı vardır. Kashani ve ark.[95] nın yapmış olduğu çalışmada bu oranlar sırası ile %29 DM, %59 HT, %17 KKY, %30 KAH'dır. Gandhi ve ark.[101] tarafından; myokardial diyastolik disfonksiyonun tespiti için yeni biyobelirteçlerin araştırıldığı bir çalışmada hastaların %34,7 sinde DM, %52,4' ünde HT, %54,8'inde KKY, %55,6'sında KAH tanısı vardır. Schanz ve ark.[97] tarafından yapılan; dekompanse kalp yetmezliği olanlarda ABH gelişme riskini tahmin etmek için idrar örneğinde TIMP-2 ve IGFBP7

bakılan bir çalışmada hastaların %15'inde DM, %33'ünde HT, %73'ünde KKY, %30'unda KAH tanısı vardır. Meersch ve ark.[90] tarafından; kalp cerrahisi geçiren hastalarda gelişebilecek ABH'ı erken tespit etmek için idrar örneğinde TIMP-2 ve IGFBP7' nin bakıldığı bir çalışmada hastaların %40'ında DM, %96'sında HT, %46'sında KKY, %6'sında daha önce geçirilmiş kalp cerrahisi öyküsü vardır. Çalışmamızda, eşlik eden hastalık oranlarına baktığımızda beklenen gibi KY diğer çalışmalar gibi önde gelen tanıdır.

Çalışmamıza katılan 84 hastanın %48,8'i furosemid (n=41), %20,2'si aldakton (n=17), %11,9'u digoksin (n=10) kullanmaktadır. Gandhi ve ark.[101] tarafından; myokardial diyastolik disfonksiyonun tespiti için yeni biyobelirteçlerin araştırıldığı bir çalışmada hastaların %91,9'u loop diüretik kullanmaktadır. Yoğun bakımda yatan çocuk hastalarda ABH'ı tespit etmek için idrar örneğinde IGFBP7' nin bakıldığı bir çalışmada; hastaların %31'i furosemid kullanmaktadır. Kronik kalp yetmezliği sonuçlarını ve sol ventrikül remodellingini belirlemek için yeni biyobelirteçlerin araştırıldığı Motiwala ve ark.[96] tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %93'ü furosemid, %41'i aldosteron antagonisti kullanmaktadır. Çalışmamızdaki hasta grubunun ilaç kullanım oranı benzer çalışmalardan daha düşüktür. Buna neden olarak hastalarımızda ilaç kullanımına uyumsuzluk olduğu düşünülmektedir.

Literatüre baktığımızda bizim konumuza benzer daha önceki çalışmalarda ABH, RIFLE ve AKIN kriterlerine göre belirlenmiştir. Öncesinde bilinen kronik böbrek hasarı olan hastalar da (kreatinin değeri yüksek, GFR düşük) bu çalışmalara alınıp takip edilmişlerdir. Bu kriterlerde hastaların en az 24 saat takibi önerilmektedir.. AS'lerdeki hasta takip süreleri göz önüne alındığında çalışmamızda bu kriterler kullanılmamıştır. Çalışmamıza sadece; bilinen herhangi bir böbrek hastalığı olmayan, 10 Haziran 2019 ile 31 Ocak 2020 tarihleri arasında hastanemiz AS'e başvuran, ilk kan tahlillerinde kreatinin değerleri yaşa ve cinsiyete göre hesaplanmış normal değerlerin altında olan hastalar alınmıştır. Literatür ile karşılaştığımızda çalışmamız bu açıdan diğerleri ile farklılık göstermektedir.

Çalışmamız bünyesinde IV diüretik uygulanan ve yaklaşık 12 saat süre ile takip ettiğimiz hastaların %26,2'sinde (n=22) kreatinin değerleri normal sınırların üzerine çıkmış ve bu hastalar ABH olarak kabul edilmişlerdir. Laorden ve ark.[106] tarafından

yapılan ve dekompanse kalp yetmezliği olan hastalar ile ABH ilişkisini araştıran bir çalışmada bu oran %28,4 olarak bulunmuştur. Schanz ve ark.[97] tarafından yapılan; AS'de dekompanse kalp yetmezliği nedeni ile takip edilen hastalarda ABH gelişme riskini tespit etmek için yürütülen bir çalışmada, yedi gün içinde ABH gelişme riski %27,5 olarak saptanmıştır. Bu iki çalışmada hastalara uygulanan tedavinin bizim çalışmamızdaki gibi standart doz furosemid içerdikleri ile ilgili bilgi net yer almamaktadır. Bu uyumsuzluğa rağmen hedef alınan hasta grubu benzer olduğu için ABH gelişme oranları oldukça yakın oranlarda saptanmıştır.

Çalışmamızda, TIMP-2'nin başlangıç, 6. saate ve 12. saatteki ölümleri bakımından kreatinin değeri yükselen ve yükselmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatür taramasında, ABH tespiti için daha önce TIMP-2 testinin çoğunlukla idrar örneğinde bakıldığını tespit ettik. Bu çalışmaların hepsinde; ABH gelişme durumu ile TIMP-2 düzeyi doğru orantılı olarak artmıştır. Aterosklerotik renal arter stenozunun, azalmış kan akışı ve kontrast madde uygulama sonrası hipoksiye bağlı TIMP-2 ve IGFBP7 ile ilişkisinin araştırıldığı Saad ve ark.[99] tarafından yapılan çalışmada renal venden kan örnekleri toplanmıştır. Aterosklerotik renal arter stenozu riski olanlarda; serum TIMP-2 değerinin daha yüksek olduğu anlamlı olarak saptanmıştır.

IGFBP7'nin başlangıç, 6. saate ve 12. saatteki ölümleri bakımından kreatinin değeri yükselen ve yükselmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Her üç saatte de kreatinin değeri yükselenlerin IGFBP7 değerinin kreatinin değeri yükselmeyenlere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Hem kreatinin değeri yükselen hem de yükselmeyen hastalarda, IGFBP7 ölümlerinin zamana bağlı olarak değişmediği tespit edilmiştir. Hasarın derecesine göre bu değerlerin artmadığı saptanmıştır. Literatürde karşılaştığımız kadarıyla, idrar rneğinde IGFBP7 bakılan diğer çalışmalarda da ABH gelişme riski ile bu değer artmıştır. Wetz ve ark.[93] tarafından; kalp cerrahisi sonrası ABH oluşumunu tespit etmek için yapılan çalışmada hastalardan; ameliyat öncesi, ameliyatın hemen sonrası, postoperatif dördüncü saat ve birinci gün olmak üzere dört kez idrar rneği alınmıştır. Bunlardan sadece ameliyat sonrası ilk gün alınan idrar örneğinde bakılan [TIMP-2] × [IGFBP7] konsantrasyonların; ABH hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada da ABH'nın evresine göre (KDIGO 1-2) değerlerde değişiklik

saptanmamıştır. Kardiyak cerrahi sonrası (postoperatif) ilk gün ABH riski yüksek olan hastaları tanımlamak için tanı testi olarak kullanılabilir genellemesi yapılmıştır. Schanz ve ark.[97] tarafından yapılan; dekompanse kalp yetmezliği olanlarda ABH gelişme riskini tahmin etmek için yapılan çalışmada; üriner [TIMP - 2] × [IGFBP7] değerinin KDIGO sınıflamasına göre evre 2-3 ABH'ı olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fakat evre 2-3 arasında kesin ayırım yapılamamıştır. Meersch ve ark.[90] tarafından yapılan çalışmada [TIMP-2]x[IGFB7] değerinin yükselmesinin sadece ABH teşhisinde değil; azalmasının da aynı zamanda kalp cerrahisi hastalarında böbrek iyileşmesini öngörmeye çok yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada da bizimkine benzer olarak; daha sonra ABH geliştirenlerin, cerrahi öncesi ile karşılaştırıldığında alınan tüm örneklerde; idrar [TIMP-2]x[IGFBP7] konsantrasyonlarında çarpıcı bir artış olduğu görülmüştür. Bai ve ark.nın[100] yapmış olduğu çalışmada üriner IGFBP7 artışının, hastalığın şiddetinden bağımsız olarak; yoğun bakımda yatan çocuklarda ABH'ı öngördüğü saptanmıştır. Literatür ile karşılaştırdığımızda; IGFBP7 düzeyi yüksek hastalarda ABH geliştiğinin ancak hasarın derecesine göre bu değerlerin artmadığı gerçeği diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların tedavisi için intravenöz olarak uygulanan furosemidin yarı ömrü 4-6 saat kadardır. Biz de bu ilacın yarılanma süresini ve hastaların acil servislerde bulunma/takip edilme sürecini göz önüne alarak hastaları 12 saat boyunca takip ettik. Çalışmamız kapsamında elde ettiğimiz istatistik verilerinde; ABH gelişme riski olan hastaların hem çalışmaya başlangıçta alınan hem de sonrasında takipte alınan serum örneklerinde IGFBP7 düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde bu konu ile ilgili makalelere baktığımızda; hastaların farklı sürelerde takip edildiği ve ABH'ı farklı sürelerde tespit ettikleri görülmektedir. Kashani ve ark.[95] da 12 saat içerisinde orta-ileri ABH gelişme riskini araştırmışlardır. Wetz ve ark.[93] tarafından; kalp cerrahisi sonrası ABH oluşumunu tespit etmek için yapılan çalışmada hastalardan; ameliyat öncesi, ameliyatın hemen sonrası, postoperatif dördüncü saat ve birinci gün olmak üzere dört kez idrar örneği alınmıştır. Bu dört örnekten sadece 24 saat sonra alınanda [TIMP-2]x[IGFB7] değerinin yüksek olduğu, daha önce alınanlarda anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Schanz ve ark.[97] tarafından yapılan; AS'de dekompanse kalp yetmezliği nedeni ile takip edilen hastalarda ABH

gelişme riskini tespit etmek için yürütülen bir çalışmada 24 saat ve 7 gün için bu oranlar araştırılmıştır. Kalp ameliyatı sonrasında gelişebilecek ABH'ı tespit etmek için Meersch ve ark.[90] tarafından yapılan çalışmada operasyonun hemen öncesi ve operasyonun 4-12-24 saat sonrasında olmak üzere toplamda dört kez idrar örneği alınmıştır. Bunlardan 24. saat örneğinde en yüksek [TIMP-2]x[IGFBP7] değerine rastlanmıştır. Yoğun bakımda yatan çocuklarda ABH tespiti için idrar ve serum örneklerinde IGFBP7 düzeyine bakıldığı Bai ve ark.nın[100] yapmış olduğu çalışmada örneklerin alımından 120 saat sonra ABH geliştiği saptanmıştır.

Çalışmamızda IGFBP7 düzeyi için kesim noktası belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. IGFBP7 için, duyarlılık ve özgüllük toplamının en yüksek olduğu kesim noktası 118,71 olarak tespit edilmiş olup duyarlılık %80 ve özgüllük %69 olarak hesaplanmıştır. Literatürde; Kashani ve ark.[95] tarafından yapılan çalışmada yoğun bakım hastalarında idrar örneğinde [TIMP-2]x[IGFBP7], 12 saat içinde ABH gelişimi için AUC %80 ve tek başına IGFBP7 ve TIMP-2'nin her biri sırasıyla %76 ve %79 olarak tespit edilmiştir. [TIMP-2]x[IGFBP7] testi için kesim noktası olarak 0,3 (ng/ml)²/1000 olarak belirlenmiştir. Bai ve ark.[100] yoğun bakımda takip ettikleri pediatrik yaş grubu hastalarda böbrek hasarını erken dönemde tanımlayabilmek için hem kan hem de idrar örneğinde IGFBP7 çalışmıştır. Ciddi ABH durumu için serumda kesim değerini 125,26 ng/ml olarak tespit etmişlerdir. IGFBP7 düzeyi için hesaplanan kesim noktası değerleri daha önce yapılmış olan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Hastalarda serumda analiz edilen IGFBP7' nin 0, 6. ve 12. saat değerlerinde zamana bağlı olarak değişiklik ve yine aynı zamanda kreatini yükselen hasta grubunda da başlangıç değerine göre anlamlı bir yükselme olmaması; ADKY hastalarında tedavi öncesi IGFBP7' nin tetkik edilmesinin, var olan ama kliniğe yansımamış ABH tespitinde önemli olabileceğini göstermektedir.

5.1 Kısıtlılıklar

1. Çalışmamız tek merkezde yürütüldüğünden; sonuçların toplum genelini kapsayıp kapsamadığı bilinmemektedir.
2. Acil servisler dinamik bir ortam olduğu için bazı hastalardan örnek almakta ve verilerin kaydedilmesinde aksaklıklar oluşabilmektedir. Bu da veri kaybına yol açmaktadır.
3. Bu çalışma, AKY semptomları ile başvuran hastalara uygulanan furosemid tedavi sonrası oluşabilecek ABH'ı önceden saptamak için yapılan ilk çalışma olmakla birlikte sınırlı sayıda katılımcıyla gerçekleştirilen bir çalışmadır. TIMP-2 ve IGFBP7 biyobelirteçlerinin ABH'ı erken dönemde tespit etmedeki rolü ve prognostik öneminin anlaşılabilmesi için hasta takibini de içeren daha fazla hasta sayısı içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Yeni nesil biyobelirteçlerden TIMP-2'nin kan örneğinde bakılması, evre III-IV KY'de tedavi amaçlı kullanılan IV furosemide bağlı ABH gelişiminde erken dönem tanı koydurabilecek bir belirteç değildir.
2. IGFBP-7'nin kan örneğinde bakılan düzeyi; evre III-IV KY'de tedavi amaçlı kullanılan IV furosemide bağlı ABH gelişiminde erken dönem tanı koydurabilecek yeni nesil bir biyobelirteçtir.
3. Evre III-IV KY'de IV furosemid tedavisi alan hastalarda ABH değerlendirilmesinde IGFBP7'nin zamana bağlı olarak değişmediği saptanmıştır. Renal hasarın derecesini yansıtmadığı gösterilmiştir.
4. Evre III-IV KY tedavi öncesi bakılan 0. Saat serum IGFBP7'nin kesim noktası 118,71 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu düzeyin üzerindeki değerlerde ABH gelişim olasılığı %80 duyarlılık ve %69 özgüllük olarak bulunmuştur.
5. Evre III-IV KY hastalarında tedavi öncesi bakılacak IGFBP7 düzeyinin ABH gelişim riskini öngörerek bu yönde ABH'dan koruyucu tedavinin planlanmasına olanak sağlayacağı düşünülmektedir.
6. Evre III-IV KY hastalarında kendi mevcut tedavileri arasında furosemid kullanım hikayesinin varlığı; serum TIMP-2 ve IGFBP7 düzeylerinde herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Kanbay, M., et al., *A journey from microenvironment to macroenvironment: the role of metaflammation and epigenetic changes in cardiorenal disease*. Clinical Kidney Journal, 2019. **12**(6): p. 861-870.
2. Bloom, D.E., et al., *The global economic burden of noncommunicable diseases*. 2012, Program on the Global Demography of Aging.
3. Luyckx, V.A., M. Tonelli, and J.W. Stanifer, *The global burden of kidney disease and the sustainable development goals*. Bulletin of the World Health Organization, 2018. **96**(6): p. 414.
4. Clark-Cutaia, M.N., et al., *Feasibility of Assessing Sodium-Associated Body Fluid Composition in End-Stage Renal Disease*. Nursing research, 2019. **68**(3): p. 246-252.
5. Jha, V., et al., *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives*. The Lancet, 2013. **382**(9888): p. 260-272.
6. Hill, N.R., et al., *Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis*. PloS one, 2016. **11**(7): p. e0158765.
7. Coresh, J., et al., *Prevalence of chronic kidney disease in the United States*. Jama, 2007. **298**(17): p. 2038-2047.
8. Liyanage, T., et al., *Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review*. The Lancet, 2015. **385**(9981): p. 1975-1982.
9. Chen, N., et al., *Community-based study on CKD subjects and the associated risk factors*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2009. **24**(7): p. 2117-2123.
10. Henderson, M.A., S. Gillon, and M. Al-Haddad, *Organization and composition of body fluids*. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 2018.
11. Lee, J., et al., *Association between fluid balance and survival in critically ill patients*. Journal of internal medicine, 2015. **277**(4): p. 468-477.
12. Francis, G.S., et al., *Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)*. Circulation, 1990. **82**(5): p. 1724-9.
13. Watson, F. and P. Austin, *Physiology of human fluid balance*. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 2018.
14. Gibson, J.L. and I.D. Nesbitt, *Fluid management*. Surgery (Oxford), 2016. **34**(2): p. 60-65.
15. Woodcock, T. and T.M. Woodcock, *Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy*. British journal of anaesthesia, 2012. **108**(3): p. 384-394.
16. Reitsma, S., et al., *The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization*. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology, 2007. **454**(3): p. 345-359.
17. Roumelioti, M.-E., et al., *Fluid balance concepts in medicine: Principles and practice*. World journal of nephrology, 2018. **7**(1): p. 1.
18. Scales, K., *NICE CG 174: Intravenous fluid therapy in adults in hospital*. British Journal of Nursing, 2014. **23**(Sup8): p. S6-S8.
19. Zhang, N., et al., *Association between the content of intracellular and extracellular fluid and the amount of water intake among Chinese college students*. Nutrition & metabolism, 2019. **16**(1): p. 67.
20. Greenleaf, J.E., *Problem: thirst, drinking behavior, and involuntary dehydration*. Medicine and science in sports and exercise, 1992. **24**(6): p. 645-656.
21. Robertson, G.L., *Thirst and vasopressin function in normal and disordered states of water balance*. The Journal of laboratory and clinical medicine, 1983. **101**(3): p. 351-371.

22. Sawka, M., *Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Chapter 4-Water*. 2005, ARMY RESEARCH INST OF ENVIRONMENTAL MEDICINE NATICK MA.
23. Gheorghiade, M., et al., *Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine*. *European journal of heart failure*, 2010. **12**(5): p. 423-433.
24. Metra, M., et al., *Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance*. *European journal of heart failure*, 2008. **10**(2): p. 188-195.
25. Wiig, H., F. Luft, and J.M. Titze, *The interstitium conducts extrarenal storage of sodium and represents a third compartment essential for extracellular volume and blood pressure homeostasis*. *Acta Physiologica*, 2018. **222**(3): p. e13006.
26. Pouleur, A.-C., *Which biomarkers do clinicians need for diagnosis and management of heart failure with reduced ejection fraction?* *Clinica Chimica Acta*, 2015. **443**: p. 9-16.
27. Leeder, S., et al., *A race against time: the challenge of cardiovascular disease in developing economies*. New York: Columbia University, 2004.
28. Faris, R.F., et al., *Diuretics for heart failure*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(2).
29. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. *European journal of heart failure*, 2016. **18**(8): p. 891-975.
30. Rocha, B.M. and L.M. Falcao, *Acute decompensated heart failure (ADHF): A comprehensive contemporary review on preventing early readmissions and postdischarge death*. *International journal of cardiology*, 2016. **223**: p. 1035-1044.
31. Lichtenauer, M., et al., *A comparative analysis of novel cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure*. *European journal of internal medicine*, 2017. **44**: p. 31-38.
32. Bleumink, G.S., et al., *Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: The Rotterdam Study*. *European heart journal*, 2004. **25**(18): p. 1614-1619.
33. Mozaffarian, D., et al., *Executive summary: heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association*. *Circulation*, 2015. **131**(4): p. 434-441.
34. Cook, C., et al., *The annual global economic burden of heart failure*. *International journal of cardiology*, 2014. **171**(3): p. 368-376.
35. McMurray, J.J., *Systolic heart failure*. *New England Journal of Medicine*, 2010. **362**(3): p. 228-238.
36. Metra, M., et al., *Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*. *European journal of heart failure*, 2007. **9**(6-7): p. 684-694.
37. Yancy, C., et al., *ACCF/AHA Task Force Members. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Circulation*, 2013. **128**: p. 1810-52.
38. Killip III, T. and J.T. Kimball, *Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients*. *The American journal of cardiology*, 1967. **20**(4): p. 457-464.

39. Mosterd, A. and A.W. Hoes, *Clinical epidemiology of heart failure*. Heart, 2007. **93**(9): p. 1137-1146.
40. van Riet, E.E., et al., *Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion*. European journal of heart failure, 2014. **16**(7): p. 772-777.
41. Maggioni, A.P., et al., *EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot)*. European journal of heart failure, 2013. **15**(7): p. 808-817.
42. Pocock, S.J., et al., *Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies*. European heart journal, 2012. **34**(19): p. 1404-1413.
43. Rahimi, K., et al., *Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis*. JACC: Heart Failure, 2014. **2**(5): p. 440-446.
44. Lam, C.S. and S.D. Solomon, *The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40–50%)*. European Journal of heart failure, 2014. **16**(10): p. 1049-1055.
45. van Riet, E.E.S., et al., *Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review*. European Journal of Heart Failure, 2016. **18**(3): p. 242-252.
46. Mant, J., et al., *Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care, in NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries*. 2009, NIHR Journals Library.
47. Boonman-de Winter, L.J., et al., *Efficiently screening heart failure in patients with type 2 diabetes*. European journal of heart failure, 2015. **17**(2): p. 187-195.
48. McEvoy, J.W., et al., *Six-year change in high-sensitivity cardiac troponin T and risk of subsequent coronary heart disease, heart failure, and death*. JAMA cardiology, 2016. **1**(5): p. 519-528.
49. Welsh, P., et al., *High-Sensitivity Troponin T and Incident Heart Failure in Older Men: British Regional Heart Study*. Journal of cardiac failure, 2019. **25**(4): p. 230-237.
50. Minami, Y., et al., *Elevated D-dimer levels predict an adverse outcome in hospitalized patients with acute decompensated heart failure*. International journal of cardiology, 2016. **204**: p. 42-44.
51. Yan, W., et al., *Elevated D-dimer levels predict adverse outcomes in hospitalized elderly patients with chronic heart failure*. Internal medicine journal, 2019.
52. Fonarow, G.C., et al., *Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure*. Journal of the American College of Cardiology, 2007. **49**(19): p. 1943-1950.
53. Puurunen, V.-P., et al., *Leptin predicts short-term major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease*. Annals of medicine, 2017. **49**(5): p. 448-454.
54. Sierra-Honigmann, M.R.o., et al., *Biological action of leptin as an angiogenic factor*. Science, 1998. **281**(5383): p. 1683-1686.
55. Zhou, X., et al., *Serum Vaspin as a Predictor of Adverse Cardiac Events in Acute Myocardial Infarction*. Journal of the American Heart Association, 2019. **8**(2): p. e010934.
56. Krasniqi, X., et al., *Influence of apelin-12 on troponin levels and the rate of MACE in STEMI patients*. BMC cardiovascular disorders, 2017. **17**(1): p. 195.
57. Hus-Citharel, A., et al., *Apelin counteracts vasopressin-induced water reabsorption via cross talk between apelin and vasopressin receptor signaling pathways in the rat collecting duct*. Endocrinology, 2014. **155**(11): p. 4483-4493.
58. Pang, H., et al., *Identification of molecular markers in patients with hypertensive heart disease accompanied with coronary artery disease*. Genet Mol Res, 2015. **14**(1): p. 93-100.

59. Dhingra, R. and R.S. Vasan, *Biomarkers in cardiovascular disease: Statistical assessment and section on key novel heart failure biomarkers*. Trends in cardiovascular medicine, 2017. **27**(2): p. 123-133.
60. Hawkins, N.M., et al., *Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology*. European journal of heart failure, 2009. **11**(2): p. 130-139.
61. Price, D., *How to read an electrocardiogram (ECG). Part 1: Basic principles of the ECG. The normal ECG*. South Sudan Medical Journal, 2010. **3**(2): p. 26-31.
62. Acharya, U.R., et al., *Automated characterization of coronary artery disease, myocardial infarction, and congestive heart failure using contourlet and shearlet transforms of electrocardiogram signal*. Knowledge-Based Systems, 2017. **132**: p. 156-166.
63. Malhotra, R., et al., *Cardiopulmonary exercise testing in heart failure*. JACC: Heart Failure, 2016. **4**(8): p. 607-616.
64. Borlaug, B.A., et al., *Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction*. European heart journal, 2016. **37**(43): p. 3293-3302.
65. Stewart, S., et al., *The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK*. European journal of heart failure, 2002. **4**(3): p. 361-371.
66. Willenheimer, R., et al., *Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III*. Circulation, 2005. **112**(16): p. 2426-2435.
67. Pitt, B., et al., *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure*. New England Journal of Medicine, 1999. **341**(10): p. 709-717.
68. Faris, R., et al., *Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials*. International journal of cardiology, 2002. **82**(2): p. 149-158.
69. Ellison, D.H. and G.M. Felker, *Diuretic treatment in heart failure*. New England Journal of Medicine, 2017. **377**(20): p. 1964-1975.
70. Gandhi, S., W. Mosleh, and R.B. Myers, *Hypertonic saline with furosemide for the treatment of acute congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis*. International journal of cardiology, 2014. **173**(2): p. 139-145.
71. Damman, K., et al., *Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis*. European Heart Journal, 2013. **35**(7): p. 455-469.
72. Filippatos, G., D. FarmABHs, and J. Parissis, *Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem*. 2013, Oxford University Press.
73. Roffi, M., et al., *2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. European heart journal, 2016. **37**(3): p. 267-315.
74. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Blood pressure, 2013. **22**(4): p. 193-278.
75. Felker, G.M., et al., *Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(9): p. 797-805.
76. Gheorghiade, M., et al., *Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials*. Jama, 2007. **297**(12): p. 1332-1343.

77. Peacock, W., et al., *Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis*. Emergency Medicine Journal, 2008. **25**(4): p. 205-209.
78. Bart, B.A., et al., *Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(24): p. 2296-2304.
79. Kellum, J.A., et al., *Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*. Kidney international supplements, 2012. **2**(1): p. 1-138.
80. Ortega, L.M. and M.J.n. Heung, *The use of cell cycle arrest biomarkers in the early detection of acute kidney injury. Is this the new renal troponin?* 2018. **38**(4): p. 361-367.
81. ERBP:, a.-h.w.g.o., et al., *A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2012. **27**(12): p. 4263-4272.
82. Andreucci, M., et al., *The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice*. 2017. **39**: p. 1-8.
83. Mehta, R.L., et al., *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury*. Critical care, 2007. **11**(2): p. R31.
84. Finfer, S., et al., *A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit (2004) N Engl J Med*, 350: 2247-2256.
85. Roberts, I., *Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Sistematic review, 2004 The Cochrane library,[en línea]*. 2007.
86. De Backer, D., et al., *Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(9): p. 779-789.
87. Russell, J.A., et al., *Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock*. New England Journal of Medicine, 2008. **358**(9): p. 877-887.
88. van der Voort, P.H., et al., *Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial*. Critical care medicine, 2009. **37**(2): p. 533-538.
89. Ortega, L.M. and M. Heung, *The use of cell cycle arrest biomarkers in the early detection of acute kidney injury. Is this the new renal troponin?* nefrologia, 2018. **38**(4): p. 361-367.
90. Meersch, M., et al., *Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery*. 2014. **9**(3).
91. Price, P.M., R.L. Safirstein, and J. Megyesi, *The cell cycle and acute kidney injury*. Kidney international, 2009. **76**(6): p. 604-613.
92. Soni, S.S., et al., *Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers*. Blood purification, 2009. **28**(3): p. 165-174.
93. Wetz, A.J., et al., *Quantification of urinary TIMP-2 and IGFBP7: an adequate diagnostic test to predict acute kidney injury after cardiac surgery?* 2015. **19**(1): p. 3.
94. Bai, Z., et al., *Serum and urine FGF23 and IGFBP7 for the prediction of acute kidney injury in critically ill children*. BMC pediatrics, 2018. **18**(1): p. 192.
95. Kashani, K., et al., *Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury*. 2013. **17**(1): p. R25.
96. Motiwala, S.R., et al., *Measurement of novel biomarkers to predict chronic heart failure outcomes and left ventricular remodeling*. 2014. **7**(2): p. 250-261.
97. Schanz, M., et al., *Urinary [TIMP-2] × [IGFBP7] for risk prediction of acute kidney injury in decompensated heart failure*. 2017. **40**(7): p. 485-491.
98. Liu, C., et al., *The diagnostic accuracy of urinary [TIMP-2] · [IGFBP7] for acute kidney injury in adults: A PRISMA-compliant meta-analysis*. 2017. **96**(27).

99. Saad, A., et al., *Atherosclerotic renal artery stenosis is associated with elevated cell cycle arrest markers related to reduced renal blood flow and postcontrast hypoxia*. 2016. **31**(11): p. 1855-1863.
100. Bai, Z., et al., *Serum and urine FGF23 and IGFBP7 for the prediction of acute kidney injury in critically ill children*. 2018. **18**(1): p. 192.
101. Gandhi, P.U., et al., *Prognostic usefulness of insulin-like growth factor-binding protein 7 in heart failure with reduced ejection fraction: a novel biomarker of myocardial diastolic function?* 2014. **114**(10): p. 1543-1549.
102. Liu, Y., et al., *Serum IGFBP7 levels associate with insulin resistance and the risk of metabolic syndrome in a Chinese population*. 2015. **5**(1): p. 1-7.
103. Lopez-Bermejo, A., et al., *Insulin Resistance Is Associated With Increased Serum Concentration of IGF-Binding Protein–Related Protein 1 (IGFBP-rP1/MAC25)*. 2006. **55**(8): p. 2333-2339.
104. Ruan, W., et al., *Serum levels of IGFBP7 are elevated during acute exacerbation in COPD patients*. 2017. **12**: p. 1775.
105. Lee, M., et al., *Serum gelatinase B, TIMP-1 and TIMP-2 levels in multiple sclerosis: a longitudinal clinical and MRI study*. 1999. **122**(2): p. 191-197.
106. Josa-Laorden, C., et al., *Prognostic value of the urea: creatinine ratio in decompensated heart failure and its relationship with acute kidney damage*. 2018. **218**(5): p. 232-240.
107. Star, R.A.J.K.i., *Treatment of acute renal failure*. 1998. **54**(6): p. 1817-1831.

8. EKLER

EK-1: Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul Onamı

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN ACIK ADI	Acil Servis'e Kalp Yetmezliği Semptomları ile Başvuran Hastalara Uygulanan Diüretik Tedavi Neticesinde Karşılaşılabilecek Akut Böbrek Yetmezliği Tablosuna Önceden Belirlemede: TIMP-2 ve IGFBP-7'nin Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	KA-180079

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SIĞORTA	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/> 21.05.2019 mazerat tarihi
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>
	PLAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
	DEĞER	<input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ

Karar No: 2019/17-14 (KA-180079) Toplantı Tarihi: 10.10.2019

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Nalan Metin AKSU'nun sorumlu araştırmacısı olduğu, Ais. Gör. Süran GÖRÜLÜ'nün izmenlik tezi olan (KA-180079) kayıt numaralı ve "Acil Servis'e Kalp Yetmezliği Semptomları ile Başvuran Hastalara Uygulanan Diüretik Tedavi Neticesinde Karşılaşılabilecek Akut Böbrek Yetmezliği Tablosuna Önceden Belirlemede: TIMP-2 ve IGFBP-7'nin Rolü" başlıklı proje öneri dosyası ile ilgili belge ve dokümanlar araştırmanın/çalışmanın gerekeceği amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve bilgi edinilmiş olup, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İçin Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Mutlu HAYRAN				
Unvanı/Adı/Soyadı	Çalışma Alanı	Kurumu	Çin İyeli	Araştırma ile İlgili	Katılım*	İmzası:
Prof. Dr. Mutlu HAYRAN Başkan	Preventif Onkoloji	Hacettepe T. Onkoloji Profesörü	L	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Tarkan ELDEM Başkan Yardımcısı	Farmakoloji Diyetetikoloji	Hacettepe T. Ecz. F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Tolun KARABULUT (Güdümlenenden Sorumlu Üyesi)	Biyoistatistik	Hacettepe T. Tıp F.	L	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Murat YERLİMAZ	Çocuk Sağlığı ve Hst. (Nesneoloji)	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Nilgün SAYINALP	İç Hast. Hematoloji	Hacettepe T. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Nohut ÖPNER BİRKEN	Tıp Tarihi ve Etik	Hacettepe T. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Ayşe KÜÇÜKDEMİR	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Ankara Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Mehmet ÖZÇELİK	Beşerîlik	Ankara Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Hamdi Cemal NİĞOR	Çocuk Diş Hekimliği	Hacettepe T. Diş Hekimliği F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		KATILMADI
Prof. Dr. Mehmet Haluk ÖZSOY	Ortopedi ve Tравmatoloji	Neuroloji, Ankara Hastanesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. M. Yılmaz KARA	Tıbbi Farmakoloji	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Zehra ARK	İç Hast. Tıbbi Onkoloji	Hacettepe T. Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Onur Murat ŞAHİNLER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Hacettepe T. Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Av. Mehmet ÖZBEK	Avukat	Hacettepe T. Hukuk Müşavirliği	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Fatma Nermin ŞENTİNSİZBAĞOĞLU	Sosyal İşçi	-	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		İZİNİ

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mutlu HAYRAN
İmzası:

Not: Etik Kurul Başkanı'nın her seviyede imzası verilmelidir.

1386

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil Servis'e Kabul Yetmezliği Semptomları ile Başvuran Hastaların Uygunluk Dönemi Tesdihi Neticesinde Karşılaşılabilecek Akut İdrak Yetmezliği Tablosunu Önceden Belirlemek, TIMP-2 ve IGFBP-7'nin Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	KA-183075

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 66100 Aitözü / ANKARA
	TELEFON	0312 305 3498
	FAKS	03 2 310 0580
	E-POSTA	klm.ketik@hacettepe.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Nalan Metin AKSU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Anabilim Dalı			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÖBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZL VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input checked="" type="checkbox"/>			
Gözetimsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tabii etim klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
in vitro tıbbi tam cihazlar ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diger ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dil
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	21.05.2019	1.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	20.05.2019	1.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	21.05.2019	1.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı/ Prof. Dr. Muthi HAYRAN
İmzası:



Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzası yer almalıdır.



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 66175679-514.04.01-E.171613

24.10.2019

Konu : Klinik Araştırma [19-AKD-63]

Sayın Doç. Dr. Nalan METİN AKSU
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı
ANKARA

- İlgili: a) Kurum evrak kayıt 04.04.2019 tarihli, E.124942 sayılı yazınız.
b) Kurum evrak kayıt 21.05.2019 tarihli, E.190814 sayılı yazınız.
c) Kurum evrak kayıt 13.09.2019 tarihli, E.322942 sayılı yazınız.
d) Kurum evrak kayıt 15.10.2019 tarihli, E.370464 sayılı yazınız.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Acil servise kalp yetmezliği semptomları ile başvuran hastalara uygulanan diüretik tedavi neticesinde karşılaşılabilecek akut böbrek yetmezliği tablosunu önceden belirlemede; TIMP-2 ve IGFBP-7'nin rolü
Koordinatör:	Doç. Dr. Nalan METİN AKSU
Koordinatör Merkez:	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Hacettepe Üniversitesi KAİK

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ve Farmakovijilans ve Kontrol Tabii Maddeler Dairesi Başkanlığı'na ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Segütozü Mahallesi, 2176. Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.hurkiye.gov.tr/saglik-turck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : SHY3Z1Aaxk1US3kGZ1AaZW5oM0Fy



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yöncelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	21.05.2019	1.0
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	20.05.2019	1.0
Olgu Rapor Formu	21.05.2019	1.0
Bütçe	21.05.2019	-
Etik Kurul Kararı	10.10.2019	2019/17-14 (KA-180079)

İlgi (a) yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Sığırtmz Mahallesi, 2176.Sokak No:3 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax: (0 312) 218 34 60 icak@tcsgk.gov.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-ticak-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın çağrılma kodu : 511Y3Z1A.sak\US3k0Z1AxZW56M0Pj

EK-3: Aydınlatılmış Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		
	Tarih/Versiyon	Sayfa
	20.05.2019/Ver: 0.1	1/3

**KALP YETMEZLİĞİ SEMPTOMLARI İLE BAŞVURAN HASTALARA
UYGULANAN DİÜRETİK TEDAVİ NETİCESİNDE KARŞILAŞILABİLECEK
AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ TABLOSUNU ÖNCEDEN BELİRLEMEDE;
TIMP-2 VE IGFBP-7' NİN ROLÜ**

(Araştırmacının/ Hekimin Açıklaması)

Yeni tanı yöntemleri ile daha ortaya çıkmadan renal hasarı saptamak ve erken müdahale edebilme gerekliliği önem arz etmektedir. Böylece, kreatinin değeri daha yükselmeden, serumda ya da idrarda erken dönemde belirecek yeni tanı testleri araştırılması gereği doğmuştur.

Çalışmadaki amaç bu kan testlerinin düzeylerindeki yükselmenin bize; kalp yetmezliği tedavisi ile oluşabilecek böbrek yetmezliği hakkında bilgi verip vermeyeceğini araştırmaktır. Bu çalışma ile sizden sonra bu şikâyet ile başvuran hastaların tedavi yöntemlerinin bundan sonraki yaşamlarına dair bir öngöründe bulunabilme imkanı doğacaktır. Bu çalışma ile size değil ama sizden sonraki hastalara yararlı olma amaç edinmiştir.

Biz bu çalışmada evre-III ve evre-IV (Çok az fiziksel aktivite ve/veya istirahat halinde iken bile ciddi nefes darlığı hissetmek) kalp yetmezliği semptomları ile acil servise başvuran ve diüretik/idrar söktürücü tedavi uygulanan; daha önceden bilinen böbrek hasarı olmayan hastalarda TIMP-2 ve IGFBP-7 düzeyinin tedaviye başlamadan önce ve tedavi sürecindeki değerlerini tetkik edeceğiz.

İziniz doğrultusunda çalışmaya katılmıyorsanız halinde acil servisteki ilk değerlendirilmeniz tamamlandıktan sonra damar yolunuz açılarak rutinde planlanan tedavinize başlanacaktır. Hastalığınızın tedavi sürecinde herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Sizden rutin alınan kan örnekleriniz dahil olmak üzere size ait hiçbir biyolojik materyal analizi yurt dışında yapılmayacaktır. Analiziniz hastanemiz Acil Biyokimya Ünitesinde yapılacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmıyorsanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız takdirde size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Biz bu çalışmada acil servisimize 10 Haziran 2019 ve 31 Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran yaklaşık 100 hastayı; hastanede yatış süresince gözlemleyeceğiz. Bu süreçte hastaların tedavileri uygulanacak ve toplamda üç tüp örnek de bu çalışma için alınacaktır. Her bir tüp için yaklaşık 3cc olmak kaydıyla çalışma için toplamda 9 cc kan alınması

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		
	Tarih/Versiyon	Sayfa
	20.05.2019/Ver: 0.1	1/3

planlanmaktadır. Sonrasında bu kan örnekleri hastanemiz laboratuvarında tahlil edilecek ve veriler kaydedilecektir. Gönüllüler herhangi bir riske maruz kalmayacak, ayrıca bu hususta rahatsızlık duymayacaklardır.

Gönüllünün; araştırma, kendi hakları veya araştırma ile ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmek için günün 24 saati Dr.Sinan GÖRGÜLU ile 0312 305 3505 (iş), 0554 327 7157 (cep) nolu telefon ve Doç.Dr. Nalan METİN AKSU 0312 305 3515 (iş) ve 0505 757 1168 (cep) veya Hacettepe Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı aracılığı ile temasa geçebilecektir.

Gönüllüler ön görülen tedaviyi reddettikleri, kan örneği vermeyi kabul etmemeleri takdirde araştırmaya katılmaları sona erecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın/Vasinin Beyanı)

Sayın Dr.Sinan GÖRGÜLU ve Doç.Dr.Nalan Metin AKSU tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı"/hasta vasisi" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam/yakınım katılırsa hekim ile aramda kalması gereken bana/yakınuma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanım sırasında kişisel bilgilerimin/yakınuma ait kişisel bilgilerin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim/hastama projeden geri çekebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olduğum bilincindeyim.) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim/hastam araştırma dışı tutulabilir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunu ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim.)

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

	Tarih/Versiyon	Sayfa
	20.05.2019/Ver: 0.1	1/3

Çalışmanın başlangıcında hastam onam veremeyecek durumda iken "hasta yakını" olarak çalışmaya katılması yönünde olur beyan etmişken; hastamın klinik/ genel durum itibari ile düzelmesi halinde, bu projeyi anlama ve kavrama yetisini elde etmesi durumunda; hastanın kendisinden de onam istenecek ve eğer ki hasta kabul etmezse bu çalışmadan çıkarılacağı tarafınıza önceden bildirilmiştir.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte Dr. Sinan GORGULU ile 0312 305 3505 (iş), 0554 327 7157 (cep) nohlu telefon ve Doç.Dr. Nalan METİN AKSU ile 0312 305 3515 (iş) ve 0505 757 1168 (cep) veya Hacettepe Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı aracılığı ile ulaşabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim/yakınım katılmak zorunda değil ve katılmayabilirim/yakınım katılmayabilir. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımuma ve hekim ile olan ilişkiime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı"/"hasta vasisi" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gömüllük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

1. Gönüllümün:
Adı -soyadı
İmzası
Tarih
2. Araştırmacının:
Adı -soyadı
İmzası
Tarih
3. Tanık:
Adı-soyadı
İmzası
Tarih
4. Hasta Vasisi
Adı-soyadı
Hasta yakınlığı
İmza
Tarih