

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

Hüseyin DEDE (1), Fettah SAMETOĞLU (1) , Berrin Berçik İNAL (2), Mustafa ŞAHİN (2), Güvenç GÜVENEN (2)

ÖZET

Amaç: Kalp yetmezliği; vücut dokularına gerekli miktardaki kanın kalp tarafından pompalanmasının yetersizliğinden sorumlu, fonksiyonel veya yapısal bozukluk şeklindeki bir klinik sendromdur. Ekokardiyografi (ECHO) ise kalp yetmezliği tanısı için etkin fakat pahalıdır. Bu çalışmada konjestif kalp yetmezliği tanısında ECHO bulguları ile serum pro-BNP hem de hs-CRP seviyeleri arasındaki ilişki ve anlamlılık irdelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya kalp yetmezliği tanısı koyduğumuz 22'si kadın 28'i erkek toplam 50 hasta ile kalp yetmezliği olmayan 16'sı kadın 24'ü erkek toplam 40 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Kalp yetmezliği olup ve Ekokardiyografide Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) değeri ≤ 50 olan hastalarda pro-BNP, hs-CRP değerlerine bakıldı.

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

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

Anahtar Kelimeler: Beyin natriüretik peptit, Ekokardiyografi, Kalp yetmezliği.

SUMMARY

Evaluation of Serum Pro-BNP and hs-CRP Levels with Echocardiography Datas in Patients with Heart Failure

Objective: Heart failure is a complex clinical syndrome in which an abnormality of cardiac structure or function is responsible for the inability of the heart to eject enough amount of blood required by the body tissues. ECHO (Echocardiography) is the most reliable but costly method in the diagnosis of heart failure. In this study, the significance and correlation between echocardiographic findings and the serum levels of both pro-BNP and hs-CRP levels are evaluated.

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

Findings: Mean \pm SD age value of included groups to study was 60.76 ± 17.04 (n=90). The correlation values between serum levels of both pro-BNP and hs-CRP levels with EFs respectively were $r=0,360$ ($p=0,0001$); $r=-0,392$ ($p=0,0001$). Mean \pm SD values of the patients who have EF under 50% values and the patients who have EF values above 50%, were respectively $9038,04 \pm 10665$ and $1914,47 \pm 7828,76$ ($p=0,001$) for pro-BNP and $3,20 \pm 3,63$ ve $0,54 \pm 0,70$ ($p=0,001$) for hs-CRP.

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

Key Words: Brain natriuretic peptit, Echocardiography, Heart failure.

GİRİŞ

Kalp yetmezliği, vücudun değişen oksijen ve metabolik ihtiyaçlarını karşılamaya yeterli miktardaki kanı kalbin dokulara gönderme yeteneğindeki düşüş sonucu ortaya çıkan bir sendromdur. Günümüzde hastanın kliniği ve Ekokardiyografik bulguları kalp yetmezliği tanısında önemli yer tutmaktadır. Kalp yetmezliği tanısında birçok biyokimyasal parametreden faydalanılmaktadır. Bu bağlamda kalbin atrium ve ventrikül duvarlarındaki miyosit hücrelerinin gerimi neticesinde, atriumdan atrial natriüretik peptid (ANP), ventrikülden brain natriüretik peptid (BNP) salgılanır. İlk kez bulunuşu yıllar öncesine dayanan ancak kardiyolojik olarak önem son zamanlarda anlaşılan pro-BNP günümüzde kalp yetmezliğinin ön tanısı için anlamlı bulunmaktadır. Pro-B tipi natriüretik peptid (pro-BNP) ventrikül miyokardında sentezlenen ama sadece ventrikül içi volümü, duvar gerginliği diyastol sonu basınç artışı gibi sol kalp yetmezliği hallerinde cevap olarak plazmaya salınan bir diüretik peptiddir. Ölçümü henüz asemptomatik evrede olan kalp yetmezliği vakalarını belirlenmesinde bile değerli non-invaziv bir yöntemdir. Ayrıca kalp yetmezliğinin, inflamatuvar proseslerinin de olduğu bilinmektedir. İnflamasyon belirtici olan high sensitif-CRP bu hastalık hakkında bize aydınlatıcı bilgiler verebilmektedir. Günümüzde bu saydığımız parametrelerden kalp yetmezliği olgularında, tanı koymada en çok kullanılan yöntem Ekokardiyografidir. Çalışmamızda maliyeti oldukça pahalı ve yapılışı zaman alan ve deneyimli bir hekim mevcudiyetini zorunlu kılan Ekokardiyografi yöntemine göre tayini daha kolay, daha ekonomik olan serum hs-CRP ve pro-BNP ölçümlerinin kalp yetmezliği tanısında birbirine olan üstünlüklerini saptamaya çalıştık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Mart 2008 ile Mayıs 2009 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 7.Dahiliye polikliniğine başvuran hastalar prospektif olarak dahil edildi. Katılımcıların çalışmaya başlamadan önce sözlü onayı alındı. Çalışmaya kalp yetmezliği tanısı koyduğumuz 22'si kadın 28'i erkek toplam 50 hasta ile kalp yetmezliği olmayan 16'sı kadın 24'ü erkek toplam 40 sağlıklı kontrol gurubu dahil edildi. Dahiliye polikliniğimize efor dispnesi, gece nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, iş-

tahsızlık, bulantı, boyun damarlarının belirginleşmesi, ayaklarda ve bacaklarda şişlik, öksürük yakınmaları ile müracaat eden hastalarda yapılan fizik muayene ve klinik değerlendirmelerde kalp yetmezliği tanısı konanlarda; tele radyogram, EKG, Ekokardiyografi tetkikleri istendi. Kalp yetmezliği olup ve Ekokardiyografide Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) değeri \leq %50 olan hastalardan kan örnekleri alınarak, bunlarda; serum pro-BNP, hs-CRP, rutin biyokimya testleri, hemogram, sedimentasyon hızı tayini yapıldı. Kontrol gurubu ve tüm hastalarda ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Yapılan fizik muayene, EKG, tele radyogram ve Ekokardiyografi tetkikleri sonucunda kalp yetmezliği tanısı konan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların Ekokardiyografik tetkikleri aynı kardiyolog tarafından yapıldı. Transtorasik Ekokardiyografi GE Vingmed System Five (2000) cihazı ile sol dekubit pozisyonunda yapıldı. Ölçümlerde 2.5 mhz (GE3S) probu kullanıldı. Kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, aktif bir enfeksiyon kaynağı olanlar, ileri derecede karaciğer hastalığı olan ve ağır böbrek hastalığı (kreatinin \geq 2,5 olan) ve ileri derecede kalp kapak hastalığı olan hastalar ve pulmoner arter basıncı 35 mmHg'nin üstünde olan hastalarla kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların kan numuneleri 10-12 saatlik açlıktan sonra saat 08.00 ile 10.00 arasında alındı. Numuneler 30 dk. oda sıcaklığında bekletildi ve sonra 4000 rpm (1600g)'de 10 dakika santrifüje edildi. Kan alma işleminde BD vacuteiner tüpler kullanıldı. Serum hs-CRP tayini Immage 800 (Beckman-Coulter, Amerika) cihazında nefelometrik yöntemiyle çalışıldı. Serum Pro-BNP düzeyi elektrokemilüminesans yöntemi ile modüler Roche Hitachi E-70 cihazı (Roche diyagnostik, Almanya) ile çalışıldı. Rutin biyokimya testleri Aeroset 2.0 (Abbott laboratuvarları, Amerika) cihazında spektrofotometrik yöntemiyle çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirme verileri: SSPS for Windows 10.0 istatistik paket programında değerlendirildi, karşılaştırmalarda: Mann-Whitney U testi, korelasyonlarda ise Spearman yöntemi kullanılarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma 90 kişi arasında yapıldı. Bunların 50'si sistolik kalp yetmezlikli hastalardı onlarında 22'si kadın ve

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

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

Tablo 3'de sedimantasyon değerleri ile serum hsCRP değerleri arasında hafif derecede korelasyon gözlenmiştir.

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

Erkek ve kadın cinsiyetlerine göre Pro-BNP ve hsCRP ortalamaları karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 6).

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

Tele grafisinde plevral efüzyon olan ve olmayanlara göre sınıflandırıldığında pro-BNP ve hs-CRP değerlerinde anlamlı fark bulunmuştur; sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,008$ (Tablo 8). Tele grafisinde aterom plağı olan ve olmayanlara göre sınıflandırıldığında pro-BNP ve hs-CRP değerlerinde anlamlı fark bulunmuştur; sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,003$ (Tablo 9). ECHO'ya göre PAB yüksek olan ve olmayanlara göre sınıflandırıldığında sadece pro-BNP değerlerinde anlamlı fark bulunmuştur; $p=0,019$ (Tablo 10). EKG'sinde iskemi olan ve olmayanlara göre sınıflandırıldığında pro-BNP ve hs-CRP değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır; sırasıyla $p=0,727$ ve $p=0,303$ (Tablo 11). EKG'sinde aritmi olan ve olmayanlara göre sınıflandırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır; sırasıyla $p=0,133$ ve $p=0,234$ (Tablo 12).

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

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kalp yetmezliği tanısının henüz semptomların ortaya çıkmadığı erken dönemde konması morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından oldukça önemlidir. İlk kez bulunuşu yıllar öncesine dayanan, ancak kardiyolojik olarak önemi son zamanlarda anlaşılan pro-BNP günümüzde kalp yetmezliğinin ön tanısı için anlamlı bulunmaktadır. Pro-B tipi natriüretik peptit (Pro-BNP) sol kalp yetmezliği sonucu sol ventrikül duvar geriliminin artmasına bağlı olarak ventrikül miyokardından plazmaya salınan bir peptittir. Daha önceden yapılan çalışmalarda da Doust ve arkadaşları, Maisel ve arkadaşları, Remme ve arkadaşları Pro-BNP'nin semptomatik kalp yetmezliğinin tanısında kullanılabileceğini göstermişlerdir (1-4). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular ile uyumlu çıktı. Ayrıca Echokardiyografi ile BNP düzeyini karşılaştırmak açısından Kaan ve ark.'nin yaptığı çalışma önemlidir. Bu çalışmada (5), sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi için Echokardiyografi istenen olgularda eş zamanlı plazma BNP düzeyi tayin edilmiştir. Kalp yetmezliği olduğu bilinmeyen ve daha önce sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmamış gruptaki olguların yarısında, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmış ve bu olgularda plazma BNP düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kalp yetmezliği olduğu bilinen ya da daha önce sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmış olan gruptaki olguların tümünde anormal Echokardiyografik bulgulara rastlanmış ve bu grubun BNP düzeyi daha da yüksek bulunmuştur. Sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetmezliği olan hastalar yanında, diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetersizliği gelişen hastalarda da, plazma BNP düzeyi yükselmektedir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak EF %50'nin altında olan olguların Pro-BNP değerleri, EF %50'nin üstünde olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı de-

recede daha fazladır $p < 0.001$ ve EF %'si ile Pro-BNP değerleri arasında zayıf derecede negatif korelasyon vardır ($r = -0.360$ $p < 0.001$).

C-reaktif protein, pnömokokal hücre duvarının C-Polisakkaritine bağlanan bir proteinden ismini alır (6). CRP, beş 23 kD' luk alt biriminden oluşan pentraksin ailesinden olup, insan doğal bağışıklık cevabında rol oynar. Primer olarak karaciğer hücreleri tarafından salınan ancak aterosklerotik intima tarafından da salındığı gösterilmiş bir akut faz proteini olan C-reaktif protein; oldukça duyarlı, nonspesifik bir inflamasyon, doku hasarı ve enfeksiyon belirteçidir. Sağlıklı bireylerde C-reaktif protein ölçüldüğü zaman birçok kişinin C-reaktif protein değeri < 3 mg/L olarak bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerin C-reaktif protein mutlak değerlerini saptayabilmek için yüksek duyarlı (hs-CRP) yöntemler geliştirilmiştir hs-CRP ölçümlerinde alt ölçme düzeyi 0.15 mg/L düzeyidir ki, bu değer normal popülasyonun 2.5'inci persantili civarına karşı gelmektedir (7,8). C reaktif proteinin yüksek değerleri akut miyokard infarktüsü ve kararsız anginalı hastalarda yeni koroner olayların ve kalp yetmezliği gelişmesinin öngörücüsüdür (9,10). hs-CRP ile yapılan hemen tüm çalışmalarda farklı etyolojilere bağlı kalp yetmezliğinde (iskemik kalp hastalığı, idiyopatik dilate kardiyomyopatiye ve kalp kapak hastalıkları) hs-CRP düzeylerinde artış izlenmiştir ve istenmeyen sonuçlarla ilgili bulunmuştur. Bu kalp yetmezliğindeki inflamatuvar aktivasyonun etyolojiden bağımsız olduğunu ifade edebilir.

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

Yapılan farklı çalışmalarda da kalp yetmezliği olan hastalarda inflamatuvar belirteçlerde yükselme görülmüştür. TNF- α , solubl TNF reseptör 1 ve 2 veya IL-6'nin kalp yetmezliği olan hastalarda arttığı ve kalp yetmezli-

ğinin şiddetiyle ilişkili olduğu ve takipte artmış kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (13,14). Fakat bu ilginç sonuçlara rağmen sitokin seviyeleri kalp yetmezliği olan hastalarda risk belirlenmesinde rutin olarak kullanılamamaktadır. hs-CRP'nin inflamatuvar belirteç olarak kullanımı basit olduğundan diğer sitokinlere tercih edilebilir. Bizim çalışmamızda da literatürle uygun olarak EF %50'nin altında olan olguların hs-CRP değerleri, EF %50'nin üstünde olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır ($p < 0.001$).

Hs-CRP'nin kalp yetmezliğindeki artışı, inflamatuvar prosesin hastalığın progresyon mekanizmalarından biri olabileceğini düşündürmektedir ve tedavi için potansiyel bir hedefdir.

Pek çok çalışmada akut miyokard enfarktüsü (AMI) ve stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda kısa ve uzun dönemde kalp yetmezliğinin gelişmesini öngörmede hs-CRP'nin değeri araştırılmıştır. İlk çalışma Pietila ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır. Akut miyokard enfarktüsü olan 188 hastada 2 yıllık takipte AMI sonrası ilk günlerde daha yüksek hs-CRP konsantrasyonu olanların ölüm ve kalp yetmezliği riskinin artmış olduğu görülmüştür (16).

Berton ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da MI geçiren 200 hastanın ilk hafta yüksek hs-CRP'si olan hastalarda daha sonraki takiplerinde kardiyak ölüm ve kalp yetmezliği gelişme riski yüksek bulunmuştur (17).

Windram ve arkadaşlarının yaptığı (18), Tang ve arkadaşlarının yaptığı (19), Mohacsi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile (20), Ishikawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da (21) hs-CRP'nin yüksekliğinin plazma BNP değerlerinin ötesinde prognostik değerinin olduğu gösterilmiştir.

Win ve arkadaşları kalp yetmezliği olan hastalarda risk belirlemesi yapabilmek için multimarker yaklaşımını geliştirmeye çalışmışlardır. Eş zamanlı troponin I, hs-CRP ve BNP bakarak ne kadar çok biyomarker artmışsa istenmeyen kardiyak olaylarla ilgili riskin o kadar çok arttığını göstermiştir (22).

Yapılan çoğu çalışmada hs-CRP'nin klinik olaylarla ilişkisinin diğer sonucu etkilediği bilinen değişkenlerden bağımsız olduğu yayınlanmıştır. Yine yapılan çoğu çalışmada kalp yetmezliği hastalarında yüksek hs-CRP değer-

leri tekrar hastaneye yatışı ve ölüm riskini 2 kat arttırdığı görülmüştür. Kalp yetmezliğide istenmeyen etkileri öngörmeye hs-CRP'nin en iyi sınır değeri için kesin bir fikir birliği yoktur. Fakat büyük çalışmalarda bu değer 5-10 mg/l alınmıştır (22).

hs-CRP'nin kalp yetmezliğinde morbitide ve mortalite üzerine etkilerini göstermede en büyük çalışma Val-HeFT araştırmacıları tarafından yayınlanmıştır. Çalışmada 4000'nin üzerinde kalp yetmezliği olan popülasyonda ortalama hs-CRP değeri 3.23 mg/l ve daha yüksek hs-CRP'si olan kişilerde daha ciddi kalp yetmezliği bulguları saptanmıştır. [daha düşük LVEF, yüksek NYHA ve daha kötü yaşam kalitesi daha kötü nörohormonal profil (daha yüksek BNP, norepinefrin ve aldosteron seviyeleri)]. Bu çalışmada hs-CRP'nin prognostik gücünün BNP'den ve kalp yetmezliğinin etyolojisinden bağımsız olduğu gösterilmiştir.(23).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda da hs-CRP ve Pro-BNP'nin değerleri sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda (EF %50'den küçük), kalp yetmezliği olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur $p < 0.001$. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kalp yetmezliği olan olgularda (LVEF<%50) pro-BNP ve hs-CRP değerleri kalp yetmezliği olmayan (LVEF>%50) olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p < 0.001$) aynı zamanda literatürle uyumlu olarak kalp yetmezliği olan olgularla ve olmayan olgular arasındaki Pro-BNP ve hs-CRP değerleri arasında anlamlı korelasyon yoktur ($p > 0.05$). Bu sonuçlarda gösteriyor ki kalp yetmezliği hastalarında pro-BNP ve hs-CRP değerleri anlamlı derecede yüksektir fakat literatürle de uyumlu olarak yüksek hs-CRP'nin prognostik değerinin Pro-BNP'den bağımsız olarak kalp yetmezliğinde ayrı bir risk oluşturduğu gözlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Doust J.A, Glasziou P.P, Pietrzak E, Dobson A.J.** A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1978-84.
2. **Maisel A.** B type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clinics* 2001; 19: 557-71.

3. **Guidelines** for the Evaluation And Management of Chronic Heart Failure. *J Am*
4. **Remme W.J, Swedberg K.** guidelines for diagnosis and treatment of heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
5. **Kaan J, Hope J, Garcia A, et al.** A rapid bedside test for brain natriuretic peptide accurately predicts cardiac function in patients referred for echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000; 135:419A.
6. **Morrone G, Cilibertog, Oliviero S, et al.** recombinant interleukin 6 regulates the transcriptional activation of a set of human acute phase genes. *J Biol Chem* 1988;263: 12554-8
7. **Roberts W.I, Moulton L, Law TC, et al.** Evaluation of nine automated high sensitivity c reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem* 2001; 47: 418-25.
8. **Rifai N.** hs-CRP in the primary prevention of cardiovascular disease: a new utility for an old protein. *The Fats Of Life. Aacc Lvd Newsletter* 2001; Xv:1.
9. **Zebrack J.S, Anderson J.I, Maycock CA, et al.** Usefulness of high sensitivity c-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89: 145-9.
10. **Sanchis J, Bodi V, Lacer A, et al.** Usefulness of c-reactive protein and left ventricular function for risk assessment in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 94: 766-9.
11. **Clark D.J, Cleman M.W, Pfau S.E, et al.** Serum complement activation in congestive heart failure. *Am Heart J* 2001; 141: 684-90.
12. **Anker S.D, Von Haecling S.** Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004; 90: 464-70.
13. **Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A.** Interleukin-6 in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin -6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31: 391-8.

14. **Rauchhaus M, Doehner W, Francis D.P, Davos C, Kemp M.** Plasma cytokin parameters and motality in patients with chronic heart failure. *circulation* 2000; 102: 3060-7.
 15. **Ricker P.M.** Clinical application of c-reaktive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107: 363-9.
 16. **Pietilla K O, Harmoinen A P, Jokinitty J, et al.** Serum c-reaktive protein concentration in acute myokardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under trombolitic treatment. *Eur Heart J* 1996;17: 134-9.
 17. **Berton G, Cordiano R, Palmieri R, et al.** C-reaktive protein in acute myokardial infarction: association with heart failure. *Am Heart J* 2003; 145: 1094-101.
 18. **Windram J.D, Loh P.H, Rigby A.S, et al.** Relationship of high-sensivity c-reaktif protein to prognosis and other prognosis marker in outpatients with heart failure. *Am Heart J* 2007;153:1048-55.
 19. **Tang W, Shresta K, Lente F, et al.** Usefulness of c-reaktive protein and left ventriküler diastolik performance for prognosis in patients with left ventriculer systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2008;101: 307-3.
 20. **Tanner H, Mohacsi P, Fuller-Bicer Ga, et al.** Cytokine aktivation and disease progression in patients with stabl moderate chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2007;26: 622-9.
 21. **Ishikawa C, Tsutamoto T, Fuji M, et al.** Prediction of mortality by high-sensitivity c-reaktive protein and brain natriuretic peptide in patients with dilated cardiomyopatı. *Circ J* 2006;70: 857-32.
 22. **Win W.H, Chen J.W, Feng A.N, et al.** Multimarker approach to risk stratification among patients with advanced chronic heart failure. *Clin Cardiol* 2007;30: 397-402.
 23. **Anand I.S, Latine R, Florea V.G et al.** C-reaktive protein in heart failure. Prognostic value and effect of valsartan. *Circulation* 2005;112:1428-34.
-