



T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KALP YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA NÖROPEPTİD Y
SEVİYESİ İLE VENTRİKÜLER ARİTMİLER ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. DERYA KAYA

DANIŞMAN

DOÇ. DR. SAMET YILMAZ

DENİZLİ- 2024



T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KALP YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA NÖROPEPTİD Y
SEVİYESİ İLE VENTRİKÜLER ARİTMİLER ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. DERYA KAYA

DANIŞMAN

DOÇ. DR. SAMET YILMAZ

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 23.06.2022 tarih ve 06/03
sayılı kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2024

ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle beni aydınlatan tez danışman hocam saygıdeğer Doç. Dr. Samet YILMAZ'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bana emek veren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan her biri çok değerli hocalarım Prof. Dr. Dursun DURSUNOĞLU, Prof. Dr. H. Asuman Kaftan Tellioğlu, Prof. Dr. Halil TANRIVERDİ, Prof. Dr. Yalın Tolga YAYLALI, Prof. Dr. İsmail Doğu KILIÇ, Prof. Dr. Gökay NAR, Doç. Dr. İpek BÜBER ve Dr. Öğr. Üyesi Işık TEKİN'e;

Tez projemde yer alarak destek veren Doç. Dr. Esin AVCI hocama

Asistanlık sürecinde birlikte yol aldığım başta Dr. Bedirhan Bozkurt Çimen ve Dr. Anıl Türköz olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan ve fedakârlık gösteren canım annem, babam ve kardeşlerime;

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Derya KAYA

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
ÖZET.....	xiii
İNGİLİZCE ÖZET	xv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.KALP YETERSİZLİĞİ.....	2
2.1.1. Tanımı.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3.Kalp Yetersizliği Etiyolojisi.....	3
2.1.4.Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi.....	5
2.1.5.Kalp Yetersizliği Sınıflandırması	6
2.1.6. Kalp Yetersizliği Belirti ve Bulguları.....	8
2.1.7. Kalp Yetersizliği Tanısında Kullanılan Tetkikler.....	10

2.1.7.1. Laboratuvar Tetkikleri.....	10
2.1.7.2. Elektrokardiyografi (EKG).....	11
2.1.7.3. Göğüs Röntgeni.....	11
2.1.7.4. Transtorasik Ekokardiyografi (TTE).....	11
2.1.7.5. Diğer Ek Tanı Yöntemleri.....	11
2.1.8. Kalp Yetersizliği Tedavisi.....	12
2.2. VENTRİKÜLER ARİTMİLER.....	13
2.2.1 Tanım ve Tipleri.....	13
2.2.2. Ventriküler Aritmilerin Etyolojisi.....	14
2.2.3. Kalp Yetersizliği ve Ventriküler Aritmilerin İlişkisi.....	14
2.2.4. Ventriküler Aritmilerin Tedavisi ve Önlenmesi.....	14
2.2.4.1. İlaç Tedavisi.....	14
2.2.4.2. Antiaritmik Olmayan İlaç ve Tedaviler.....	16
2.2.4.3. Cihaz Tedavisi.....	16
2.2.4.4. Katater Ablasyonu.....	16
2.3. NÖROPEPTİD Y.....	16
2.3.1. Nöropeptid Y ve Kardiyovasküler Etkileri.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Kalp Pillerinin Değerlendirilmesi.....	22
3.1.1. Cihaz Kontrolü ve Değerlendirilmesi.....	22
3.2. Hastaların Laboratuvar Verileri.....	23

3.3. İstatiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ.....	35
7. KAYNAKLAR.....	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC: Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti

ACEİ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

AF: Atrial Fibrilasyon

AHA: Amerikan Kalp Birliği

AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü

ARB: Antiyotensin Reseptör Blokeri

ARNİ: Anjiyotensin Reseptör-Neprisilin İnhibitörü

ATP: Antitaşikardi Pacing

BNP: B Tipi Natriüretik Peptid

Ca+2: Kalsiyum

CaMK: Kalsiyum/kalmodulin bağımlı kinaz

CRP: C-Reaktif Protein

CRT: Kardiyak Resenkronizasyon Terapisi

DAG: Diaçilgliserol

DAPA-HF: Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure

DM: Diyabetes Mellitus

EKG: Elektrokardiyografi

EMPEROR-Reduced: EMPagliflozin outcome tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği

HF_rEF: Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

HF_{mr}EF: Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

HF_pEF: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

HbA1c: Glikolize Hemoglobin

HT: Hipertansiyon

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

ICD: İmplantı Edilebilen Kardiyak Defibrilatör

IP3: Inozitol Trifosfat

K: Potasyum

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KY: Kalp Yetersizliği

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NP: Natriüretik Peptid

NT-proBNP: N-terminal pro-B Tipi Natriüretik Peptid

NHYA: New York Heart Association

NPY: Nöropeptid Y

PET: Pozisyon Emisyon Tomografisi

PKC: Protein Kinaz C

PND: Paroksizmal Noktürnal Dispne

RAAS: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

SGLT-2: Sodyum-Glukoz Cotransporter-2

STEMI: ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü

SVH: Serebrovasküler Hastalık

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

VT: Ventriküler Taşikardi

VF: Ventriküler Fibrilasyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1: Kalp Yetersizliği Tanı Algoritması.	4
Şekil 2: NPY'nin Hücre İçi Sinyal Kaskatı	18
Şekil 3: NPY'nin Kardiyovasküler Sistemdeki Sinyal Kaskatı	20
Şekil 4: Pil Kontrolünde Hastanın Aritmi Tipi ve Terapi Kaydı	22
Şekil 5: Hastanın VF'ye Şok Tedavisi Aldığı Pil Kaydı	23

TABLolar DİZİNİ

Tablo No:	Sayfa No:
Tablo 1: LVEF'ye Göre Kalp Yetersizliği Sınıflaması	6
Tablo 2: Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti ve Amerikan Kalp Birliği Evrelemesi	7
Tablo 3: New York Kalp Cemiyeti İşlevsel Sınıflaması	8
Tablo 4: Kalp Yetersizliğinin Semptom ve Bulguları	9
Tablo 5: Vaughan Willams Sınıflamasına	15
Tablo 6: Grupların Bazal Demografik Özellikleri	26
Tablo 7: Grupların Laboratuvar Verileri	27
Tablo 8: Hasta Grubun Terapi Tipi ve Ritmine Göre NPY Düzeylerinin Karşılaştırılması	27
Tablo 9: Çalışma Gruplarından Bağımsız Olarak Popülasyonda NPY Düzeylerinin Karşılaştırılması	28
Tablo 10: Multivariate Regresyon Analizi Sonucunda VT'nin Bağımsız Öngördürücüleri	28

ÖZET

Kalp yetersizliği olan hastalarda nöropeptid y seviyesi ile ventriküler aritmiler arasındaki ilişki

Dr. Derya KAYA

Kalp yetersizliği (KY) ortalama yaşam süresinin uzamasıyla beraber tüm dünyada sık görülen ve prevalansı artan klinik bir sendromdur. Kalp yetersizliğinde mortalite nedeni ilerleyen pompa yetersizliği veya ani kardiyak ölümlerdir. Kalp yetersizliğinde ani ölüme neden olan en önemli komplikasyonlar ventriküler taşikardi (VT) ve ventriküler fibrilasyon (VF) gibi malign aritmiler olup mortalitenin %50'si ventriküler aritmilere bağlıdır. Kalp yetersizliğinde görülen aşırı sempatik aktivasyon sonucu sinir uçlarından nöradrenalinle beraber salgılanan nöropeptid Y(NPY) nöradrenalin etkisini güçlendirmektedir. Aynı zamanda NPY hücre içi ve hücre dışı kalsiyum (Ca²⁺), potasyum (K⁺) kanallarını da etkileyerek ventriküler aritmilerin patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız KY olan hastalarda ventriküler aritmiler ile NPY seviyesi arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Çalışmamızda KY nedeniyle implante edilebilir kardiyak defibrilatör (ICD) implantasyonu öyküsü olan Mayıs 2022–Aralık 2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesine başvuran 18-80 yaş arası hastalar dahil edilmiştir. Yapılan pil kontrolünde ventriküler aritmilere yönelik antitaşikardi pacing (ATP) veya şoklama ile terapi alan 40 hasta ve pil kontrolündeki takiplerinde hiç ventriküler taşiaritmi gözlenmeyen 40 kontrol grubu alınmıştır. Her iki gruptan NPY için venöz kan biyokimya tüplerine alınmıştır. Hastaların mevcut olan dosya kayıtlarından; hemogram, böbrek fonksiyon testleri, elektrolit ve NT-proBNP (N-terminal pro-B Tipi Natriüretik Peptid) değerleri kaydedilmiştir.

Çalışmaya 40 hasta ve 40 kontrol grubu olmak üzere 80 hasta dahil edilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması 64.15 ± 11.88 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 62.65 ± 11.04'tür. Çalışmamızda iki grup arasında yaş, cinsiyet, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından anlamlı fark yoktu.

Nöropeptit Y seviyesi hasta grubunda 236.40 ± 98.93 ng/L iken kontrol grubunda 249.71 ± 99.80 ng/L'dir ($p=0.130$).

NPY seviyeleri VT hastalarında 232.52 ± 90 ng/L iken VF hastalarında 249.76 ± 130.69 ng/L olarak ölçülmüştür ($p=0.294$). Şoklama ile tedavi alan hastalarda NPY seviyeleri 235.18 ± 100.14 ng/L iken ATP ile tedavi alan hastalarda NPY seviyeleri 251.51 ± 99.91 ng/L olarak tespit edilmiştir ($p=0.310$).

Yapılan çoklu değişkenli regresyon analizine göre hemoglobin düşüklüğü ($p=0.011$), KBH varlığı ($p=0.035$) antikoagulan kullanımı ($p<0.001$) ve HT olmaması ($p=0.031$) VT'yi öngördürmektedir.

Çalışmamızda KY hastalarında ventriküler aritmiler ile NPY seviyesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak yaptığımız regresyon analizi, hemoglobin düşüklüğünün, KBH varlığının, antikoagulan kullanımının ve HT olmamasının VT için öngördürücü değişkenler olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Kalp Yetersizliği, Aritmi, Nöropeptid Y

SUMMARY

The relationship between neuropeptide y levels and ventricular arrhythmias in patients with heart failure

Dr. Derya KAYA

Heart failure (HF) is a clinical syndrome that is frequently observed and increasing in prevalence worldwide due to the extension of average life expectancy. The causes of mortality in heart failure are progressive pump failure or sudden cardiac deaths. The most critical complications leading to sudden death in heart failure are malignant arrhythmias such as ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF), with 50% of mortality attributed to ventricular arrhythmias. Excessive sympathetic activation seen in heart failure results in the release of neuropeptide Y (NPY) along with norepinephrine from nerve endings, which enhances the effect of norepinephrine. Additionally, NPY affects intracellular and extracellular calcium (Ca²⁺) and potassium (K⁺) channels, playing a role in the pathophysiology of ventricular arrhythmias. The aim of this study is to determine the relationship between NPY levels and ventricular arrhythmias in patients with HF.

In our study, patients aged 18-80 years who presented to Pamukkale University Hospital between May 2022 and December 2023 and had a history of implantable cardioverter-defibrillator (ICD) implantation due to HF were included. During the device check, 40 patients who received therapy with antitachycardia pacing (ATP) or shock for ventricular arrhythmias and 40 control patients who had no observed ventricular tachyarrhythmias during follow-up device checks were enrolled. Venous blood samples were collected in biochemistry tubes for NPY from both groups. From the existing file records of the patients, hemogram, kidney function tests, electrolyte, and NT-proBNP (N-terminal pro-B type natriuretic peptide) values were recorded.

A total of 80 patients were included in the study, with 40 in the patient group and 40 in the control group. The mean age of the patient group was 64.15 ± 11.88 years, while the mean age of the control group was 62.65 ± 11.04 years. In our study, there was no

significant difference between the two groups in terms of age, gender, and left ventricular ejection fraction.

The level of neuropeptide Y in the patient group was 236.40 ± 98.93 ng/L, while in the control group, it was 249.71 ± 99.80 ng/L ($p=0.130$).

The Neuropeptide Y levels were 232.52 ± 90 ng/L in patients with VT and 249.76 ± 130.69 ng/L in patients with VF ($p=0.294$). In patients receiving therapy with shock, NPY levels were 235.18 ± 100.14 ng/L, whereas in those receiving therapy with ATP, NPY levels were 251.51 ± 99.91 ng/L ($p=0.310$).

According to the multivariate regression analysis, low hemoglobin levels ($p=0.011$), the presence of chronic kidney disease ($p=0.035$), the use of anticoagulants ($p<0.001$), and the absence of hypertension ($p=0.031$) were predictors of VT.

In our study, no significant relationship was found between ventricular arrhythmias and NPY levels in heart failure (HF) patients. However, the regression analysis we conducted demonstrated that low hemoglobin levels, the presence of chronic kidney disease (CKD), anticoagulant use, and the absence of hypertension (HT) were predictive variables for ventricular tachycardia (VT).

Keywords: Heart failure, Arrhythmia, Neuropeptide Y

1-GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY) dünyada halen mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Kalp yetersizliği azalmış yaşam kalitesi, hastaneye yatış ve maliyet yükü nedeniyle çok yönlü bir halk sağlığı problemidir (1). Ortalama yaşam süresinin uzamasıyla beraber KY prevelansı artmaktadır. Kalp yetersizliğinde ölümlerin %50'si ventriküler taşikardi(VT) ve ventriküler fibrilasyon(VF) nedeniyle meydana gelmektedir (2).

Ani kardiyak ölümün nedenini anlamak için hastaların monitörize edilmesi gerekmektedir. ICD cihazları KY olan hastalarda ritim monitörizasyonu ile malign aritmileri algılayarak terapi uygular. ICD implantasyonları KY hastalarına primer koruma amaçlı implante edilebilirken aynı zamanda ani kardiyak arrest sonrası hayatta kalan hastalara sekonder koruma amaçlı implante edilebilir. Sekonder koruma amaçlı implante edilen ICD cihazları antiaritmik ilaçlar ile karşılaştırıldığında sağ kalımı arttırmaktadır (3,4).

Santral ve periferik sinir sisteminden salgılanan nöropeptid Y(NPY) düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyona neden olurken iştahı ve insülin sekresyonunu düzenleme, travma sonrası stres bozukluğunu ve depresyonu nleme gibi rolleri mevcuttur (5).

Nöropeptid Y kalpte en çok bulunan nöropeptiddir (6). Kardiyovasküler sistemde kardiyak remodelling, vazokonstriksiyon, aterosklerozis, hipertansiyon, iskemi ve aritmi gibi süreçlerde rol alır (7). Nroadrenalin ile co-transmitter olarak salgılanan NPY seviyelerinin KY hastalarında yüksek olduğu gösterilmiştir (8). Sempatik aktivasyon sonucu artan NPY'nin özellikle vagal bradikardi inhibisyonuyla ve hücre içi sinyal yolaklarını etkilemesi ile ventriküler aritmilerin patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (7).

Biz de alışmamızda KY hastalarında gözlenen ventriküler aritmiler ile NPY düzeyi arasında ilişki olup olmadığı araştırmayı amaçladık.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETERSİZLİĞİ

2.1.1. Tanımı

Kalp Yetersizliği; kalp debisinde azalma, kalp içi basınçlarda artma ve/veya kalbin yapısal ve işlevsel bozukluğu sonucunda ortaya çıkan semptom ve bulguların eşlik ettiği klinik bir sendromdur. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC)'nin 2021'de yayınladığı son kılavuza göre KY sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (LVEF) göre 3 gruba ayrılmaktadır. LVEF %40 ve altında ise azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY, LVEF %41 ile %49 arasında ise hafif derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY, LVEF %50 ve üzerinde KY semptom ve bulguları mevcut ise korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY'dir (Tablo 1) (9). Kalp Yetersizliği tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen KY'ne bağlı hastaneye yatış ve mortalite halen yüksektir. Kalp yetersizliğinin erken evrelerinde tanı konulması ve uygun tedavinin başlanması olumsuz sonuçları engelleyip mortaliteyi azaltmaktadır. Kalp Yetersizliği Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti ve Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA)'ne göre dört evreye ayrılmaktadır. AHA evreleri hastalığın aşamalarını ve progresyonunu vurgulamaktadır (Tablo 2) (10). Kalp yetersizliği tanısı KY'nin semptom ve bulgularının yanında kalbin fonksiyon bozukluğunun objektif olarak gösterilmesini gerektirir. ESC'nin 2021 yılında yayınladığı kılavuzda KY tanı algoritması oluşturulmuş olup KY açısından klinik olarak şüpheli hastalarda bu algoritma üzerinden tanı konulmalıdır (Şekil 1) (9).

2.1.2. Epidemiyoloji

Kalp yetersizliği insidansı artan yaşlı nüfus oranı nedeniyle artmaktadır. Yetişkinlerde KY prevalansının %2-4 olduğu bilinmektedir (9,11,12). Özellikle 65 yaş ve üstü kişilerde mortalite ve hastaneye yatış açısından en önemli hastalıktır (13). Kalp yetersizliği prevalansı 55 yaş altındaki kişilerde %1 iken 70 yaş üstü kişilerde %10'lara kadar yükselmektedir (9). KY'liği gelişme riski her iki cinsiyette 40-80 yaş arasında yaklaşık %20'dir (11).

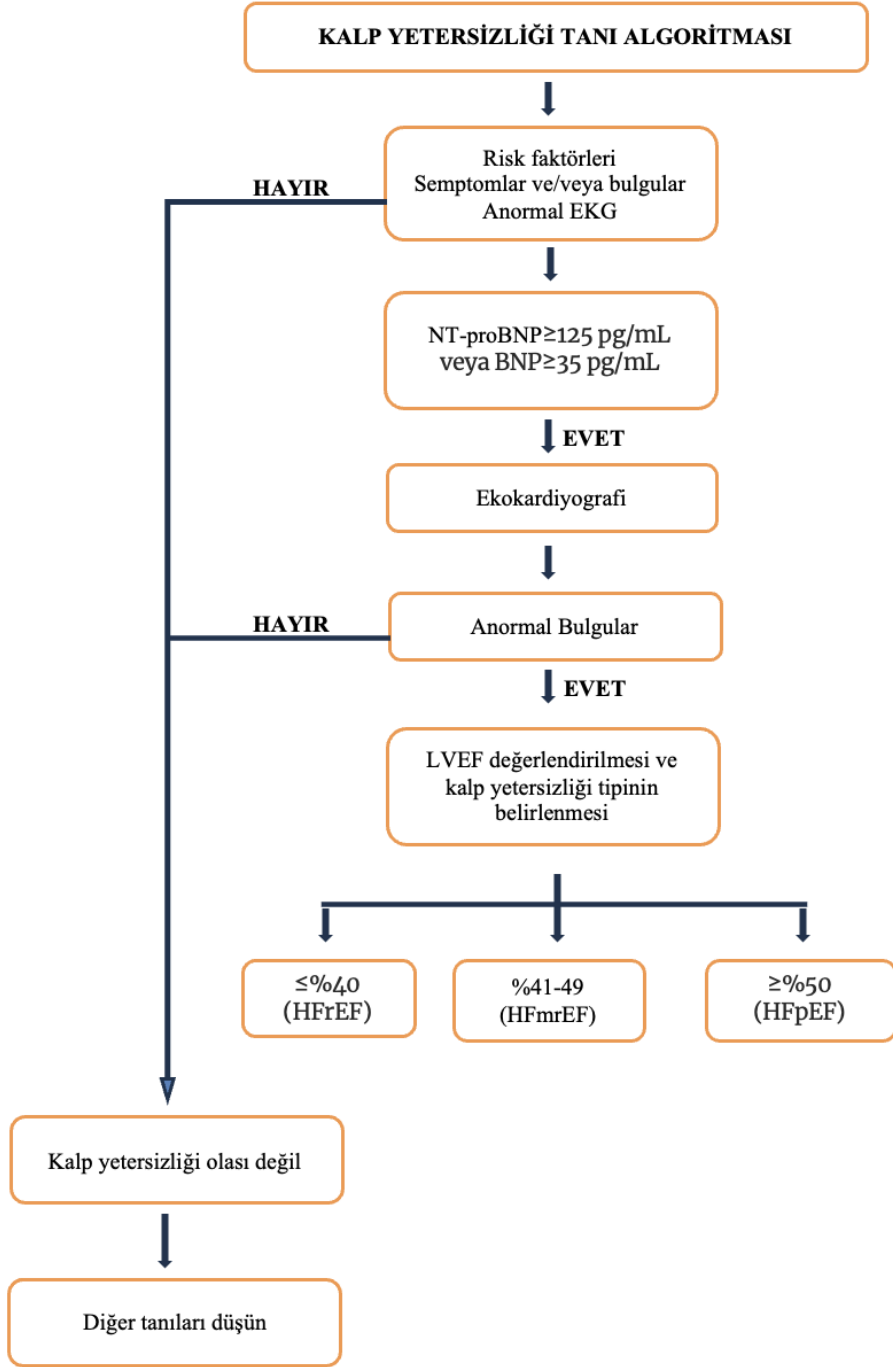
Kalp yetersizliği hastalarının %50'den fazlasını kadın cinsiyet oluşturmakla birlikte kadınlarda tanı yaşı daha ileridir. 80 yaş üstünde kadınlarda KY'liği prevelansı daha fazladır (14).

Kadın hastalarda korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY daha yaygın iken erkeklerde koroner arter hastalığına bağlı azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY'liği daha sıktır (15).

Kalp yetersizliği olan kadın hastalarda hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), obezite, atrial fibrilasyon (AF) gibi komorbiterler daha sık iken erkek hastalara ise koroner arter hastalığı (KAH) eşlik etme sıklığı daha fazladır. Kadın hastalarda KY'liği semptomları daha belirgin görölmektedir (16).

2.1.3. Kalp Yetersizliği Etiyolojisi

1. İşkemik (KAH, koroner diseksiyon, koroner emboli)
2. Kalp kapak hastalıkları (Romatizmal kapak hastalıkları, dejeneratif kapak hastalıkları)
3. Hipertansiyon
4. Primer Kardiyomiyopatiler (Hipertrofik kardiyomiyopati, aritmojenik kardiyomiyopati, miyokardit, peripartum kardiyomiyopati, taşikardiye bağlı kardiyomiyopati, Takotsubo kardiyomiyopatisi)
5. Sekonder Kardiyomiyopatiler (Amiloidoz, sarkoidoz, Fabry hastalığı, bağ dokusu hastalıkları, tiroid hastalıkları, anemi, Kwashiorkor Beriberi, karnitin selenyum eksikliği)
6. Konjenital kalp hastalıkları
7. Perikardiyal hastalıklar



Şekil 1: Kalp Yetersizliği tanı algoritması

2.1.4. Kalp Yetersizliği Patofizyolojisi

Kalp yetersizliği patogenezinde birden fazla mekanizma yer almaktadır. Kalp yetersizliğinde nörohümorale, hücresele ve moleküler mekanizmalar aktive olarak kalbin fizyolojik işlevinin devam ettirilmesini sağlar (17). Kalbin pompalama fonksiyonundaki azalma, sol ventrikül basınç ve volümünün artması sonucu kalp debisinin azalması kalp yetersizliğinde temel patolojidedir. Kardiyak debinin azalması sonucu adrenerjik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) gibi nörohormonal sistemlerin aktivasyonu kardiyak remodelling için başlıca belirleyicilerdir. Akut kalp yetersizliğinde plazma renin, aldosteron, norepinefrin , endotelin-1, atrial ve beyin natriüretik peptid başta olmak üzere nörohormonal biyobelirteç düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir (18,19). Azalan kalp debisi sistemik kan basıncı baroreseptörleri aktive ederek vazomotor merkezleri uymaktadır. Bunun sonucunda sempatik sinir sistemi aktive olarak dolaşımdaki katekolamin düzeylerinde artış meydana getirir (20). Bu süreçlerin engellenmesi KY tedavilerinin temel basamaklarını oluşturmaktadır.

Kardiyak remodellingin diğer bir mekanizma ise Frank Starling mekanizmasıdır. Miyokardiyal liflerin uzunluğu ile kalp kasının güce karşı uyguladığı kuvvet arasındaki ilişki Frank Starling mekanizması olarak bilinir (21). Kalbin önyük ve ardyükünde meydana gelen artış sonucu ventrikül diyastol sonu hacmi ve basıncı yükselir. Artan hacim ve basınç kalp kasındaki güç-uzunluk ilişkisinde bozulmaya yol açar. Bu mekanizma KY'nin erken dönemlerinde hastaların asemptomatik kalmasını sağlamakla beraber uzun süre devam etmesi sol ventrikül fonksiyonlarının kötüleşmesine yol açar. Kardiyak remodelling ile miyokard hipertrofisi, diyastolik basınçlarda artış ve ventriküler fibrozis meydana gelir. Remodelling sonucu kardiyak debide progresif azalma hastalarda semptomların ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur (22).

2.1.5. Kalp Yetersizliği Sınıflandırması

Kalp yetersizliği 2021 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzunda LVEF'ye göre 3 gruba ayrılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: LVEF'ye Göre Kalp Yetersizliği Sınıflaması

KY Tipi	Azalmış EF'li KY	Hafif azalmış EF'li KY	Korunmuş EF'li KY
KRİTERLER	Semptom ± bulgular	Semptom ± bulgular	Semptom ± bulgular
	LVEF ≤ %40	LVEF %41- 49	LVEF ≥ %50
			Artmış natriüretik peptit ile beraber sol ventrikül diyastolik disfonksiyon ve/veya sol ventrikül dolum basıncı artışı

Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti ve Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA)'ne göre KY dört evreye ayrılmaktadır (Tablo 2) (10).

Tablo 2: Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti ve Amerikan Kalp Birliği Evrelemesi

EVRELER	Tanım ve Kriterler
Evre A: KY Riski Altında	Kalp yetersizliği semptom ve bulguları olmayan, yapısal ve fonksiyonel kalp hastalığı bulunmayan ancak KY için risk içeren evre (HT, DM, KAH, obezite, metabolik sendrom, kardiyotoksik ajan maruziyeti)
Evre B: KY Öncesi	Kalp yetersizliği semptom ve bulguları olmayan ancak yapısal kalp hastalığı veya artmış dolum basıncına ait bulgular ve risk faktörleri (artmış natriüretik peptit, başka bir patoloji olmaksızın sürekli troponin seviyesinin yüksek olması)
Evre C: Semptomatik KY	Kalp yetersizliği semptom ve bulgularının olması
Evre D: İleri KY	Optimal medikal tedaviye rağmen günlük aktiviteleri kısıtlayan, tekrarlayan hastaneye yatış gerektiren KY semptomları olması

New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıflandırması semptomların ciddiyetini ve egzersiz intoleransını tanımlamak için kullanılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: New York Kalp Cemiyeti İşlevsel Sınıflaması

SINIF I	Fiziksel aktivite kısıtlaması yoktur. Günlük aktiviteler dispne, çarpıntı, halsizliğe yol açmaz.
SINIF II	Fiziksel aktivitelerde hafif kısıtlama vardır. İstirahat halinde rahat ancak normal aktivite esnasında beklenenin üzerinde dispne, halsizlik ve çarpıntıya yol açar.
SINIF III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlama vardır.
SINIF IV	İstirahat halinde bile semptomu olabilir. Semptomsuz fiziksel aktivite sürdüremez.

2.1.6. Kalp Yetersizliği Belirti ve Bulguları

Kalp yetersizliği semptomları geniş bir hastalık spektrumunda görülmekle beraber ayrıntılı semptom sorgulaması ve fizik muayene benzer kliniğe sahip diğer hastalıklardan ayırmak için önemlidir (23). Kalp yetersizliğindeki semptom ve bulgular (Tablo 4)'de belirtilmiştir.

KY için tipik semptomlar; nefes darlığı, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne, azalmış egzersiz toleransı, yorgunluk, egzersiz sonrası iyileşme süresinde uzama, ayak bileğinde şişme iken daha az tipik semptomlar; gece öksürüğü, şişkinlik hissi, iştah kaybı, depresyon, çarpıntı, baş dönmesi, senkop ve bendopnedir. KY için spesifik bulgular ise artmış venöz juguler basınç, hepatojuguler reflex, üçüncü kalp sesi , kalp tepe atışının sola kayması iken kilo artışı veya kilo kaybı, kaşeksi, periferik ödem, plevral efüzyon, pulmoner ral, taşikardi, takipne, oligüri, hepatomegali gibi daha az spesifik bulgularda mevcuttur(Tablo 4) (9,24).

Tablo 4: Kalp Yetersizliğinin Semptom ve Bulguları

Semptomlar	Bulgular
Tipik	Daha Özgül
Nefes darlığı	Artmış juguler venöz basınç
Ortopne	Hepatojuguler refleks
Paroksizmal nokturnal dispne (PND)	Üçüncü kalp sesi
Halsizlik	Kalp tepe atımının laterale kayması
Ayak bileğinde şişme	
Az Tipik	Daha Az Özgül
Gece öksürüğü	Kilo alımı (haftada >2 kg)
Hırıltılı solunum	Kilo kaybı
Şişkinlik hissi	Kaşeksi
İştah kaybı	Kardiyak üfürüm
Depresyon	Periferik ödem
Çarpıntı	Pulmoner ral
Baş dönmesi	Plevral efüzyon
Senkop	Taşikardi/ Takipne
Bendopne	Hepatomegali
	Cheyne-stokes solunumu
	Oligüri

2.1.7. Kalp Yetersizliği Tanısında Kullanılan Tetkikler

2.1.7.1. Laboratuvar Tetkikleri

Kalp yetersizliği hastalarında prognostik bilgi elde etmek ve tedavi düzenlenmesi için kreatinin, üre, elektrolitler, hemogram, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri, glikolize hemoglobin (HbA1c), lipit, ferritin ve transferrin saturasyonu mutlaka değerlendirilmelidir.

Kalp yetersizliği düşündüren semptomları olan hastalarda diğer olası tanıları ekarte etmek için natriüretik peptid (NP) seviyesi önemlidir. NP'ler ventriküllerden aşırı basınç ve hacim artışına bağlı salınan B tip natriüretik peptittir. Yüksek NP seviyeleri KY tanısını destekler, hastaların prognozu ve tedaviye yanıt hakkında bilgi verir (25). En sık kullanılan natriüretik peptidler NT-proBNP, B tipi natriüretik peptid (BNP) ve orta bölgesel pro-atrial natriüretik peptid (MR-proANP) olup kalp yetersizliğini dışlamak için eşik değerler belirlenmiştir. Kronik olgularda üst sınır NT-proBNP için <125 pg/mL, BNP için <35 pg/mL, MR-proANP için ise <40 pmol/L iken akut olgularda ise BNP için eşik değer <100 pq/mL, NT-proBNP için eşik değer <300 pg/mL MR-proANP<120 pq/mL olarak belirlenmiştir (9,25).

Natriüretiklerin negatif prediktif değeri yüksek iken, pozitif prediktif değeri düşüktür ve KY varlığını dışlamada tanı koymaya göre daha özgündür. NP seviyesi kardiyak ve kardiyak dışı nedenlere bağlı yükselebilir. Akut koroner sendrom, pulmoner emboli, miyokardit, sol ventrikül hipertrofisi, kardiyomiyopati, atrial ve ventriküler taşikardi, kardiyoversiyon, ICD şoklama, pulmoner hipertansiyon gibi kardiyak nedenlere bağlı yükselirken, ileri yaş, iskemik stroke, subaraknoid kanama, böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), anemi, ciddi yanık, tirotoksikoz gibi kalp dışı nedenlere bağlı da yükselebilir. Obezite ile NP seviyesi ters orantılıdır (9,26).

2.1.7.2. Elektrokardiyografi (EKG)

Kalp yetersizliği şüpheli olan bütün hastalarda mutlaka EKG görülmelidir. EKG düşük maliyetli ve güvenli kullanımlı olması nedeniyle hastaların tanı ve takiplerinde kolaylıkla kullanılabilen bir tetkiktir. EKG'nin normal olması KY'liği tanısını dışlamaz iken tedavi planının belirlenmesinde önemlidir. Kalp yetersizliğine özgün EKG bulgusu olmamakla beraber KY'de en sık görülen EKG bulguları; sinüs taşikardisi, atrial fibrilasyon, ventriküler taşikardi, sol ventrikül hipertrofisi, Q dalgaları gibi EKG değişiklikleri tanımlanabilir (9,12,24).

2.1.7.3. Göğüs Röntgeni

Kalp yetersizliğinin en sık semptomlarından biri olan nefes darlığında temel görüntüleme yöntemi göğüs röntgeni olup KY şüphesi olan hastalarda mutlaka görülmelidir. Göğüs röntgeni ile KY tanısı direkt konmasa da benzer kliniğe yol açan diğer nedenlerin ekartasyonu için fikir verebilir. Özellikle akut KY hastalarında artan hidrostatik basınç sonucu gelişen pulmoner venöz konjesyon, intertisyel ödem ve plevral efüzyon gibi yüklenme belirtileri hakkında bilgi verir (27).

2.1.7.4. Transtorasik Ekokardiyografi (TTE)

Transtorasik ekokardiyografi KY tanı ve sınıflandırılmasında anahtar rol oynar. TTE sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonu, hipokinetik duvar hareketleri, kardiyomiyopati, konjenital kalp hastalıkları, perikardiyal efüzyon, pulmoner hipertansiyon ve kalp kapak hastalıkları gibi etyolojileri tanımlamakta temel tanısal değerlendirme yöntemidir. TTE ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun belirlenmesi hastaya uygun tedavinin başlanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından önem arz etmektedir (28).

2.1.7.5. Diğer Ek Tanı Yöntemleri

Kalp yetersizliği tanısında yardımcı diğer yöntemler; transözefageal ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (Kardiyak MRG), sağ kalp kateterizasyonu, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve miyokard perfüzyon sintigrafisidir.

2.1.8. Kalp Yetersizliği Tedavisi

Kalp yetersizliğinde temel tedavi farmakoterapi olup tedavideki ana hedefler mortalitenin azaltılması, KY nedeniyle hastaneye yatışların azaltılması, fonksiyonel kapasitenin ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Kalp yetersizliğinde RAAS ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonun engellenmesi ile hastaların semptomlarının, KY'ne bağlı hastaneye yatışın ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I), anjiyotensin reseptör-neprisilin inhibitörü (ARNI), beta bloker, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında tedavinin yapı taşıdır. EMPEROR-Reduced ve DAPA-HF çalışmaları ile sodyum glukoz ortak taşıyıcı 2 (SGLT 2) inhibitörlerinin azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında mortalite ve hastaneye yatışı azalttığı gösterilmiş olup KY tedavisinde kılavuzlarda yerini almıştır (9,29–31). Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında kontraendikasyon yok ise bu ilaçların aynı anda başlanması ve takiplerde hastanın tolere edebildiği maksimum doza ulaşılması önerilmektedir (Şekil 2). Diüretik tedavisi KY hastalarında semptomları azaltmak için kullanılmakta olup mortalite üzerine etkileri bilinmemektedir. Hastaneye yatış ve kardiyovasküler ölümü azaltan diğer bir ilaç olan anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) azalmış ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda hasta ACE-I veya ARNI tedavisini tolere edemediği zaman önerilmektedir (9).

Kalp yetersizliği hastalarında en sık ölüm nedeni ani kardiyak ölüm olup ilaç tedavileri yanında uygun hastalarda cihaz tedavileri de önerilmektedir. Antiaritmik ilaçlar aritmileri düzeltebilse de mortalite üzerinde etkisi yoktur. Ancak ICD ile genel mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (4,32). Üç aylık optimal medikal tedaviye rağmen LVEF \leq %35 ve NYHA evresi II-III , yaşam beklentisi 1 yıldan uzun olan hastalarda ani kardiyak ölüm ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmak için ICD önerilmektedir (33). Ventriküler fibrilasyon veya ventriküler taşikardi nedeniyle arrest olan ve hayatta kalan hastalara sekonder koruma amacıyla implante edilen ICD'ler antiaritmik ilaç olan amiodaronla kıyaslandığında mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (34). Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY olan ve QRS süresi \geq 150 ms olan hastalarda ICD yerine kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) uygulanmalıdır. Optimal medikal tedaviye rağmen QRS süresi \geq 150 ms ve sol dal bloğu morfolojisinde olan

LVEF \leq %35 altında olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak için CRT önerilmektedir (35,36). CRT'nin etkinliği iskemik KY'liğinde ve erkeklerde , non-iskemik KY'liği ve kadınlara göre daha azdır(9).

Hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY'de tedavi seçenekleri kısıtlı olup sıvı retansiyonu olan hastalarda diüretik tedavisi önerilmektedir. SGLT-2 inhibitörleri olan dapagliflozin veya empagliflozin her iki grup KY için hastaneye yatışı ve kardiyovasküler ölümü azaltan tek ilaç grubudur (37).

2.2. VENTRİKÜLER ARİTMİLER

2.2.1. Tanım ve Tipleri

Ventriküler aritmiler; ventriküllerin herhangi bir bölgesinden kaynaklanabilen ani kardiyak ölümün en sık sebebi olan bir aritmi grubudur. Ventriküler taşikardiler AV nodun altından kaynaklandığı için EKG'de geniş QRS'li taşikardiler olarak izlenmektedir.

Ventriküler taşikardi: Ventrikülden kaynaklanan 3 veya daha fazla atımın ard arda gelmesi sonucu oluşan kalp hızının 100/dakika'nın üzerinde olduğu geniş QRS'li bir taşiaritmidir. 30 saniyeden kısa süren ventriküler taşikardiler non-sustained VT, 30 saniye ve üzerinde devam eden taşikardiler ise sustained VT olarak adlandırılır. QRS morfolojileri atımdan atıma aynı olan VT'lere monomorfik, farklı olanlara ise polimorfik VT olarak sınıflandırılır. Diğer bir geniş QRS taşiaritmi olan VF ise EKG'de QRS komplekslerinin net ayırt edilemediği hızın 300/dakika'nın üzerinde olduğu düzensiz ölümcül bir ritimdir (38,39). Ventriküler taşikardiler geniş QRS taşikardilerin %80'ini oluşturmakla beraber dal bloklu ve aksesuar yol kaynaklı taşikardiler de geniş QRS taşikardiye neden olabilmektedir. Ventriküler taşikardiler klinik olarak asemptomatik olabilmekle beraber senkop, çarpıntı, göğüs ağrısı ve ani kardiyak ölüm gibi semptomlarla karşımıza çıkabilmektedir. Acil durumlarda bütün geniş QRS taşikardiler VT olarak değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir (40).

Ventriküler taşikardi yapısal olarak normal kalplerde otomatisme artışı veya tetiklenmiş aktivite ile meydana gelirken yapısal kalp hastalığı olanlarda genellikle

re-entry mekanizması ile oluşmaktadır. Koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü veya kardiyomiyopati, infiltratif hastalıklar gibi skar dokusu ile seyreden hastalıklarda re-entry taşikardiler görülmektedir (41,42).

2.2.2. Ventriküler Aritmilerin Etyolojisi

Ventriküler aritmilerin çoğunlukla tetikleyicisi akut koroner sendromdur. Akut koroner sendroma bağlı iskeminin erken dönemlerinde görülebilmektedir. Akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde (STEMI) hastaların %10'nunda perkutan girişim yapılmadan VF geliştiği bildirilmiştir (43). Kalp yetersizliği, dilate, hipertrofik ve infiltratif kardiyomiyopatiler, konjenital kalp hastalıkları, mitral valf prolapsusu diğer ventriküler aritmi sebeplerindendir (38).

2.2.3. Kalp Yetersizliği ve Ventriküler Aritmilerin İlişkisi

Kalp yetersizliğinde ölüm kalp debisinin yetersizliğinden ya da ani kardiyak ölüm ile meydana gelmektedir (44). Özellikle akut koroner sendrom sonrası miyokard dokusunda gelişen skar nedeniyle ani kardiyak ölüm riski artmaktadır. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu hem iskemik hem de iskemik olmayan KY'de ani kardiyak ölüm için temel belirleyicidir. Sol ventrikül fonksiyonlarında azalma ile beraber fibrozis derecesi artar. Bu durumda meydana gelen hemodinamik ve nörohumoral değişiklikler ventriküler aritmi riskini arttırmaktadır. LVEF özellikle %35'in altında ise ani kardiyak ölüm riski daha fazla artmaktadır (45).

2.2.4. Ventriküler Aritmilerin Tedavisi ve Önlenmesi

2.2.4.1 İlaç Tedavisi

Antiaritmik ilaçlar Vaughan Willams sınıflamasına göre 4 gruba ayrılmaktadır. Bunlar sınıf I: hızlı sodyum kanal blokerleri; sınıf II: beta adrenerjik reseptör blokerleri sınıf III: potasyum kanal blokerleri; sınıf IV: kalsiyum kanal blokerleridir (Tablo 5) (46). Antiaritmik ilaçların iskemik kalp hastalığı olan hastaların uzun süreli tedavisinde sağkalım üzerine etkilerinin kısıtlı olması ve mortalite artışına neden olabilmeleri nedeniyle kullanımları kısıtlıdır. Sınıf I grubundan lidokain dirençli VT vakalarında kullanılırken sınıf II grubu olan beta blokerler ventriküler aritmiler

tedavisinde ve ani kardiyak ölümün önlenmesinde genellikle ilk sırada tercih edilirler (47). Beta blokerler düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY olan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve ani kardiyak ölümü azaltmaktadır (48,49). Diğer bir grup olan sınıf III antiaritmiklerden amiodaron birden fazla kanalı bloke ederek geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Monomorfik VT'nin akut tedavisinde hemodinamik olarak stabil olan hastalarda etiyojisi bilinmiyorsa IV amiodaron kullanılabilir. Elektrik fırtınası veya tekrarlayan ICD şoklamaları gibi dirençli VT'lerde IV amiodaron aritminin baskılanmasında etkili olduğu gösterilmiştir (38).

Tablo 5: Vaughan Williams Sınıflamasına

Vaughan Williams Sınıflaması		
Sınıf I Na⁺ Kanal Blokerleri	Sınıf 1a	Kinidin
		Prokainamid
		Disopiramid
	Sınıf 1b	Lidokain
		Meksiletin
		Fenitoin
	Sınıf 1c	Propafenon
		Flekainid
		Enkainid
SINIF II Beta Reseptör Blokerleri	Propranolol, Metoprolol, Atenolol, Esmolol, Timolol, Pindolol, Asebutolol, Nadolol	
SINIF III K⁺ Kanal Blokerleri	Amiodaron, Sotatol, Bretilyum, Dofetilid, İbutilid	
SINIF IV Ca⁺⁺ Kanal Blokerleri	Verapamil, Diltiazem	

2.2.4.2 Antiaritmik Olmayan İlaçlar ve Tedaviler

Ventriküler aritmilerin önlenmesinde potasyum ve magnezyum farmakoterapisinin ek destek sağladığı bilinmektedir. Özellikle diüretik tedavi alan KY hastalarında görülen hipokalemi ve hipomagnezeminin ventriküler aritmiler ile ilişkisi mevcuttur. Potasyum seviyesinin 4,5-5 mmol/L arasında olması önerilmektedir (47).

2.2.4.3 Cihaz Tedavisi

Hemodinamik olarak unstabil olan hayatı tehdit eden ventriküler aritmilerin tedavisinde defibrilasyon endikasyonu mevcuttur. Bu tedavi ICD'lerle veya harici defibrilatör cihazları ile sağlanabilir. ICD tedavisi azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında primer korumada, ventriküler aritmi nedeniyle ani kardiyak arrest sonrası sağ kalan hastalarda sekonder korumada mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Dokümente VF veya hemodinamik olarak tolere edilemeyen VT hastalarında geri dönüşümlü sebepler yokluğunda ICD implantasyonu önerilmektedir (38).

2.2.4.4 Katater Ablasyonu

Medikal tedaviye rağmen devam eden veya ilaçların tolere edilemediği durumlarda katater ablasyon tedavisi yapılabilir. Katater ablasyon tedavisinin tekrarlayan ventriküler aritmileri ve ICD şoklamaları azalttığı gösterilmiştir (50).

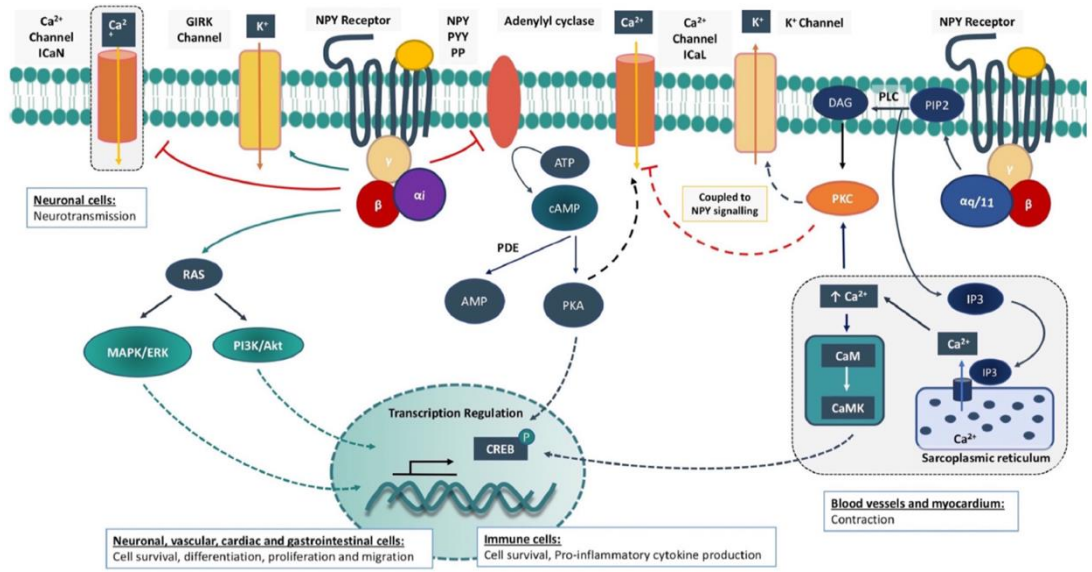
2.3 NÖROPEPTİD Y

Nöropeptid Y 1982 yılında Tatemoto ve ark. tarafından domuz beyninden izole edilen 36 amino asitli bir peptittir (51). NPY merkezi ve periferik sinir sisteminde yer alır ve birçok biyolojik etkileri mevcuttur (51). NPY sindirim sistemi ve pankreastan salgılanan peptit YY ve pankreatik polipeptit ailesinin bir üyesidir (52,53). NPY santral sinir sisteminden salgılanan başlıca nörotransmitterdir. Santral sinir sisteminde serebral korteks, beyin sapı, hipotalamus, talamusta bulunmaktadır. NPY'nin

beslenme davranışı, hafıza, kaygı, gastrointestinal motilite, sirkadiyen ritim, vücut ısısı, kan basıncı ve kalp hızı üzerinde fizyolojik etkileri olduğu bilinmektedir (54,55).

NPY periferde genellikle sempatik sinir sisteminde bulunmakla beraber gastrointestinal sistem, tiroid bezi, pankreas, ürogenital sistem, kalp ve solunum sistemi dahil birden fazla yerde de bulunduğu gösterilmiştir (5).

Fonksiyonel NPY, dipeptidil peptidaz-4 enzimi tarafından parçalanan pre-pro NPY'nin bölünmesiyle ortaya çıkar. NPY, etkisini G-proteine bağlı Y1, Y2, Y3, Y4, Y5 ve Y6 reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirmektedir. NPY, G-proteini ilişki reseptörlere bağlanarak her hücre tipinde adenilil siklaz inhibisyonu ile L-tipi Ca²⁺ kanalları üzerinden hücre içine Ca²⁺ girişini inhibe eder. Nöronlarda ise N-tipi Ca²⁺ kanallarını inhibe eder. Y1 reseptörünün uyarılması inositol trifosfat (IP3) yolağı ile sarkoplazmik retikulumdan hücre içine Ca²⁺ mobilizasyonunu sağlar. Bunun sonucunda pozitif inotropi ve vazokonstriksiyon meydana gelir. Hafıza gibi nörolojik fonksiyonların, immün sistemin ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar. Hücre içi Ca²⁺ seviyesinin yükselmesi Ca²⁺/kalmodulin bağımlı kinazı (CaMK) ve protein kinaz C'yi (PKC) aktive eder. Diaçilgliserol(DAG) ve PKC yoluyla L-tipi Ca²⁺ kanalları ve hücre dışına K⁺ çıkışını sağlayan kanallar inhibe ve aktive olabilirler (7). Şekil 2'de NPY'nin hücre içi sinyal kaskatı gösterilmiştir.



Şekil 2: NPY'nin hücre içi sinyal kaskatı(7).

NPY reseptörlerinden Y1 postsinaptik reseptör olarak bilinirken Y2 ise presinaptik bir reseptördür. Y1 esas olarak vasküler düz kas hücrelerinde ve kalpte yer alır. Y1 reseptörü hipertansiyon, KY ve iskemi de rol oynarken, hipotalamus ve otonom sinir sistemindeki Y2 reseptörü ise enerji dengesinin sağlanmasında ve kanser patofizyolojinde yer alır (56).

2.3.1 Nöropeptid Y ve Kardiyovasküler Etkileri

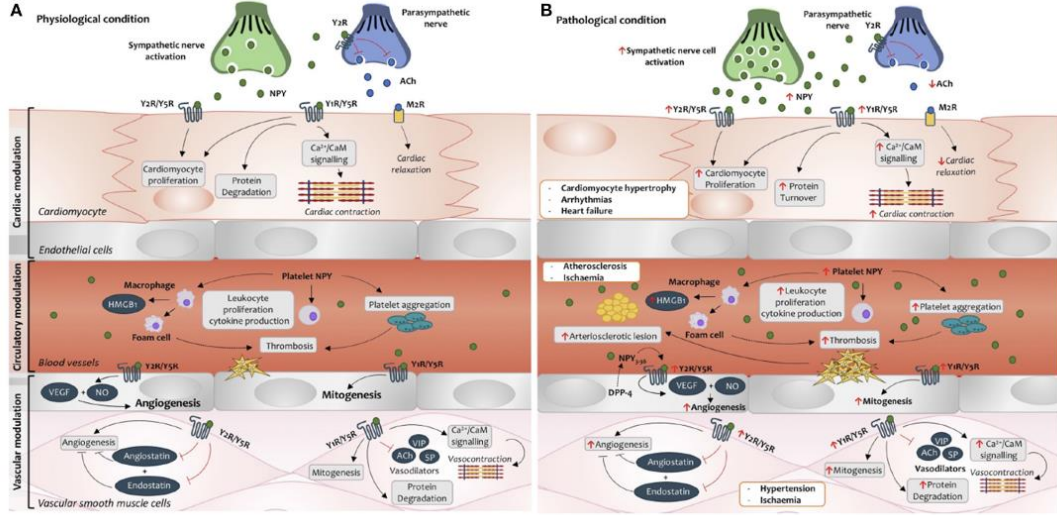
NPY kalpte en çok bulunan nöropeptiddir (6). Endokardiyum, miyosit ve intra kardiyak parasempatik nöronlarda mevcuttur (57). NPY periferde nörepinefrin ile beraber depo edilmekte ve salınmakta olup akut ve kronik strese rol oynamaktadır. NPY, nörepinefrinden daha uzun bir yarı ömre sahip olup NPY'nin fazla miktarda salınmasıyla beraber nörepinefrinin sempatik sistem aktivasyonu üzerine etkisini arttırmaktadır. NPY'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemekle beraber miyosit hipertrofinde ve hipertansiyon, ateroskleroz, iskemi, KY gibi kardiyovasküler olaylarda rol oynadığı belirtilmiştir (7,58)(Şekil 3). Literatür incelendiğinde farelerde yapılan bir çalışmada NPY'nin akut miyokart infarktüsü sonrası kardiyak yeniden şekillenmeyi sağladığı ve fonksiyon bozulmasını hafiflettiği görülmüştür (59). 2012 yılında yapılan bir hayvan çalışmasında NPY'nin

anjyogenezis ile kollateral oluşumunu arttırdığı ve kronik miyokard iskemisinde miyokardiyal perfüzyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (60).

NPY'nin Y1 ve Y2 reseptörleri ile vazokonstriksiyon gibi kardiyovasküler etkileri olduğunu bildirilmiştir (61). Y1 reseptörü inhibitör G proteinleri üzerinden cAMP'ye bağlı vazodilatörlerin inhibisyonu ve fosfolipaz C-IP3 yolağı ile sarkoplazmik retikulumdan Ca²⁺'nin doğrudan mobilizasyonunu sağlayarak vazokonstriksiyon oluşturur. Y2 reseptörü ise endotelin-1 aracılığıyla vazokonstriksiyon oluşturmaktadır (62,63). Bu mekanizmalarda rol alan Y1 reseptörünün antagonisti ile vazokonstriksiyonun azaldığı ve kan basıncının düştüğü görülmüştür(64). Ayrıca NPY'nin nörepinefrinin etkilerini güçlendirdiği ve KYnin şiddetini arttırdığı bildirilmiştir (65,66). ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) hastalarında yapılan bir çalışmada periferik venedeki NPY seviyesi ile kalp yetersizliği gelişimi ve mortalite korele bulunmuştur (67). Koroner yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda yapılan bir çalışmada yüksek NPY seviyelerinin KY, akciğer ödemi ve kardiyojenik şok arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada artmış plazma NPY seviyesinin artan yaş, kadın cinsiyet, artmış solunum sayısı ve mortaliteyle ilişkili olduğu bulunmuştur (68). CRT implantasyonu yapılan hastalarda işlem sırasında koroner sinüsten alınan kanlarda NPY seviyelerinin KY prognozu açısından fikir verebileceği bildirilmiştir (69). Kalp yetersizliği belirti ve bulgularına sahip, BNP>100 pg/ml ve ekokardiyografik olarak sistolik disfonksiyon veya yüksek dolum basınçları olan hastalarda yapılan bir çalışmada da yüksek NPY seviyelerinin daha yüksek kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (8).

Uzun süreli sempatik aktivasyon sonucu co-transmitter olarak salınan NPY insanlarda göğüs ağrısı ve EKG'de değişikliğe yol açabilir. ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü sonrası NPY seviyelerinin en az 2 gün boyunca yüksek olduğu ayrıca NPY seviyelerinin yüksek seyrettiği hastaların takiplerde daha düşük LVEF'ye sahip olduğu tespit edilmiştir (70). Stres kardiyomiopatisi olan hastalarda yapılan çalışmalarda serum NPY seviyelerinin yüksek olduğu ve 8-10. günlerde dahi halen yüksek seyrettiği gösterilmiştir (71). NPY aynı zamanda parasempatik sistemin transmitteri olan

asetilkolin salınımını inhibe ederek parasempatik sistemin bradikardik etkisini azaltır (72).



Şekil 3: NPY'nin kardiyovasküler sistemdeki sinyal kaskatı(7)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta grubunun belirlenmesi ve çalışmaya dahil edilme kriterleri

Çalışmamızda KY nedeniyle ICD implantasyonu öyküsü olan Mayıs 2022–Aralık 2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi kardiyoloji polikliniğine başvuran 18-80 yaş arası düşük EF’li KY’liği olan hastalar dahil edilmiştir. Acil servise ICD şoklama ile başvuran ve pil kontrolünde son 1 ay içinde ventriküler aritmilere yönelik ATP veya şoklama ile tedavi alan 40 hasta bilgilendirildikten sonra yazılı ve sözlü onam alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Sağlıklı kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri

Çalışmaya katılmayı kabul eden, 18-80 yaş aralığında ve LVEF<%35 ve KY nedeniyle ICD öyküsü olan ve pil implantasyonundan beri hiç şoklama kaydı olmayan 40 kişi sağlıklı gönüllüler olarak bilgilendirildikten sonra yazılı ve sözlü onam alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, KY tanısı dışında ICD implantasyonu yapılan, yapısal kalp hastalığı olan, LVEF>%35 olan, VT veya VF dışında aritmi nedeniyle tedavi uygulanan, aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Sağlıklı kontrol grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, takiplerde pil kontrolünde uygun şoklama alanlar ve aktif enfeksiyonu olan sağlıklı gönüllüler çalışmadan dışlandı.

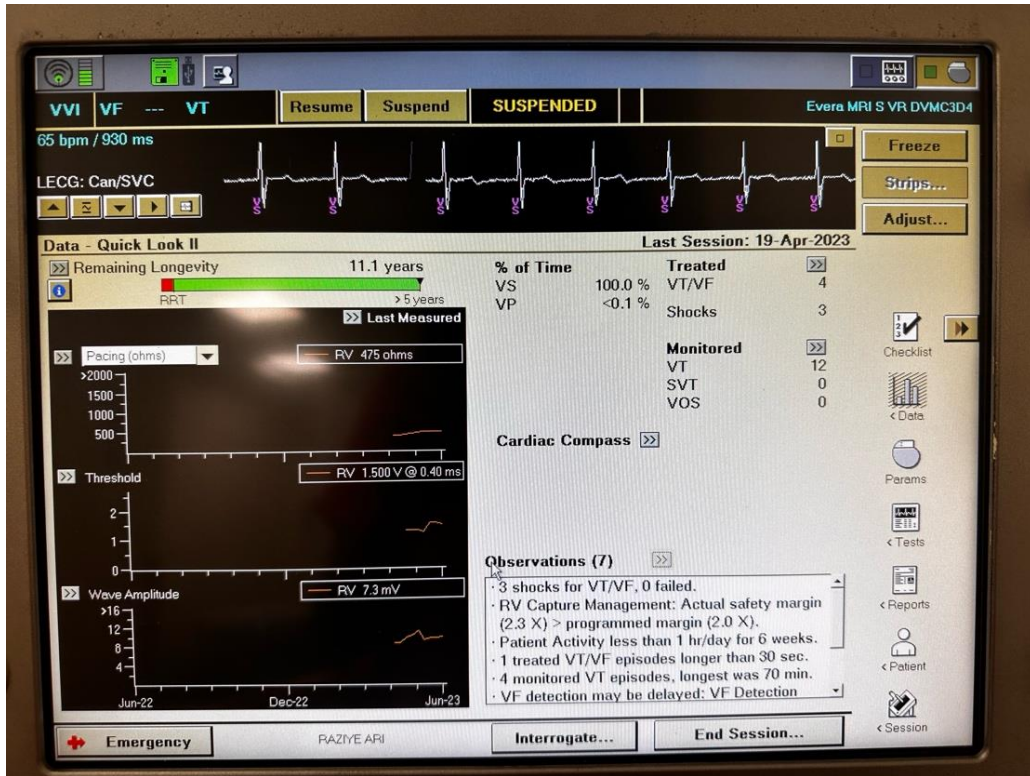
Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, serebrovasküler hastalık (SVH), kronik böbrek hastalığı (KBH) kaydedildi.

Hipertansiyon, daha önce tanı konularak herhangi bir antihipertansif tedavi alıyor olmak; diyabet, oral antidiyabetik ya da insülin tedavisi alıyor olmak; KBH için en az 3 ay süre ile glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <60 mL/dk/1.73m² olarak tanımlandı. SVH için ise anamnez bilgileri ve epikrizler dikkate alındı.

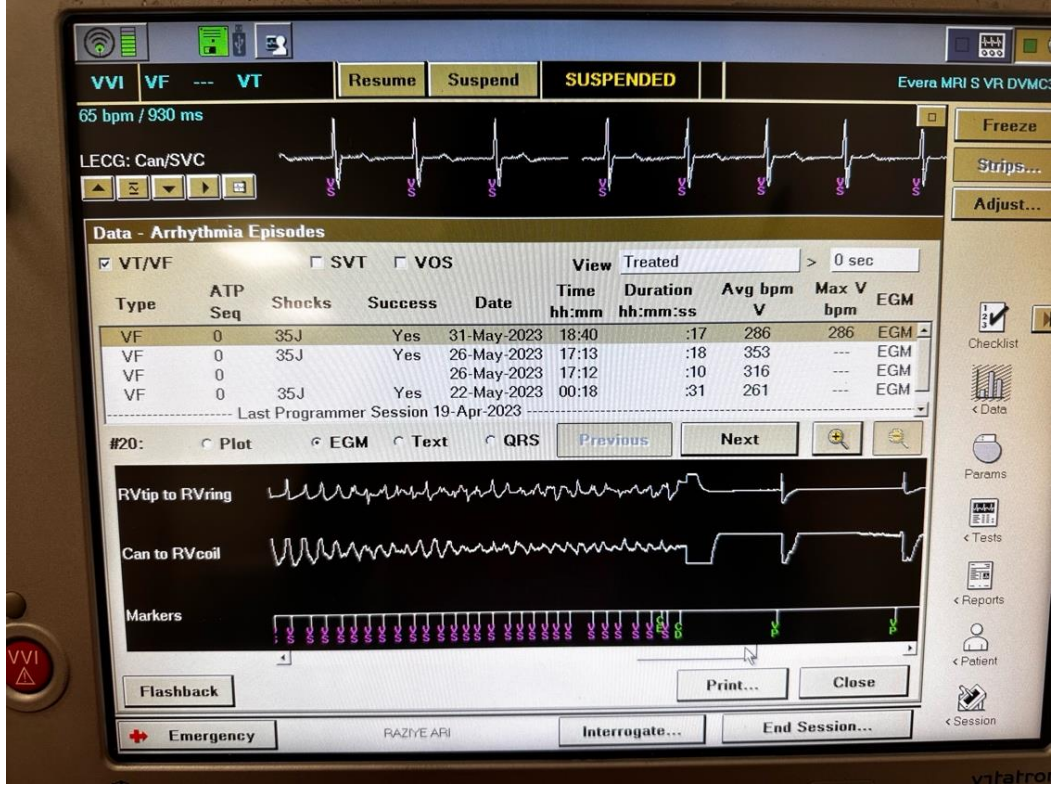
3.1. Kalp Pillerinin Değerlendirilmesi

3.1.1. Cihaz Kontrolü ve Değerlendirilmesi

Her iki gruba takılan pil markalarına göre hastanemizde bulunan Medtronic, Boston ve St Jude marka pil kontrol cihazlarıyla kontrolleri yapıldı. Şoklama ile acil servise veya polikliniğe başvuran hastaların pil kontrolleri başvuru esnasında yapıldı. Kayıtlarda VT veya VF'ye ATP veya şoklama ile terapi olup olmadığı değerlendirildi. VT veya VF'ye terapi alan hastalar hasta grubuna dahil edildi. Kalp yetersizliği ile ICD implantasyonu yapılan hastaların da pil kontrolleri yapıldı. Yapılan pil kontrollerinde cihaz implantasyonundan beri terapi almayan hastalar sağlıklı gönüllü grubuna dahil edildi. Şekil 4 ve 5 de pil kontrolünde gözlenen VT kaydı ve terapi sırasındaki kayıt görüntülerinden örnekler verilmiştir.



Şekil 4: Pil kontrolünde hastanın aritmi tipi ve terapi kaydı



Şekil 5: Hastanın VF'ye şok tedavisi aldığı pil kaydı

3.2. Hastaların Laboratuvar Verileri

Onam alınan hasta ve sağlıklı katılımcılardan yaklaşık 5 ml venöz kan serum ayırıcı jel (SST tube gel) içeren biyokimya tüplerine alındı. Alınan örneklerden 3500 devirde 10 dakika santrifüj sonunda elde edilen serumlar ependorflere ayrılarak çalışma gününe dek -80 derecede saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığına getirilen serumlardan Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı araştırma laboratuvarında NPY düzeyleri enzim bağlı immunosorban yöntemi ile kompetitif(yarışmalı) prensibe dayalı olarak Sun-Red Biological Technology Co., Ltd (Shanghai, China) ticari kiti kullanılarak analiz edildi.

Çalışmada kullanılan kitlerin standart ve kimyasalları hazırlandıktan sonra mikrolakada bulunan kuyucuklara standartlar ve örnekler pipetlenmiştir. Ardından prospektüste anlatılan adımlar izlenerek örneklerin testlerin konsantrasyonlarına göre renklendirilmesi sağlanmıştır. Renk oluşumu gözlendikten sonra 450 nanometrede (nm) Biotek Elx800 Mikrolaka okuyucu (BioTek Instruments Inc., USA) kullanılarak kuyucukların absorbans değerleri okunmuştur. Gen5 data analiz programı ile serum

absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Bulunan değerler ng/L birimleri şeklinde dir. Kitler duplike çalışılmıştır.

Hastaların mevcut olan dosya kayıtlarından; hemogram, böbrek fonksiyon testleri, elektrolit ve NT-proBNP değerleri kaydedildi.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 26.04.2022 tarih ve 07 sayılı karar yazısıyla onaylanan bu alışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Çalışma Tıpta Uzmanlık Tez Projesi Bilimsel Araştırma Projeleri Alt Komisyonunun 23.06.2022 tarih ve 06/03 sayılı kararı uyarınca onaylanmıştır.

3.3. İstatiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Verilerin dağılımları Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile kontrol edildi. Sürekli değişkenlerin analizinde parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız değişkenlerde Student T test kullanıldı. Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin korelasyonunun değerlendirilmesinde verilerin normal dağılımlara uyup uymadığı göz önüne alınarak Spearman korelasyon testi ve Pearson korelasyon testi kullanılarak korelasyon analizi yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki-kare testi ile incelendi. Sürekli değişkenlere etki eden faktörlerin analizinde lineer regresyon analizi kullanıldı. Kategorik değişkenlere etki eden faktörler lojistik regresyon analizi ile analiz edildi.

Elde edilen tüm veriler için $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 40 hasta ve 40 kontrol grubu olmak üzere 80 hasta kişi dahil edilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması 64.15 ± 11.88 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 62.65 ± 11.04 'tür. Hasta grubunun erkek cinsiyet oranı %80 iken kontrol grubunda ise %72,5'tir. Hasta grubunun %85'inde bazal EKG sinüs ritmi iken kontrol grubunun %95'inde sinüs ritmi mevcuttur. Geriye kalan hastaların bazal EKG'si atrial fibrilasyon olarak izlenmiştir. Hastaların bazal demografik özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

İki grup arasında ortalama yaş, cinsiyet, LVEF açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta grubunda HT oranı %45, DM oranı %37,5, KBH oranı %47,5, SVH oranı %5 iken kontrol grubunda HT oranı %55, DM oranı %32,5, KBH oranı %30, SVH oranı %5 olup istatistiksel olarak iki grup arasında fark saptanmamıştır (Tablo 6).

İlaç kullanımı açısından karşılaştırıldığında antiagregan kullanımı kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazla iken ($p=0.002$), antikoagulan ilaç kullanımı ($p<0.001$) ve antiaritmik ilaç kullanımı ($p<0.001$) hasta grubunda daha fazla bulunmuştur.

Tablo 6: Grupların Bazal Demografik Özellikleri

	Hasta	Kontrol	p
Yaş (yıl)*	64.15 ± 11.88	62.65 ± 11.04	0.427
Erkek cinsiyet, n (%)	32 (80)	29 (72.5)	0.431
HT, n (%)	18 (45)	22 (55)	0.371
DM, n (%)	15 (37.5)	13 (32.5)	0.639
KBH, n (%)	19 (47,5)	12 (30)	0.108
SVH, n (%)	2 (5)	2 (5)	1
LVEF, n (%)*	27.62 ± 7.05	30.05 ± 5.95	0.136
Kalp hızı, atım/dk	75.10 ± 15.74	72.42 ± 13.02	0.626
Sinüs ritmi, n (%)	34(85)	38(95)	0.136
İlaç kullanımı			
Antiagregan, n (%)	20 (50)	33 (82,5)	0.002
Antikoagülan, n (%)	21 (52.5)	3 (7.5)	<0.001
Beta bloker, n (%)	39 (97.5)	39 (97.5)	1
ACEİ, n (%)	23 (57.5)	21 (52.5)	0.653
ARB, n (%)	4 (10)	7 (17.5)	0.330
MRA, n (%)	18 (45)	24 (60)	0.179
ARNİ, n (%)	6 (15)	5 (12.5)	0.745
SGLT2 inhibitörü, n (%)	9 (22.5)	11 (27.5)	0.606
Antiaritmik, n (%)	12 (30)	0 (0)	<0.001
Statin, n (%)	14 (35)	15 (37.5)	0.816

HT: Hipertansiyon, **DM:** Diyabetes mellitus, **KBH:** Kronik böbrek hastalığı, **SVH:** Serebrovasküler hastalık, **LVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, **ACEİ:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, **ARB:** Anjiyotensin reseptör blokleri, **MRA:** Mineralokortikoid reseptör antagonisti, **ARNİ:** Anjiyotensin reseptör-neprişin inhibitörü, **SGLT2:** Sodyum glukoz taşıyıcı inhibitörü

*: Verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Gruplar arasında laboratuvar parametreleri açısından lökosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), kreatinin, GFR değerlerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak hemoglobin hasta grubunda 13.08 ± 1.75 g/dL iken kontrol grubunda 14.21 ± 1.63

g/dL (p=0.004) olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Grupların laboratuvar değerleri Tablo 7 gösterilmiştir.

NPY seviyeleri hasta grubunda 236.40 ± 98.93 ng/L kontrol grubunda 249.71 ± 99.80 ng/L (p=0.130) olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 7: Grupların Laboratuvar Verileri

	Hasta	Kontrol	p
Lökosit sayısı*(K/uL)	9.26 ± 2.59	9.21 ± 3.04	0.817
Hemoglobin (g/dL)	13.08 ± 1.75	14.21 ± 1.63	0.004
GFR (ml/dk)	65.65 ± 23.82	71.70 ± 22.02	0.242
Kreatinin* (mg/dL)	1.34 ± 0.82	1.06 ± 0.25	0.268
CRP* (mg/L)	12.03 ± 16.72	8.55 ± 11.94	0.416
Potasyum (mmol/L)	4.40 ± 0.58	4.55 ± 0.41	0.171
Magnezyum* (mg/dL)	2.09 ± 0.33	2.08 ± 0.22	0.897
NT-proBNP**(ng/L)	3305.33 ± 3301.32	9070.00 ± 14829.37	1.000
NPY* (ng/L)	236.40 ± 98.93	249.71 ± 99.80	0.130

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **NPY:** Nöropeptid Y

*: Verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

** : NT-proBNP toplamda 8 hastada veri mevcut olması sebebiyle Non parametrik Mann Whitney u testi ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 8: Hasta Grubun Terapi Tipi ve Ritmine Göre NPY Düzeylerinin Karşılaştırılması

		NPY düzeyleri(ng/L)	p
Terapi tipi	Şoklama	235.18 ± 100.14	0.310
	ATP	251.51 ± 99.91	
Terapi ritmi	VT	232.52 ± 90	0.294
	VF	249.76 ± 130.69	

ATP: Antitaşikardi pacing, **VT:** Ventriküler taşikardi, **VF:** Ventriküler fibrilasyon

Hastaların terapi aldıkları ritmin VT ya da VF olması ile NPY seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışma popülasyonunda kadınlar ve erkekler arasında NPY düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı zamanda KY'nin iskemik veya non-iskemik olması ile NPY seviyeleri arasında da anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Çalışma Gruplarından Bağımsız Olarak Popülasyonda NPY düzeylerinin Karşılaştırılması

		NPY düzeyleri(ng/L)	p
KY etyoloji	İskemik	256.4 ± 118.36	0.377
	Non-iskemik	228.49 ± 71.27	
Cinsiyet	Kadın	229.95 ± 91.89	0.291
	Erkek	247.1 ± 101.47	
Bazal EKG	Sinüs ritmi	239.92± 101.14	0.205
	AF	270.12± 76.63	

KY: Kalp yetersizliği, **EKG:** Elektrokardiyografi, **AF:** Atrial fibrilasyon

Yapılan çoklu değişkenli regresyon analizine göre anemi varlığı (hemoglobin düşüklüğü), KBH varlığı, antikoagulan kullanımı ve HT olmaması VT'yi öngörmektedir (Tablo 10).

Tablo 10: Multivariate Regresyon Analizi Sonucunda VT'nin Bağımsız Öngördürücüleri

	p	Odd's Oranı	%95 Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
Hemoglobin	0.011	0.637	0.449	0.904
Antikoagulan kullanımı	<0.001	8.944	2.512	31.847
HT	0.031	0.259	0.076	0.886
KBH	0.035	3.682	1.096	12.367

HT: Hipertansiyon, **KBH:** Kronik böbrek hastalığı

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre KY olan ve ICD implantasyonu yapılmış olan hastalarda VT ve VF'ye uygun terapi alanlar ile aritmik olay yaşamayanlar arasında NPY seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Nöropeptid Y, 1982 yılında Tatemoto tarafından domuz beyininden izole edilmiştir (51). Bu peptid hem beyinde hem de kalpte en yüksek düzeyde bulunan peptidlerden biridir. NPY'nin kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkileri, sempatik sinirlerde bulunan presinaptik ve postsinaptik reseptörler aracılığıyla ortaya çıkar (51). NPY nöroadrenalin ve asetilkolin nörotransmitterlerini etkileyerek hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemleri üzerinden kardiyovasküler etkilerini gösterir (73).

Nöropeptid Y çeşitli hücrel yanıtı başlatmak için G-protein ilişkili reseptörler aracılığıyla etki gösterir. NPY'nin adenilil siklaz inhibisyonuyla siklik adozin monofosfat sentezini engelleyerek protein kinaz A'ya bağlı L tipi kalsiyum kanallarının uyarılmasını azalttığı gösterilmiştir. NPY IP3 yolağı ile de sarkozoplazmik retikulumdan Ca²⁺ mobilizasyonu sağlamaktadır. Aynı zamanda DAG ve PKC yolları ile L tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederken, K⁺ kanalları uyararak hücre dışına K⁺ akımı üzerine etki etmektedir. NPY, kardiyomiyosit fibrozisini arttırabilir ayrıca Y1 reseptörleri üzerinden kardiyomiyositlerde aksiyon potansiyelini değiştirerek aritmilere zemin oluşturabilir (7).

Hoang ve ark.'nın 2020 yılında domuz modellerinde in vivo yaptıkları çalışmada modellere yüksek doz propranolol verilmiştir. Yüksek doz beta bloker tedavisine rağmen modellerde VT geliştiği gözlemlenmiştir. Çalışmada beta blokör tedavisinin modellerde nöroadrenalin salınımı azalttığı gözlenirken, NPY salınımı üzerine herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda araştırmacılar VT gelişiminde NPY'nin rolünün olduğunu düşünmüşlerdir (74).

Herring ve ark.'nın 2008 yılında yayınlanan bir çalışmasında NPY'nin presinaptik olarak asetilkolin salınımı ve sentezini azalttığı gösterilmiştir. Bu şekilde

NPY parasempatik sistem inhibisyonu ile vagal bradikardiyi azalttığı görülmüştür (75).

1995 yılında Runsiö ve ark.'nın yaptığı çalışmada medikal tedaviye dirençli ventriküler aritmisi olan ICD implantasyonu yapılan 12 hastada işlem öncesinde ve iatrojenik olarak ventriküler aritmi indüklenip defibrile edildikten ilk 30 saniye içinde ve 5.dakikada arter, ven ve koroner sinüsten kan alınmıştır. Arterial ve venöz kanlardaki NPY seviyelerinde anlamlı fark saptanmamış olup sadece 30 saniye içinde koroner sinüsten alınan NPY seviyesi yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Fakat aritmi üzerine etkisi net olarak değerlendirilememiştir (76). Biz de çalışmamızda ventriküler aritmisi olan ile olmayan grup arasında periferik venöz NPY düzeylerini karşılaştırdık. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptamadık. Çalışmamızda terapi zamanı ile periferik venöz NPY kan örneklerinin alınma zamanları açısından hastadan hastaya farklılık göstermekteydi. Bunun nedeni hastaların hastaneye başvuru sürelerinin farklı olmasıydı. Hastaneye başvuru sürecinde, ventriküler aritmi grubundaki hastaların NPY seviyelerinde azalma olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun iki grup arasında anlamlı fark çıkmamasının nedeni olabileceğini düşündük.

Omeroviç ve ark.'nın akut miyokart infarktüsü (AMI) geçiren sıçanlarda yaptığı bir çalışmada NPY2R blokajının malign aritmiler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda AMI geçiren sıçanlarda reseptör blokajının ventriküler aritmileri azaltmadığı bulunmuştur (77). Bunun aksine Herring ve ark.'nın AMI hastalarında yaptığı bir çalışmada betabloker tedavisine rağmen yüksek NPY seviyesinin ventriküler fibrilasyon eşiğini azalttığını göstermişlerdir (78). Bizim çalışmamızda örneklemimizin tamamına yakını betabloker tedavi almasına rağmen ventriküler aritmi saptanan ve saptanmayan grup arasında NPY seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tiller ve ark.'nın 2024 yılında primer perkutan koroner girişim ile revaskülarize ettikleri 260 STEMI hastası ile yapılan bir çalışmada girişimden 24 saat sonra periferik venöz NPY konsantrasyonları ölçülmüştür. Yüksek NPY konsantrasyonları düşük

LVEF ile ilişkiliydi. Yüksek NPY seviyeleri aynı zamanda enfarktüs şiddeti ile de önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (79).

Liu ve ark.'nın 1994 yılında gerçekleştirdiği çalışmada 43 KY hastası ile 20 sağlıklı kontrol grubu arasında NPY seviyeleri incelenmiştir. Bu çalışmada KY olan grupta NPY seviyelerinin artmış olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca, tedavi sonrasında ise NPY seviyelerinde belirgin bir azalma gözlemlenmiştir (80). Bu durum NPY düzeylerinin KY'nin kompensasyonu ile de ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Kendi çalışmamızda ise, NPY seviyelerinin iki grup arasında anlamlı bir fark göstermemesinin, her iki grubun da uzun süredir benzer medikal tedavilere sahip olması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Valdemarsson ve meslektaşlarının 1991 yılındaki çalışması, konjestif KY hastalarında NPY seviyelerini araştırmıştır. Bu çalışma, ciddi KY olan grupta NPY seviyelerinde bir artış olmamasına rağmen, orta düzeyde KY evresinde (NYHA 1-2) olan grupta artmış NPY düzeylerinin olduğunu göstermiştir. Ayrıca çalışma şiddetli KY olan hastalarda ACE inhibitörlerinin NPY düzeylerini anlamlı bir şekilde etkilemediğini bildirmiştir. Bu durum, RAAS'ın NPY üzerinde değil, daha çok sempatik sinir sisteminin NPY'ye etki ettiğini düşündürmektedir (81). Biz çalışmamızda her iki grupta ciddi KY bulunan hastaları dahil ettik ve her iki grupta da %97,5 oranında beta bloker kullanımı olduğunu gözlemledik. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasının nedeni, beta blokerlerin sempatik aktiviteyi kontrol altına alması olabilir. Ancak, bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Aynı zamanda hasta grubunda antiaritmik ilaç kullanımı mevcut olup, antiaritmik ilaçların sempatik sistem üzerindeki etkilerinden dolayı hasta grubunda NPY seviyelerinin daha düşük çıktığını düşünmekteyiz.

Özmen ve ekibinin çalışması, KY hastalarında gözlenen malign aritmilerde NT-proBNP düzeyinin benign aritmilere kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir (82). Ancak kendi çalışmamızda NT-proBNP açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durumun, çalışmamızda NT-proBNP değerlerinin tüm hastalarda çalışılmamış olmasından kaynaklanabileceği göz önüne alınmalıdır.

Hodzic ve ekibinin çalışması CRP seviyeleri ile ventriküler aritmi arasında bir ilişki olduğunu göstermiş ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (83). Benzer şekilde, Sajadieh ve ark.'nın yaptığı çalışmada idiopatik ventriküler prematüre kompleksleri olan hastalarda CRP seviyelerinin belirgin şekilde arttığını tespit etmiştir (84). Ayrıca Kaneko ve meslektaşlarının araştırması akut miyokart infarktüsü sonrası VT/VF gelişen hastalarda CRP ve lökosit değerlerinin yüksek olduğunu göstermiştir (85). Bizim çalışma popülasyonunda aktif enfeksiyonu olanlar dışlanmış olup iki grup arasında inflamasyon belirteçleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Omland ve ark.'nın 1994 yılında 47 AMI hastası ile MI olmaksızın göğüs ağrısı olan hastaların NPY seviyelerini karşılaştırdıkları bir çalışmada iki grup arasında 1.günde istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken 3. Günde MI grubunda NPY seviyeleri yüksek saptanmıştır. Fakat 1.ayda iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kadın cinsiyet ile 3.gündeki NPY seviyesi anlamlı ilişkili iken 1. ve 30. günde anlamlı bulunmamıştır (86). Çalışma popülasyonunda yaptığımız istatistiksel analiz sonucunda cinsiyetler arasında NPY seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Yine 2019 yılında Herring ve ark. STEMI, stabil anjina ve normal koroner olan üç grup arasında yaptığı bir çalışmada STEMI hastalarındaki NPY seviyelerinin diğer iki gruptaki NPY seviyelerine göre üç kat daha fazla olduğu ve NPY'nin mikrovasküler değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada STEMI grubunda NPY seviyeleri düşük ve yüksek olan hastaların altıncı aydaki kardiyak manyetik görüntülemeleri karşılaştırılmıştır. Yüksek NPY seviyeleri olan hastaların daha düşük ejeksiyon fraksiyonu ve artmış diyastol/sistol sonu hacmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (70). Bu çalışmada iskemik kalp hastalığına bağlı artan NPY seviyesi düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamız ise iskemik ve non iskemik kökenli düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY'de NPY seviyelerinin araştırılması açısından değerlidir. Kalp yetersizliği kökeni açısından bakıldığında iskemik ve non-iskemik grup arasında NPY seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Kalla ve ark. yaptığı 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada STEMI sonrası perkutan koroner girişim yapılan hastalar ile normal koroner saptanan hastalar

arasındaki NPY seviyeleri STEMI grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda STEMI hastalarında yapılan alt grup analizinde NPY seviyeleri ilk 48 saat içerisinde VT/VF saptanan kişilerde diğer hastalara göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (87). Bizim çalışmamızda ise ventriküler aritmi gözlenen grup ile kontrol grubu arasında NPY seviyesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı zamanda ventriküler taşikardi ile ventriküler fibrilasyon olan hastalarda da NPY seviyesi açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisine bağlı oluşan bölgesel iskemi ve fibrozis alanları ventriküler aritmiler için substrat rolü oynar(88). Aynı zamanda hipertansif hastalarda miyokard repolarizasyonundaki bozulma, artan QT dispersiyonu ve azalmış kalp hızı değişkenliği ventriküler aritmiler için risk göstergeleridir (89). Bizim çalışmamızda ise yapılan çoklu değişkenli analizde HT'un olmaması VT için öngördürücüdür. Bu şekilde tam tersi bir sonuncun çıkması çalışmamızdaki hasta sayımızın az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Kronik böbrek hastalığı birden çok organlar üzerine etkisi olan yaygın ve ilerleyici bir hastalıktır. KBH ile KAH, KY, periferik arter hastalığı, aritmi gibi kardiyovasküler sonuçlar arasında güçlü bir ilişki mevcuttur (90). KBH hastalarında bradikardi, asistoli ve ventriküler aritmiler gibi ani kardiyak ölüme neden olabilecek aritmiler gözlenmektedir. KBH varlığında ani kardiyak ölüm riski 20 kat daha yüksektir. KBH'nde ventriküler aritmilerin meydana gelmesinde birden fazla mekanizmalar öne sürülmüştür. KBH'de görülen elektrolit düzensizlikleri, RAAS aktivasyonu, üremik toksinler ve reaktif oksijen radikalleri kardiyomiyositler üzerinde mekanik ve elektriksel dengesizliklere yol açarak aritmilere neden olabilir (91). Bizim çalışmamızda da yapılan regresyon analizi sonucunda KBH varlığının VT insidansını arttırdığı saptanmıştır.

Kalp yetersizliği patofizyolojisinde ve prognozunda aneminin önemi giderek artmaktadır. Goldenberg ve ark.'nın 2017 yılında yayınladıkları bir çalışmada ICD/CRT-D implantasyonu sonrası takip ettikleri hastalarında anemi varlığı ile VT arasında ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda araştırmacılar düşük hemoglobin düzeylerine sahip olan grupta ilk uygun ICD şoku alma olasılığını daha

yüksek bulmuşlardır. Aynı zamanda hemoglobindeki her % 1 g/dL azalmayı bağımsız olarak % 8 lik VT artışı ile ilişkilendirmişlerdir (92). Bizim çalışmamızda da ventriküler aritmi gözlenen grupta hemoglobin seviyesi daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Aynı zamanda yaptığımız regresyon analizi sonucunda da hemoglobin düşüklüğünün VT için öngördürücü değişken olduğunu saptadık.

6. SONUÇ

Kalp yetersizliğine bağlı mortalite medikal tedavilerin gelişmesine rağmen hala yüksektir. Kalp yetersizliğine bağlı ölümlerin önemli bir kısmı ventriküler aritmilere bağlıdır. Literatür incelendiğinde sempatik sinir sistemi yolaklarında yer alan NPY'nin aritmiler üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Biz de kendi çalışmamızda sempatik sistemin önemli bir parçası olan NPY'nin ventriküler aritmiler üzerine etkisini araştırdık. Çalışmamızın sonucunda VT veya VF nedeniyle terapi alan grup ile aritmik olay yaşamayan grup arasında NPY seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak yaptığımız regresyon analizi, hemoglobün düşüklüğünün, KBH varlığının, antikoagulan kullanımının ve HT olmamasının VT için öngördürücü değişkenler olduğunu göstermiştir.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmanın tek merkezli olması nedeniyle hasta popülasyonu sınırlıdır. Araştırmamızda, ICD implantasyonu olan hastalardaki NPY seviyeleri değerlendirilmiştir. Ancak, KY nedeniyle takip edilen ve ICD implantasyonu olmayan hastalardaki ventriküler aritmiler belgelendirilemediği için bu hastaların NPY seviyeleri incelenememiştir. Bir diğer kısıtlılık ise, tekrarlayan ICD şoklamasıyla başvuran hastaların sadece bir başvurusu sırasında NPY seviyelerinin ölçülmüş olmasıdır. Aynı hastanın farklı zamanlardaki tedavilerinde NPY seviyeleri farklılık gösterebilir.

KAYNAKLAR

1. Sebastian SA, Co EL, Mahtani A, Padda I, Anam M, Mathew SS, vd. Heart Failure: Recent Advances and Breakthroughs. Dis--Mon DM. Şubat 2024;70(2):101634.
2. Zhang D, Tu H, Wadman MC, Li YL. Substrates and potential therapeutics of ventricular arrhythmias in heart failure. Eur J Pharmacol. 15 Ağustos 2018;833:349-56.
3. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, vd. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J. Aralık 2000;21(24):2071-8.
4. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med. 27 Kasım 1997;337(22):1576-83.
5. Shende P, Desai D. Physiological and Therapeutic Roles of Neuropeptide Y on Biological Functions. İçinde: Turksen K, editör. Cell Biology and Translational Medicine, Volume 7 [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [a.yer 02 Nisan 2024]. s. 37-47. (Advances in Experimental Medicine and Biology; c. 1237). Erişim adresi: https://link.springer.com/10.1007/5584_2019_427
6. Gu J, Polak JM, Adrian TE, Allen JM, Tatemoto K, Bloom SR. Neuropeptide tyrosine (NPY)--a major cardiac neuropeptide. Lancet Lond Engl. 07 Mayıs 1983;1(8332):1008-10.
7. Tan CMJ, Green P, Tapoulal N, Lewandowski AJ, Leeson P, Herring N. The Role of Neuropeptide Y in Cardiovascular Health and Disease. Front Physiol. 2018;9:1281.
8. McDowell K, Adamson C, Jackson C, Campbell R, Welsh P, Petrie MC, vd. Neuropeptide Y is elevated in heart failure and is an independent predictor of outcomes. Eur J Heart Fail. Ocak 2024;26(1):107-16.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, vd. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 21 Eylül 2021;42(36):3599-726.
10. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, vd. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of

the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 03 Mayıs 2022;145(18):e895-1032.

11. Ziaieian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. Haziran 2016;13(6):368-78.

12. Di Bello V, La Carrubba S, Antonini-Canterin F, Di Salvo G, Caso P, La Canna G, vd. Role of electrocardiography and echocardiography in prevention and predicting outcome of subjects at increased risk of heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. Şubat 2015;22(2):249-62.

13. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 30 Ağustos 2013;113(6):646-59.

14. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin*. Temmuz 2017;13(3):417-26.

15. Romiti GF, Recchia F, Zito A, Visioli G, Basili S, Raparelli V. Sex and Gender-Related Issues in Heart Failure. *Cardiol Clin*. Mayıs 2022;40(2):259-68.

16. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart Br Card Soc*. Eylül 2007;93(9):1137-46.

17. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. İçinde: Terjung R, editör. *Comprehensive Physiology* [Internet]. 1. bs Wiley; 2015 [a.yer 17 Ağustos 2023]. s. 187-214. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c140055>

18. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol*. Ocak 2016;13(1):28-35.

19. Mazurek JA, Jessup M. Understanding Heart Failure. *Heart Fail Clin*. Ocak 2017;13(1):1-19.

20. Kishi T. Deep and future insights into neuromodulation therapies for heart failure. *J Cardiol*. 01 Kasım 2016;68(5):368-72.

21. Delicce AV, Makaryus AN. Physiology, Frank Starling Law. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 18 Ağustos 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470295/>

22. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 01 Eylül 2012;21(5):365-71.

23. Chen J, Aronowitz P. Congestive Heart Failure. *Med Clin North Am*. Mayıs 2022;106(3):447-58.

24. King M, Kingery J, Casey B. Diagnosis and evaluation of heart failure. *Am*

- Fam Physician. 15 Haziran 2012;85(12):1161-8.
25. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* Mart 2022;27(2):625-43.
 26. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol.* 20 Ekim 2014;176(3):611-7.
 27. Pan D, Pellicori P, Dobbs K, Bulemfu J, Sokoreli I, Urbinati A, vd. Prognostic value of the chest X-ray in patients hospitalised for heart failure. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* Kasım 2021;110(11):1743-56.
 28. Melillo E, Masarone D, Oh JK, Verrengia M, Valente F, Vastarella R, vd. Echocardiography in Advanced Heart Failure for Diagnosis, Management, and Prognosis. *Heart Fail Clin.* Ekim 2021;17(4):547-60.
 29. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, vd. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet Lond Engl.* 19 Eylül 2020;396(10254):819-29.
 30. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, vd. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 21 Kasım 2019;381(21):1995-2008.
 31. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, vd. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 08 Ekim 2020;383(15):1413-24.
 32. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, vd. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 20 Ocak 2005;352(3):225-37.
 33. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, vd. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 21 Mart 2002;346(12):877-83.
 34. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, vd. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J.* Aralık 2000;21(24):2071-8.
 35. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, vd. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 22 Mart 2001;344(12):873-80.

36. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, vd. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 14 Nisan 2005;352(15):1539-49.
37. Authors/Task Force Members:, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, vd. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. Ocak 2022;24(1):4-131.
38. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, vd. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 21 Ekim 2022;43(40):3997-4126.
39. Ludhwani D, Goyal A, Jagtap M. Ventricular Fibrillation. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 05 Mayıs 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537120/>
40. Whitaker J, Wright MJ, Tedrow U. Diagnosis and management of ventricular tachycardia. *Clin Med*. Eylül 2023;23(5):442-8.
41. Bhaskaran A, De Silva K, Kumar S. Contemporary updates on ventricular arrhythmias: from mechanisms to management. *Intern Med J*. 2023;53(6):892-906.
42. Ray L, Geier C, DeWitt KM. Pathophysiology and treatment of adults with arrhythmias in the emergency department, part 2: Ventricular and bradyarrhythmias. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 18 Ağustos 2023;80(17):1123-36.
43. Oknińska M, Maćzewski M, Mackiewicz U. Ventricular arrhythmias in acute myocardial ischaemia—Focus on the ageing and sex. *Ageing Res Rev*. 01 Kasım 2022;81:101722.
44. Houmsse M, Franco V, Abraham WT. Epidemiology of sudden cardiac death in patients with heart failure. *Heart Fail Clin*. Nisan 2011;7(2):147-55, vii.
45. McElwee SK, Velasco A, Doppalapudi H. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. Aralık 2016;23(6):1368-79.
46. Apte N, Kalra DK. Pharmacotherapy in Ventricular Arrhythmias. *Cardiology*. 06 Haziran 2023;148(2):119-30.
47. Al -Khatib Sana M., Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, vd. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol*. 02 Ekim 2018;72(14):e91-220.

48. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet Lond Engl.* 12 Haziran 1999;353(9169):2001-7.
49. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 02 Ocak 1999;353(9146):9-13.
50. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin JF, vd. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *N Engl J Med.* 14 Temmuz 2016;375(2):111-21.
51. Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y--a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature.* 15 Nisan 1982;296(5858):659-60.
52. Isolation and characterization of a new pancreatic polypeptide hormone - PubMed [İnternet]. [a.yer 18 Mart 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1194289/>
53. Larhammar D. Evolution of neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide. *Regul Pept.* 09 Nisan 1996;62(1):1-11.
54. Grundemar L, Håkanson R. Neuropeptide Y effector systems: perspectives for drug development. *Trends Pharmacol Sci.* Mayıs 1994;15(5):153-9.
55. Wan CP, Lau BH. Neuropeptide Y receptor subtypes. *Life Sci.* 17 Şubat 1995;56(13):1055-64.
56. Lee EW, Michalkiewicz M, Kitlinska J, Kalezic I, Switalska H, Yoo P, vd. Neuropeptide Y induces ischemic angiogenesis and restores function of ischemic skeletal muscles. *J Clin Invest.* Haziran 2003;111(12):1853-62.
57. McDermott BJ, Bell D. NPY and cardiac diseases. *Curr Top Med Chem.* 2007;7(17):1692-703.
58. Millar BC, Weis T, Piper HM, Weber M, Borchard U, McDermott BJ, vd. Positive and negative contractile effects of neuropeptide Y on ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol.* Aralık 1991;261(6 Pt 2):H1727-1733.
59. Qin YY, Huang XR, Zhang J, Wu W, Chen J, Wan S, vd. Neuropeptide Y attenuates cardiac remodeling and deterioration of function following myocardial infarction. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 02 Şubat 2022;30(2):881-97.
60. Matyal R, Chu L, Mahmood F, Robich MP, Wang A, Hess PE, vd. Neuropeptide Y improves myocardial perfusion and function in a swine model of hypercholesterolemia and chronic myocardial ischemia. *J Mol Cell Cardiol.* Aralık 2012;53(6):891-8.

61. Malmström RE. Pharmacology of neuropeptide Y receptor antagonists. Focus on cardiovascular functions. *Eur J Pharmacol.* 28 Haziran 2002;447(1):11-30.
62. Herzog H, Hort YJ, Ball HJ, Hayes G, Shine J, Selbie LA. Cloned human neuropeptide Y receptor couples to two different second messenger systems. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 01 Temmuz 1992;89(13):5794-8.
63. Abdel-Samad D, Perreault C, Ahmarani L, Avedanian L, Bkaily G, Magder S, vd. Differences in neuropeptide Y-induced secretion of endothelin-1 in left and right human endocardial endothelial cells. *Neuropeptides.* Aralık 2012;46(6):373-82.
64. Malmström RE. 5. Neuropeptide Y receptor antagonists in cardiovascular pharmacology. *Prog Med Chem.* 2004;42:207-44.
65. Munglani R, Hudspith MJ, Hunt SP. The therapeutic potential of neuropeptide Y. Analgesic, anxiolytic and antihypertensive. *Drugs.* Eylül 1996;52(3):371-89.
66. Nicholl SM, Bell D, Spiers J paul, McDermott BJ. Neuropeptide Y Y(1) receptor regulates protein turnover and constitutive gene expression in hypertrophying cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol.* 19 Nisan 2002;441(1-2):23-34.
67. Gibbs T, Tapoulal N, Shanmuganathan M, Burrage MK, Borlotti A, Banning AP, vd. Neuropeptide-Y Levels in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Relationship With Coronary Microvascular Function, Heart Failure, and Mortality. *J Am Heart Assoc.* 05 Temmuz 2022;11(13):e024850.
68. Hulting J, Sollevi A, Ullman B, Franco-Cereceda A, Lundberg JM. Plasma neuropeptide Y on admission to a coronary care unit: raised levels in patients with left heart failure. *Cardiovasc Res.* Şubat 1990;24(2):102-8.
69. Ajijola OA, Chatterjee NA, Gonzales MJ, Gornbein J, Liu K, Li D, vd. Coronary Sinus Neuropeptide Y Levels and Adverse Outcomes in Patients With Stable Chronic Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 01 Mart 2020;5(3):318-25.
70. Herring N, Tapoulal N, Kalla M, Ye X, Borysova L, Lee R, vd. Neuropeptide-Y causes coronary microvascular constriction and is associated with reduced ejection fraction following ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 21 Haziran 2019;40(24):1920-9.
71. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, vd. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 10 Şubat 2005;352(6):539-48.
72. Potter EK. Prolonged non-adrenergic inhibition of cardiac vagal action following sympathetic stimulation: Neuromodulation by neuropeptide Y? *Neurosci Lett.* 15 Mart 1985;54(2):117-21.

73. Qu X, Yu Y, Jiang J, Bai B, Guo H, Song Y. Variance of peptidic nerve innervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. Şubat 2008;31(2):207-13.
74. Hoang JD, Salavatian S, Yamaguchi N, Swid MA, David H, Vaseghi M. Cardiac sympathetic activation circumvents high-dose beta blocker therapy in part through release of neuropeptide Y. *JCI Insight*. 04 Haziran 2020;5(11):e135519, 135519.
75. Herring N, Lokale MN, Danson EJ, Heaton DA, Paterson DJ. Neuropeptide Y reduces acetylcholine release and vagal bradycardia via a Y2 receptor-mediated, protein kinase C-dependent pathway. *J Mol Cell Cardiol*. Mart 2008;44(3):477-85.
76. Runsiö M, Rosenqvist M, Bergfeldt L, Owall A, Lundberg JM, Franco-Cereceda A. Cardiac outflow of endothelin, neuropeptide Y and noradrenaline in relation to hyperaemia in coronary sinus flow following electrical conversion of induced ventricular fibrillation in man. *Eur Heart J*. Aralık 1995;16(12):1925-9.
77. Omerovic E, Råmunddal T, Lorentzon M, Nordlander M. Effects of neuropeptide Y2 receptor blockade on ventricular arrhythmias in rats with acute myocardial infarction. *Eur J Pharmacol*. 22 Haziran 2007;565(1-3):138-43.
78. Herring N, Kalla M, Dall'Armellina E, Woodward L, Lu CJ, Banning A, vd. Pro-arrhythmic effects of the cardiac sympathetic co-transmitter, neuropeptide-Y, during ischemia-reperfusion and ST elevation myocardial infarction. *FASEB J*. 2016;30(S1):756.2-756.2.
79. Tiller C, Reindl M, Holzknrecht M, Lechner I, Troger F, Oberhollenzer F, vd. Relation of plasma neuropeptide-Y with myocardial function and infarct severity in acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur J Intern Med*. 29 Mart 2024;S0953-6205(24)00137-7.
80. Liu JJ, Shi SG, Han QD. [Evaluation of plasma neuropeptide Y levels in patients with congestive heart failure]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. Ekim 1994;33(10):687-9.
81. Valdemarsson S, Edvinsson L, Ekman R, Hedner P, Sjöholm A. Increased plasma level of substance P in patients with severe congestive heart failure treated with ACE inhibitors. *J Intern Med*. Ekim 1991;230(4):325-31.
82. Ozmen C, Deniz A, Deveci OS, Cagliyan CE, Celik AI, Yildiz İ, vd. Association among tenascin-C and NT-proBNP levels and arrhythmia prevalence in heart failure. *Clin Investig Med Med Clin Exp*. 17 Aralık 2017;40(6):E219-27.
83. Hodzic E, Drakovac A, Begic E. Troponin and CRP as Indicators of Possible Ventricular Arrhythmias in Myocardial Infarction of the Anterior and Inferior Walls of the Heart. *Mater Socio-Medica*. Ekim 2018;30(3):185-8.

84. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Ole Hein H, Hansen JF. Increased ventricular ectopic activity in relation to C-reactive protein, and NT-pro-brain natriuretic peptide in subjects with no apparent heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. Kasım 2006;29(11):1188-94.
85. Kaneko H, Anzai T, Naito K, Kohno T, Maekawa Y, Takahashi T, vd. Role of ischemic preconditioning and inflammatory response in the development of malignant ventricular arrhythmias after reperfused ST-elevation myocardial infarction. *J Card Fail*. Kasım 2009;15(9):775-81.
86. Omland T, Opstad K, Dickstein K. Plasma neuropeptide Y levels in the acute and early convalescent phase after myocardial infarction. *Am Heart J*. Nisan 1994;127(4 Pt 1):774-9.
87. Kalla M, Hao G, Tapoulal N, Tomek J, Liu K, Woodward L, vd. The cardiac sympathetic co-transmitter neuropeptide Y is pro-arrhythmic following ST-elevation myocardial infarction despite beta-blockade. *Eur Heart J*. 14 Haziran 2020;41(23):2168-79.
88. Afzal MR, Savona S, Mohamed O, Mohamed-Osman A, Kalbfleisch SJ. Hypertension and Arrhythmias. *Heart Fail Clin*. Ekim 2019;15(4):543-50.
89. Hennersdorf MG, Strauer BE. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *J Hypertens*. Şubat 2001;19(2):167-77.
90. Matsushita K, Ballew SH, Wang AYM, Kalyesubula R, Schaeffner E, Agarwal R. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. Kasım 2022;18(11):696-707.
91. Masmoudi I, Dindane Z, Richter S, Ebert M. Ventricular arrhythmias in the context of chronic kidney disease and electrolyte imbalance. *Herzschrittmachertherapie Elektrophysiologie*. 15 Temmuz 2024;
92. Goldenberg I, Barsheshet A, Laish-Farkash A, Swissa M, Schliamser JE, Michowitz Y, vd. Anemia and the Risk of Life-threatening Ventricular Tachyarrhythmias from the Israeli Implantable Cardioverter Defibrillator Registry. *Am J Cardiol*. 15 Aralık 2017;120(12):2187-92.