

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ İLE KİTOTRİOZİDAZ  
ENZİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
DR. SARA ÇETİN ŞANLIALP**

**DANIŞMAN  
YRD. DOÇ. DR. BEKİR SERHAD YILDIZ**

**DENİZLİ – 2016**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ İLE KİTOTRİOZİDAZ  
ENZİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR SARA ÇETİN ŞANLIALP**

**DANIŞMAN**

**YRD. DOÇ. DR. BEKİR SERHAD YILDIZ**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 15.12.2014 tarih ve 2014TPF022 no' lu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ – 2016**

UZMANLIK TEZİ ONAY FORMU

Yrd. Doç. Dr. Bekir Serhad YILDIZ danışmanlığında Dr. Sara ÇETİN ŞANLIALP tarafından yapılan "KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ İLE KİTOTRİOZİDAZ ENZİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ" başlıklı tez çalışması 07/03/2016 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından KARDİYOLOJİ Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

PROF. DR. HALİL TANRIVERDİ



ÜYE

DOÇ. DR. HASAN GÜNGÖR



TEZ DANIŞMANI YRD. DOÇ. DR. BEKİR SERHAD YILDIZ



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım. 19/04/2016

Prof. Dr. Hüseyin BAĞCI

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı



Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğine beyan ederim.

**Dr. Sara ÇETİN ŞANLIALP**

**İmza :**

## TEŞEKKÜR

Tezin planlanmasında, düzenlenmesinde, sonuçlarının yorumlanmasında ve uzmanlık eğitimim süresince desteklerini, özverilerini ve bilgilerini esirgemeyen tez danışmanım Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Bekir Serhad YILDIZ'a

Araştırmanın istatistiksel değerlendirmelerinde yardımcı bulunan Sayın Doç. Dr. Ahmet ERGİN'e ve Arş. Gör. Dr. Süleyman Utku UZUN'a

Araştırmanın biyokimyasal parametrelerin çalışılmasında ve değerlendirilmesinde yardımcı olan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Burcu BARUTÇUOĞLU ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Arş. Gör. Dr. Özgen KILIÇ ERKEK'e, Arş. Gör. Dr. Melek TUNÇ ATA'ya

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Yavuz DODURGA'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca yeterli mesleki bilgi ve deneyim kazanmamda emeği geçen Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Asuman KAFTAN'a, Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Halil TANRIVERDİ'ye, Prof. Dr. Harun EVRENGÜL'e, Prof. Dr. Dursun DURSUNOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Yusuf İzzettin ALİHANOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. İsmail Doğu KILIÇ'a ve Doç. Dr. Yalın Tolga YAYLALI'ya

Her zaman yanımda olan, bana destek veren ANNEME, BABAMA ve DAYIMA

Tez çalışmam boyunca yardımını, desteğini esirgemeyen sevgili eşim MUSA'ya ve asistan arkadaşlar Dr. İpek BÜBER'e, Dr. Meryem YILDIZ'a, Dr. Emre Emrah DEMİRCİ'ye, Dr. Vildan ÖZÇAKIR'a, Dr. Mehmet KILINÇ'a, Dr. Emrah KAYA'ya en içten duygularıyla sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sara ÇETİN ŞANLIALP

## İÇİNDEKİLER

<b>ONAY SAYFASI</b> .....	<b>I-II</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>III</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>IV</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>V-VIII</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>IX</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>X</b>
<b>GRAFİKLER DİZİNİ</b> .....	<b>XI</b>
<b>ÖZET- İNGİLİZCE ÖZET</b> .....	<b>XII-XIII</b>
<b>1.GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Kalp Yetmezliği .....	<b>3</b>
2.1.1. Kalp Yetmezliğinde Kullanılan Terimler.....	<b>3</b>
2.1.2. Kalp Yetmezliğinin Epidemiyolojisi.....	<b>6</b>
2.1.3. Kardiyovasküler Riskler.....	<b>9</b>
2.1.4. Kalp Yetmezliğinin Patofizyolojisi.....	<b>16</b>
2.1.5. Kalp Yetmezliği Etiyolojisi.....	<b>20</b>
2.1.6. Kalp Yetmezliği Tanısı.....	<b>21</b>
2.1.7. Kalp Yetmezliğinde Kullanılan Klinik Kriterler...	<b>27</b>
2.2. Kitotriozidaz Enzimi.....	<b>28</b>
2.2.1. Kitotriozidazın Fonksiyonları .....	<b>31</b>
2.2.2.Kitotriozidaz Enzimi İle İlişkili hastalıklar.....	<b>31</b>
2.3. İnterlökin 1-Beta.....	<b>35</b>
2.4. İnterlökin- 6 .....	<b>36</b>
2.5. Tümör Nekroz Faktör- Alfa.....	<b>37</b>
2.6. Yüksek Duyarlıklı CRP .....	<b>38</b>
2.7. BNP ve NT-proBNP.....	<b>39</b>
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>40</b>
3.1.Olguların Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri.....	<b>41</b>

3.2. Olguların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	41
3.3. Biyobelirteçlerin Çalışılması.....	42
3.4. İstatistiksel analiz.....	44
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>45</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>62</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	<b>69</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>70</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACE</b>	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
<b>AD</b>	: Aort Darlığı
<b>AF</b>	: Atriyal Fibrilasyon
<b>AGE</b>	: İleri Glikolizasyon Ürünleri
<b>AHA</b>	: Amerikan Kalp Birliği
<b>AKS</b>	: Akut Koroner Sendrom
<b>AKY</b>	: Akut Kalp Yetmezliği
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>AMI</b>	: Akut Miyokard Enfektüsü
<b>ANP</b>	: Atriyal Natriüretik Peptid
<b>APTT</b>	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
<b>ARB</b>	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
<b>AT I- II</b>	: Anjiyotensin 1 ve 2
<b>ATR 1-2</b>	: Anjiyotensin Reseptörleri Tip I ve Tip II
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>AY</b>	: Aort Yetmezliği
<b>BAL</b>	: Bronkoalveolar lavaj
<b>BB</b>	: Beta Bloker
<b>B 1-2</b>	: Bradikinin Reseptörleri tip I ve II
<b>BNP</b>	: Beyin Natriüretik Peptid
<b>BP</b>	: Baz Çifti
<b>BUN</b>	: Kan Üre Nitrojeni
<b>c-DNA</b>	: Komplementer Deoksiribonükleik Asit

**CNP** : C Tipi Natriüretik Peptid  
**CRP** : C- Reaktif Protein  
**DEF-KY** : Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp yetmezliği  
**DKB** : Diyastolik Kan Basıncı  
**DM** : Diabetes Mellitus  
**DT** : Deselasyon Zamanı  
**EDTA** : Etilendiamin Tetraasetik asit  
**EF** : Ejeksiyon Fraksiyonu  
**EKG** : Elektrokardiyogram  
**EKO** : Ekokardiyografi  
**ELISA** : Enzim İmmüno Test  
**eNOS** : Endotelial Nitrik Oksit Sentaz  
**ET-1** : Endotelin 1  
**GC** : Guanilat Siklaz  
**GFR** : Glomerüler Filtrasyon Hızı  
**GH-18** : Glikozid Hidrolaz - 18  
**HDL** : Yüksek Dansiteli Lipoprotein  
**HIV** : İnsan İmmünyetmezlik Virüsü  
**HPL** : Hiperlipidemi  
**HRP** : Horse Radish Peroksidaz  
**hsCRP** : Yüksek Duyarlıklı C- reaktif protein  
**HT** : Hipertansiyon  
**iNOS** : İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz  
**IL-1** : İnterlökin 1  
**IL-2** : İnterlökin 2  
**IL-1 $\alpha$**  : İnterlökin 1 alfa  
**IL-1 $\beta$**  : İnterlökin beta  
**IL-6** : İnterlökin 6  
**İPF** : İdiyopatik Pulmoner Fibrozis  
**INR** : Uluslararası Normalleştirilmiş Oran  
**IVKT** : İzovolümetrik Kontraksiyon Zamanı  
**IVRT** : İzovolümetrik Relaksasyon Zamanı  
**IVS** : İnterventriküler Septum  
**KABG** : Koroner Arter Bypass Greftleme  
**KAG** : Koroner Anjiyografi



**KAH** : Koroner Arter Hastalığı  
**kDa** : Kilodalton  
**KEF-KY** : Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp yetmezliği  
**KİT** : Kitotriozidaz Enzimi  
**KKB** : Kalsiyum Kanal Blokeri  
**KKY** : Kronik Kalp yetmezliği  
**KRT** : Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi  
**KY** : Kalp Yetmezliği  
**KYBÜ** : Koroner Yoğun Bakım Ünitesi  
**LAVI** : Sol Atriyal Volüm İndeksi  
**LBBB** : Sol Dal Bloğu  
**LDL** : Düşük Dansiteli Lipoprotein  
**LPS** : Lipopolisakkarit  
**MCP-1** : Monosit Kemotaktik Protein -1  
**mRNA** : Mesajcı Ribonükleik Asit  
**MD** : Mitral Darlık  
**MI** : Miyokard Enfarktüsü  
**MPI** : Miyokardiyal Performans İndeksi  
**MPO** : Myeloperosidaz  
**MS** : Multipl Skleroz  
**MY** : Mitral Yetmezlik  
**NAC** : N-Asetil Sistein  
**NE** : Norepinefrin  
**NO** : Nitrik Oksit  
**NOS** : Nitrik Oksit Sentaz  
**nNOS** : Nöronal Nitrik Oksit Sentaz  
**NPY** : Nöropeptid Y  
**NT-proBNP** : N- Terminal Probrain Natriüretik Peptid  
**NYHA** : NewYork Kalp Cemiyeti  
**OAD** : Oral Antidiyabetik  
**PAS** : Periyodik Asit Schiff  
**PND** : Paroksizmal Noktürnal Dispne  
**PSS** : Parasempatik Sinir Sistemi  
**PKG** : Perkütan koroner girişim  
**RAAS** : Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

<b>RBBB</b>	: Sağ Dal Bloğu
<b>SaV</b>	: Sağ Ventrikül
<b>SKB</b>	: Sistolik Kan Basıncı
<b>sPAB</b>	: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
<b>SoA</b>	: Sol Atriyum
<b>SoV</b>	: Sol Ventrikül
<b>SoVEF</b>	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>SoVH</b>	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
<b>SSS</b>	: Sempatik Sinir Sistemi
<b>STEMI</b>	: ST Yükselmeli Miyokard Enfaktüsü
<b>TAPSE</b>	: Triküspit Anüler Planar Sistolik Ekskürsiyonu
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktör – alfa
<b>TÖE</b>	: Transözofajiyal Ekokardiyografi
<b>TTE</b>	: Transtorasik Ekokardiyografi
<b>VCI</b>	: Vena Kava İnfior
<b>VKI</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>WBC</b>	: Beyaz Küre (Lökosit sayısı)
<b>YOAK</b>	: Yeni Nesil Antikoagülanlar
<b>YKL-40</b>	: Kitinaz -3 Benzeri protein

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Kitin Yapısı (Sayfa 28)

**Şekil 2:** Kitotriozidaz Yapısı(Sayfa28)

**Şekil 3:** 12 Ekzon ve 20 Kilobazlık Dizi İçeren KİT Geninin Yapısı(Sayfa 29)

**Şekil 4:** KİT gen mutasyonu, 10. ekzondaki 24. baz çiftinin duplikasyonu (Sayfa 30)

## TABLÖLAR DİZİNİ

- Tablo 1** : Sistolik Kalp Yetmezliği ve Normal Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliğinin Ayırıcı Tanısı(Sayfa 6)
- Tablo 2** : Kalp Yetmezliği Gelişimi için Risk Faktörleri(Sayfa 9)
- Tablo 3** : Başlıca Kalp Yetmezliği Nedenleri (Sayfa 21)
- Tablo 4** : New York Kalp Cemiyeti'nin Fonksiyonel Sınıflandırması (Sayfa 22)
- Tablo 5**: Amerikan Kalp Birliği Kalp Yetmezliği Evreleri (Sayfa 23)
- Tablo6**: Kalp Yetmezliği Tanısında Framingham Kriterleri (Sayfa 27)
- Tablo7**: Demografik ve klinik özellikler açısından grupların karşılaştırılması (Sayfa 45)
- Tablo8**: İlaç kullanımı açısından grupların karşılaştırılması (Sayfa 46)
- Tablo9**: Elektrokardiyogram açısından grupların karşılaştırılması (Sayfa 47)
- Tablo10** : Biyokimyasal ve Hematolojik parametreler açısından grupların karşılaştırılması (Sayfa 49)
- Tablo11** : 2D/Doppler Ekokardiyografi açısından grupların karşılaştırılması (Sayfa 51)
- Tablo 12** : Kalp kapak patolojileri açısından tüm grupların transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilmesi (Sayfa 53)
- Tablo 13** : Doppler Ekokardiyografi açısından grupların karşılaştırılması (Sayfa 54)
- Tablo 14**: AKY ile kontrol grubunun inflamasyon belirteçleri açısından regresyon analizi ile karşılaştırılması (Sayfa 55)
- Tablo 15**: KKY ile kontrol grubunun inflamasyon belirteçleri açısından regresyon analizi ile karşılaştırılması (Sayfa 55)
- Tablo 16**: Hasta gruplarının inflamasyon belirteçleri açısından regresyon analizi ile karşılaştırılması (Sayfa 56)
- Tablo 17**: Ölçümsel değerlerle inflamasyon belirteçlerinin arasındaki ilişkilerin KKY hastalarında korelasyon analiziyle tespiti (Sayfa 56,57)

**Tablo 18:** Ölçümsel değerlerle inflamasyon belirteçlerinin arasındaki ilişkilerin AKY hastalarında korelasyon analiziyle tespiti (Sayfa 58,59)

**Tablo 19:** KKY inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkinin gösterilmesinde korelasyon analizi (Sayfa 60)

**Tablo 20:** AKY inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkinin gösterilmesinde korelasyon analizi (Sayfa 60)

## **GRAFİKLER DİZİNİ**

**Grafik 1 :** NHANES I' de Saptanan KY Risk Faktörleri ve Yüzdeler (Sayfa 10)

**Grafik 2 :** Türkiye'de Kalp Yetmezliği Risk Faktörleri (Sayfa 10)

## ÖZET

**KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ İLE KİTOTRİOZİDAZ ENZİMİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİ  
TIPTA UZMANLIK TEZİ  
DR. SARA ÇETİN ŞANLIALP  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
TEZ DANIŞMANI: YRD. DOÇ. DR. B. SERHAT YILDIZ  
DENİZLİ, MART 2016**

*Giriş:* Kalp yetmezliği (KY) kompleks nörohumoral ve inflamatuvar bir sendromdur. Yapılan çalışmalar proinflamatuvar sitokinlerin kardiyak depresyona yol açarak kalbin sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyonuna katkıda bulduklarını göstermiştir. Kitotriozidaz (KİT) aktif makrofajlardan salınan bir enzim olup inflamasyonun yer aldığı birçok hastalıkta (lizozomal depo hastalıkları, sfingolipidoz, sarkoidoz, tüberküloz, talasemi, multiple skleroz vb.) rol aldığı gösterilmekle beraber arteriyel inflamasyonla seyreden iskemik kalp hastalıklarında ve iskemik inmede de plazmada KİT aktivitesinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma KİT' in kalp yetmezliğindeki rolünü belirlemeyi ve diğer sitokinlerle olan ilişkilerini ortaya koymayı hedefleyen ilk çalışmadır.

*Metod:* 01.05.2014 - 01.11.2014 tarihleri arasında Newyork Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf III/IV olan ve koroner yoğun bakım ünitesine (KYBÜ) yatırılan 43 akut kalp yetmezliği (AKY) hastalarıyla birlikte; kardiyoloji polikliniğine başvuran 48 kronik kalp yetmezliği (KKY) hastası ve 45 sağlıklı kişi olmak üzere çalışma kriterlerini sağlayan toplam 136 kişi çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların klinik özellikleri, biyokimyasal ve hematolojik değerleri ile bazal elektrokardiyogramları (EKG) kaydedildi. Tüm katılımcıların ayrıntılı geleneksel ekokardiyografileriyle (EKO) birlikte doppler ve doku doppler ölçümleri de yapılmış olup; grupların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SoVEF) Simpson yöntemi ile hesaplandı. Katılımcıların plazma KİT, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, HsCRP ve NT-proBNP düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı.

*Bulgular:*Plazma KİT aktivite düzeyi en yüksek KKY (876,937 $\pm$ 820,938 ng/ml) hastalarında görülürken, en düşük düzeyler AKY(527,876 $\pm$ 323,04 ng/ml) hastalarında görüldü. AKY' nde hastaların SoVEF' ları (p=0,022 ve r =0,35) azaldıkça ölçülen KİT aktivite düzeylerinin azaldığı ve hastaların KİT aktivite

düzeylei ile NYHA sınıf düzeylei arasında negatif korelasyon olduğu gözlendi (p=0,038 ve r =-0,32). AKY' nde yüksek duyarlıklılı C reaktif protein (hs-CRP) ile KİT arasında da ters korelasyon mevcuttu (p=0,038 ve r =-0,32).AKY hastalarınınHsCRP düzeylei ile IL-6 düzeylei arasında, IL-1 $\beta$  düzeylei ile de TNF- $\alpha$  düzeylei arasında pozitif korelasyon saptandı.

*Sonuç:* KİT enzimi AKY' nde negatif akut faz protein olarak rol alıyor olabilir.AKY hastalarında sol ventrikül sistolik disfonksiyonu arttıkça hastaların plazma KİT düzeylei azalmaktadır ve hastaların plazma KİT düzeylei hastaların NYHA düzeylei ile ters koreledir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Kitotriozidaz, Kalp yetmezliği, Sitokinler

## ABSTRACT

### RELATIONSHIP BETWEEN CONGESTIVE HEART FAILURE AND CHITOTRIOSIDASE ENZYME

#### MEDICINE THESIS

DR. SARA ÇETİN ŞANLIALP

PAMUKKALE UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT OF CARDIOLOGY

SUPERVISOR: ASST. PROF. DR. B. SERHAT YILDIZ

DENIZLI, NOVEMBER 2015

*Introduction:* Heart Failure (HF) is a complex, neurohumoral and inflammatory syndrome. Recent studies show that proinflammatory cytokines contribute heart's systolic or diastolic dysfunction causing cardiac depression. Chitotriosidase (CHIT), an enzyme released from active macrophages, plays a role in many diseases involving inflammation (lysosomal storage diseases, sphingolipidoses, sarcoidosis, tuberculosis, thalassemia, multiple sclerosis etc.). Therewithal, it has been observed that CHIT activity in plasma is significantly high in ischemic heart diseases with arterial inflammation and ischemic strokes. This thesis aims to figure out the role of CHIT inHF and the relationship between other cytokines.

*Method:* 43 Newyork Heart Association (NYHA) class III/IV acute heartfailure (AHF) patients who werehospitalizedin the coronary intensive care unit (CICU) between 01.05.2014-01.11.2014, 48 chronic heart failure (CHF) patients and 45 healthy controls (in total 136 people) included in the study. The participants' clinical features, biochemical and hematological values, and baseline electrocardiograms were recorded. All participants' detailed echocardiography, doppler and tissue doppler measurements were performed and left ventricular ejection fractions (LVEF) were calculated by Simpson method. All participants' plasma CHIT IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, Hs-CRP and NT-proBNP levels were determined by ELISA method.

*Results:* The highest CHIT activity in plasma (876,937 $\pm$ 820,938 ng/ml) is observed among chronic heart failure patients whereas the lowest CHIT activity in plasma (527,876 $\pm$ 323,04 ng/ml) is observed among AHF patients. It was observed that when LVEF of acute heart failure patients decrease their CHIT activity levels

decrease as well. Also a negative correlation ( $p=0,038$  and  $r=-0,32$ ) occurred between CHIT activity levels and NYHA class levels. In acute heart failure a negative correlation ( $p=0,038$  and  $r=-0,32$ ) between plasma hs-CRP levels and CHIT activity occurred. Hs-CRP levels in patients with AHF between IL-6 levels, and between the levels of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  levels was determined a positive correlation.

*Conclusion:* CHIT enzyme may play a role as a negative acute phase protein in AHF. Plasma CHIT value of AHF patients decreases when left ventricular systolic dysfunction increases and it is negatively correlated with NYHA values.

**KEYWORDS:**Chitotriosidase, Heart Failure, Cytokines



# 1.GİRİŞ

Kalp yetmezliği (KY), vücudun metabolik ihtiyacının karşılanamaması ile karakterize, değişik ve çeşitli kalp hastalıkları sonucunda gelişen bir sendromdur(1). KY ilerleyici bir hastalıktır ve günümüzde hastalığın ilerlemesini engellemek ve gelişimini önlemek için çeşitli girişimsel ve medikal tedavi imkanları bulunmaktadır. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) blokajını sağlayan ilaçlar, beta blokerler (BB), kardiyak resenkronizasyon tedavileri (KRT), ventriküler yeniden biçimlenmeyi (remodeling) yavaşlatan yöntemler olmasına rağmen KY' nin mortalitesi halen çok yüksektir(2). Toplum genelinde KY mortalite ve morbiditenin en büyük sebebidir. Hastalığın tedavi maliyeti ve prevelansı nüfus yaşlandıkça artmaktadır. Bu durum akut miyokard enfarktüsü (AMI) tedavisindeki olumlu gelişmeler ve prognozdaki düzelmelerle ilişkilidir. KY' nin gelişmiş ülkelerdeki en sık sebepleri koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyondur(HT). İlk Framingham çalışmasında HT altta yatan en sık etiyolojik faktör iken; zamanlaKAH sıklığı artmış ve KY' nin en sık nedeni haline gelmiştir. KY gelişme riski yaşam boyu cinsiyetten bağımsız % 20' dir(1).

KY sadece dispne, yorgunluk, ödem gibi semptomlara neden olmayıp; HT, diyabetes mellitus (DM), atriyal fibrilasyon (AF) gibi yüksek prevelanslıhastalıklara da eşlik edebilmektedir. Bunun dışında inme, miyokard enfarktüsü (MI), venöz tromboembolizm gibi komplikasyonlara yol açmaktadır. KY hastaları hastaneye sık müracaat etmekte, yatırılmakta ve taburculuk sonrası hastalar çoğunlukla rehospitalize edilmektedir. Bu nedenle KY' ne yapılan sağlık harcamaları yüksektir. KY çok kötü prognozla birlikte olup 5 yıllık mortalite % 75' e kadar çıkabilmektedir. Ani ölüm riski KY' nde 5 kat artmıştır(1).

KY' nin patogenetik mekanizmalarından sadece miyokardiyal hipertrofi sorumlu olmayıp; nörohumoral sistem, sempatik-parasempatik sistem arasındaki dengesizlik ve RAAS bozukluğu da KY patogenezinde yer almaktadır. KY' nde inflamasyonun rolü gösterilmiş olup; inflamasyon miyokard hasarına neden olabildiği gibi inflamasyon ile ilişkili mediyatörler KY' nin ilerlemesine ya da kötüleşmesine neden olabilir. KY ile inflamasyon arasındaki ilişki ilk kez 1955 yılında araştırılmış olup, KY' nin şiddeti ile C-reaktif protein (CRP) arasında pozitif

korelasyon saptanmıştır. 1990' da Levine ve ark.' ları KKY hastalarında tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) düzeyini araştırmışlar ve hastaların plazma TNF- $\alpha$  düzeylerinin yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Bu alışmalarda KY' nde inflamasyona yol açan birçok mediyatörler üzerinde araştırmalar yapılmış olup KY' nin inflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediyatörler arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı anlaşılmıştır(3).

KİT, kitin ve bazı yapay substratları hidrolize edebilen insan vücudunda bulunan bir enzimdir. KİT inflamatuvar koşullarda aktifleşmiş makrofaj ve nötrofillerden salınmaktadır(4). Henüz fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte doğal bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. KİT mantar ve malarya infeksiyonları gibi bulaşıcı hastalıkların tanısı ile Gaucher hastalığının hem tanısı hem de tedavisinde kullanılmaktadır. İnflamasyonun temelinde rol aldığı Multipl Skleroz (MS), Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda ve Tüberküloz, Sarkoidoz gibi akciğer hastalıklarında plazmada artan düzeyleri gösterilmiştir(5).

Ateroskleroz gelişiminde ilk basamak endotel disfonksiyonu olup, endotel disfonksiyonunun temelinde de inflamasyon rol almaktadır(6). Bu nedenle kardiyovasküler hastalıklarda, aterosklerozda KİT enzimi araştırılmış olup aterosklerotik dokularda KİT aktivitesinin arttığı ve KAH' nda KİT aktivite ölçümlerinin hastalığı gösteren bir belirteç olduğu savunulmuştur(7,8). Bunun dışında akut koroner sendromlarda (AKS) da KİT düzeyinin arttığı gösterilmiştir(9).

KY' nin patogenezinde de inflamasyon yer almaktadır. Daha önce KY' nde inflamasyonda rol alan mediyatörlerle birçok çalışma yapılmasına rağmen bir inflamasyon belirteci olan KİT' in KY patogenezinde yer alıp almadığı hakkında şimdiye kadar yapılmış bir çalışma yoktur. Bu alışmayla AKY ve KKY hastalarında normal bireylere göre serum KİT aktivite düzeyinin yüksek olup olmadığı ve hasta gruplarındaki KİT düzeyleri arasındaki farkların ortaya çıkarılması hedeflenmiştir. Ayrıca serum KİT aktivite düzeyi ile diğer inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiler araştırılmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2. 1 KALP YETMEZLİĞİ

KY; tipik semptomları nefes darlığı ve yorgunluk olan, kalbin fonksiyonel ve yapısal hasarının eşlik ettiği kompleks bir klinik sendromdur (10). KY büyük ölçüde klinik ve yatak başı tanıdır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde insidansı giderek artmaktadır ve hastane yatışlarının en sık nedenlerinden birisidir(11). Tedavideki ilerlemelere rağmen mortalitesi toplumun korktuğu çoğu kanser hastalıklarından bile yüksektir(12). Kalp yetmezliği varlığı deneyimli hekimler tarafından kolayca fark edilerek toplumda saptanabilir. Kalp yetmezliğinin tedavisi hem morbiditeyi hem de mortaliteyi azaltır(10).

#### 2.1.1 Kalp Yetmezliğinde Kullanılan Terimler

KY bulunan hastalarla ilgili olarak, etiyolojik açıdan anlamlı olmayan başka birçok terim kullanılmıştır. İleriye doğru ve geriye doğru KY, AKY ve kardiyojenik şok gibi terimler, bazı koşullarda doku perfüzyonu ve sol atriyal basınç artışının fizyopatolojiye katkıda bulunabileceği kavramını ifade eden eski terimlerdir(13).

*a.İleriye/geriye doğru kalp yetmezliği:*Sol ve/veya sağ atriyal basınçlarla bağlantılı (hacim yüklenmesi) ve miyokardın çalışmasıyla bağlantılı (basınç yüklenmesi) terimlerdir(13).

*b. Sağ/sol kalp yetmezliği:*Sağ ve sol KY; sistemik ya da pulmoner venlerde konjesyonun ağır bastığı, sıvı retansiyonu sonucu sırasıyla ayak bileklerinde şişme ya da pulmoner ödem bulgularıyla ortaya çıkan sendromlardır(13).Eğer sistemik venlerde konjesyon ağır basıyor ve ödem daha çok ayak bileklerinde ise sağ KY; pulmoner venlerde konjesyon daha belirgin ve klinik daha çok pulmoner ödem tablosunda ise sol KY terimi kullanılmaktadır(14). Sağ ventrikül(SaV) yetmezliğinin en yaygın nedeni, sol ventrikül (SoV) yetmezliği sonucu böbrek perfüzyonunun yetersiz olması, su-tuz retansiyonu ve sistemik dolaşımında sıvı birikimi sonucunda

oluşan pulmoner arter basınç artışıdır(13). Kronik hipoksemi, pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği ciddi akciğer hastalığı(Kor pulmonale), SaV miyokard enfarktüsü, primer pulmoner hipertansiyon ve kalbin konjenital hastalıkları gibi birçok nedensağ KY' ne yol açmaktadır(10).

*c.Yüksek/düşük debili kalp yetmezliği:* Düşük debili KY; SoV disfonksiyonu sonucunda gelişen, kardiyak debinin yeteri kadar artmadığı kalp yetmezliğidir. Yüksek debili KY ise; kalbin pompa fonksiyonunun normal olduğu halde dokuların oksijenihtiyacının artmasına veya kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına bağlı olarak gelişen kalp yetmezliğidir(14). Yüksek debili durumların yaygın nedenleri arasında anemi, tirotoksikoz, septisemi, karaciğer yetersizliği, arteriyovenöz şantlar, Paget hastalığı ve beriberi hastalığı yer almaktadır. Bu durumlarda başlıca anormallik kalp hastalığı değildir ve bu durumlar tedaviyle geri çevrilebilir(13,14).

*d.Akut/kronik kalp yetmezliği:* AKY hızlı başlayan ya da bulgu ve semptomlarda hızlı bir değişiklik gözlenen ve acil tedavi gerektiren KY olarak tanımlanmaktadır. AKY yeni başlayan KY olabileceği gibi mevcut KKY' nin ağırlaşması şeklinde de görülebilir. Hastalar akut pulmoner ödem gibi tıbbi bir acil durumla başvurabilirler. Kalpteki işlev bozukluğu iskemiyle, kalp ritmindeki anormalliklerle, valvüler işlev bozukluklarıyla, perikard hastalıklarıyla, dolum basıncında ya da sistemik dirençteki artışlarla ilişkili olabilir(13). AKY'ni kardiyak kökenli olmayan birden çok hastalık da tetikleyebilir(15). Yaygın örnekler arasında; sistemik ve pulmoner hipertansiyona bağlı ardyük artışı, aşırı hacim yüklenmesine ya da sıvı retansiyonuna bağlı önyük artışı, infeksiyon, anemi, tirotoksikoz gibi yüksek debili durumlarda görülen dolaşım yetersizliği yer almaktadır(13).

Yeni başlangıçlı KY adından da anlaşılacağı gibi ilk KY tablosudur. Geçici KY ise belli bir zaman dilimiyle sınırlı semptomatik KY tablosudur (13). Hafif miyokardit vakaları, diüretik kullanımı gerektiren ancak uzun süreli KY tedavisi gerektirmeyen AMI geçiren hastalar geçici kalp yetmezliğine örnektir(13,14). Kronik KY bulunan hastalarda KY'nin ağırlaşması (dekompanasyon), hastaneye yatışı gerektiren en yaygın KY formu olup KY olgularının %80'ini oluşturmaktadır(13).

KKY, anatomik ve fonksiyonel anormalliklerin aşamalı olarak gelişmesi veya akut olarak atlatılıp remodeling ve adaptasyon mekanizmalarıyla hastada kliniğin,

belirli bir süre sonra ortaya çıkmasıyla görülen kalp yetmezliğidir. KKY, KY'nin en yaygın formudur. Asemptomatik SoV sistolik disfonksiyonu semptomatik KKY'nin başlangıcı olarak kabul edilmektedir ve mortalitesi yüksektir(16).

*e. Konjestif kalp yetmezliği:* Konjesyonun (su ve tuz tutulumu) kanıtları olan akut ya da kronik KY olarak tanımlanmaktadır(17).

*f. Sistolik/diyastolik kalp yetmezliği:* Sistolik disfonksiyon, sistolde ejeksiyonun bozulduğu geniş, dilate ve sıklıkla egzantrik şekilde hipertrofiye olmuş ventrikülün bulunmasıdır. Diyastolik disfonksiyon ise, diyastoldeki anormalliklerin neden olduğu ve doluşun kısıtlandığı genellikle kalın, küçük ventrikül boşluğunu ifade etmektedir. Bu terimler sistemik hemodinami veya aşırı semptomlardan ziyade değişmiş ventriküler performans ve geometriye göre tanımlanmaktadır(10). Sistolik KY kalp yetmezliğinin klasik formudur ve bozulmuş bir inotropik durumla ilişkilidir. Diyastolik KY'nde ise ventrikülün veya ventriküllerin kan alma yeteneği bozulmuştur. Bu durum yavaşlamış veya yetersiz ventrikül gevşemesine bağlıdır. Diyastolik disfonksiyon, akut iskemide olduğu gibi geçici nitelikte veya amiloidoz gibi infiltratif durumlara sekonder restriktif kardiyomyopati ve miyokard hipertrofisi gibi durumlarda kalıcı olabilir(18).

Diyastolik KY bulunan hastalarda KY semptom ve/veya bulguları vardır ve SoVEF >%40-50 dolaylarında korunmaktadır(19). Bu nedenle diyastolik KY tanımında; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş KY, normal ejeksiyon fraksiyonlu KY ya da korunmuş sistolik işlevli KY gibi başka terimler de kullanılmaktadır. Ejeksiyon fraksiyonu(EF) atım hacminin ilgili kalp ventrikülündeki diyastol sonu hacmine bölünmesiyle elde edilmektedir. Genişlemiş ya da normal sol ventrikül diyastol sonu hacimleri arasındaki ayırımı EF değerinin %40'ın altında ya da üstünde olması temel alınmaktadır. Bu ayırımı başlıca ortaya çıkma nedeni, geçmişte değerlendirme amacıyla hastaneye yatırılan ya da klinik çalışmalara katılan hastaların çoğunda kalp dilatasyonunun bulunması ve EF değerlerinin %35-40'ın altında olmasıdır(13).

İzole sistolik ve izole diyastolik KY'nin birçok örneği bulunmaktadır. İzole sistolik KY'ne örnek olarak; akut masif miyokardiyal enfarktüsli hastalar, izole diyastolik KY'ne örnek olarak da hipertrofik ve restriktif kardiyomyopati hastalar verilebilir(18).

Yapılan çalışmalar yaşlanma ve HT' un, sadece sistemik ventriküler ve arteriyel sertleşmeye yol açmadığını; normal sistolik fonksiyonlu kalp yetmezliğinde de önemli bir faktör olduklarını düşündürmektedir(21). Diyastolik KY sıklıkla iyi kontrol altına alınamamış sistemik HT ile birlikte(22). Ayrıca toplum bazlı epidemiyolojik çalışmalar, diyastolik KY' nin özellikle yaşlı hastalarda, kadınlarda ve HT' u bulunanlarda daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur(23).

**Tablo 1. Sistolik Kalp Yetmezliği ve Normal Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliğinin Ayırıcı Tanısı (18)**

<b>Sistolik Kalp Yetmezliği</b>	<b>Diyastolik Kalp Yetmezliği</b>
Büyük dilate kalp	Küçük SoV kavitesi, konsantrik SoV hipertrofisi
Normal veya düşük kan basıncı	Sistemik hipertansiyon
Geniş yaş grubu, erkekte daha sık	Normal veya artmış ejeksiyon fraksiyonu
S3 gallop	S4 gallop
EKO' dasistolik veya diyastolik bozukluk	Çeşitli EKO ölçümlerinde diyastolik bozulma
Tedavisi iyi belirlenmiştir	Tedavisi iyi belirlenmemiştir
Kötü prognoz	PrognozKY için hospitalizasyon gereksiniminden sonra kötüdür
Miyokardiyal iskeminin rolü seçilmiş vakalarda önemlidir	Miyokardiyal iskemi sık görülür

## **2.1.2 Kalp Yetmezliğinin Epidemiyolojisi**

### **2.1.2.1 Dünyada Kalp Yetmezliği Epidemiyolojisi**

KY gelişen tıbbi imkanlar ve yaşlanan popülasyon nedeniyle daha sık karşılaştığımız bir problem olarak ortaya çıkmaktadır(24). Gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun yaklaşık %1-2' sinde KY' ne rastlanmakta ve ayrıca KY prevalansı 70 yaş ve üzerindeki bireylerde %10' a kadar çıkabilmektedir(25). AKS, konjenital kalp hastalıkları, kalp kapak hastalıkları, kontrolsüz HT ve kardiyak aritmiye bağlı kardiyovasküler olaylarda mortalite oranları dramatik bir şekilde düşmesine rağmen, KY normal doğumdan sonra hastaneye yatışların en sık sebebinin oluşturmaktadır (26). Amerika Birleşik Devletleri(ABD), hastane yatışlarının azaldığını açıklasa da halen KY nedeniyle yılda 1 milyonu aşan yatışlar olmaktadır(27).

KY öncelikle yaşlıların hastalığıdır ve 60 yaş üzerindeki erkeklerin %10' u ile kadınların %8' ini etkilemektedir. ABD' de birincil KY tanısı alanlar yılda 3 milyondan fazla doktor ziyareti gerçekleştirmektedir.Bu nedenle hastaların doğrudan ve dolaylı maliyetleri 2010 yılında 39,2 milyar dolar olarak tahmin edilmiştir(28).KY hastalarının kişi başına yaşam boyu tahmin edilen maliyeti yılda 110 bin dolar olup, bu meblağ hastane giderlerinin % 75' inden daha fazlasını oluşturmaktadır(29).

Son 30 yılda KY tanısı sonrası hayatta kalma oranı artmış ve yaşa bağlı ölüm oranı azalmıştır(27). Böylelikle KY nedeni ile olan ölümlerin yaş ortalaması da artmıştır(30). Bununla birlikte, tanı ve tedavideki olumlu gelişmelere rağmen 5 yıllık mortalite hala yaklaşık %50' dir(13). Yatan hastaların 30 günlük mortalitesi %10-12 arasındadır(31). Taburcu edildikten sonraki 30 gün içinde hastaların tekrar yatış oranları ise %20-25' tir(32).

Gürcistan'da yapılan büyük bir çalışmada en sık KY tanısını;KAH, HT' u, DM' u ve öncesinde kalp kapak hastalıkları olan hastalar almıştır(33). Başka bir çalışmada korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY) olan hastalarda; düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği(DEF-KY) olan hastalara göre daha fazla HT,obezite, anemi ve AF saptanmıştır ve KEF-KY hastalarının çoğunluğunu kadınlar ile yaşlılar oluşturmuştur(34).ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) çalışmasında ise 100 binden fazla hasta yatış verilerine dayanılarak;yaş,kan üre nitrojeni (BUN),kreatinin,kalp hızı,düşük kan basıncı, düşük serum sodyumu,dinlenme sırasında dispne varlığı ve BB' siz uzun dönem tedavi mortalitenin bağımsız belirleyicileri olarak tespit edilmişlerdir (35).

HT ve DM olasılıkla pek çok olguda katkıda bulunan etmenler olsa da, KAH sistolik KY olgularının yaklaşık 2/3' ünün nedenidir. Sistolik KY'nin geçirilmiş viral enfeksiyonlar, alkolün kötüye kullanımı, kemoterapi (örn. doksorubisin veya trastuzumab) ve idiyopatik dilate kardiyomyopati gibi başka pek çok sebebi de bulunmaktadır(36).

Tedavide modern çağın başladığı 1990' lı yıllardan evvel, hastaların %60-70'i tanı konduktan sonra 5 yıl içinde ölmekteydi ve pek çok ülkede kötüleşen belirtilerle hastane başvuruları, epidemiler halinde, sık ve tekrarlayıcı nitelikte seyretmekteydi. Etkili tedaviler bu iki sonucu da iyileştirmiş olup son yıllarda hastaneye yatışlarda

%30-50 oranında, mortalite oranında ise daha küçük ancak anlamlı bir azalma sağlanmıştır(37).

### **2.1.2.2 Türkiye’de Kalp Yetmezliği**

Türkiye’ de KY prevalansı hakkında yakın zamanda yapılan HAPPY (Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey) çalışmasında ülkemizde KY problemi yaşayan ve KY için risk faktörleri olan 4 milyon kişinin olduğu bildirilmektedir ve bunların da yaklaşık 1,5 milyonunun diyastolik KY hastası oldukları tahmin edilmektedir.

HAPPY çalışmasına 35 yaş ve üstü 4650 erişkin katılımcı dahil edilmiş olup; katılımcılar KY risk faktörleri açısından değerlendirilmiştir. Tüm katılımcılara EKG çekilmiş ve N-terminal pro-brain natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyleri çalışılmış ve testlerde saptanan anormallikler EKO endikasyonu sayılmıştır. Bu çalışmada sistolik disfonksiyon EF < %50 olarak kabul edilmiştir. Diyastolik disfonksiyonun popülasyonda sistolik disfonksiyona göre daha sık olduğu görülmüştür (%12,7). Çalışmaya katılanların risk faktörlerine bakıldığında %54’ünde HT, %11’inde DM, %27’inde obezite, %4’ünde KAH saptanmıştır(38).

### **2.1.2.3 Kalp Yetmezliğinde Mortalite**

KY’nde sağkalım artmış olmasına rağmen tanı alındıktan sonra mutlak ölüm oranı %50 olarak kalmaktadır. 1 yıllık taburculuk sonrası KY’nin mortalitesinin %40’lara yaklaştığı bildirilmiştir(39). Hastane içi ölümler %45, 30 günlük mortalite ise %9-%11 arasında seyretmektedir(40). Devamlı inotrop ihtiyacı olan hastalarda 1 yıllık yaşam beklentisi %10-30 civarındadır(41). ARIC (The Atherosclerosis Risk In Communities Study) çalışmasında hastaların taburcu olduktan sonraki mutlak ölüm oranları 30 günlük, 1 yıllık ve 5 yıllık sırasıyla %10,4, %22 ve %42,3 şeklinde bulunmuştur(42). Başka bir popülasyonda yapılan kohort çalışmasında da 5 yıllık yaşam beklenti verilerine bakıldığında KY evre A, B, C, D de hastaların sağkalım oranları sırasıyla %97, %96, %75 ve %20 olarak saptanmıştır(43).



#### 2.1.2.4 Yaşam Kalitesi ve Fonksiyonel Durum

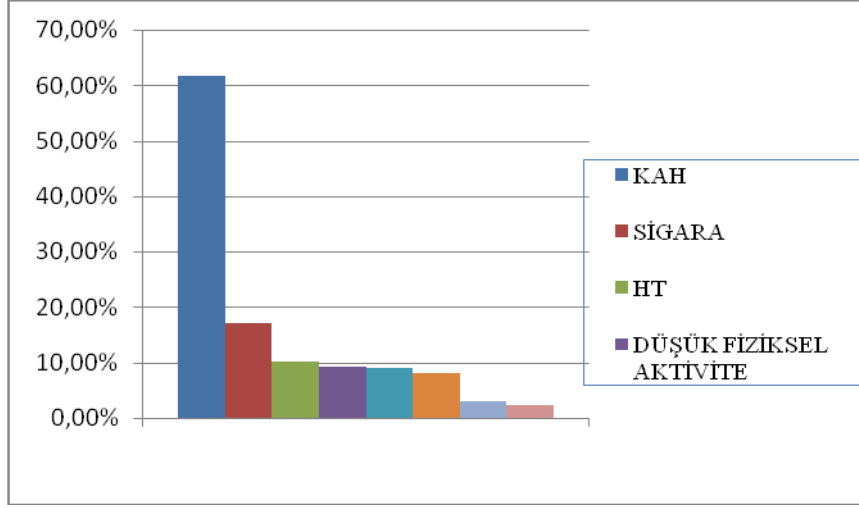
KY,fiziksel işlevselliği ve yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmektedir(44).Hastaneden taburcu olduktan sonra yaşam kalitesinin ve fonksiyonel durumun iyileşmemesi tekrar hastaneye yatışın ve mortalitenin güçlü bir belirleyicisidir(45).Kötü yaşam kalitesinin belirleyicileri;depresyon,genç yaş,yüksek vücut kitle indeksi (VKİ),daha fazla semptomatik olunması,düşük kan basıncı,uyku apnesi,düşük algı kontrolü ve prognozdaki belirsizliktir(46).

#### 2.1.3 Kardiyovasküler Riskler

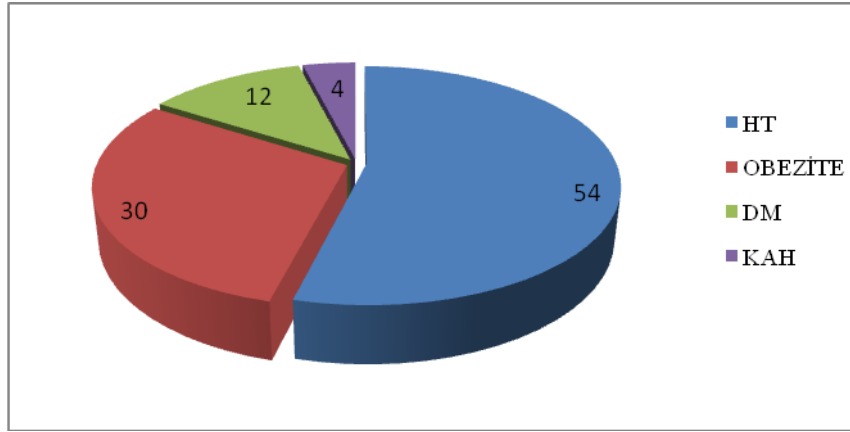
ABD’ de yapılan Framingham kalp çalışması ve NHANES I (The First National Health and Nutrition Study) çalışmalarında KY’ nde; KAH, DM, HT,kalp kapak hastalıkları, obezite, sigara, fiziksel inaktivite, yaş, erkek cinsiyet ve eğitim düzeyi risk faktörleri olarak belirlenmiştir(47).

**Tablo 2. Kalp Yetmezliği Gelişimi için Risk Faktörleri (10)**

Hipertansiyon	Romatizmal ateş
Diabetes Mellitus	Mediastinal radyasyon maruziyeti
Dislipidemi	Uyku bozukluğu
Koroner arter hastalığı	Kollajen vasküler hastalık
Valvüler kalp hastalığı	Anemi
Obezite	Nutrisyonel eksiklikler
Metabolik sendrom	Kardiyotoksik ajanlarmaruziyet
Aşırı alkol tüketimi	İskelet miyopatileri
Sigara içme	Tiroid bozuklukları
Yaşlanma	Kardiyomiyopati aile öyküsü



Grafik 1. NHANES I' de Saptanan KY Risk Faktörleri ve Yüzdeler (24)



Grafik 2. Türkiye'de KY Risk Faktörleri (24)

### 2.1.3.1 Koroner Arter Hastalığı

Gelişmiş ülkelerde ölümün en sık nedeni KAH' dır ve halen 35 yaş üstü ölümlerin 1/3' ünden sorumludur(48). SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) çalışmasında KAH, KY etiyojisinde en sık neden olarak

belirlenmiştir(49). Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre Türkiye’de KAH sıklığı erkeklerde %14,7 oranında, kadınlarda %12,9 oranındadır ve sıklığı yılda yaklaşık %3 oranında artmaktadır(50).

Framingham kalp çalışmasına göre MI geçirmek KY riskini 6 kat artırmaktadır(47).MI sonrası SoVsistolik disfonksiyonunun ve SoVdilatasyonunun gelişmesi,KY ve tüm nedenli ölümlerin güçlü prediktörleridir(51).

KY gelişiminde iskeminin iki farklı rolü vardır. Birincisi MI sonrası geri dönüşümsüz miyokard hasarı ve ventriküler yeniden biçimlenmedir.Bu durumda miyokard revaskülarize edilse de EF’ nda düzelme olmamaktadır.İkinci ise stunning ve hibernasyon olup revaskülarizasyon ilebu iki durumda zamanla EF düzelebilir(24).

Akut enfarktüs sonrası miyokardiyal yeniden biçimlenme süreci başlamaktadır. Bu süreçten sadece enfarkte alan değil sağlam miyokard da etkilenmektedir ve ventriküler disfonksiyon daha da artmaktadır.Yeniden şekillenme süreci miyokardın iyileşmesi için geçen bir süreç olsa da miyokardın özel yapısı bozulmaktadır.Nekroz bölgesinde tip I kollajenin yerini aldosteron ve anjiyotensin II’ nin etkileriyle tip III ve tip IV kollajen alır. Bu değişim nedeniyle enfarkte olmuş alanda incelme,damarsal yapılarda azalma ve dilatasyon meydana gelir.Laplace yasasına göre dilate olan alanda duvar stresini azaltmak için duvar kalınlığı artırılmaya çalışılır ve sonuçta miyokartta hipertrofi meydana gelir(52).

Miyokardiyal stunning; akut koroner tıkanma sonrası miyositlerde geri dönüşümsüz hasar olmamasına rağmen revaskülarizasyon sonrası miyokartta devam eden disfonksiyondur. Miyokardiyal hibernasyon, stunningden farklı bir patoloji olup; enfarktüse yol açmayan ancak koroner iskemiye yol açan darlıklar sonucu oluşan ve revaskülarizasyonun sağlanmasıyla tamamen ya da kısmen düzelen ventrikül disfonksiyonudur(53).

### **2.1.3.2 Hipertansiyon**

HT,KY’ nin sık görülen nedenlerinden birisidir(54).Sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının artmış düzeyleri KY gelişimi için majör risk faktörlerindedir.Framingham kalp çalışmaları HT’ un, vakaların %91’inde KY’nden

önce başladığını desteklemektedir(55).Yine aynı çalışmalarda normotansiflere göre hipertansif erkeklerde 2,1 kat; kadınlarda ise 3,4 kat daha fazla KY gelişmektedir(56).

Önceleri hipertansif hastalarda artmış ardyüke bağlı duvar gerilimi azaltmak için kompansatuar sol ventrikül hipertrofisi (SoVH) geliştiği düşünülmüştür(57).Ancak epidemiyolojik çalışmalarda ve meta-analizlerde ise SoVH' nin koruyucu değil olumsuz kardiyak etkilerinin olduğu;kan basıncı kontrolü ile SoV kitlesi azaltıldığında ölüm,MI ve inme risklerinde azalma olduğu saptanmıştır(58).HT' a bağlı SoVH gelişiminde artan basınç yükü dışında nörohormonlar,büyüme faktörleri ve sitokinler de rol oynamaktadır.Hipertrofiye olmuş kalpte miyositlerde artış,ekstraselüler matrikste değişiklikler,intramiyokardiyal arterlerde medial hipertrofi izlenmektedir(59).

HT ateroskleroz riskini de artırmaktadır. Ayrıca HT, SoVH' nde koroner damarların vazodilatasyon kapasitesini azaltmaktadır.Böylelikle HT zaman içinde MI gelişimi ile birlikte EF' nu düşürerek KY yapabilir(60).

### **2.1.3.3 Diyabetes Mellitus**

DM daha önce yapısal kalp hastalığı bulunmayan hastalarda KY riskini önemli derecede artırmaktadır(61).KY gelişme riski normal popülasyona göre diyabetik erkeklerde 2,4 kat, diyabetik kadınlarda 5 kat artmaktadır.KY gelişen diyabetik hastaların prognozu KY gelişmeyenlere göre daha kötüdür(62).

Diyabetik kardiyomiyopati, KAH, HT ya da alta yatan başka bir neden olmadan gelişen ventriküler disfonksiyondur(63).Diyabet KAH için risk faktörü olmasına rağmen birçok diyabetik hasta, HT eşlik etsin ya da etmesin anjiyografik olarak normal epikardiyal koroner arterlere sahiptir.DM' un neden olduğu kardiyomiyopatinin doğası tam bilinmemekle birlikte mikrovasküler KAH ve/veya endotel disfonksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir.Diyabetik hastalarda revaskülarizasyon sonrası KY gelişme riski diyabetik olmayanlara göre daha yüksektir(64).Ayrıca KY olanlarda da DM görülme sıklığı daha fazladır(65).

VKİ ya da kan basıncından bağımsız olarak diyabetik hastalarda SoV kitlesi,duvar kalınlığı ve arteriyel sertlik daha fazla olup bu hastalarda sistolik kalp

fonksiyonları daha düşük bulunmuştur(66). SoV kitlesindeki artışla ilişkili olarak diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyon da daha sık görülmektedir(67).

Diyabetik hastalardan alınan miyokardiyal biyopsilerde fibrozis, intersitisyel alanda PAS(periyodik asit schiff) pozitif materyallerin biriktiği ve miyokardiyal kapiller bazal membranda mikroanevrizma gibi değişikliklerin olduğu izlenmiştir. Özellikle DEF-KY olan diyabetiklerde ileri glikolizasyon ürünlerinin (AGE) biriktiği ve kollajen miktarının arttığı gösterilmiştir(68).

Yapılan araştırmalar DM dışında insülin direncinin de KY' ne neden olabileceğini göstermektedir. Ancak KY'nin de nörohumoral aktivasyonla miyokardiyal insülin direncine neden olduğu düşünülmektedir ve böylece bir kısır döngü ortaya çıkmaktadır(69). Hipergliseminin KY riskini arttırdığı gösterilmiş olsa da sıkı glisemik kontrolün KY prognozuna etkisi net değildir(70).

#### **2.1.3.4 Obezite**

Obezite VKİ' nin  $30 \text{ kg/m}^2$  üzerinde olmasıdır. Gelişmiş ülkelerde büyük bir sağlık sorunu olup kardiyovasküler hastalıklara neden olabilir ya da onlara eşlik edebilir(24). TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde 30 yaş üstü erkeklerin %25'i kadınların %44' ü obezdir. Türk kadınlarında obezite Avrupa' daki kadınlara oranla daha fazla görülürken, erkeklerde bu oran benzerdir(50). Framingham kalp çalışmasında obezitenin, KY gelişme riskini 2 kat arttırdığı saptanmıştır. Erkeklerin %11' i kadınların %14' ünde KY nedeninin obezite olabileceği belirtilmiştir(71).

Obeziteye bağlı KY gelişiminde yaş, VKİ ve obezite süresi önemli risk faktörleridir. Visseral obezite açısından bel çevresi daha önemli olup, visseral obeziteye sahip olanlar daha fazla risk altındadır ve bu kişilerde SoVsistolik ve diyastolik disfonksiyonu daha fazla görülmektedir(72).

Obezitenin KY oluşturması multifaktöriyel bir süreç olup temelinde hemodinamik değişiklikler yatmaktadır. Obezitede total kan ve plazma hacmi artar(73). Bu durum, SoV hacim artışına neden olduğu için SoV' de dilatasyon ve egzantrik hipertrofi geliştirir. Öncelikle SoV kompliyansının azalmasına bağlı diyastolik disfonksiyon gelişir. Ancak ilerleyen dönemlerde yeterli hipertrofi

gerçekleştirilemezse sistolik disfonksiyon başlar ve SoVEF düşerek KY bulgularına yol açar(74).

Obezitede KY' ne neden olan başka bir faktör de nörohumoral, sempatik sistem ve RAAS aktivasyonunun neden olduğu miyokardiyal fibrozis ve miyositlerin apoptozudur(75).Ayrıca yağ dokusundan salınan ve inflamatuvar sitokinlere benzeyen adipokinler RAAS aktivasyonuna katkıda bulunarak bu süreci hızlandırmaktadır(76).

Obez hastalarda kilo kaybı ile miyokartta meydana gelen değişikliklerin bir kısmı geri dönebilmektedir.Obez hastalarda yapılan bir çalışmada yaklaşık 8-10 kilogram (kg) arası kilo kaybı sonrası hastaların SoV çaplarında, kitle indekslerinde ve diyastolik disfonksiyonlarında düzelme saptanmıştır(77).

### **2.1.3.5 Kalp Kapak Hastalıkları**

KY vakalarının yaklaşık %7' si kalp kapak hastalıklarına bağlıdır.Kalp kapak hastalıkları kadınlarda 2,5 kat; erkeklerde 2,1 kat KY riskini artırmaktadır ve KY'ne çoğunlukla sol kalp kapak hastalıkları neden olmaktadır(24).

Mitral darlığı (MD) bağlı KY gelişiminin ana nedeni sol atriyum basınçlarındaki artıştır.Artan sol atriyum basıncı önce pulmoner venöz yatakta basınç artışına sonra da kapiller hidrostatik basınçta artışa neden olmaktadır.Artan hidrostatik basınçla intersitisyel alana sıvı geçişi olmakta ve kompensasyon amacıyla lenfatik drenaj artırılmaktadır.Kompensasyon sağlanamazsa pulmoner intersitisyel ödem,pulmoner venöz hipertansiyon ve zaman içerisinde pulmoner arter basınç artışıyla pulmoner hipertansiyon gelişmekte, artan pulmoner basınçlar sağ kalp kapak yetmezliklerine ve sağ KY' ne neden olmaktadır. MD' a bağlı gelişen atriyum dilatasyonu, atriyal duvarda fibrozis ve atriyal liflerde düzensizliğe yol açarak AF' a neden olmakta ve AF gelişimi sonrası atriyal kontraksiyon olamayacağı için kalp debisi yaklaşık % 30 oranında azalmaktadır(78).

Akut ve kronik mitral yetmezlikte (MY) KY' ne gidişat farklıdır.Akut MY'nde dilate olmamış SoV ve sol atriyumda ani bir hacim yüklenmesi gerçekleşir. Sol atriyumda düşük basınç olduğu için sistolde aort kapağı açılmadan regürjitan kanın yarısı tekrar sol atriyuma pompalanır. Diyastolde regürjite olan hacim tekrar geri

döndüğü için önyük artar fakat aorta giden efektif hacim azaldığı için sol atriyumda ani basınç artışı meydana gelir. Artan sol atriyum basıncı pulmoner yatağa yansır ve pulmoner ödeme neden olur. Kronik MY' de ise hacim yükü artışına bağlı sol atriyum ve SoV' de dilatasyon meydana gelir. SoV' ün yeniden şekillenmesi, miyokardiyal liflerin yeniden düzenlenmesiyle egzantrik SoVH' si gelişir. İlerleyen zaman içinde önyük, ardyük nedeniyle dilatasyon iyice artar ve SoVEFazalır(79).

Aort darlığında (AD) SoV' de artan duvar stresine karşı kavite çapı artmadan duvar kalınlıklarında artış ve konsantrik hipertrofi gelişir(80). Bu süreçte artan kollajen depoları SoV kompliyansını azaltır ve SoV diyastol sonu basınçları artar. Artan basınçlar diyastolik disfonksiyona ve diyastolik kalp yetmezliğine neden olur(81). Zamanla ardyük artışına karşı yeterince hipertrofi gerçekleştirilemezse artan duvar stresi nedeni ile EF düşer ve sol KY tablosu oluşur(82).

Aort yetmezliği (AY) de MY gibi akut veya kronik zeminde gelişebilmektedir. Akut AY' de SoV ani bir önyük artışıyla karşılaşır ve SoV dilatasyonu için zaman olmadığından kompensasyon taşikardi ile gerçekleştirilir fakat yeterince efektif atım hacmi sağlanamayınca kardiyojenik şok gelişir. Aynı zamanda SoV ve sol atriyumda da ani basınç artışları olduğundan, bu artışlar pulmoner yatakları etkiler ve pulmoner ödeme yol açar(83). Kronik AY' de hacim yükü artışına bağlı SoV dilate olur. Ventrikül dilatasyonu ile total atım hacmi artırılarak efektif atım hacmi normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. Sarkomerlerin ve miyokardiyal liflerin yeniden düzenlenmesiyle egzantrik hipertrofi gelişir(84). Ancak zamanla miyokard, önyük artışına dilatasyon ve hipertrofi ile yeterli yanıtı veremez ve EF düşerek KY ortaya çıkar(85).

#### **2.1.4 Kalp Yetmezliğinin Patofizyolojisi**

KY patogenezinde genel olarak geçerli bir mekanizma ortaya konmamıştır. Günümüzde KY' nin basit ve tek bir modelle açıklanamayacağı, başlangıçtaki tetikleyici olayı takiben nörohormonal aktivasyon ve ventriküler yeniden şekillenmenin KY progresyonunu belirleyen başlıca olaylar olduğu kabul edilmiştir(86).

Kalbin fonksiyonu bozulduğunda ve iş yükü arttığında çeşitli fizyolojik mekanizmalar devreye girerekarteriyel kan basıncını ve vital organ perfüzyonunu devam ettirmeye çalışır. Bu mekanizmaların başlıcaları; Frank Starling mekanizması,nörohumoral sistemlerin aktivasyonu ve SoV yeniden şekillenmesidir(87).İlk iki mekanizma tetikleyici olaydan kısa bir süre sonra devreye girmesine rağmen SoV yeniden şekillenmesi haftalar,aylar içerisinde gerçekleşir.Kısa dönemde bu sistemler kardiyovasküler homeostaziyidüzenleyerek hastaların asemptomatik kalmasını sağlarken, uzun dönemde kalp fonksiyonlarının kötüleşmesine neden olurlar.Frank Starling mekanizmasına göre venöz dönüşteki artış ventrikül dolumunu ve önyükü artırır. Önyük artışı sarkomerlerdeki gerginliğin artmasına ve kontraktilitedeki artış ile atım hacminde artmaya neden olur(88).Fakat sarkomerler belli bir fizyolojik boyuta kadar uzayabilir.Limit aşıldığında önyük artışı sarkomer gerilimini daha fazla artıramaz ve istenen kontraktilitemiyokard tarafından sağlanamaz.KY hastalarında da diyastol sonu hacim artışına bağlı miyokard kontraktilitesi yetersiz kalır ve SoV performansı azalır(89).

KY semptomları oluşmadan önce devreye giren mekanizmalardan biri de nörohormonal sistem ve sitokinlerdir.KY'nin başlangıcında nörohormonal sistemin aktivasyonu ile büyüme destekleyen ve vazokonstriksiyon yapan hormonlar ile büyüme yavaşlatan ve vazodilatasyonu sağlayan hormonlar dengedeysen, ilerleyen dönemlerde denge bozulur ve bu denge vazokonstriksiyonu ve büyüme destekleyen hormonlar yönüne kayar(90).

Sempatik Sinir Sistemi(SSS) KY' nin erken evrelerinde kompensatuar bir mekanizma olarak aktifleşir.SSS' nin uzun dönem aktif kalması ise miyokardın oksijen ihtiyacının artmasına; hücre içi kalsiyum artışına bağlı hücre hasarına, miyokardiyal hipertrofiye ve fibrozise neden olur(91).KY' nde arteriyel baroreseptör duyarlılığı azalır(92). Bu durum SSS'nin aktivitesini artırırken parasempatik sinir sisteminin(PSS) aktivitesini azaltır.Ayrıca KY'nin şiddetiyle orantılı olarak plazma norepinefrin (NE) düzeyi artar(93). Ancak NE' in geri alınamaması, aşırı kullanılması ve yeteri kadar sentezlenememesi durumunda miyokartta hipoadrenerjizm gelişir ve adrenerjik reseptörlerin hücre düzeyindeki yoğunluğu azalır. Bu reseptörlerin NE ile sürekli uyarılmalarının sonucunda miyositlerde hipertrofi, hücrelerde kalsiyum artışı, pozitif inotropi ve periferik arteriyel vazokonstriksiyon gelişir(94).



Endotelin ve arginin-vasopressin KY' nin progresyonunda rol alan vazokonstriktör maddelerdir. Endotelinin KY' nde seviyesi yüksek bulunmuş olup A tipi reseptörlere bağlanarak kardiyak miyositlerde pozitif kronotropik ve inotropik etki gösterir(95).Arginin-vasopressin ise osmolarite ve hacim değişimi ile uyarılır ve vazokonstriktör ve su tutucu etkisi ile KY' nin ilerlemesine katkıda bulunur (96).

RAAS, dolaşım hacmi azaldığında yeterli kan basıncı ve kardiyak debiyi sağlayan bir sistemdir. Renal kan akımının azalması ile distal tübüllerden sodyum geri emiliminin azalması, böbreklerin sempatik uyarılmasının artışı ve arginin-vasopressin salınımı, jukstaglomerüler aparatın renin salınımını artırarak RAAS' ni aktive eder(97). Renin, anjiyotensinojen anjiyotensin I' e (AT I) çevirir. AT I de anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile AT II' ye dönüşür. AT II, anjiyotensin tip I (ATR1) ve anjiyotensin tip II (ATR2) reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. ATR1 aktivasyonu vazokonstriksiyon, hücre büyümesi, aldosteron sekresyonu, katekolamin salınımına neden olurken; ATR2' nin aktivasyonu ise vazodilatasyona, hücre büyümesinde inhibisyona, bradikinin salınımına ve natriüzeze yol açar(98).

AT II, KY' nde kısa süreliğine dolaşım dengesini sağlamasına rağmen uzun süreli ekspresyonu kalp, böbrek ve çeşitli organlarda fibrozise neden olur. Bunun dışında sempatik sinir uçlarından katekolamin salınımını ve böbrek üstü bezlerinden aldosteron sentezini artırarak nörohumoral aktivasyon artışına yol açar. Aldosteron da RAAS gibi kısa dönemde distal tübüllerden sodyum geri emilimini artırarak dolaşım desteği sağlarken uzun dönemde miyokartta ve damar sisteminde fibrozise ve hipertrofiye neden olur (99).

KY' nde aktive olan en önemli nörohormonal dengeleyici sistem natriüretik peptidlerdir(11). Beş tip natriüretik peptid mevcuttur. Bunlar; atriyal natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP), C tipi natriüretik peptid (CNP), ürodilantin ve dendroaspis natriüretik peptidleridir(24). Fizyolojik şartlarda ANP ve BNP natriüretik hormonlar gibi işlev görürler. Aşırı sodyum yüküne ve atriyum ve/veya miyokardın gerilmesine yanıt olarak salınırlar(11). ANP atriyal hücrelerden sentezlenir. BNP, hem atriyum hem ventriküllerdeki miyositlerden salınır. ANP, atriyum basıncındaki akut değişikliklere yanıt olarak kısa sürede salınırken, BNP kronik basınç artışlarına yanıt olarak salınır. Her iki natriüretik peptid, atriyal granüllerde depolanır ve sürekli pasif difüzyonla salınır. Duvar gerilim basıncı

arttığında önce granüllerdeki ANP ve BNP salınır, bu artış kronik hale geldiğinde ise natriüretik sentezi artırılır(100).

CNP' in vazodilatatör, antiproliferatif, kardiyak fibroblastlarda kollajen baskılayıcı etkisi olup natriüretik ve diüretik etkisi yoktur fakat KY' nde üretilmeye başlanır(101). Ürodilantin de ANP ve BNP gibi natriüretik ve diüretik etkilere sahiptir (102). Natriüretik peptidler damar düz kası ve kalp hücrelerinde vazodilatasyonu sağlarlar. Glomerüler filtrasyon hızını (GFR) artırırlar. SSS, AT II ve arjinin-vasopressinin miyosit üzerindeki etkilerini engellerler(24).

#### **2.1.4.1 Kalp Yetmezliği Patofizyolojisinde Rol Alan Diğer Hormon Sistemleri ve Sitokinler**

Nöropeptid Y (NPY), sempatik adrenerjik sinir uçlarından salınan vazokonstriktör bir mediyatördür. NPY, alfa-adrenerjik uyarılar ve AT II gibi vazokonstriktörlerin etkisini artırır, kalpteki parasempatik sinir sonlanımlarından asetilkolin salımını inhibe eder. NPY' nin KY' ndeki rolü tam olarak bilinmemesine karşın orta ve ileri KY' nde NPY miktarı anlamlı derecede artmıştır ve artmış NE düzeyleri ile korelasyon gösterir(103).

Ürotensin II, en güçlü endojen kardiyostimülantör peptid olup endotelin-1' den (ET-1) 8-10 kat daha güçlüdür. Ürotensin II' nin, ET-1 gibi damar düz kas hücrelerinde, miyositler ile kardiyak fibroblastlarda hipertrofik ve mitojenik etkileri vardır. Ürotensin II damar tonusunu düzenler, atriyumlarda ve ventriküllerde kontraktiletiyi artırır. ET-1' den farklı olarak çoğu damarda vazokonstrüksiyona neden olur ve vazoaktif etkisi damar türüne ve damar yatağına bağlıdır. Ürotensin II KY' nde miyosit ve endotel yapımını artırır ve ürotensin II' nin KY' nde yüksek düzeylere çıktığı gösterilmiştir(104).

Adrenomedüllin, vazodilatatör bir peptid olup; KY' nde kardiyak ve hemodinamik bozukluğun şiddetiyle orantılı olarak düzeyi yükselir. KY' nde aşırı periferik vazokonstrüksiyonun zararlı etkilerine karşı koyucudur. Kan basıncı ve kalbin doluş basınçlarını azaltır, kalp debisi ile böbrek fonksiyonlarını düzeltir ve plazmada bulunan aldosteronu baskılar (105).

Apelin, endotele bağı nitrik oksit (NO) aracılı vazodilatasyona neden olan ve kan basıncının azalmasını sağlayan vazoaktif bir peptiddir. Miyositlerde hipertrofiye neden olmadan pozitif inotropik etkiye sahiptir. Apelin, arjinin-vasopressin inhibisyonuna yol açarak natriüresi ve diüresi artırır. Apelinin KY' nde seviyeleri düşük saptanmış olup KY prognozunu öngörmedeki gücü yüksektir(106).

Bradikininler, inaktif protein olan kininojenlerden proteolitik enzimler yoluyla sentezlenen vazodilatatör maddelerdir. Bradikininlerin B1 ve B2 olmak üzere iki reseptörleri olup kardiyovasküler etkilerinin çoğunu B2 reseptörleri üzerinden gerçekleştirirler. B2reseptörlerinin uyarılması vazodilatasyona neden olur ve KY' nde damar tonusunun düzenlenmesinde önemli rol oynar(107).

NO, nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından sentezlenir ve guanilat siklaz (GC) aracılığıyla vazodilatasyon yapar. 3 tip NOS vardır ve tüm türleri kalpte bulunur. Nöronal NOS (nNOS); kardiyak ileti sistemi, kalpteki nöronlar ve miyositlerin sarkoplazmik retikulumlarında bulunur. İndüklenebilir NOS (iNOS) normal koşullarda miyokartta bulunmaz ancak inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak kalpteki miyositler tarafından sentezlenir. Endotelyal NOS (eNOS); koroner endotelinde, endokartta, sarkolemmada ve T tübül membranlarında bulunur. KY hastalarında endotele bağı NO kaynaklı vazodilatasyona olan yanıt bozulur çünkü bu hastalarda eNOS aktivitesi azalmıştır. Ayrıca kardiyak remodeling döneminde farklı NOS' ların etkisinin olduğu bilinmektedir(108).

Myeloperoksidaz (MPO), lökosit kaynaklı bir enzim olup lipid peroksidasyonu ile serbest oksijen radikallerinin oluşmasına ve NOS inhibisyonuna neden olur. Sistolik KY'nde MPO düzeyleri yükselmiştir(109).

KY' nde TNF- $\alpha$ , interlökin-6 (IL-6), interlökin-2 (IL-2) gibi proinflamatuvar sitokinlerin miktarlarında da artış görülür. Deneysel olarak TNF- $\alpha$ ' nın sürekli infüzyonuyla SoV fonksiyonlarında azalma ve miyositlerde hipertrofi izlenmiştir(110). KY olan 1200 hastanın ortalama 55 ay boyunca takip edildiği bir çalışmada da başlangıçtaki yüksek IL-6 düzeylerinin mortalite ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir(111).

KY'ne karşı gelişen son adaptasyon mekanizması da SoV' de yeniden şekillenmedir(remodeling). Remodeling hemodinamik yük ve/veya kardiyak hasar

ile beraberindeki nörohormonal aktivasyona cevaben, kalbin kitle, boyut ve şekli gibi yapısal özelliklerinde ve fonksiyonunda meydana gelen değişikliklerdir. Remodeling; basınç yükü, hacim yükü veya kardiyak hasar sonrasında meydana gelebilir(112). Başlangıçta kardiyak debiyi ayarlamak için yapılan bir adaptasyon mekanizması olsa da uzun dönemde kalp fonksiyonları üzerinde olumsuz etkilere sahiptir(106).

Basınç yükü artışı, duvar kalınlığının artması ile karakterize konsantrik remodeling gelişmesine yol açarken; hacim yükü artışı kardiyak boşluklardaki genişleme ve kalp kitlesinde artış ile karakterize olan egzantrik remodeling gelişmesine neden olur (113).

Kardiyak remodeling miyosit hasarı ile başlar. Daha sonra ekstraselüler matriks, fibroblastlar, inflamatuvar hücreler ve koroner sistem de sürece dahil olup hemodinamik yük, nörohormonal aktivasyon ve diğer faktörlerin etkisi ile süreç şekillenir (114).

### 2.1.5 Kalp Yetmezliği Etiyolojisi

KY, kalbin pompa kabiliyetine zarar veren herhangi bir hasar sonucu gelişebilir(10). En sık neden KAH ve HT' dur. Kalp kapak hastalıkları da başlangıçta hemodinamik yük artışına ve sonrasında miyokard değişikliklerine yol açarak KY' ne yol açarlar ve KY nedenlerinin yaklaşık %10' unu oluştururlar(11). KY nedenleri, kardiyak yük değişikliği yaparak KY'ne yol açan yapısal kalp hastalıkları ve miyokardın hastalığına bağlı gelişen nedenler olarak kategorize edilebilir(11,13,24).

Tablo 3. Başlıca Kalp Yetmezliği Nedenleri (11,13,24)

<p><b>A.Kardiyak yükdeğişikliği yaparak KY' ne yol açan yapısal kalp hastalıkları:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Ardyük artışına bağlı (Aort darlığı)</li><li>2. Önyük artışına bağlı (AY ve MY, atriyal ve ventriküler septal defektler ve triküspit yetmezlik)</li></ol>
<p><b>B.Miyokard hastalığına bağlı KY</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Koroner arterhastalığı</li><li>2. Hipertansiyon</li><li>3. Kardiyomyopatiler</li><li>4. İlaçlar (beta-blokerler, kalsiyum antagonistleri, antiaritmikler ve sitotoksikler)</li><li>5. Toksinler (alkol, kokain, eser elementler)</li><li>6. Endokrin (DM, hipo-hipertroidi, Cushing sendromu, adrenal yetmezlik, büyüme hormonu fazlalığı)</li><li>7. Besinsel (tiyamin, selenyum veya karnitin yetersizliği, şişmanlık veya kaşeksi)</li><li>8. İnfiltratif (sarkoidoz, amiloidoz, hemokromatozis, Löffler endokarditi, bağ doku hastalığı)</li><li>9. İnfektif (Chagas hastalığı, HIV enfeksiyonu)</li><li>10. Diğerleri (peripartum kardiyomyopati, son evre böbrek yetersizliği )</li></ol>

## 2.1.6 Kalp Yetmezliği Tanısı

### 2.1.6.1 Anamnez

KY'nden Őphenilen hastalara KY'nde görülen semptomlar, eşlik eden hastalıklar sorulmalı ve hastaların efor kapasitesini değerlendirmeye yönelik sorgulamalar yapılmalıdır(24).

KY semptomları sağ ve sol KY'ne bağlı olarak gelişmektedir. KY'nin anasemptomu dispnedir ve sol KY'nden kaynaklanmaktadır. KY'nin diğer kardiyak belirtileri göğüs ağrısı ve arpıntıdır. Hastalarda iştahsızlık, bulantı, kilo kaybı ya da kilo artışı, karında ŐŐkinlik hissi, bitkinlik, güçsüzlük, oligüri, noktüri gibi kalp dışı semptomlar da görülebilmektedir (24).

Dispne hastalarda en sık görülen semptomdur. Sağlıklı kiŐilerle KY hastalarında görülen efor dispnesi arasındaki fark, dispneye yol açan eforun derecesidir. KY ilerledikçe dispneye yol açan aktivitenin derecesi düşer ve ileri dönem KY ya da dekompanseasyon varlığında hasta istirahatatta bile nefes darlığı eker. KY hastalarında KY'ne daha spesifik bulgular olan ortopne ve paroksizmal noktürnal dispne (PND) de görülebilir. Ortopne, hastanın sırtüstü yatarken oluşan nefes darlığının hasta baŐını yükselttiğinde ya da oturduğunda geçmesi durumudur. Hasta sırtüstü yatırıldığında hastada kuru öksürük oluşabilir ve ortopeninin eŐdeđeri kabul edilir. PND ise genellikle gece oluşan, hastayı uykudan uyandıran nefes darlığı olarak tanımlanır. Akut akciğer ödemi dispnenin en ağır formudur ve akut, ciddi SoV yetmezliğine bağlı gelişir. Akut akciğer ödemi pulmoner kapiller kama basınçlarında da ani artıŐlara yol aması nedeniyle acil tedavi gerektiren bir durumdur. Hastalar huzursuz, terli, takipneik, taŐikardik, hipoksemiktirler ve periferik dolaşım bozukluğu ile pembe köpüklü balgamın eşlik ettiği öksürüğe sahiplerdir(24). KAH ya da koroner perfüzyonun bozulmasına bağlı göğüs ağrısı, sinüs taŐikardisi ya da aritmilerden kaynaklanan çarpıntı hastalarda görülen diğer kardiyak kökenli semptomlardır. Kardiyak nedenlere bağlı olmayan semptomları arasında halsizlik ve güçsüzlük en sık görülen iki semptom olup; bu semptomlar kalp debisinin düşmesine bağlı iskelet kaslarına giden kan miktarının azalmasından kaynaklanır. Noktüri

KY'nin erken döneminde görülürken, oligüri KY'nin geç dönem bulgusudur ve kalp debisinin ciddi bir şekilde azaldığını gösterir. Hastalarda kalp debisinin düşmesine bağlı beyin perfüzyonunun bozulmasıyla hastalarda serebral semptomlar oluşabilir. Bunun dışında hastalarda sağ KY' ne bağlı asit, konjestif hepatomegaliye bağlı karında şişlik, epigastrik ya da sağ üst kadranda ağrısı, hepatik ve gastrointestinal konjesyona bağlı kabızlık, iştahsızlık ve bulantı görülebilir(11,24).

KY hastalarında, yetmezliğin şiddetini belirlemek için hastanın semptomlarının fonksiyonel kapasiteyle ve kalbin yapısal anormallikleriyle ilişkisi temel alan iki sınıflandırma yapılmıştır. Bunlardan biri, fonksiyonel kapasite ve semptomlara göre sınıflandıran NYHA; diğeri kalbin yapısal değişikliklerini ve semptomları evrelendirerek sınıflandıran Amerikan Kalp Birliği (AHA)' dir(24).

**Tablo 4. New York Kalp Cemiyeti'nin Fonksiyonel Sınıflandırması (11,24)**

SINIF-I	Kalp hastalığı olmasına rağmen fiziksel hareket kısıtlaması yoktur. Olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açmaz.
SINIF-II	Hafif hareket kısıtlaması vardır. Dinlenme halinde rahat, ancak olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açıyor.
SINIF-III	Belirgin hareket kısıtlaması vardır. Dinlenme halinde rahat, ancak olağan düzeyin altında fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açıyor.
SINIF-IV	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinliği sürdürüyor. Dinlenme sırasında semptomlar vardır. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artıyor.

**Tablo5. Amerikan Kalp Birliği Kalp Yetmezliği Evreleri (11,24)**

EVRE -A	KY gelişme riski yüksek. Saptanan herhangi yapısal ya da fonksiyonel anormallik yok; herhangi bir bulgu ya da semptom yok
EVRE-B	KY gelişmesi ile ilgili yakından ilişkili yapısal kalp hastalığı var, ancak herhangi bir bulgu ya da semptom yok
EVRE-C	Yapısal kalp hastalığı ve tıbbi tedavi ile semptomsuz hale gelmiş KY var
EVRE-D	Yapısal kalp hastalığı ve maksimal tıbbi tedaviye rağmen semptomatik KY var

### 2.1.6.2 Fizik Muayene

KY olan hastalar genellikle dispneik görünümde dir. KY' nin derecesi arttıkça hastalar istirahatta bile dispneik hale gelmektedirler. Hastalarda karaciğer konjesyonuna bağlı ikter, kalp debisinin azalmasına bağlı ciltte solukluk gözlenebilir. Akciğer muayenesinde her iki akciğerin bazallerinden başlayan ve hastalık ilerledikçe yukarılara kadar çıkan krepitan raller işitilebilir. Hastada pulmoner ödem tablosu geliştirse rallere hırıltılı solunum ve pembe köpüklü balgam eşlik edebilir. Sağ kalp basıncının yükselmesine bağlı hastalarda boyun venlerinde dolgunluk, hepatotojuguler reflü, hepatomegali, plevral efüzyon, karında asit ve periferik ödem görülebilir. KY' ne bağlı ödem yerçekiminden dolayı ayaklardan başlayarak yukarıya doğru ilerler. Yatalak hastalarda ise sakrum üstü ve uylukların arka yüzünde oluşur. KY' ne bağlı ödem en sık pretibial ödem şeklinde görülür ve bu durum hücre dışı sıvının 5 litreyi aştığının göstergesidir. Kardiyak ödem orta sertlikte dir ve basılınca gode bırakır. KY' ne bağlı ödem juguler venöz dolgunlukla beraber olup, yüzde asla görülmez. KY' ne bağlı plevral efüzyon genellikle çift taraflı olup sağ tarafına yatan hastalarda tek taraflı olabilir ve efüzyon transuda vasfındadır. Sistemik venöz hipertansiyon nedeniyle hepatik vendeki ve peritona dönen venlerdeki basınç artışı da asite neden olur. Hepatomegali hem akut hem kronik sağ KY' nde görülebilir ve akut dönemde görüldüğünde genellikle ağırlıdır.

Kronik KY olan hastaların çoğunda kardiyomegali bulunur. Bu hastalarda apeks vurusu laterale ve aşağıya doğru kaymıştır. Oskültasyonda S3 ve S4 gallop duyulabilir. S3 gallop sistolik KY' nde duyulurken, S4 gallop diyastolik KY' nde duyulur. S3 gallop dekompanse KY' nin en erken bulgusudur. S3 gallop, çocuklarda ve genç erişkinlerde fizyolojik olarak; konstriktif perikardit, soldan sağa şant, triküspit ve mitral yetmezlikte patolojik olarak duyulabilir. S4 gallop duyulması hipertrofiye sekonder sertleşmiş SoV' u işaret eder. Bunun dışında hastalarda SoV yetmezliğine bağlı artan pulmoner arter basıncı nedeniyle P2 sertleşmesi, SoV dilatasyonuna bağlı MY, SaV dilatasyonuna bağlı triküspit yetmezliği (TY) pansistolik üfürümü duyulabilir(11,24).

KY hastalarının kan basınçları ölçülmelive hastaların nabız muayeneleri yapılmalıdır. Hastalarda kan basıncı yüksek, normal ya da düşük olabilir ve düşük

kan basıncı kötü prognozla ilişkilidir. Özellikle dekompanse KY' nin bulgusu olarak hastalarda taşikardi görülebilir. Hastalarda zayıf ve küçülmüş nabız (pulsus parvus) ile kuvvetli ve zayıf atımın arka arkaya olduğu pulsus alternans görülebilir(11,24).

KY' nde akciğerden beyne olan dolaşım zamanının uzaması ve solunum merkezinin karbondioksit (CO<sub>2</sub>) duyarlılığının azalması hastalarda Cheyne-Stokes solunumuna neden olabilir ve bu solunum paterni kötü prognoz göstergesidir(11,24).

### **2.1.6.3 Biyokimyasal Testler**

KY şüphesi olan hastalardan tam kan sayımı, serum elektrolitleri, serum kreatinin düzeyleri, açlık kan şekeri, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri ve spot idrar tetkikleri istenmelidir. Kan hemoglobin, hematokrit değerleri KY veya semptomların sebebinin anemi olup olmadığını anlamada önemlidir. KKY' nde sıklıkla görülebilen infeksiyon durumunda lökositöz varlığının belirlenmesi ve tedavi sonrası takipte de tam kan sayımı önemlidir. KY hastalarında diyabet sık görüldüğü için kan şekeri ölçümleri yapılmalıdır(13). Karaciğer enzimleri KY' nde konjesyona bağlı bozulabilir. Serum troponin düzeylerinde hafif yükselmeler görülebilir(24). KY' nde troponin yükselmesi, özellikle tabloya natriüretik peptidlerde artış eşlik ediyorsa güçlü bir kötü prognoz göstergesidir. KKY ve akut dekompensasyonda hipoperfüzyona bağlı renal disfonksiyon gelişebilir. BUN, üre, kreatinin, tam idrar tetkiki ve GFR ölçümü bu nedenle önemlidir. ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), aldosteron antagonist tedavisi uygulanan hastalarda da, hiponatremi, hiperpotasemi ve böbrek işlevlerinde azalma görülmesi yaygındır(17).

KY' nde tanı, evreleme, hastaneye yatış-çıkış kararlarında ve klinik olay riski olan hastaları belirlemede plazma natriüretik seviyelerine bakılmasını destekleyen kanıtlar bulunmaktadır(115). KY tanı ve tedavisinin düzenlenmesinde natriüretik peptidlerden BNP ve NT-proBNP ölçümleri kullanılmaktadır. BNP ve NT-proBNP, miyokard duvar stresi artışına yanıt olarak yükselirler(13). KY' nde artan BNP düzeyleri miyokard gevşemesini düzeltmekte, vazokonstrüksiyonu, sodyum retansiyonunu ve RAAS' nin antidiüretik etkisiyle oluşan ventrikül hacmindeki ani artışları önlemektedir(116).

Tedavi edilmemiş hastalarda normal BNP seviyeleri KY tanısı için yüksek negatif prediktif değere sahiptir. Yani düşük BNP seviyelerinde var olan semptomların KY' nden kaynaklanma olasılığı azdır. Genç ve yetişkin erişkinlerin



%90' ında BNP<25 pg/ml, NT-proBNP<70 pg/ml' dir(117).Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin kılavuzuna göre BNP için 100 pg/ml,NT-proBNP için 400 pg/ml eşik değer kabul edilmekte ve bu değerlerin altı KY tanısını dışlamaktadır. Yine aynı kılavuzda BNP' in tanıda belirsiz değer aralığı 100-400 pg/ml, NT-proBNP için 400-2000 pg/ml' dir(13).BNP değerleri yaş,cinsiyet,obezite gibi durumlara bağlı değişkenlik gösterdiği için çok yüksek değerler hariç BNP yükselmelerinde KY tanısı EKO ile desteklenmelidir(11,24).

#### **2.1.6.4 Elektrokardiyogram**

KY' ne özgü EKG değişikliği olmayıp; SoVH, geçirilmiş ön yüz MI, sol dal bloğu (LBBB),AF sıklıkla KY' nde gözlenen anormal EKG bulgularıdır. Anormal EKG' nin KY tanısında değeri düşüktür ancak normal EKG' ye sahip bir hastada özellikle sistolik KY tanısından uzaklaşılabilir. EKG, KY hastalarında prognoz hakkında bilgi verebilir(11,24). KY hastalarında; AF, atriyal veya ventriküler taşikardi veya LBBB olmasıkötü prognoz göstergeleridir(118).

#### **2.1.6.5 Telekardiyografi**

Telekardiyografi; akciğer konjesyonunu, akciğer hastalıklarını, kalp büyümesi ve plevral efüzyon varlığını değerlendirmede kullanılan yardımcı bir tetkiktir(11,24).

#### **2.1.6.6 Ekokardiyografi**

EKO kolayca erişilebilen, invazif olmayan, hızlı ve güvenli bir yöntemdir. Kalp anatomisi, duvar hareketleri ve kapak işlevleri hakkında bilgi sağlar(13).KY şüphesi olan ya da KY tanısı olan hastalarda tanının doğrulanması için EKO şarttır. EKO, sadece KY etiyojisini aydınlatmada değil; kalbin sağ ve sol ventriküllerin değerlendirilmesinde,tedaviyi yönlendirmede ve prognoz hakkında da yol gösterici olarak kullanılmaktadır (11).

Transözofajiyal ekokardiyografi (TÖE); transtorasik ultrason penceresi yetersiz olan, obez, kronik akciğer hastalığı bulunan ya da mekanik ventilatördeki hastalara uygulanan bir tetkik olup rutinde her hastada kullanılan bir yöntem değildir(17,24).

Stres EKO (dobutamin ya da egzersiz) iskemiye bağlı ventrikül işlev bozukluğunu saptamakta ve belirgin hipokinezi ya da akinezi olması durumunda miyokardın canlılığını değerlendirmede kullanılmaktadır. Ancak KY bulunan hastalarda SoV dilatasyonu ya da dal bloğu varlığı nedeniyle stres EKO' nin duyarlılığı ve özgülüğü düşük olabilmektedir(13).

EKO, KEF-KY tanısının doğrulanmasında çok önemli bir rol oynar. KEF-KY tanısı konulabilmesi için hastada KKY bulguları ve/veya semptomlarıyla beraber EKO'de SoV sistolik işlevlerinin normal ya da hafif ölçüde anormal olduğu (SoVEF > %45-50) ve diyastolik işlev bozukluğu kanıtı (anormal SoV gevşemesi ya da diyastolik sertleşme olması) gösterilmelidir(13).

#### **2.1.6.7 Kalp Yetmezliği Tanısında Kullanılan Diğer Tetkikler**

Manyetik rezonans görüntüleme, kalp odacıklarının hacimlerini, ventrikül ve kapak fonksiyonlarını, miyokard duvar kalınlığını değerlendirilmede kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biri olup; maliyetinin yüksek olması, erişim güçlüğü, implante cihaz bulunması manyetik rezonans görüntülemenin kullanımını kısıtlamaktadır(11,24).

Bilgisayar tomografik görüntülemelerle KY hastalarının koroner anatomileri hakkında bilgi edinilebilir; miyokard perfüzyon sintigrafisi ile de alta yatan KAH' nın tanısı konulup, iskemi ve miyokardın canlılığı değerlendirilebilir(11,24).

Holter EKG, KY' ne neden olan veya KY' ni şiddetlendiren atriyal ve ventriküler aritmilerin tiplerinin, sıklığının ve süresinin, sessiz iskemi ve bradikardi ataklarının ve ileti bozukluklarının belirlenmesinde kullanılmaktadır(11,17,24).

Koroner anjiyografi (KAG), egzersize bağlı anginası olan ya da iskemik SoV fonksiyon bozukluğundan şüphelenilen veya koroner kalp hastalıkları açısından risk profili yüksek olan hastalarda düşünölmelidir. AKY' nde şok veya akut akciğer ödemi tablosunda olan hastalarda, özellikle bu durum AKS' la ilişkili ise, acil KAG gereklidir(11,13,24). Endomiyokardiyal biyopsi, etiyolojisi bilinmeyen ve ventriküler aritmiler ve/veya atriyoventriküler kalp bloğu ile durumu hızla kötüleşen akut ya da fulminan KY hastalarında ya da geleneksel KY tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünölmelidir(13,24).

## 2.1.7 Kalp Yetmezliğinde Kullanılan Klinik Kriterler

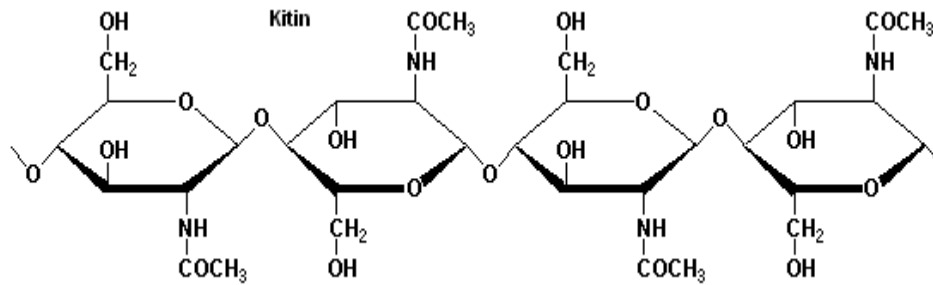
KY tanısında kullanılan en yaygın klinik kriterler Framingham, Duke ve Boston kriterleridir (24).

Tablo 6. Kalp Yetmezliği Tanısında Framingham Kriterleri (24)

Majör kriterler	Minör kriterler
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Aralıklı (paroksizmal) gece dispnesi veya ortopnesi</li><li>2. Boyun venöz dolgunluğu</li><li>3. Akciğerlerde raller</li><li>4. Kardiyomegali</li><li>5. Akut pulmoner ödem</li><li>6. S3 gallop</li><li>7. Venöz basınçta artma (<math>&gt;16</math> cm H<sub>2</sub>O)</li><li>8. Hepatojugüler reflü</li><li>9. Tedavi ile 5 günde <math>&gt;4,5</math> kg kaybetme</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Çift taraflı ayak bileği ödemi</li><li>2. Gece öksürüğü</li><li>3. Olağan işlerde dispne</li><li>4. Hepatomegali</li><li>5. Plevral efüzyon</li><li>6. Vital kapasite azalması</li><li>7. Taşikardi (<math>&gt;120</math> atım/dk)</li></ol>
2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriter varsa, kalp yetmezliği tanısı konulur. Alınacak minör kriterin diğer kriterlerle aynı durumu (örneğin konjesyonu göstermemesine ) dikkat edilmelidir.	

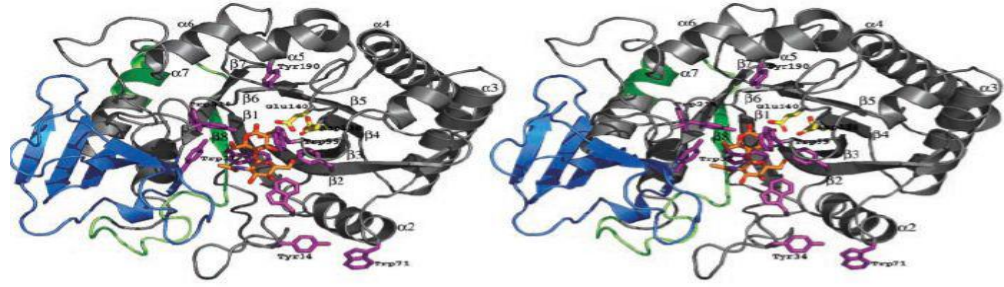
## 2.2 KİTOTRİOZİDAZ ENZİMİ

Kitin, (beta-1,4 bağlı N-asetilglukozamin polimeri) dünyada selülozdan sonra en fazla bulunan polisakarittir. Kitin, birçok canlı türünün kabuğunda (birçok mantarın hücre duvarında, parazitik nematodların mikrofilarial kabuğunda), birçok böceğin sindirim kanalının duvarında yapısal eleman olarak bulunmaktadır (119). Birçok organizmada (bakteri, mantar, böcekler, bitkiler, virüsler ve protozoan parazitler) kitindeki  $\beta$ -1,4 bağlarını hidrolize eden kitinazenzimleri bulunmaktadır (120).



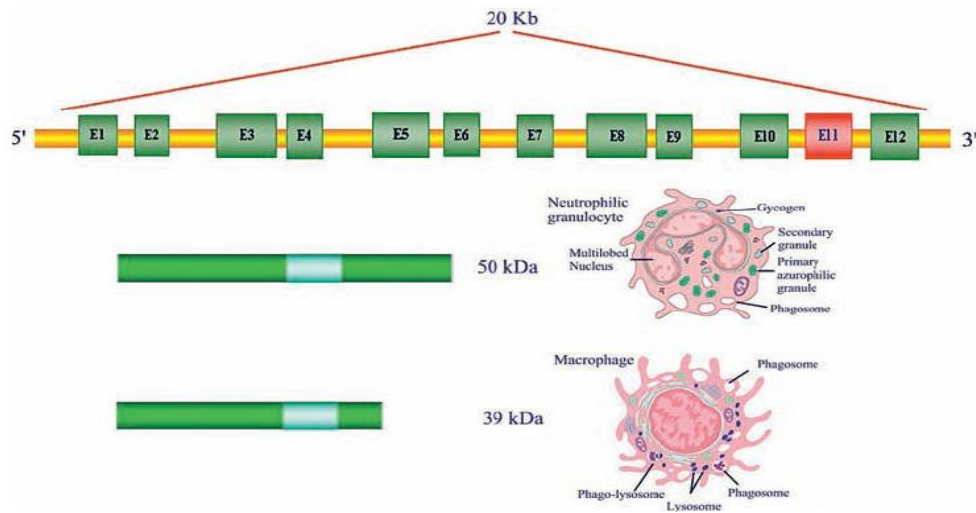
Şekil 1. Kitin Yapısı (4)

İnsan vücudunda yapısal eleman olarak kitin bulunmaz(121). Ancak insanoğlunun genomunda kitinaz ve benzeri proteinleri kodlayan GH-18 (glikozid hidrolaz) ailesine ait 8 adet gen bulunmuştur(122). İlk kez, 1994’ te Hollak ve ark.’ ları semptomatik Gaucher hastalarının plazmalarında aşırı artmış (100-1000 kat) kitinaz aktivitesi saptamışlar ve bu kitinaza, sentetik substrat kitotrioz’a da etki etmesi nedeniyle kitotriozidaz (KİT) adını vermişlerdir(123).



Şekil 2. Kitotriozidaz Yapısı (124)

İnsan kitotriozidaz cDNA’sı 1995’ te Boot ve ark.’ ları tarafından klonlanmış ve aminoasit dizisi belirlenmiştir(124). İnsan KİT geni 1q31-q32’ de bulunmakta ve 12 ekzondan oluşan 20 kilobazlık dizi içermektedir(125). İnsanlarda kitinaz protein ailesinin (GH-18 gen ailesi) bilinen diğer tüm üyelerinin genleri de kitotriozidaz geni gibi 1. kromozomda bulunmaktadır(126).

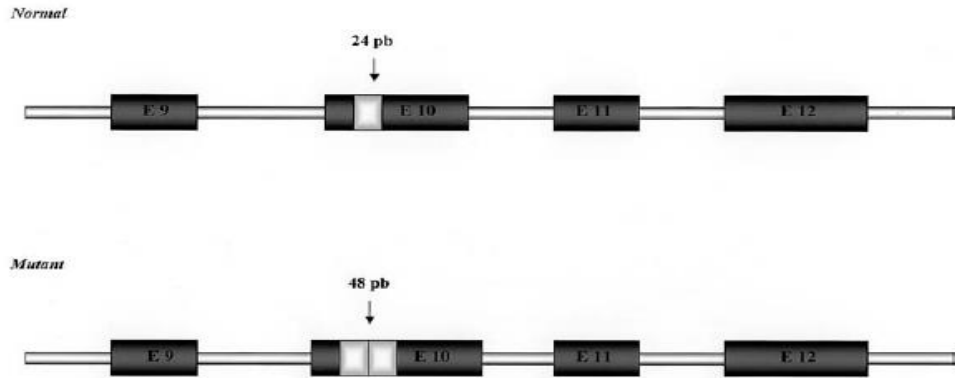


Şekil 3.12 Ekzon ve 20 Kilobazlık Dizi İçeren Kitotriozidaz Geninin Yapısı(120)

İnsan KİT gen dizisi, asit memeli kitinaz geni ile %57 benzerlik göstermektedir vetabiatta bulunan diğer kitinazlara ( bitki, bakteri, nematod, mantar, böcek vb) da önemli oranda benzemektedir(127,128).

İnsanda kitinaz, izoelektriknoktasına ve moleküler kütlesine göre farklılık göstermektedir. KİT 39 ve 50 kilodalton (kDa) olmak üzere başlıca iki forma sahiptir. Majör izoformu olan 50 kDa' luk form 5,0-7,0'lık heterojen bir izoelektrik noktaya sahiptir(129). Bu izoform kitin bağlayan C-terminal içermekte ve nötrofilik granülosit progenitörlerinden sentezlenerek depolanmaktadır. Makrofajaktivasyonu ile 50 kDa' luk form 39 kDa' luk forma dönüşmekte ve bu form hidrolizden sorumlu olmaktadır(126).

Değişik etnik gruplarda, KİT geninin 10. ekzonundaki 24. baz çifti(bp) duplikasyonunun yol açtığı KİT aktivitesinin resesif geçişli eksikliği tanımlanmıştır(124). Bu mutasyon açısından homozigot olan bireylerde enzim tamamen inaktiftir ve bu bireylerin test edilen tüm materyallerinde KİT aktivitesi tespit edilemez. Heterozigot bireylerde ise normal KİT aktivitesinin yaklaşık yarısı kadar aktivite saptanmaktadır. Ayrıca KİT gen defekti olan kişilerin makrofajlarında da neredeyse hiç enzim sentezlemeyen anormal mRNA'lar da gözlenmiştir(126).



Şekil 4.KİT gen mutasyonu, 10. ekzondaki 24. baz çiftinin duplikasyonu (126)

KİT'in genetik eksikliği farklı etnik gruplarda sık görülmektedir. Beyaz ırkta %30-40 oranlarında taşıyıcılıksaptanırken, % 6 oranlarında homozigot gen defekti ve

enzimin yokluğu saptanmıştır. Ayrıca homozigot mutant allel sıklığı Avrupa ve ülkemizde ortalama %6-8 iken Afrika’da ise bu oran %0’dır (130).

KİT’ in henüz fizyolojik fonksiyonu tam bilinmemekte olup; son bulgular KİT’ in immün yanıt ve inflamatuvar süreçle ilgili mekanizmalarla ilgili olduğunu ve kitin içeren patojenlere karşı konakçı savunmasında rol aldığını göstermektedir (131).

KİT enzimi, özel uyarılara yanıt olarak başlıca aktiflenmiş makrofajlardan venötrofillerden (fagositlerden) salınır. İnsan aktive olmamış monosit ve lenfositlerinde belirgin sentez ve sekresyonu yoktur (7). Hücre kültürlerinde KİT’ in mRNA’ sı sadece monositlerin aktive makrofajlara dönüşümünün son aşamasında eksprese olmaktadır (132). KİT’ in mRNA ekspresyonu; prolaktin, TNF $\alpha$ , gama interferon ve lipopolisakarit (LPS) uyarımı ile artmaktadır (133). Patolojik durumlarda KİT üretimi; makrofaj lizozomlarında glikosfingolipid, demir veya glikojen birikimiyle uyarılmaktadır (134).

### **2.2.1 Kitotriozidazın Fonksiyonları**

KİT enziminin özellikleri detaylı olarak saptanmış olsa da fonksiyonları tam olarak aydınlatılmamış olup mantarlara karşı bağışıklık kazanılmasında rolü olabileceğine dair kanıtlar vardır. Mantarlara karşı primer defanstarolü olan makrofajlar, KİT’ in ana kaynağıdır (135). Sistemik kandidiazis ve sistemik aspergillozis’ li nötropenik fare modellerinde, rekombinant insan KİT’ i sağkalımda artış sağlamış olup rekombinant KİT’ in hayatı tehdit eden mantar enfeksiyonlarının tedavisinde bir rolü olabileceği düşünülmektedir (136).

KİT konstitütif bir enzim olmayıp makrofajlar tarafından özel koşullar altında sentezlenmektedir. Makrofajların interferon-gamma, TNF- $\alpha$  ve LPS ile uyarılması sonucunda KİT aktivitesi artmaktadır. Bu durum KİT’ in çeşitli lizozomal ve hematolojik hastalıklarda makrofaj aktivasyonunun biyokimyasal belirteci olmasının yanı sıra immünolojik cevabın bir bileşeni de olabileceğini düşündürmektedir (137). KİT enzimi inflamatuvar bir protein olarak düşünülebilir çünkü aktive makrofajlardan sekrete edilmektedir. Fakat üretimi, hücre kültüründe uyarımdan en az 1 hafta sonra olmakta ve zamanla artmaktadır. Bu nedenle, KİT’ i

bir akut reaktif proteinden çok kronik bir inflamatuvar belirteç olarak kabul etmek gerekir (8).

Prolaktin ön hipofiz bezinin asidofilik hücrelerinden sekrete edilen polipeptit yapıda bir hormon olup yakın zamandaki bazı çalışmalar prolaktinin monosit-makrofaj fonksiyonlarının düzenlenmesinde rolü olduğunu ispatlamıştır. İnsan monosit kaynaklı makrofaj kültürlerine prolaktin verildiğinde KİT aktivitesinde artış saptanmıştır. Bu nedenle prolaktinin insan monosit kaynaklı makrofaj aktivasyonunu düzenlediği ve KİT aktivitesini arttırarak immün fonksiyonu etkilediği düşünülmektedir(137).

## **2.2.2 Kitotriozidaz Enzimi İle İlişkili Hastalıklar**

### **2.2.2.1 Lizozomal Depo Hastalıkları**

Serum KİT aktivite ölçümünün en yaygın kullanımı, Gaucher hastalığının tanısı ve tedavisinin takibidir. Hollak ve ark.' ları ilk kez 1994' te Gaucher hastalarının serumlarından normal değerlere göre bu enzimde 100 ile 1000 kat arasında değişen bir yükseklik göstermişler ve bu enzimin tanıda dolaylı bir belirteç olarak kullanılmasını önermişlerdir(123).

Hollak ve ark.' ları yaptıkları başka bir çalışmada da Gaucher hastalığında, tedavi başlangıcından 12 ay sonra hastalarda KİT aktivite düzeyinde en az %15 düşüş saptamışlardır. Bu nedenle Gaucher hastalığının izleminde ve tedaviye yanıtın takibinde KİT' in oldukça yararlı ve spesifik olduğu belirtilmiştir(138).

Niemann-Pick, Gangliosidozis ve Krabbe hastalığı gibi diğer lizozomal depo hastalıklarında da plazma KİT aktivite düzeylerinde daha ılımlı yükseklikler saptanmıştır. Bu durum KİT' in lizozomal depo hastalıklarında tarama testi olarak kullanılmasına olanak sağlamıştır(131).

### **2.2.2.2 Beta Talasemi**

$\beta$ -talasemi majorlu 70 hastada yapılan bir çalışmada hastaların 13'ünde plazma KİT aktivitesi yüksek bulunmuş olup,  $\beta$ -talasemi intermedia' da ise bu oran 25 hastada 3 olarak tespit edilmiştir.  $\beta$ -talasemi major' lu hastaların 7'sinde KİT aktivitesi Gaucher hastalığı kadar yüksek saptanmış olup bu hastaların yoğun

transfüzyon tedavisi aldıkları bu nedenle hastalarda aşırı demir yüklenmesi olduğu ayrıca serum ferritin değerlerinin >3000 ng/ml ve Aspartat aminotransferaz(AST)değerleri ile idrarda atılan demir miktarının yüksek olduğu görülmüştür(139).

### **2.2.2.3 Sarkoidoz**

Sarkoidoz hastalığındaki KİT aktivitesi ilk kez Grosso ve ark. tarafından 2004 yılında araştırılmış olup Sarkoidoz' lu hastalarda, KİT aktivitesi kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu nedenle granülom bölgesindeki aktif makrofajlarla KİT enziminin ilişkili olabileceği düşünülmüştür(140). Hunnighake ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada da; stabil ve ileri evre Sarkoidoz' lu hastaların serum ACE düzeyleri ve bronkoalveolar lavajlarındaki (BAL) KİT düzeylerine bakılmış olup BAL' daki KİT düzeyinin serum ACE düzeyi ve hastaların radyolojik evreleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur(141). Bargagli ve ark. da Sarkoidoz' lu hastalar ile Tüberküloz' lu hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda serum KİT aktivitesini değerlendirmişler ve Sarkoidoz' lu hastalarda kontrol grubuna göre belirgin yüksek KİT aktivitesi tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada Sarkoidoz' lu hastalarda serum KİT aktivitesi Tüberküloz' lu hastalara göre daha yüksek tespit edilmiş olup Tüberküloz' lu hastalarda serum KİT aktivitesi kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır (142).

### **2.2.2.4 Tüberküloz**

Tüberküloz' un vücut tarafından savunulmasında rol alan en önemli hücrelerin makrofajlar olması ve KİT' in makrofaj aktivasyonunu gösteren bir marker olması nedeniyle KİT Tüberküloz' da araştırılmıştır. Akciğer Tüberküloz' u olan ve Sarkoidoz' u bulunan hastaların alındığı bir çalışmada hastaların serum KİT aktivite düzeyleri karşılaştırılmış ve Sarkoidoz' lu grupta KİT aktivitesi Tüberküloz' lu gruba göre 10 kat daha yüksek bulunmuştur(142).

### **2.2.2.5 İnterstisyel Akciğer Hastalıkları**



İntersitisyel akciğer hastalıklarında KİT' in rolünü öğrenmek için yapılan bir çalışmada İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF), Sistemik Skleroz ve Sarkoidoz' lu hastaların serum ve BAL örneklerinde KİT aktivitesi ölçülmüştür. Progresif Sarkoidoz hastalarının BAL örneklerinde KİT aktivitesi stabil Sarkoidoz hastalarına ve kontrol grubuna göre yüksek ölçülmüştür. İPF hastalarında da BAL örneklerinde KİT aktivitesi kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olup, Sistemik Skleroz hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (143).

#### **2.2.2.6 Malarya**

TNF- $\alpha$  gibi makrofaj bağımlı faktörlerin hematolojikanormallikler ve makrofaj disfonksiyonlarındaki rolleri uzun zamandır bilinmektedir. Bu nedenle akut Plasmodium Falciparum Malarya' lı çocuklarda KİT aktivite düzeylerine bakılmış ve sağlıklı çocuklara göre hasta çocuklarda daha yüksek KİT aktivite düzeyleri gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda Malarya' da görülen plazma KİT aktivite seviyesindeki artışın, retiküloendotelial sistemin aktivasyonundan ve makrofajlarda membran glikolipidlerinin depolanmasından kaynaklanabileceği; ayrıca eritrosit membran yıkım ürünlerinin ve intraselüler demir birikiminin Malarya' da KİT üretimini tetikleyebileceği düşünülmektedir(130).

#### **2.2.2.7 Nörolojik Hastalıklar**

KİT düzeyi, hem akut hem de kronik nörolojik hastalıklarda makrofaj-mikroglia aktivasyonu ile artmaktadır. Buradan anlaşılan KİT sadece Multipl Skleroz' da değil, Hiperakut iskemik inmeden; demansla seyreden nörodejenatif bir hastalık olan Alzheimer' a kadar daha birçok nörolojik hastalıklarda da düzeyi yükselmektedir(144).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da kesin MS tanısı alan fakat interferon - beta tedavisi almayan bir grup ile sağlıklı bir grupta plazma KİT aktivite ölçümü yapılmış ve MS hastalarında KİT aktivitesi anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur fakat

MS' un farklı klinik formları arasında fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada interferon tedavisi alan MS hastalarından bir subgrup oluşturulmuş ve tedavi almayan MS hastalarıyla bu hastaların KİT aktivite düzeyleri karşılaştırılmıştır ancak anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu çalışmadan MS hastalarında KİT aktivite düzeylerinin MS' un klinik formlarından ve tedaviden bağımsız şekilde yükseldiği görülmüştür(145).

Aktive olmuş mikroglial hücreler santral sinir sisteminin kalıcı makrofajları olup Alzheimer hastalığında görülen amiloid B plaklarının etrafında birikmektedir ve bu durum aktif olan mikroglial hücrelerin Alzheimer hastalığının patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir. Bir çalışmaya 25 Alzheimer hastası ve 25 sağlıklı birey alınmış ve çalışmaya alınanların beyin omurilik sıvısından KİT, kitinaz -3 benzeri protein (YKL-40) ve monosit kemoatraktan protein (MCP-1) düzeylerine bakılmıştır. KİT ve YKL-40 düzeyleri Alzheimer hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre yaklaşık 2 kat daha yüksek bulunmuştur. Ancak her iki grubun MCP-1 düzeylerinin benzer olduğu görülmüştür (146).

KİT' in iskemi patogenezinde rolü olabileceği düşünülmüş olup bu konuda çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmaya akut inme geçiren, başka bir infeksiyon hastalığı ya da anlamlı inflamasyonu bulunmayan 44 hasta alınmış ve bu hastaların kan örneklerinden KİT, TNF- $\alpha$ , IL-6 düzeylerine bakılmıştır. KİT düzeyinin iskeminin şiddeti ile korele şekilde arttığı gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada KİT ve TNF- $\alpha$  arasında doğru, KİT ile IL-6 arasında ters orantılı bir ilişki saptanmıştır(147).

#### **2.2.2.8 Ateroskleroz**

Ateroskleroz sürecindeki vasküler plak oluşumunda aktive makrofajlar önemli bir rol oynamaktadır. Makrofajlardan lipid yüklü köpük hücrelerinin oluşumu ateroskleroz için bir belirteçdir. Köpük hücrelerinin gelişimi, lipidlerin, kolesterol ve kolesterol esterlerinin birikimine bağlıdır. Bu lipid birikimi, makrofajlardaki değişik genlerin ifadesini tetiklemekte, bu da aterogenezdeki inflamatuvar oluşumu etkilemektedir (8).

Yapılan bir çalışmada aterosklerotik dokuda KİT aktivitesinin 55 kat arttığını gösterilmiştir(7). İnsan aterosklerotik damar duvarı içindeki lipid yüklü makrofajlar ile KİT ekspresyonu arasında da açık bir bağlantı saptanmıştır. Artieda ve ark. yaptığı bir çalışmada aterosklerotik hastaların serumlarında KİT aktivitesi ölçülmüş ve aterosklerotik hastalarda KİT aktivitesi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Aterosklerotik lezyonun şiddetiyle de KİT aktivite düzeyinin korele olması,KİT' in ateroskleroz boyutunu öngörmeye kullanılacak bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir(8).

2007 yılında Artieda ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada,4 yıllık gözlem sonucunda KİT aktivitesinin, CRP' den bağımsız olarak yeni kardiyovasküler olayların riskini tahmin ettirdiğini savunmuşlardır(148).

Karadağ ve ark.yaptıkları bir çalışmada KAG sonucu bir, iki, üç damar tıkanıklığı saptanan hastalarla birlikte sağlıklı kişilerin serumlarında KİT ve hs-CRP düzeyleri ölçülmüştür. Tıkalı damar sayısı arttıkça serum KİT ve hs-CRP değerlerinin arttığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda KAH' nda KİT aktivite ölçümünün hastalığının şiddetini gösteren bir belirteç olabileceğini savunmuşlardır(149).

### **2.3 İNTERLÖKİN 1-BETA (IL-1β)**

İnterlökin-1 (IL-1) akut ve kronik inflamasyonun güçlü bir mediyatörüdür (150). Proinflamatuvar sitokinlerin prototipi olup, ateşi olan insan ve tavşanlarda ilk kez görüldüğünden endojen pirojen olarak tanımlanmıştır.IL-1 doku hasarı,sepsis,artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi inflamatuvar koşullarda üretilmektedir(151).

IL-1 en çok makrofajlardan salgılanmaktadır(152). Mikrobiyal infeksiyon hasarı, immünolojik reaksiyon, neoplastik oluşumlar ve inflamasyonda interlökin-1 alfa (IL-1α) ve IL-1 beta (IL-1β) olmak üzere iki form olarak hücreler tarafından üretilmektedir(153). IL-1α ve IL-1β' nin biyolojik aktiviteleri, potansiyelleri ve bağlandıkları yüzey proteinlerine olan afiniteleri büyük oranda birbirine benzemektedir(152).

IL-1β agonist ve antagonistlerin dengesi kardiyovasküler olayların temelinde yer almaktadır(151). IL-1β, sepsisi olan hastaların plazmalarında kalbi deprese eden faktör olarak tanımlanmıştır(150).Çünkü IL-1β kalbin kontraktilesi azaltmakta, miyokard hipertrofisine neden olmakta ve kardiyak apoptozisi indüklemektedir(151).

Yapılan bir çalışmada IL-1β' nin iskemik kaynaklı sistolik disfonksiyonda rolü olduğu açıklanmıştır.İn vivo ortamda farelere tekIL-1βenjeksiyonu yapılmış ve farelerde sistolik disfonksiyon indüklenmiştir ayrıca farelerin izoproterenole olan yanıtları bozulmuştur. IL-1β' nin tekrarlayan enjeksiyonları farelerde geri dönüşümlü

kardiyomiyopati meydana getirmiştir.L-1 $\beta$ 'nin ayrıca invitro ortamlarda miyokardiyal relaksasyonu da bozduğu ispatlanmıştır.Rekombinant farelere IL-1 $\beta$ enjeksiyonu yapılmış ve farelerin sol ventrikül diyastol sonu basınçlarının arttığı izlenmiştir (151).

## 2.4 İNTERLÖKİN-6 (IL-6)

IL-6 immün sistem dışı çoğu hücrede ve immünregülasyonda anahtar rol oynayan yaklaşık 26 kD' luk, pleotropik bir sitokindir. T ve B hücrefonksiyonlarının ayarlanması, immunoglobulin sekresyonu, akut faz inflamasyon reaksiyonları,hematopoez gibi birçok biyolojik etkisi vardır(154).IL-6; T ve B lenfositleri, monositler/makrofajlar, fibroblastlar,endotelyal hücreler, epitelyal hücreler, mast hücreleri, nöronal hücreler, astrositler,mikroglialar, mezengial hücreler, osteoblastlar, epidermal langerhans hücreleri, dentritikhücreler ve keratinositler gibi çok geniş bir hücre grubu tarafından üretilmektedirler (155).

IL-6' nın KY hastalarında artan konsantrasyonları gösterilmiştir. IL-6 sadece KY' ni kötüleştiren bir sitokin olmayıp kalp üzerine direkt toksik etki de gösterebilmektedir. IL-6 miyositlerde hipertrofi ve disfonksiyon yapabilir. IL-6' nın yüksek düzeyleri KY hastalarında kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.Ayrıca KY hastalarında IL-6 ve TNF- $\alpha$  arasında pozitif bir korelasyon olduğu da düşünülmektedir(156). KY hastalarında yapılan bir çalışmada EF< %35 olan 87 hasta alınmış; bu hastaların EKO ile ejeksiyon fraksiyonları, SoV diyastol ve sistol sonu uzunlukları ölçülmüştür.48 hastanın IL-6,NYHA, TNF- $\alpha$ ,IL-1, plazma renin düzeyleri değerlendirilmiş ve hastalar yaklaşık 2 sene boyunca gözlemlenmiştir.2 sene süresince 8 hasta ölmüş, kalp nakli yapılan 5 hasta ile birlikte toplam 12 hasta dekompanasyon nedeniyle hastaneye yatırılmıştır.Çalışma sonucunda IL-6, NYHA sınıf düzeyinden bağımsız KY ve ölümün önemli bir belirleyicisi olmuştur.Artan IL-6 düzeylerinin, konjestif KY hastalarında birleşim son noktasının (ölüm,dekompanasyon ve kalp nakli) bağımsız göstergesi olduğu düşünülmüştür(157).

## 2.5 TUMÖR NEKROZ FAKTÖRALFA (TNF- $\alpha$ )

TNF- $\alpha$  ilk kez 1975 yılında tanımlanmış olup kaşektin olarak adlandırılmıştır(156). TNF- $\alpha$  doğal ve kazanılmış immünite, hücre proliferasyonu ve apoptozda roloynayan ve önemli proinflamatuvar özelliklere sahip olan bir sitokindir. Bu sitokin baştamakrofaj ve monositler olmak üzere; T hücreleri, düz kaslar, adipositler ve fibroblastlar tarafından üretilmektedir(158). Sağlıklı kişilerin serum ve dokularında TNF- $\alpha$  ekspresyonu tespit edilememektedir. Ancak organizma inflamatuvar ya da infeksiyöz bir uyarı ile karşılaştığında TNF- $\alpha$  üretimi gerçekleşmektedir. TNF- $\alpha$ 'nın majör biyolojik rolü; bakteriyel, viral ya da paraziter infeksiyonlara karşı organizmayı savunmaktır(159). Uygunsuz ya da artmış TNF- $\alpha$  üretimi organizmaya zarar verebilmektedir. Kanser, kronik enfeksiyon ve kronik inflamasyon durumlarında ortaya çıkan anoreksi, kilo kaybı ve protein yıkımı gibi durumlardan TNF- $\alpha$  sorumludur (160). 1990 yılında Levine ve ark., KY hastalarının serumlarındaki TNF- $\alpha$  düzeylerini sağlıklı bireylerin serumlarındaki TNF- $\alpha$  düzeylerinden daha yüksek olduğunu saptamışlar ve çalışmaya dahil edilen hastalarda kardiyak kaşektinin olduğunu gözlemlemişlerdir. Yapılan çalışmalarda TNF- $\alpha$ 'nın SoV disfonksiyon ve SoV yeniden biçimlenmenin gelişmesinde rol aldığı ve kardiyak miyosit apoptozunu arttırdığı gösterilmiştir (156).

KY' nin progresyonunu önlemek için TNF- $\alpha$  antagonistleri olan infliximab ve etanercept ile yapılan çalışmalar ise başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Yapılan bir çalışmada, TNF- $\alpha$ 'nın zararlı etkilerinin glutatyon eksikliği ile ilişkili olabileceği düşünüldüğünden KY geliştirilen farelere glutatyon prekürsörü olan N-Asetil-Sistein (NAC) verilmiştir. Bu farelerde TNF- $\alpha$ 'nın zararlı yolaklarının inhibe edildiği ve kardiyak yapı ve fonksiyonların düzeldiği görülmüştür. Çalışma, TNF- $\alpha$  aktivasyonu ile glutatyon eksikliğinin KKY' nin patofizyolojisinde roloynayabileceğini ve NAC' in KKY' nde potansiyel bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir(161).

## 2.6 YÜKSEK DUYARLIKLILIKLI CRP ( HsCRP)

İlk kez 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından akut enfeksiyonu olan hastalarda Streptococcus pneumonia' nın C polisakkaritine bağlanan bir madde olarak bulunmuştur. Önceleri yalnız karaciğerden kaynaklandığı düşünülürken, daha sonra adipositler, aterosklerotik lezyonlar, koroner arter düz kas hücreleri ve aort endotel hücrelerinde de üretildiği gösterilmiştir(162). CRP akut enfeksiyon ve

inflamasyon hallerinde salgılanan bir akut faz reaktanıdır. Bağışıklık sistemindeki rolü kompleman sistemini aktive etmektir. Geleneksel ölçüm yöntemleri akut inflamasyonun neden olduğu (40-200 mg/L) yüksek CRP düzeylerini saptamak için uygundur. Oysa aterosklerozun subklinik inflamasyonu gibi aterom plaklarından salgılanan CRP miktarı bu düzeylerin çok altında olduğundan yüksek duyarlılıklı testlere gerek vardır. Bugün pek çok laboratuvarında hs-CRP nefelometri ya da immünotürbidimetri yöntemleri ile ölçülmektedir. Bu testler 0,1-0,2 mg/L kadar düşük düzeyleri bile saptayabilmektedir(163).

Kardiyovasküler alanda HsCRP' nin ateroskleroz, AKS,KAHve KY' ndeki rolü araştırılmış ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır.Yükselmiş CRP düzeyleriyle gelecekteki vasküler olayların tahmin edilebileceği gösterilmiştir ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu öngörölmüştür. EF' ları normal olan koroner arter hastalarında hs-CRP' nin yeni oluşan KY, MI, inme, yeni gelişen diyabetin ve kardiyovasküler ölümlerin güçlü bir belirleyicisi olduğu görölmüştür. Ayrıca hsCRP' nin, AKS hastalarında hem kısa hem uzun dönemde yeni gelişen KY ve ölüm ile de ilişkili olduğu anlaşılmıştır. KY hastalarında hs-CRP düzeyleri NYHA sınıfı ile de koreledir.Birçok çalışmada hs-CRP' nin pro-BNP ile birlikte değerlendirilmesinin daha iyi prognostik bilgi sağladığı saptanmıştır. Fakat hs-CRP' nin tüm çalışmalarda prognostik önemi gösterilememiş olup en iyi prognostik önemi KAH olanlarda belirlenmiştir. Hs-CRP ölçümleri klinik kullanıma uygun olmasına rağmen KY' nde tarama ve prognoz için kullanılması kılavuzlarda belirtilmemiştir(164).

## **2.7 BNP VE NT-PROBNP**

B-tipi natriüretik peptid (BNP), 32 aminoasitten oluşan bir nörohormon olup esas olarak ventriküllerden (büyük oranda sol ventrikülde) sentez edilmektedir. 132 aminoasitlik (aa) prepro-BNP öncelikle 108 aa'lık proBNP' ye dönüşmekte,proteoliz sonucunda da pro-BNP aktif formu olan BNP ile 76 aa'lık inaktif form olan N-terminal proBNP (NT-proBNP) oluşmaktadır. BNP ve NT-proBNP ventriküllerdeki gerilim artışı ve çeşitli nörohormonal faktörlerin uyarısıyla sentezlenmektedir. BNP etkisini kalp, vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve böbrekte bulunan natriüretik peptid reseptörlerine bağlanarak göstermektedir. BNP vücutta natriüresi

uyarmakta, GFR' nı artırmakta ve periferik damarlarda dilatasyonu sağlayarak kardiyak basınçları azaltmaktadır (165).

BNP ve NT-proBNP başta KY, AKS olmak üzere; SoV diyastolik disfonksiyonu, HT, SoVH, AF, mitral ve aort kapak hastalıkları gibi kardiyak nedenlere bağlı olarak yükselmekte; akut pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, sepsis, hipertiroidi gibi kalp dışı hastalıklarda da plazmada yüksek düzeylerde saptanabilmektedirler(165).

BNP ve NT-proBNP düzeyleri EFarasında negatif korelasyon mevcut olup, EFne kadar düşükse plazmada BNP ve NT-proBNP düzeyleri o kadar yüksektir. Ayrıca KEF-KY' nde de sistolik KY' i kadar olmasa da düzeyleri artmaktadır(166). PRIDE (PRoBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department) çalışmasına akut dispne ile acil servise başvuran 600 hasta alınmış olup; KY hastalarında, NT-proBNP düzeyleri çok yüksek saptanırken (>4000 pg/ml) kalp dışı nedenlere bağlı dispnesi olan hastalarda NT-proBNP düzeyleri daha düşük (131 pg/ml) saptanmıştır(167). NT-proBNP ve BNP ölçümlerini karşılaştıran birçok çalışmada AKY tanısı için ikisinin eşdeğer oldukları görülmüş olup, AKY hastalarında her ikisinin de güçlü prognostik değerlerinin olduğu anlaşılmıştır (168).

Acil servislerde KY ayırıcı tanısı ve hasta izleminde BNP ve NT-proBNP ölçümlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Natriüretik peptid rehberindeki tedaviler sonucunda SoV'de olumlu yapısal değişikliklerin olduğu, SoVEF' nun arttığı ve SoV diyastol sonu basınçlarının azaldığı gözlemlenmiştir(169).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul onayı alımından sonra çalışmaya 43 AKY, 48 KKY olan hastalar ile 45 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 136 kişi dahil edildi. Çalışmaya dahil olma kriterlerini taşıyan olgulara etik kurul tarafından onaylanan bilgilendirilmiş gönüllü onam formları imzalatıldı. 01.05.2014- 01.11.2014 tarihleri arasında dekompanse bulguları olup KYBÜ' ne interne edilen EF <%50 hastalar dekompanse AKY olarak kabul edildi. Kardiyoloji polikliniğine başvuran, dekompanse bulguları olmayıp önceki takiplerinde EF <%50 olduğu bilinen hastalar KKY şeklinde tanımlandı. Polikliniğe non-kardiyak semptomlarla başvuran, çalışma kriterlerini karşılayan, EF normal olup KAH olmayan olgular ise kontrol grubuna dahil edildi.

Kontrol grubu ve hasta gruplarının ayrıntılı anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Tüm olguların boy ve kiloları ölçülerek VKİ'leri hesaplandı, olguların düzenli kullandıkları ilaçlar sorgulandı. Kalp yetmezliği hastaları NYHA sınıfına göre I-II-III-IV şeklinde kategorize edildi. AKY nedeniyle acil servisten KYBÜ' ne interne edilen hastalar monitörize edildi. Yatan hastaların tansiyon ve nabız ölçümleri sonrası EKG' leri çekildi ve ardından AKY hastalarından açlık kan örnekleri alındı, hastalar stabilize olduktan sonra EKO' leri yapıldı. Ayaktan başvuru yapan ve çalışmaya dahil edilen olguların ise aynı gün vital değerlerine bakılmasıyla birlikte EKG' leri çekildi ve EKO' leri yapıldı, aç karnına gelenlerden aynı gün içinde kan alınırken tok karnına gelen hastalardan ancak ertesi gün açlık kanı alınabildi. Tüm olguların EKO' leri VIVID-7 cihazıyla yapıldı. Transtorasik ekokardiyografide (TTE) iki boyutlu ölçümsel değerlerin hesaplanmasının yanında tüm olguların doppler ve doku dopplerleri yapıldı. Tüm olgulardan yaklaşık 10cc periferik venöz kan alındı. Rutin biyokimyasal tetkikler olan açlık glukozu, HbA1C, lipidler, TSH, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, karaciğer enzimleri vb. hastanemizde bulunan COBAS 8000 cihazıyla, hemogram ADVIA VVI-120 cihazıyla çalışıldı. KİT, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , Hs-CRP ve NT-proBNP için alınan kanlar EDTA'lı biyokimya tüplerine alınarak hafifçe çalkalandı. Çalkanan tüpler, 5000 devirde 15 dakika santrifüjlendikten sonra ependorf tüplerine konularak -70 C<sup>0</sup>(santigrad) derecede Ege Üniversitesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında analiz edilmek üzere saklandı.



### 3.1 Olguların Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

- a. 21-90 yaş arasında;EF < %50 olup dekompanse bulguları olan ve KYBÜ' ne interne edilen hastalar
- b. 21-90 yaş arasında;EF < %50 olup kalp yetmezliği tanısı olan polikliniğe başvuran stabil hastalar
- c. 21-90 yaş arasında olup EF>%50 olup kalp yetmezliği ve KAH olmayan kişiler
- d. Bilgilendirilmiş onam formu imzalayan 21-90 yaş arası kişiler

### 3.2 Olguların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- a. <21 yaş ve >90 yaş olmak
- b. Kronik böbrek yetmezliği, Nefrotik Sendrom, Akut böbrek yetmezliği bulunması
- c. Malignite bulunması
- d. Kronik sistemik inflamatuvar hastalık bulunması
- e. <15 gün içinde akut enfeksiyon geçirilmesi
- f. Çalışmadan çıkılmak istenmesi
- g. Karaciğer yetmezliği varlığı (hepatik ensefalopati, karaciğer fonksiyon testleri >3 kat artışı )
- h. Hepatit varlığı (akut ya da kronik )
- ı. Demanslı nörolojik hastalık bulunması
- i. Serebrovasküler hastalık (iskemik/kronik) varlığı
- j. Lizozomal depo hastalığı varlığı
- k. Gebelik veya laktasyon dönemlerinde olunması
- l. Hipo/hipertroidi varlığı
- m. Pulmoner emboli öyküsü
- n . Sepsis bulunması

### **3.3 Biyobelirteçlerin Çalışılması**

-70 C<sup>0</sup> (santigrad)derecede saklanan plazmalar kuru buz ile Ege Üniversitesi Klinik Biyokimya laboratuvarına transfer edildi. Plazma örnekleri isimlere göre numaralandırıldı ve sonrasında plazmalar eritilerek çalışmaya hazır hale getirildi. Örnekler ELISA yöntemi kullanılarak Thermo Multiskan Spektrum cihazıyla analiz edildi.

#### **3.3.1.Kitotriozidaz enziminin çalışılması**

Plazma örnekleri The CycLex Research Product CircuLex Human Chitotriosidase ELISA kiti ile çalışıldı. KİT enzimi için spesifik antikorlar havuzcuklar içine konuldu. Standartlar ve örnekler havuzcuklar içine pipetlendi. Hareketsiz antikorlar, mevcut HumanKİT' a bağlandı. KİT' a bağlanmayan maddeler ise yıkanarak uzaklaştırıldı. Horseradish peroxidase (HRP)KİT için özel olan antikorlara bağlanmak üzere havuzcuklara ilave edildi. Sonrasında yıkama işlemi tekrarlanarak HRP' a bağlı olmayan antikorlar ortamdaki uzaklaştırıldı. HRP' a bağlı olan konjugatlar ise H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-tetrametil benzidin substratı ile reaksiyona girdi ardından asit solüsyonun eklenmesiyle reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonucu oluşan sarı ürünün absorbansı 450 nm dalga boyunda ölçüldü.

#### **3.3.2 IL-1 $\beta$ Çalışma İlkeleri ve Düzey Tespiti**

Plazmalar, BMS224HS yüksek duyarlıklı human IL-1 $\beta$  ELISA kiti ile çalışıldı. IL-1 $\beta$  ile kaplı antikorlar havuzcuklara absorbe ettirildi.Sonrasında örneklerdeki ve standartlardaki mevcut IL-1 $\beta$ , havuzcuklara emdirilerek antijen antikor kompleksi oluşturuldu. Biotin ile konjuge olmuş IL-1 $\beta$  da havuzcuklara eklendi ve ilk oluşan kompleksle bağlanması için örnekler inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası yıkama yapıldı ve biyotin ile bağlanmayan IL-1 $\beta$  antikorları ortamdaki uzaklaştırıldı. Ortama streptavidin-HRP ilave edildi, bu substrat biyotin ile konjuge olmuş IL-1 $\beta$  antikorlarına bağlandıktan sonra yıkama işlemi tekrarlanarak ortama biyotininil-tiramid ilave edildi ve örnekler tekrar inkübasyona bırakılarak yıkama işlemi tekrarlandı. Sonrasında streptavidin-HRP havuzcuklara eklendi ve içine HRP ile reaksiyon veren substrat konuldu. Reaksiyon asit solüsyonu ile sonlandırıldı ve oluşan sarı renkli ürününabsorbansı 450 nm dalga boyunda ölçüldü.

### **3.3.3 IL-6 Çalışma İlkeleri ve Düzey Tespiti**

950.030 Human IL-6 insert version ELISA kiti ile örnekler çalışıldı. Havuzcuklara standartlar, örnekler ve nötralizan koyuldu. Sonrasında havuzcuklara dilüedilmiş biyotinli anti-interlökin 6 örneklerinden 50 mikrolitre eklendi. Havuzcuklar ışıktan koruma amacıyla plastik bir koruyucu ile kaplanarak oda ısısında bir saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası havuzcukların sıvı kısımları aspire edildi ve yıkama işlemi sonrası streptovidin-HRP solüsyonundan 100 mikrolitre ilave edilerek tekrar havuzcuklar plastikte kaplandı ve otuz dakika oda ısısında tekrar inkübe edildi. Her bir havuzcuğun içine reaksiyona girecek olan tetrametil-benzidin solüsyonu konularak havuzcuklar tekrar karanlıkta onbeş dakika daha inkübe edildi. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> asit solüsyonuyla reaksiyon sonlandırıldı ve her havuzcuğun absorbansı spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okundu.

### **3.3.4 TNF- $\alpha$ Çalışma İlkeleri ve Düzey Tespiti**

Plazmalar, BMS223HS yüksek duyarlılıklı human TNF- $\alpha$  ELISA kiti ile çalışılmış olup işlem basamakları IL-1 $\beta$  ile birebirdi. Reaksiyon sonrası oluşan sarı renkli ürünün absorbansı 450 nm dalga boyunda ölçülerek analiz gerçekleştirildi.

### **3.3.5 NT-proBNP Çalışma İlkeleri ve Düzey Tespiti**

DRG® Nt-proBNP direct (EIA-4827) ELISA kiti ile örnekler çalışıldı. 50 mikrolitrelik standartlar örnekler ve kontroller havuzcuklara konuldu. Nötralizan hariç her havuza 200 mikrolitrelik konjugat ilave edildi. Örnekler sıkıca kaplanarak oda ısısında üç saat inkübe edildi. Havuzcuklar 300 mikrolitrelik yıkama solüsyonu ile beş kez yıkandı. Havuzcuklara 200 mikrolitrelik tetrametil-benzidin solüsyonu ilave edilerek inkübasyon için havuzcuklar otuz dakika karanlıkta bırakıldı. Her bir havuzcuğa 50 mikrolitrelik sonlandırıcı solüsyon konuldu ve reaksiyon boyunca oluşan ürünlerin absorbansları 450 ve 620 nm dalga boylarında analiz edildi.

### **3.3.6 Hs-CRP Çalışma İlkeleri ve Düzey Tespiti**

DRG® CRP, HS (C-Reactive Protein) EIA- 3954 ELISA kiti ile plazmalar çalışıldı. Başlangıçta hasta ve kontrol plazmaları 100 kat dilüe edildi ancak standartlar dilüe edilmedi. CRP standartının 10 mikrolitresi dilüe havuzcukların içerisine eklendi. Her bir havuzcuğun içerisine CRP konjugat enzim ayırıcından da 100

mikrolitre katıldı.Havuzcuklar otuz saniye sürecinde iyice karıştırılıp oda ısısında kırk beş dakika inkübe edildi. Sonrasında havuzcuklar distile su ile yıkandı ve havuzcuklar emici kağıtlarla temizlendi. Her bir havuzcuğa 100 mikrolitre tetrametilbenzidin solüsyonu katıldı ve havuzcuklar beş saniye nazikçe karıştırılıp oda ısısında yirmi dakika daha inkübe edildi. Havuzcuklara durdurucu asit solüsyonundan 100 mikrolitre eklenmesiyle işleme son verildi.Havuzcuklar işlem sonrası otuz saniye daha nazikçe çalkalandı ve oluşan sarı renkli ürünün absorbanısı on beş dakika içinde 450 nm dalga boyunda okundu.

### **3.4 İstatistiksel analiz**

İstatistiksel analiz SPSS 18 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Bütün parametrelerin normal dağılıma uygunluğunaShapiro-Wilk testiyle bakıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama±SD (standart sapma) şeklinde ifade edildi. Üç grup arasındaki normal dağılıma uyan (parametrik) verilerin istatistiksel karşılaştırması için One Anoway testi kullanılırken normal dağılıma uymayan (non-parametrik) değerlerin istatistiksel verilerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İsimsel değerlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmak için Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı. Bağımsız değişkenlerin karıştırıcı etkisini uzaklaştırmak için doğrusal çoklu regresyon analizi kullanıldı. KİT' in "cut off" değeri ROC analizi yapılarak hesaplandı ve p değerinin <0,05 olması anlamlı kabul edildi. Bu çalışmada grup ve subgrup analizler için toplam 4 farklı p değeri tanımlandı;

**p**- Tüm grupların p değeri

**p1**-AKY ve KKY gruplarının karşılaştırılmasıyla elde edilen p değeri

**p2**-Kontrol grubu ile AKY hastalarının karşılaştırılmasıyla elde edilen p değeri

**p3**- Kontrol grubu ile KKY hastalarının karşılaştırılmasıyla elde edilen p değeri

## 4. BULGULAR

Çalışmaya AKY tanısıyla KYBÜ' ne yatırılan 43 kişi (22 erkek,21 kadın), önceden KKY tanısı olup kardiyoloji polikliniğine başvuran stabil 48 hasta (25 erkek, 23 kadın) ve kontrol grubuna da 45 sağlıklı olgu (20 erkek, 25 kadın) olmak üzere toplam 136 kişi (67 erkek, 59 kadın) alındı (Tablo 7).

Tablo 7. Demografik ve klinik özellikler açısından grupların karşılaştırılması

Demografik Ve Klinik Özellikler	TANI	Kontrol n (%) Ort. Değer ±SS	Akut KY n (%) Ort. Değer ±SS	Kronik KY n (%) Ort. Değer±SS	P1 Değeri	P2 Değeri	P3 Değeri	P Değeri
Cinsiyet		20 (% 44,6)	22 (%51,2)	25 (%52,1)	-	-	-	0,729
	Erkek	20 (% 44,6)	22 (%51,2)	25 (%52,1)	-	-	-	0,729
	Kadın	25 (% 55,6)	21 (% 48,8)	23 (% 47,9)	-	-	-	0,729
Yaş (yıl)		62,16±9,40	63,63±10,30	63,38±9,70	-	-	-	0,675
Boy (cm)		163,00±8,90	164,26±11,04	164,02±8,60	-	-	-	0,804
Ağırlık (kg)		75,17±12,25	75,18±20,56	77,03±15,48	-	-	-	0,685
VKİ (kg/boy <sup>2</sup> )		28,30±4,41	28,79±5,78	28,62±5,57	-	-	-	0,906
HT (%)		13 (% 28,9)	18 (% 41,9)	23 (% 47,9)	-	-	-	0,162
DM		8 (%17,8)	17 (%39,5)	14 (%29,2)	-	-	-	0,078
HPL		7 (%15,6)	12 (% 27,9)	20 (%41,7)	0,17	0,15	<b>0,006</b>	<b>0,021</b>
Aile Öyküsü		18 (% 40)	16 (% 37,2)	21 (%43,8)	-	-	-	0,815
Sigara		14 (% 31,1)	20 (%46,5)	24 (%50)	-	-	-	0,152
Alkol		8 (17,8)	6 (%14)	8 (% 16,7)	-	-	-	0,882
MI Öyküsü		-	10 (%23,3)	26 (% 54,2)	<b>0,003</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
KAH		-	22 (%51,2)	35 (% 72,9)	<b>0,03</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
PKG		-	11 (%25,6)	16 (% 33,3)	0,41	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
KABG		-	7 (%16,3)	14 (% 29,2)	0,14	<b>0,005</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,001</b>
Valvüler AF		-	6 (%14)	3 (%6,3)	0,21	<b>0,009</b>	<b>0,008</b>	<b>0,031</b>
Kapak Replasmanı		-	7 (% 16,3)	6 (% 12,5)	0,60	<b>0,005</b>	<b>0,01</b>	<b>0,024</b>
Ek Hastalıklar		1 (%2,2)	11 (%25,6)	7 (%14,6)	0,18	<b>0,001</b>	<b>0,03</b>	<b>0,007</b>
SKB (mmHg)		121,93±16,70	124,33±19,34	120,50±14,24	-	-	-	0,457
DKB (mmHg)		74,76±8,86	73,67±13,51	75,90±10,60	-	-	-	0,695

KY: kalp yetmezliği, VKİ: vücut kitle indeksi, HT: hipertansiyon, DM: diyabetes mellitus, HPL: hiperlipidemi, MI: miyokard enfarktüsü, KAH: koroner arter hastalığı,PKG: Perkutan koroner girişim, KABG : koroner arter by-pass grefti,AF : atriyal fibrilasyon, SKB : sistolik kan basıncı, DKB : diyastolik kan basıncı

Tüm gruplar cinsiyet açısından karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,729).Kontrol grubunun yaş ortalaması 62,16±9,40, AKY hastalarının 63,63±10,30, KKY hastalarının yaş ortalaması ise 63,38±9,70 idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,675). Kontrol grubu, KKY ve AKY hastalarında ortalama kilo ölçümleri sırasıyla; 75,17±12,25 kg, 77,03±15,48 kg,

75,18±20,56 kg şeklindeydi (p=0,906). Risk faktörlerinden HT,KKY hastalarında %47,9, AKY hastalarında %41,9,kontrol grubunda ise %28,9 oranında görüldü (p=0,162).DM ve HPL açısından gruplar karşılaştırıldıklarında; DM, AKY hastalarında (%39,5) daha fazla görülürken; HPL, KKY hastalarında(%41,7) daha fazlaydı. Tüm gruplarda DM bulunma oranı istatistiksel olarak anlamlı değilken (p=0,078),HPL bulunma oranı istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,021).

Tüm grupların aile öyküleri ve sigara, alkol kullanma oranları birbirine benzerdi.Kontrol grubu, MI geçirmemiş, KAH olmayan ve bu nedenle kendilerine PKG/KABG yapılmamış kişilerden oluştuğu için tüm gruplar için bu klinik özellikler oldukça anlamlıydı (p<0,001). AKY hastalarının %23,3' ü MI geçirmişti ve bu hastalarının %25,6' sının PKG,%16,3' ünün KABG öyküleri vardı. KKY hastalarının da %54,2' sinde MI öyküsü, %33,3' ünde PKG, %29,2' sinde ise KABG öyküsü mevcuttu.PKG ve KABG bulunma oranı, AKY ve KKY hastaları arasında anlamlı değildi (PKG: p1=0,41, KABG: p2=0,14). AKY hastalarının %16,3' ü KKY hastalarının %12,5' ü valvuler AF' a sahipti (p=0,031).SKB; kontrol, AKY ve KKY hastalarında sırasıyla 121,93±16,70 mmhg, 124,33±19,34 mmhg, 120,50±14,24 mmhg ölçüldü (p=0,457). DKB ise sırasıyla 74,76±8,86 mmhg, 73,67±13,51 mmhg, 75,90±10,60 mmhg olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,695).

Tablo 8.İlaç kullanımı açısından grupların karşılaştırılması

Düzenli Kullanılan İlaçlar	TANI			P1 Değeri	P2 Değeri	P3 Değeri	P Değeri
	Kontrol n (%)	AKY n (%)	KKY n (%)				
Asetil salisilat	7 (% 15,6)	17(%39,5)	30 (%62,5)	<b>0,029</b>	<b>0,012</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
ACE inh / ARB	10 (% 22,2)	22(%51,2)	32 (%66,7)	0,133	<b>0,005</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Beta Blokerler	3 (% 6,7)	27(%62,8)	39 (%81,3)	<b>0,049</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Nitratlar	-	2 (% 4,7)	7 (% 14,6)	0,366	0,143	<b>0,008</b>	<b>0,015</b>
KKB	2 (%4,4)	5 (% 11,6)	3 (%6,3)	-	-	-	0,407
Klopidogrel	-	3 (% 7)	9 (% 18,8)	<b>0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,008</b>	<b>0,005</b>
Warfarin	-	18(%41,9)	7 (% 14,6)	0,623	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
YOAK	-	1 (%2,3)	3 (% 6,3)	0,341	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Trimetazidin	-	9 (% 20,9)	7 (% 14,6)	0,937	<b>0,001</b>	0,332	<b>0,007</b>
Digoksin	-	14(%32,6)	7 (% 14,6)	0,606	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,008</b>	<b>&lt;0,001</b>
Diüretikler	-	33(%76,7)	30 (%62,5)	0,208	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,011</b>
Statinler	2 (%4,4)	7 (%16,3)	15 (%31,3)	0,493	0,143	<b>0,008</b>	<b>0,035</b>
İnsülin	2 (%4,4)	7 (% 16,3)	5 (% 10,4)	-	-	-	0,189
OAD	4 (%8,9)	12(%27,9)	7 (% 14,6)	-	-	-	0,051

ACE inh/ARB: anjiyotensin converting enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokeri, KKB: kalsiyum kanal blokeri, YOAK: yeni oral antikoagulanlar, OAD: oral antidiyabetikler

Kontrol grubunda klopidogrel,warfarin, YOAK, trimetazidin, digoksin, nitrat ve diüretik kullanımı yoktu.Sırasıyla KKB,insulin ve OAD kullanımı açısından tüm

gruplar için istatistiksel anlamlı fark görülmedi (p=0,407,p=0,189, p=0,051). Asetil salisilat (p<0,001),ACE inh/ARB (p<0,01),beta bloker (p<0,001),nitrat (p=0,015), klopidogrel (p=0,005), warfarin (p<0,001),YOAK (p<0,001), trimetazidin (p=0,007), digoksin (p<0,001),diüretik (p=0,011), statin (p=0,035) kullanımları tüm gruplar için istatistiksel olarak anlamlıydı. ACE inh/ARB, nitrat,warfarin,YOAK,trimetazidin, digoksin, diüretik, statin kullanımı açısından hasta grupları arasında anlamlı fark görülmedi.Asetilsalisilat (p1=0,029),beta bloker (p1=0,049) ve klopidogrel (p1=0,004) kullanımı ise AKY ve KKY hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlıydı. Hasta gruplarının KKB,OAD/insulin kullanımı dışında diğer ilaç kullanımları da kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık arz etmekteydi (p2,p3<0,05).

**Tablo 9.Elektrokardiyogram açısından grupların karşılaştırılması**

EKG bulguları	TANI			P1 Değeri	P2 Değeri	P3 Değeri	P Değeri
	Kontrol n (%) Ort. Değer ±SS	AKY n (%) Ort. Değer ±SS	KKY n (%) Ort. Değer ±SS				
Sinüs Ritmi	45 (% 100)	20 (%46,5)	35 (% 72,9)	<b>0,02</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Atriyal Fibrilasyon	-	22 (% 51,2)	11 (% 22,9)	<b>0,03</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>
Pace Ritmi	-	1 (%2,3)	2 (%4,2)	0,154	<b>0,09</b>	<b>0,06</b>	<b>0,04</b>
PR Süresi (msn)	164,71±43,31	166,60±37,79	166,33±24,86	-	-	-	0,973
QRS Süresi (msn)	86,71±7,82	105,47±28,00	99,66±19,91	0,968	<b>0,003</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
QTC (msn)	416,31±28,72	468,98±33,24	446,10±30,11	<b>0,002</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
P Dispersiyonu	34,80±9,70	48,70±10,80	43,44±13,38	0,302	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,003</b>	<b>&lt;0,001</b>
QT Dispersiyonu	35,16±14,31	62,60±21,21	64,33±25,92	0,879	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
LBBB	-	6 (% 14)	4 (%8,3)	0,39	<b>0,009</b>	<b>0,04</b>	<b>0,04</b>
RBBB	3 (% 6,7)	4 (% 9,3)	-	-	-	-	0,11
Fragmante QRS	3 (%6,7)	10 (%23,3)	14 (%29,2)	0,52	<b>0,02</b>	<b>0,005</b>	<b>0,02</b>

EKG :elektrokardiyogram, msn:milisaniye, QTC: düzeltilmiş QTC, LBBB: sol dal bloğu, RBBB: sağ dal bloğu

AKY nedeniyle KYBÜ' ne yatan hastalara çekilen EKG' larında 20 hastanın (%46,5) sinüs ritminde, 22 hastanın (%51,2) AF' da ve 1 hastanın pace ritminde olduğu görüldü. Polikliniğe EKG' ları ile başvuran KKY tanılı 11 hastanın (%22,9) atriyal fibrilasyonlu olduğu, 2 KKY hastasının ise pace ritminde olduğu (%4,2)

saptandı. 35 KKY hastası ile kontrol grubunun tamamı sinüs ritmindeydi. (sinüs ritmi  $p=0,001$ , AF  $p<0,001$ , pace ritmi  $p=0,04$ ). Hasta grupları arasında pace ritmi varlığı istatistiksel olarak anlamlı değilken ( $p=0,154$ ), sinüs ritmi ( $p=0,02$ ) ve AF ( $p=0,03$ ) bulunma oranları istatistiksel önem taşıyordu.

PR süresi kontrol grubu, AKY ve KKY hasta gruplarında sırasıyla  $164,71\pm 43,31$  msn,  $166,60\pm 37,79$  msn,  $166,33\pm 24,86$  msn olarak hesaplandı ( $p=0,973$ ). QRS süresi AKY hastalarında en yüksek olup  $105,47\pm 28,00$  msn, kontrol grubunda ise en düşük olup  $86,71\pm 7,82$  msn ölçüldü ( $p=0,001$ ).

En uzun QTC süresine AKY hastalarında izlenirken en düşük QTC süreleri kontrol grubunda izlendi ( $p<0,001$ ). P dispersiyonu ve QT dispersiyonu ölçümleri hasta gruplarında benzerdi P dispersiyonu ve QT dispersiyonu ölçümleri kontrol grubunda en düşüktü. LBBB kontrol grubunda bulunmazken; AKY grubunda 6 kişide (%14), KKY grubunda 4 kişide (%8,3) LBBB paterni izlendi ( $p=0,04$ ). RBBB ise AKY hastalarında izlenmezken; KKY hastalarında 4 kişide (%8,3), kontrol grubundan 3 kişide (%6,7) RBBB görüldü ( $p=0,11$ ). EKG’da LBBB paterni, hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamsızken, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p_1=0,39$ ,  $p_2=0,009$ ,  $p_3=0,04$ ). Fragmente QRS 14 kişi (%29,2) ile AKY hastalarında en fazla görülürken; kontrol grubunda 3 kişide (%6,7) fragmente QRS izlendi ( $p=0,02$ ).

Kalp yetmezliği hastaları semptomlarına göre NYHA sınıflandırılmasına tabi tutuldu. KKY hastalarından 23 kişi sınıf I, 21 kişi sınıf II, 4 kişi de sınıf III’ e dahil edilirken AKY hastalarından 24 kişi sınıf III’ e, 19 kişi sınıf IV’ e dahil edildi.



Tablo 10.Biyokimyasal ve Hematolojik parametreler açısından grupların karşılaştırılması

Biyokimyasal ve Hematolojik Parametreler	TANI			P 1 Değeri	P2 Değeri	P3 Değeri	P Değeri
	Kontrol Grubu Ort. Değer ±SS	Akut KY Ort. Değer ±SS	Kronik KY Ort. Değer ±SS				
WBC (K/uL)	6,90±1,50	9,13±2,78	7,64±1,89	<b>0,030</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,053	<b>0,001</b>
Nötrofil (K/uL)	3,97±1,08	6,32±2,32	4,57±1,55	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,284	<b>&lt;0,001</b>
Lenfosit (K/uL)	2,06±0,52	1,61±0,80	2,22±0,71	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,009</b>	0,774	<b>&lt;0,001</b>
Trombosit (K/uL)	255,066±48,910	225,167±89,364	264,014±71,234	<b>0,016</b>	0,518	<b>0,008</b>	<b>0,012</b>
Nötrofil/lenfosit	1,98 ±0,68	5,70±5,63	2,21±0,93	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,087	<b>&lt;0,001</b>
Hemogram (g/dl)	14,28±1,38	13,00±1,98	13,00±1,98	0,078	<b>0,001</b>	0,327	<b>0,001</b>
Hematokrit (%)	43,25±4,10	40,20±6,89	42,61±3,94	0,079	<b>0,018</b>	0,097	<b>0,015</b>
Açlık Glukozu(mg/dl)	97,16±16,18	152,05±100,21	111,48±25,93	<b>0,048</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>
Albumin (g/dl)	4,57±0,22	4,16±0,35	4,42±0,31	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,061	<b>&lt;0,001</b>
Total Protein (g/dl)	7,30±0,40	6,82±0,62	7,14±0,50	<b>0,014</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,43	<b>&lt;0,001</b>
AST (IU/L)	20,13±8,25	28,53±12,57	22,79±9,22	<b>0,008</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,024</b>	<b>&lt;0,001</b>
ALT (IU/L)	21,40±12,96	28,72±17,01	23,02±11,68	-	-	-	0,092
Kreatinin (mg/dl)	0,73±0,11	0,97±0,27	0,85±0,18	<b>0,045</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Üre (mg/dl)	29,76±8,77	42,56±14,93	35,67±14,08	<b>0,020</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,024</b>	<b>&lt;0,001</b>
Sodyum (mmol/L)	140,62±2,00	135,09±19,93	139,50±2,90	0,094	<b>0,001</b>	0,05	<b>0,003</b>
Potasyum (mmol/L)	4,48±0,34	4,38±0,47	4,52±0,36	-	-	-	0,26
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	9,04±0,33	8,88±0,49	9,00±0,39	-	-	-	0,281
GFR (ml/dak)	104,19±24,33	84,93±37,60	93,39±32,26	0,124	<b>0,001</b>	<b>0,034</b>	<b>0,002</b>
Trigliserid (mg/dl)	136,78±74,97	129,42±57,71	158,17±48,06	-	-	-	0,135
Total Kolesterol (mg/dl)	203,44±40,59	168,65±46,37	181,23±38,49	0,463	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,035</b>	<b>0,001</b>
HDL (mg/dl)	54,27±16,71	40,21±18,68	44,79±10,86	0,31	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>	<b>&lt;0,001</b>
LDL (mg/dl)	121,91±36,57	102,21±38,68	105,42±32,79	0,564	<b>0,034</b>	0,087	<b>0,023</b>
TSH (uIU/ml)	1,53±0,82	1,49±0,93	1,69±0,93	-	-	-	0,639
HbA1c (%)	5,60±0,70	6,80±1,88	6,28±0,94	0,311	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
INR	0,96±0,06	1,77±1,05	1,22±0,50	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
APTT (sn)	27,17±3,20	37,04±25,16	28,41±6,09	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,119	<b>&lt;0,001</b>
Troponin (ng/ml)	0,005±0,003	0,0408±0,041	0,012±0,009	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
NT-PROBNP (pmol/L)	14,66±32,35	55,49±48,67	16,40±22,53	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,008</b>	<b>&lt;0,001</b>
Hs-CRP (mg/L)	0,011±0,012	0,033±0,034	0,021±0,032	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,34	<b>&lt;0,001</b>
IL-1 (pg/ml)	0,176±0,033	0,193±0,097	0,19±0,063	-	-	-	0,64
IL-6 (pg/ml)	0,855±1,279	8,71±9,09	3,32±5,42	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,008</b>	<b>&lt;0,001</b>
TNF-Alfa (pg/ml)	0,40±0,045	0,48±0,58	0,42±0,106	-	-	-	0,98
Kitotriozidaz (ng/ml)	567,409±431,875	527,876±323,04	876,937±820,938	-	-	-	0,21

WBC:beyaz küre, AST: aspartat transaminaz enzimi, ALT: alanin transaminaz enzimi,GFR: glomerüler filtrasyon hızı, HDL : yüksek dansiteli lipoprotein,LDL: düşük dansiteli lipoprotein, TSH :tiroid bezi uyarıcı hormon,HbA1c: hemogloblin A1c, INR: uluslar arası oran, APTT: uzamış parsiyel tromboplastin zamanı, IL-1: interlökin 1, IL-6: interlökin 6, TNF- $\alpha$ : tümör nekroz faktör alfa, Hs-CRP : yüksek duyarlılıklı CRP, NT-proBNP : n- terminal proBNP

Tüm hematolojik parametrelerin(WBC, nötrofil, lenfosit, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı, hemogram ve hematokrit)grup analizlerinde p değerleri sırasıyla;0,001, <0,001, <0,001, 0,012, <0,001, 0,001, 0,015şeklinde saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Hematolojik parametreler gruplar arasında istatistiksel olarak tekrar karşılaştırıldı. Gruplar arası p değerleri sırasıyla; WBC (p1=0,030, p2<0,001, p3=0,053),nötrofil (p1 ve p2<0,001, p3=0,284),lenfosit (p1<0,001, p2=0,009, p3=0,774), trombosit (p1=0,016, p2=0,518, p3=0,008),nötrofil/lenfosit (p1 ve p2<0,001 ve p3=0,087) saptandı. Hemogram düzeyleri kontrol grubu, AKY ve KKY hastalarında sırasıyla 14,28±1,38 g/dl, 13,00±1,98 g/dl, 13,00±1,98 g/dl idi. Grupların hematokrit değerleri ise sırasıyla %43,25±4,10, %40,20±6,89, %42,61±3,94 olarak hesaplandı.

Açlık glukozu ve HbA1c kontrol grubunda 97,16±16,18 mg/dl ve % 5,60±0,70 değerlerinde iken;AKY ve KKY hastalarında bu değerler sırasıyla 152,05±100,21 mg/dl ve % 6,80±1,88, 111,48±25,93 mg/dl ve % 6,28±0,94 idi.

GFR, kontrol grubunda 104,19±24,33 ml/dk ile en yüksek iken 84,93±37,60 ml/dk değeri ile AKY hastalarında en düşüktü (p=0,002). Hastalar ile kontrol grupları arasında GFR açısından anlamlı farklılıklar mevcuttu (p2=0,001 ,p3=0,034). KKY hastalarında AKY hastalarına göre GFR daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p1=0,124).Troponin değerleri kontrol grubunda 0,005±0,003 ng/ml, AKY hastalarında 0,0408±0,041ng/ml, KKY hastalarında 0,012±0,009 ng/ml saptandı. Hem tüm grup hem subgruplar arası troponin değerleri istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı (p,p1,p2, p3<0,001)

Kontrol grubunda total kolesterol 203,44±40,59 mg/dl, LDL 121,91±36,57 mg/dl, HDL 54,27±16,71mg/dl olarak ölçüldü. AKY grubunda total kolesterol 102,21±38,68 mg/dl, LDL 102,21±38,68 mg/dl, HDL 40,21±18,68 mg/dl iken KKY hastalarında bu değerler sırasıyla 181,23±38,49 mg/dl,105,42±32,79 mg/dl, 44,79±10,86 mg/dl şeklindeydi (Total kolesterol p=0,001, LDL p=0,023, HDL p<0,001).

Ege üniveritesi Klinik Biyokimya laboratuvarındaçalışılan biyokimyasal parametrelerden KİT aktivite düzeyi KKY hastalarında 876,937±820,938 ng/ml ile en yüksek iken 527,876±323,04 ng/ml ile AKY hastalarında en düşüktü. Tüm grupların KİT aktivite düzeyleri farklı olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık

arz etmedi(p=0,21). Kontrol grubu, AKY ve KKY hastalarınınhs-CRP düzeyleri sırasıyla 0,011±0,012 mg/L, 0,33±0,034 mg/L, 0,021±0,032 mg/L olarak hesap edildi(p<0,001). Subgrup analizlerinde KKY hastalarıyla kontrol grubunun hs-CRP düzeyleri farklı olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p3=0,34). Buna rağmen diğer subgrup analizlerindehs-CRPistatistiksel olarak oldukça anlamlıydı (p1,p2<0,001).

AKY hastalarında NT-proBNP düzeyi 55,49±48,67 pmol/L ile en yüksekti. KKY hastalarının NT-proBNP düzeyi 16,40±22,53pmol/L, kontrol grubunun NT-proBNP düzeyi 14,66±32,35pmol/L olarak ölçüldü (p<0,001). Grupların IL-1β düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık bulunmazken (p=0,64), hem grup hem subgrup analizlerinde IL-6oldukça anlamlıydı (p, p1, p2<0,001 ve p3=0,008). Kontrol grubu, AKY ve KKY hastaların IL-6 düzeyleri sırasıyla 0,855±1,279 pg/ml, 8,71±9,09 pg/ml, 3,32±5,42 pg/ml civarlarında seyretmekteydi.

Kontrol grubunun TNF-α düzeyleri 0,40±0,045 pg/ml,KKYve AKY hastalarının ise sırasıyla; 0,42±0,106 pg/ml, 0,48±0,58 pg/ml şeklindeydi (p=0,98).

Tablo 11. 2D/Doppler Ekokardiyografi açısından grupların karşılaştırılması

EKO bulguları	TANI			P1 Değeri	P2 Değeri	P3 Değeri	P Değeri
	Kontrol n (%) Ort. Değer ±SS	AKY n (%) Ort. Değer ±SS	KKY n (%) Ort. Değer ±SS				
Sol Atriyal Çap (mm)	35,11±6,57	48,80±6,03	44,72±5,53	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
IVS (mm)	9,33±1,38	9,87±1,72	9,60±1,61	-	-	-	0,284
Arka Duvar (mm)	8,54±1,20	8,89±1,12	8,96±1,19	-	-	-	0,141
SoV Diyastolik Çap (mm)	45,92±3,74	59,26±8,32	58,00±6,38	0,569	< 0,001	< 0,001	< 0,001
SoV Sistolik Çap (mm)	28,88±3,00	46,92±10,09	45,56±7,28	0,805	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Perikard Kalınlığı(mm)	3,20±0,60	3,28±0,60	3,06±0,50	-	-	-	0,099
Epikardiyal Yağ Dokusu (mm)	6,38±1,65	7,42±1,82	6,91±1,70	0,096	<b>0,011</b>	0,198	<b>0,028</b>
SaV EF (%)	56,18±7,28	46,67±12,13	44,66±9,55	0,587	< 0,001	< 0,001	< 0,001
TAPSE (mm)	19,43±1,56	17,04±2,96	16,62±2,31	<b>0,035</b>	< 0,001	< 0,001	< 0,001
VCI (mm)	14,49±1,47	21,03±3,95	16,36±2,91	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
SoV EF (%)	61,78±3,92	34,79±11,77	34,95±8,40	0,592	< 0,001	< 0,001	< 0,001
SPAB (mmhg)	24,07±7,55	37,71±20,90	30,03±12,68	<b>0,002</b>	< 0,001	<b>0,001</b>	< 0,001

EKO: ekokardiyografi , IVS: interventriküler septum, SoV : sol ventrikül, SaV : sağ ventrikül ,EF: Ejeksiyon fraksiyonu, VCI: vena kava inferior, SBAP : sistolik pulmoner arter basıncı ,TAPSE : triküspit anüler planar sistolik eksesiyonu

Tüm grupların sol atriyal çapları sırasıyla (kontrol, akut, kronik)  $35,11 \pm 6,57$  mm,  $48,80 \pm 6,03$  mm,  $44,72 \pm 5,53$  mm şeklinde ölçüldü ( $p < 0,001$ ). Tüm gruplarda hesaplanan IVS ( $p = 0,284$ ), arka duvar ( $p = 0,141$ ) ve posterior perikard ( $p = 0,099$ ) kalınlıkları ise birbirine benzerdi. SoV diyastol sonu çapı AKY hastalarında  $59,26 \pm 8,32$  mm, KKY hastalarında  $58,00 \pm 6,38$  mm ölçüldü. AKY ve KKY hastalarının SoV diyastolik çapları birbirine yakın olmasına karşılık hastaların SoV diastolik çapları kontrol grubuna oldukça yüksekti ( $p_2, p_3 < 0,001, p_1 = 0,569$ ). Sistolik çaplar da AKY hastalarında  $46,92 \pm 10,09$  mm, KKY hastalarında  $45,56 \pm 7,28$  mm şeklinde yakın değerler hesaplandı. Epikardiyal yağ dokusu tüm grup analizinde anlamlı saptanırken ( $p = 0,028$ ); subgrup analizlerde sadece KKY hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlılık söz konusuydu ( $p = 0,011$ ).

AKY, KKY hastaları ile kontrol grubunun SoVEF' leri sırasıyla;  $\%34,79 \pm 11,77$ ,  $\%34,95 \pm 8,40$ ,  $\%61,78 \pm 3,92$  şeklinde hesaplandı ( $p < 0,001$ ). Hasta grupları kontrol grubuyla kıyaslandığında, hasta gruplarının SoVEF' leri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p_2, p_3 < 0,001$ ), hasta gruplarının SoVEF' leri ise benzerdi ( $p = 0,592$ ). SaVEF' leri ortalaması kontrol grubunda  $\%56,18 \pm 7,28$  olup; hasta gruplarına göre yüksekti ( $p_2, p_3 < 0,001$ ). AKY olanlarda SaVEF%  $46,67 \pm 12,13$ , KKY olanlarda  $\%44,66 \pm 9,55$  düzeyindeydi ( $p = 0,587$ ). TAPSE ölçümleri AKY, KKY ve kontrol grubunda sırasıyla  $17,04 \pm 2,96$  mm,  $16,62 \pm 2,31$  mm,  $19,43 \pm 1,56$  mm bulundu ( $p < 0,001$ ). Tüm grupların VCI genişlikleri ölçüldüğünde en yüksek değer AKY hastalarında ( $21,03 \pm 3,95$  mm), en düşük değer kontrol grubundaydı ( $p_1, p_2, p_3 < 0,001$ ). VCI ile korele olarak SBAP  $37,71 \pm 20,90$  mmHg ile AKY hastalarında en yüksekti ( $p < 0,001$ ).

Tablo 12. Kalp kapak patolojileri açısından tüm grupların transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilmesi

EKO Bulguları	Ciddiyet	TANI			P1 Değeri	P2 Değeri	P3 Değeri	P Değeri
		Kontrol n (%)	AKY n (%)	KKY n (%)				
Mitral Darlık	Hafif	-	7 (%16,3)	4 (% 8,3)	-	-	-	0,46
	Orta	-	1 (% 2,3)	-	-	-	-	
	Ciddi	-	-	-	-	-	-	
Mitral Yetmezlik	Hafif	26 (%57,7)	15(%34,9)	26 (% 54,1)	0,18	<0,001	0,002	< 0,001
	Orta	-	15(%34,9)	11 (% 22,9)	-			
	Ciddi	-	10(%23,3)	7 (% 14,6)	-			
Aort Yetmezliği	Hafif	5 (% 11,1)	13(%30,2)	13 (% 27,1)	-	-	-	0,434
	Orta	-	7 (%16,3)	2 (% 4,2)	-	-	-	
	Ciddi	-	1 (% 2,3)	-	-	-	-	
Triküspit yetmezliği	Hafif	27 (% 60)	17(% 39,5)	32 (%66,6)	0,03	< 0,001	0,008	< 0,001
	Orta	-	14 (%32,6)	8 (%16,6)	-			
	Ciddi	-	10 (%23,3)	6 (%12,5)	-			
Pulmoner yetmezlik	Hafif	14(%31,1)	25(%58,1)	21 (%43,7)	-	-	-	0,220
	Orta	-	4 (% 9,3)	1 (% 2,1)	-	-	-	
	Ciddi	-	-	-	-	-	-	

KKY hastalarından 4 kişide (%8,3) hafif derece mitral darlık mevcutken AKY hastalarının 7' sinde (%16,3) hafif, 1 kişide ise orta derecede mitral darlık bulunmaktaydı. Aort ve pulmoner kapak yetmezlikleri açısından gruplarda anlamlı istatistiksel farklılıklar izlenmedi. Kontrol grubundan 26 kişide (%57,7), AKY hastalarından 15 kişide (%34,9) ve KKY hastalarının 26' sında (%54,1) hafif derecede MY mevcuttu ( $p < 0,001$ ). AKY hastalarından 15 kişide orta derecede, 10 kişideyse ciddi MY saptanırken; KKY hastalarında 11 kişide orta derecede, 7 kişideyse ciddi MY saptandı ( $p_1 = 0,18$ ). Hasta gruplarından toplam 24 kişide orta derecede, 16 kişide ise ciddi derecede TY mevcuttu ( $p < 0,001$ ).

Tablo 13. Doppler Ekokardiyografi açısından grupların karşılaştırılması

EKO Doppler Ölçümleri	Kontrol Ort. Değer ±SS	AKY Ort.Değer ±SS	KKY Ort. Değer ±SS	P1 Değeri	P2 Değeri	P3 Değeri	P Değeri
Mitral E Dalgası (cm/sn)	72,16±15,43	85,86±33,35	82,09±25,18	0,118	<b>0,001</b>	0,252	<b>0,002</b>
Mitral A Dalgası (cm/sn)	83,82±15,61	76,36±22,54	76,65±23,61	-	-	-	0,183
Mitral E/A Oranı	0,90±0,30	1,24±0,60	1,15±0,58	0,13	<b>0,004</b>	0,135	<b>0,015</b>
E/E Üssü Oranı	7,78±2,22	12,56±5,15	9,53±8,03	0,415	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
IVKT (msn)	71,59±11,80	89,83±15,19	83,63±13,88	0,208	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
IVRT (msn)	77,72±11,33	78,31±22,07	78,31±11,66	-	-	-	0,93
DT (msn)	186,12±20,35	171,63±37,87	178,67±30,60	<b>0,014</b>	<b>&lt; 0,001</b>	0,33	<b>0,002</b>
MPI	0,49±0,06	0,62±0,08	0,55±0,07	<b>0,017</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Lateral Anulus S Dalgası (cm/sn)	7,87±1,90	6,07±1,49	5,91±2,00	0,321	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Lateral Anulus E Dalgası (cm/sn)	9,24±2,24	7,43±3,45	7,47±2,91	0,648	0,07	<b>0,001</b>	<b>0,005</b>
Lateral Anulus A Dalgası (cm/sn)	10,69±2,99	7,21±2,51	7,44±2,36	0,144	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Septal Anulus S Dalgası (cm/sn)	7,13±1,60	5,29±1,93	6,00±1,65	0,093	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Septal Anulus E Dalgası (cm/sn)	8,13±2,39	5,21±1,71	7,06±2,55	<b>0,018</b>	<b>&lt; 0,001</b>	0,077	<b>&lt; 0,001</b>
Septal Anulus A Dalgası (cm/sn)	9,96±2,20	6,57±3,65	8,59±2,74	0,586	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,05</b>	<b>&lt; 0,001</b>
SaV Anulus S Dalgası (cm/sn)	12,76±3,05	10,57±4,36	11,03±3,08	0,998	0,138	0,077	<b>0,037</b>
Sav Anulus E Dalgası (cm/sn)	11,67±2,79	7,29±2,81	8,68±3,27	0,744	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
SaV Anulus A Dalgası (cm/sn)	15,38±3,81	12,43±6,63	12,74±4,96	-	-	-	0,110
SoA Alan1(mm2)	14,63±2,63	21,78±5,29	20,21±4,24	<b>0,012</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
SoA Alan2 (mm2)	15,06±2,22	22,03±4,75	19,73±3,93	<b>0,003</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
SoA Hacim (ml)	41,10±9,52	74,89±28,17	64,16±20,31	<b>0,006</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
SoA Hacim İndeksi	22,50±4,21	39,67±14,62	34,54±10,95	<b>0,005</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
İnteratriyal Gecikme Zamanı (msn)	18,36±5,23	25,51±5,31	24,18±7,15	0,532	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
İntraatriyal Gecikme Zamanı (msn)	8,21±3,78	12,47±3,96	13,30±4,46	0,359	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>

IVKT: izovolümetrik kontraksiyon zamanı, IVRT: izovolümetrik relaksasyon zamanı, DT: deselerasyon zamanı, MPI: miyokardiyal performans indeksi, SaV: Sağ ventrikül, SoA: sol atriyum

Mitral E/A oranı kontrol grubunda 0,90±0,30 iken AKY hastalarında 1,24±0,60, kronik hastalarda 1,15±0,58 idi (p=0,015). E/E' kontrol grubunda 7,78±2,22, AKY hasta grubunda 12,56±5,15, KKY hasta grubunda 9,53±8,03 şeklinde bulundu ve tüm gruplar için anlamlı farklılık mevcutken hasta gruplarındaki oranlar benzerdi (p<0,001,p1=0,415). Sol atriyal (SoA) alanve SoA hacimleri hasta gruplarında daha yüksekti.

İnteratriyal gecikme zamanı kontrol grubunda 18,36±5,23 msn, AKY hastalarında 25,51±5,31 msn, KKY hastalarında 24,18±7,15 msn ölçüldü. İntraatriyal gecikme zamanları ise kontrol grubunda 8,21±3,78 msn, AKY hastalarında 12,47±3,96 msn, KKY hastalarındaysa 13,30±4,46 msn idi. Her iki gecikme zamanı tüm gruplar için oldukça anlamlı p değerine (p<0,001) sahipken; subgrup analizlerde anlamlı p değeri gözlenmedi.

**Tablo14. AKY ile kontrol grubunun inflamasyon belirteçleri açısından regresyon analizi ile karşılaştırılması**

Regresyon Analizi	OR	Güven Aralığı	P Değeri
<b>NT-proBNP</b>	1,03	1,01-1,06	<b>0,002</b>
<b>Hs-CRP</b>	2,83	5,37-1,49	<b>0,042</b>
<b>KIT</b>	0,99	0,99-1	<b>0,009</b>
<b>IL-6</b>	1,7	1,12-2,6	<b>0,012</b>

NT-proBNP: n terminal proBNP, Hs-CRP: yüksek duyarlılık CRP, KIT: kitotriozidaz, IL-6: interlökin

Regresyon analizlerinde; kontrol grubunda NT-proBNP' deki bir birim artış AKY riskini %3 oranında artırmaktaydı (p=0,002). Hs-CRP' deki bir birimlik artış AKY riskini 2,8 kat (p=0,042) artırırken; IL-6' daki bir birimlik artış AKY riskini 1,7 kat artırmaktaydı (p=0,012). KİT aktivite düzeyindeki bir birimlik yükselmeninise AKY gelişiminde %1' lik azalmayla ilişkili olduğu gözlemlendi.

**Tablo 15. KKY ile kontrol grubunun inflamasyon belirteçleri açısından regresyon analizi ile karşılaştırılması**

Regresyon Analizi	OR	Güven Aralığı	P Değeri
<b>NT-PROBNP</b>	0,98	0,97-1	0,27
<b>Hs-CRP</b>	0,79	0-1,03	0,98
<b>KIT</b>	1	1-1,002	0,08
<b>IL-6</b>	1,36	1,03-1,79	<b>0,029</b>

NT-proBNP: n terminal proBNP, Hs-CRP: yüksek duyarlılık CRP, KIT: kitotriozidaz, IL-6: interlökin

Kontrol grubunda NT-proBNP ve hs-CRP’deki bir birimlik artışların sırasıyla KKY’ni %2 (p=0,27) ve %21 (p=0,98) oranlarında azalttıkları görüldü ancak anlamlı değildi. KİT’deki bir birimlik artışın KKY riskini 1 kat artırması istatistiksel anlamlılık arz etmezken; IL-6’deki bir birimlik artış ise KKY riskini 1,3 kat artırmaktaydı ve istatistiksel açıdan anlamlıydı (p=0,029).

**Tablo 16. Hasta gruplarının inflamasyon belirteçleri açısından regresyon analizi ile karşılaştırılması**

Regresyon Analizi	OR	Güven Aralığı	P Değeri
hs-CRP	0,97	0,95-1	<b>0,458</b>
NT-PROBNP	1,04	1,01-1,07	<b>0,001</b>
KİT	0,99	0,99-1	<b>0,04</b>
IL-6	1,13	1,01-1,26	<b>0,03</b>

NT-proBNP: n terminal proBNP, Hs-CRP: yüksek duyarlılık CRP, KİT: kitotriozidaz, IL-6: interleükin

KKY hastalarının plazmalarında hs-CRP düzeylerindeki bir birimlik yükselmenin AKY gelişme riskini %3 oranında azalttığı izlendi ancak istatistiksel anlamı yoktu (p=0,458). NT-proBNP’deki bir birimlik artış AKY gelişme riskini %4 oranında artırırken (p=0,001); IL-6’deki bir birimlik artışın da AKY gelişme riskini %13 oranında artırdığı gözlemlendi (p=0,03). KKY hastalarının serum KİT aktivitelerinde bir birimlik artışın AKY gelişiminde %1’lik azalmayla ilişkili olduğu tespit edildi (p=0,04).

**Tablo 17. Ölçümsel değerlerle inflamasyon belirteçlerinin arasındaki ilişkilerin KKY hastalarında korelasyon analiziyle Tespiti**

Korelasyon Analizi	NT-proBNP		hs-CRP		IL-6		IL-1		KİT		TNF- $\alpha$	
	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r
Yaş	0,873	0,02	0,78	0,04	0,071	0,26	0,501	0,10	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,54</b>	0,390	-0,12
Kilo	0,106	-0,23	0,513	-0,09	0,119	-0,23	0,832	0,03	<b>0,031</b>	<b>-0,31</b>	0,336	-0,14
DKB	0,166	-0,20	0,985	-0,01	0,882	-0,02	0,219	0,18	<b>0,029</b>	<b>-0,32</b>	0,107	-0,23
NYHA	0,179	0,19	<b>0,011</b>	<b>0,36</b>	<b>0,032</b>	<b>0,31</b>	0,382	0,13	0,295	0,15	0,764	0,04
Hemoglobin	0,092	-0,24	<b>0,027</b>	<b>-0,32</b>	<b>0,020</b>	<b>-0,34</b>	0,872	-0,02	0,261	-0,16	0,718	-0,05



<b>Hematokrit</b>	0,088	-0,25	<b>0,045</b>	<b>-0,29</b>	<b>0,014</b>	<b>-0,35</b>	0,647	-0,06	0,164	-0,20	0,707	-0,05
<b>Hba1c</b>	0,666	-0,06	0,385	0,13	0,104	0,23	0,092	0,24	0,624	0,07	0,147	-0,21
<b>WBC</b>	0,356	0,13	<b>0,001</b>	<b>0,45</b>	0,092	0,25	0,594	0,80	0,651	-0,07	0,913	0,01
<b>Nötrofil</b>	0,079	0,25	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,59</b>	<b>0,006</b>	<b>0,39</b>	0,492	0,10	0,797	0,04	0,923	0,01
<b>Nötrofil/Lenfosit</b>	<b>0,034</b>	<b>0,30</b>	<b>0,001</b>	<b>0,46</b>	<b>0,007</b>	<b>0,39</b>	0,895	0,02	0,446	0,11	0,965	0,01
<b>Glukoz</b>	0,729	0,05	0,110	0,23	<b>0,014</b>	<b>0,35</b>	0,670	-0,06	0,291	0,15	0,243	-0,17
<b>Albumin</b>	<b>0,003</b>	<b>-0,41</b>	0,065	-0,27	<b>0,037</b>	<b>-0,30</b>	0,611	-0,07	0,767	-0,04	0,814	-0,03
<b>Total protein</b>	0,006	-0,38	0,964	-0,01	0,875	-0,02	0,961	0,01	0,293	0,15	0,899	0,02
<b>AST</b>	0,792	0,04	0,981	0,01	0,668	0,06	0,352	0,13	0,244	-0,17	<b>0,048</b>	<b>0,29</b>
<b>Kreatinin</b>	<b>0,042</b>	<b>-0,29</b>	0,352	-0,13	0,387	-0,13	0,748	-0,05	0,413	-0,12	<b>0,018</b>	<b>0,34</b>
<b>Trigliserid</b>	0,295	-0,15	0,439	0,11	0,597	0,08	0,860	-0,03	0,890	0,02	0,269	0,16
<b>Total Kolesterol</b>	0,444	0,11	0,113	0,23	0,164	0,20	0,735	0,05	0,215	0,18	0,584	0,08
<b>HDL</b>	0,515	-0,10	0,177	-0,20	0,651	0,07	0,294	0,15	0,556	0,09	0,100	-0,24
<b>LDL</b>	0,063	0,27	0,084	0,25	0,403	0,12	0,983	0,01	0,122	0,22	0,247	0,17
<b>GFR</b>	0,515	-0,09	0,301	-0,15	<b>0,039</b>	<b>-0,30</b>	0,486	0,10	<b>0,006</b>	<b>-0,39</b>	0,318	-0,15
<b>TSH</b>	0,787	0,04	<b>0,025</b>	<b>0,32</b>	0,079	0,25	0,113	-0,23	0,295	0,15	0,055	-0,28
<b>Troponin</b>	<b>0,009</b>	<b>0,37</b>	0,076	0,26	0,115	0,23	0,381	0,13	0,063	0,27	0,562	0,08
<b>P Dispersiyonu</b>	<b>0,036</b>	<b>0,35</b>	0,265	0,19	0,328	0,17	<b>0,013</b>	<b>0,41</b>	0,610	0,09	0,671	-0,07
<b>QT Dispersiyonu</b>	0,116	0,23	0,460	0,11	0,847	-0,03	<b>0,011</b>	<b>-0,36</b>	0,404	-0,12	0,084	-0,25
<b>QTc</b>	<b>0,016</b>	<b>0,34</b>	0,093	0,24	0,575	0,08	0,450	-0,11	0,350	0,13	0,595	0,08
<b>SoA Çap</b>	<b>0,013</b>	<b>0,36</b>	0,209	0,18	0,428	0,11	0,514	0,09	<b>0,013</b>	<b>0,36</b>	0,643	0,07
<b>SoA Alan1</b>	<b>0,005</b>	<b>0,40</b>	0,539	0,09	0,742	-0,05	0,851	0,03	0,111	0,23	0,308	0,15
<b>SoA Alan2</b>	<b>0,002</b>	<b>0,43</b>	0,892	0,02	0,326	-0,14	0,712	0,05	0,569	0,08	0,913	0,02
<b>SoA Hacim</b>	<b>0,002</b>	<b>0,44</b>	0,906	0,02	0,285	-0,16	0,813	0,04	0,383	0,13	0,747	0,05
<b>LAVI</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,49</b>	0,581	0,08	0,804	-0,04	0,781	0,04	0,167	0,20	0,742	0,05
<b>VCI</b>	<b>0,001</b>	<b>0,45</b>	<b>0,035</b>	<b>0,31</b>	<b>0,032</b>	<b>0,31</b>	0,169	0,20	0,059	0,27	0,668	0,06
<b>TAPSE</b>	<b>0,048</b>	<b>-0,29</b>	0,067	-0,27	0,067	-0,27	0,169	-0,20	0,693	0,06	0,840	0,03
<b>sPAB</b>	<b>0,011</b>	<b>0,36</b>	0,247	0,17	0,754	0,04	0,509	0,10	0,246	0,17	0,836	0,03
<b>SoVEF</b>	<b>0,042</b>	<b>-0,29</b>	<b>0,006</b>	<b>-0,39</b>	0,210	-0,18	0,793	-0,04	0,568	0,08	0,486	-0,10
<b>SaVEF</b>	0,059	-0,27	<b>0,040</b>	<b>-0,30</b>	<b>0,041</b>	<b>-0,29</b>	0,197	-0,19	0,812	-0,03	0,770	-0,04
<b>MPI</b>	0,527	0,11	<b>0,020</b>	<b>0,39</b>	0,549	0,11	0,998	0,02	0,689	-0,07	0,116	-0,27
<b>E/E'</b>	<b>0,019</b>	<b>0,39</b>	<b>0,002</b>	<b>0,50</b>	<b>0,017</b>	<b>0,40</b>	0,603	0,09	0,867	0,03	0,583	-0,10
<b>E Lateral Anülüs</b>	<b>0,006</b>	<b>-0,45</b>	<b>0,004</b>	<b>-0,48</b>	0,288	-0,18	0,641	-0,08	0,974	0,01	0,673	0,07
<b>E Septal Anülüs</b>	0,169	-0,23	<b>0,015</b>	<b>-0,41</b>	0,062	-0,32	0,350	-0,16	0,722	-0,06	0,971	0,01
<b>E SaV Anulus</b>	<b>0,033</b>	<b>-0,36</b>	0,133	-0,26	<b>0,037</b>	<b>-0,35</b>	0,386	-0,15	0,436	-0,13	0,978	-0,01
<b>S Lateral Anülüs</b>	0,098	-0,28	<b>0,01</b>	<b>-0,54</b>	0,097	-0,28	0,079	-0,30	0,887	-0,02	0,854	-0,03
<b>S Septal Anülüs</b>	0,210	-0,21	<b>0,008</b>	<b>-0,44</b>	0,083	-0,29	0,769	-0,05	0,885	-0,03	0,538	0,11
<b>İnteratriyal Gecikme Zamanı</b>	0,421	0,14	0,928	0,01	0,772	0,05	0,167	0,23	0,452	0,13	<b>0,044</b>	<b>0,35</b>

Tablo 18. Ölçümsel değerlerle inflamasyon belirteçlerinin arasındaki ilişkilerin AKY hastalarında korelasyon analiziyle Tespiti

Korelasyon Analizi	NT-proBNP		hs-CRP		IL-6		IL-1		KIT		TNF- $\alpha$	
	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r
Yaş	0,961	0,01	0,451	0,11	0,197	0,20	0,803	-0,04	0,283	0,16	0,841	-0,03
Kilo	0,207	-0,19	0,481	0,11	0,636	0,07	0,687	0,06	0,189	-0,20	0,147	0,22
DKB	0,795	-0,04	0,110	-0,24	<b>0,039</b>	<b>-0,31</b>	0,077	-0,27	0,671	0,07	0,256	-0,17
NYHA	0,683	0,06	0,433	0,12	0,665	0,07	0,359	0,14	<b>0,038</b>	<b>-0,32</b>	0,102	0,25
Hemoglobin	<b>0,017</b>	<b>-0,36</b>	0,531	-0,10	0,256	-0,17	0,495	0,10	0,230	-0,18	0,732	0,05
Hematokrit	<b>0,017</b>	<b>-0,36</b>	0,406	-0,13	0,310	-0,16	0,770	0,17	0,051	-0,30	0,420	0,12
Hba1c	0,104	0,25	0,302	-0,16	0,379	-0,14	0,394	-0,13	0,492	-0,11	0,051	-0,30
WBC	0,222	-0,19	<b>0,038</b>	<b>0,32</b>	<b>0,01</b>	<b>0,39</b>	<b>0,035</b>	<b>0,32</b>	0,891	0,02	0,542	0,10
Nötrofil	0,827	-0,03	<b>0,028</b>	<b>0,34</b>	<b>0,009</b>	<b>0,39</b>	<b>0,006</b>	<b>0,41</b>	0,741	-0,05	0,291	0,16
Nötrofil/Lenfosit	0,16	0,023	0,210	0,19	0,328	0,15	<b>0,004</b>	<b>0,43</b>	0,411	-0,13	0,620	0,14
Glukoz	<b>0,024</b>	<b>0,34</b>	0,747	-0,05	0,756	-0,05	0,693	-0,06	0,482	0,11	0,170	-0,21
Albumin	0,110	-0,25	0,166	-0,21	0,195	-0,20	0,411	-0,13	0,972	0,01	0,571	0,09
Total protein	<b>0,006</b>	<b>-0,41</b>	0,316	-0,15	0,125	-0,23	0,065	-0,28	0,248	0,18	0,716	0,06
AST	0,196	0,20	0,178	0,21	0,400	0,13	0,389	-0,13	0,806	-0,04	0,693	0,06
Kreatinin	0,637	0,07	0,645	0,07	0,848	0,03	0,327	0,15	0,601	-0,08	0,492	0,11
Trigliserid	0,104	-0,25	0,114	-0,25	0,422	-0,13	0,106	-0,25	0,841	0,03	0,096	0,26
Total Kolesterol	0,808	-0,04	0,369	0,14	0,831	0,03	0,423	-0,13	0,446	0,12	0,386	0,14
HDL	0,606	0,08	0,528	0,10	0,234	0,18	0,554	0,09	0,533	0,10	0,983	-0,01
LDL	0,984	0,01	0,063	0,28	0,604	0,08	0,723	0,05	0,757	0,05	0,761	0,05
GFR	0,228	-0,19	0,472	0,11	0,948	-0,01	0,888	-0,02	0,509	-0,10	0,587	0,09
TSH	<b>0,023</b>	<b>-0,35</b>	0,963	-0,01	0,230	0,19	0,878	0,02	0,840	0,03	0,264	0,17
Troponin	0,106	0,25	0,223	0,19	0,785	0,04	0,206	0,20	0,381	-0,14	0,553	0,09
P Dispersiyonu	0,597	-0,13	0,695	-0,09	0,654	-0,11	0,273	-0,25	0,400	0,20	0,379	-0,21
QT Dispersiyonu	0,201	0,20	0,433	0,12	0,626	0,08	0,714	0,06	0,717	-0,06	0,814	0,04
QTc	0,092	0,26	0,442	0,12	0,645	0,07	0,199	0,20	0,093	-0,26	0,028	0,34
SoA Çap	0,066	0,28	0,286	-0,16	0,310	-0,16	0,448	0,12	0,233	-0,19	<b>0,036</b>	<b>0,32</b>
SoA Alan1	0,096	0,26	0,197	-0,20	0,538	-0,10	0,841	-0,03	0,531	-0,10	0,240	0,18
SoA Alan2	0,069	0,28	0,511	-0,10	0,386	-0,13	0,966	-0,01	0,666	-0,07	0,083	0,27
SoA Hacim	<b>0,036</b>	<b>0,32</b>	0,263	-0,17	0,415	-0,13	0,959	-0,01	0,909	-0,02	0,147	0,23
LAVI	<b>0,020</b>	<b>0,35</b>	0,061	-0,29	0,274	-0,17	0,520	-0,10	0,995	-0,01	0,472	0,11
VCI	0,293	0,16	0,235	-0,18	0,436	-0,12	0,942	0,01	0,607	0,08	0,833	-0,03
TAPSE	0,936	-0,01	0,120	0,24	<b>0,016</b>	<b>0,36</b>	0,280	0,17	0,670	0,07	0,446	0,12
sPAB	0,226	0,19	0,090	-0,26	0,320	-0,15	0,087	-0,26	0,705	-0,06	0,707	0,06
SoVEF	0,246	-0,18	0,678	-0,07	0,912	-0,02	0,064	-0,28	<b>0,022</b>	<b>0,35</b>	0,136	-0,23
SaVEF	0,835	-0,03	<b>0,035</b>	<b>-0,32</b>	0,171	-0,21	0,546	-0,10	0,974	-0,01	0,938	-0,01

<b>MPI</b>	0,583	0,16	0,283	0,31	0,070	0,49	0,199	0,37	0,400	-0,24	0,192	0,37
<b>E/E'</b>	<b>0,006</b>	<b>0,61</b>	0,411	0,20	0,792	0,07	0,722	0,09	0,803	-0,06	0,786	0,07
<b>E Lateral Anülüs</b>	0,432	-0,19	0,857	-0,04	0,412	-0,20	0,493	-0,17	0,977	0,01	0,499	0,16
<b>E Septal Anülüs</b>	0,212	-0,30	0,249	0,28	0,309	0,25	0,619	-0,12	0,219	0,30	0,417	0,20
<b>E SaV Anulus</b>	0,215	0,30	0,379	0,21	0,701	0,09	<b>0,004</b>	<b>-0,63</b>	0,278	0,26	0,236	-0,29
<b>S Lateral Anülüs</b>	0,635	-0,11	0,809	0,06	0,632	0,117	0,930	0,02	<b>0,017</b>	<b>0,54</b>	0,460	0,18
<b>S Septal Anülüs</b>	0,364	-0,22	0,556	0,14	0,236	0,28	0,744	-0,08	0,833	0,05	0,915	0,03
<b>İnteratriyal Gecikme Zamanı</b>	0,282	0,26	0,321	0,24	0,449	0,18	0,185	0,32	0,573	0,14	<b>0,026</b>	<b>0,51</b>

KKY ve AKY hastaları korelasyon analizi ile değerlendirildiklerinde KKY hastalarında; yaş,kilo ve DKB ile KİT arasında anlamlı ilişkiler mevcuttu. KKY hastalarının yaşları arttıkça KİT değerleri de artmaktaydı ( $p<0,001$  ve  $r=0,54$ ). Kilo ve DKB ile KİT arasında ise zayıf bir ters korelasyon izlendi ( kilo  $p=0,031$  ve  $r=-0,31$ ; DKB  $p=0,029$  ve  $r=-0,32$ ). AKY hastalarının NYHA sınıf düzeyleri arttıkça hastaların plazmalarında saptanan KİT aktivite düzeylerinin azaldığı izlendi ( $p=0,038$  ve  $r=-0,32$ ). AKY hastalarında SoVEF ile KİT arasında da anlamlı ve pozitif bir korelasyon vardı ( $p=0,022$  ve  $r=0,35$  ). SoVEF düşük olan hastalarda ölçülen KİT aktivite düzeyleri daha düşükken, SoVEF yüksek olan AKY hastalarında ölçülen KİT aktivite düzeyleri daha yüksekti. KKY hastalarının SoAçapları arttıkça KİT aktivite düzeyleri artmaktaydı ( $p=0,013$  ve  $r=0,36$ ). Yine KKY hastalarında GFR artışı ile KİT aktivite düzeyleri arasında da anlamlı negatif korelasyon bulunmaktaydı ( $p=0,006$  ve  $r=-0,39$ ). Her iki hasta grubunda daplazma lipid değerlerinin artması, hastaların plazma KİT aktivite düzeylerini arttırmaktaydı ancak istatistiksel önemi yoktu. AKY hastalarında negatif akut faz proteini olan albümin düzeyi arttıkça hastaların KİT aktivite düzeyleri artarken ( $p=0,972$  ve  $r=0,01$ ) KKY hastalarında tersi söz konusuydu ( $p=0,767$  ve  $r=-0,04$ ). KKY hastalarında SoA alanlar ve SoA hacimler arttıkça hastaların plazma KİT aktivite düzeyleri artarken, AKY hastalarında SoA alan ve SoA hacimlerin artışı ile hastalarının plazma KİT aktivite düzeyleri azalmaktaydı fakat istatistiksel anlamlılığı yoktu. E/E' arttıkça KKY hastalarında KİT aktivite düzeyleri artarken ( $p=0,867$  ve  $r=0,03$ ), AKY hastalarında, hastaların plazma KİT aktivite düzeyleri ile E/E' arasında ters korelasyon vardı ( $p=0,803$  ve  $r=-0,06$ ).

Diğer biyobelirteçler hasta gruplarında korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde, KKY hastalarının NHYA düzeyleri ile IL-6 ve hs-CRP düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu (IL-6 p=0,032 ve r =0,31;hs-CRP p=0,011 ve r =0,36).KKY hastalarındaIL-6 anlamlı bir şekilde albümin ile ters koreleydi (p<0,05 ve r<0,50). KKY hastalarında Troponin ile NT-proBNP arasında pozitif korelasyon vardı (p=0,009 ve r=0,37). KKY hastalarında SoVEF ile NT-proBNP ve hs-CRP arasında negatif korelasyon bulunuyordu (NT-proBNP p =0,042 ve r =-0,29;hs-CRP p=0,006 ve r=-0,39).KKY hastalarındaSaVEF ilehs-CRP ve IL-6 arasında anlamlı birnegatif korelasyon vardı. KKY hastalarında, diyastolik disfonksiyon arttıkça (E/E') hastaların plazma NT-proBNP,hs-CRP ve IL-6 düzeyleri artmaktaydı (NT-proBNP p=0,019 ve r =0,39,hs-CRP p=0,002 ve r = 0,50; IL-6 p=0,017 ve r =0,40). AKY hastalarında SaVEF ilehs-CRP arasında negatif korelasyon izlenirken(p=0,035 ve r =-0,32); aynı hasta grubundaNT-proBNP ile E/E' arasında da güçlü ve pozitif korelasyon mevcuttu.(p=0,006 ve r =0,61).

**Tablo19. KKY inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkinin gösterilmesinde korelasyon analizi**

Korelasyon analizi	NT-proBNP		hs-CRP		IL-6		IL-1β		KİT		TNF-α	
	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r
NT-proBNP	-	-	<0,001	0,51	0,16	0,20	0,901	0,02	0,387	0,13	0,617	0,07
hs-CRP	<0,001	0,51	-	-	<0,001	0,53	0,404	0,12	0,398	0,12	0,728	0,05
IL-6	0,16	0,20	<0,001	0,53	-	-	0,08	0,25	0,208	0,18	0,180	0,20
IL-1β	0,901	0,02	0,404	0,12	0,08	0,25	-	-	0,978	0,01	0,110	0,23
KİT	0,387	0,13	0,398	0,12	0,208	0,18	0,978	0,01	-	-	0,235	0,17
TNF-α	0,617	0,07	0,728	0,05	0,18	0,20	0,110	0,23	0,235	0,17	-	-

**Tablo20. AKY inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkinin gösterilmesinde korelasyon analizi**

Korelasyon analizi	NT-proBNP		hs-CRP		IL-6		IL-1β		KİT		TNF-α	
	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r
NT-proBNP	-	-	0,927	0,01	0,886	-0,02	0,513	0,10	0,273	-0,17	0,915	0,02
hs-CRP	0,927	0,01	-	-	0,001	0,50	0,293	0,16	0,038	-0,32	0,644	0,07
IL-6	0,886	-0,02	0,001	0,50	-	-	0,010	0,39	0,296	-0,16	0,133	0,23
IL-1β	0,513	0,10	0,293	0,16	0,010	0,39	-	-	0,284	-0,17	0,004	0,43

<b>KİT</b>	0,273	-0,17	<b>0,038</b>	<b>-0,32</b>	0,296	-0,16	0,284	-0,16	-	-	0,081	-0,27
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	0,915	0,02	0,644	0,07	0,133	0,23	<b>0,004</b>	<b>0,43</b>	0,081	-0,27	-	-

KKY hastalarında NT-proBNP ile hs-CRP arasında pozitif korelasyon vardı ( $p < 0,001$  ve  $r = 0,51$ ). KKY hastalarının plazma hs-CRP düzeyleri artıkça, hastaların plazma IL-6 düzeyleri de artmaktaydı ( $p < 0,001$  ve  $r = 0,53$ ). AKY hastalarında ise KİT ile hs-CRP arasında negatif bir korelasyon mevcuttu ( $p = 0,038$  ve  $r = -0,32$ ). Bunun dışında AKY hastalarında, hs-CRP ve IL-1 $\beta$  ile IL-6 arasında pozitif korelasyon mevcuttu. AKY hastalarının plazma TNF- $\alpha$  düzeyleri artıkça hastaların plazma IL-1 $\beta$  düzeyleri de artmaktaydı ( $p = 0,004$  ve  $r = 0,43$ ).

ROC analizlerinde KY'nde KİT' in 'cutoff' değeri % 50 sensitivite, % 62 spesifite ile 532,04 pg/ml olarak belirlendi (eğri altında kalan alan : % 59,1  $p = 0,008$ ).

## 5.TARTIŞMA

KY; sıklığı giderek artan ve tedavisinde güçlükler yaşanan önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. KAH' nın sıklığının artması ve insan ömrünün uzaması KY' nin prevalansının artmasında önemli etkenlerdendir. Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler MI' nün tanınmasını ve tedavi edilmesini kolaylaştırmış ve bununla birlikte MI' ünün komplikasyonlarından biri olan KY' nin sıklığı artmıştır. KY' nin uygun ve etkin tedavisi için tanının yanısıra yetersizliğe yol açan patolojinin, hemodinamik mekanizmanın ve yetmezlik ciddiyetinin ortaya konması gereklidir(14,24).

Farklı etiyojilere sahip olan KY progresif bir süreç olmakla birlikte miyokartta hasar ve fonksiyon kaybı yaratan indeks olay adı verilen bir süreçle başlar. İndeks olay kalbin pompalama fonksiyonunda azalma meydana getirip, kompensatuar mekanizmalarla aktive edilirken zamanla negatif yeniden şekillenme ile kalbin geometrik yapısının bozulmaya başlar (14,24). KY' nin patogenezinde nörohumoral sistemin regülasyon bozuklukları, sempatik ve parasempatik sistem arasındaki dengenin bozulması, RAAS' ndeki aksaklıklar yer almakla birlikte inflamasyonun rolü de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, infamatuar ajanların miyokardiyal hasara neden olarak KY' nin progresyonuna katkıda bulunup, KY' ni kötüleştirdiği ortaya konmuştur (3).

TNF- $\alpha$  KY patogenezinde rol alan sitokinlerden biridir. SoV disfonksiyonunun gelişmesinde, ventriküler yeniden biçimlenmede, miyositlerin apoptozundan, kardiyak kaşeksiden ve endotel disfonksiyonundan sorumludur. Bir çalışmada, NYHA sınıf düzeyi yüksek olan hastaların TNF- $\alpha$  düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüş ve bu durum kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada da KY hastalarında SoA ve SoV sistolik ve diyastolik disfonksiyonlar ile TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Başka bir çalışmada da 30 KKY hastası (16 erkek ve 14 kadın) ile 20 sağlıklı hasta alınmış olup KY ile TNF- $\alpha$  düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış ve TNF- $\alpha$  düzeyi KY hastalarında sağlıklı gruba göre daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). KY hastalarında TNF- $\alpha$  düzeyi ile EF arasında ilişki gözlenmemiş olup

hastalar dilate ve iskemik olarak subgruplara ayrılmış ancak iki subgrupta da TNF- $\alpha$  düzeyleri birbirine benzer sonuçlanmıştır (170). Bizim çalışmada, plazma TNF- $\alpha$  düzeyleri kontrol grubuna göre hasta gruplarında daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kontrol grubu, KKY ve AKY hastalarının plazma TNF- $\alpha$  düzeyleri sırasıyla  $0,040 \pm 0,045$  pg/ml,  $0,42 \pm 0,106$  pg/ml ve  $0,48 \pm 0,58$  pg/ml idi. AKY hastalarının plazma TNF- $\alpha$  düzeyleri KKY hastalarının plazma TNF- $\alpha$  düzeylerinden daha yüksekti. Bu çalışmamızda AKY hastalarının NYHA sınıf düzeyleri önceki çalışmalara benzer şekilde KKY hastalarına göre daha üst düzeylerdeydi. Önceki çalışmalarda gösterildiği gibi bu çalışmada da AKY hastalarında SoA çapı ile TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi ( $p=0,036$  ve  $r = 0,32$ ). Hasta gruplarının SoVEF' ları azaldıkça plazma TNF- $\alpha$  düzeyleri artmaktaydı ve önceki çalışmalar gibi bu çalışmada da bu durum istatistiksel anlamlılık arz etmiyordu. AKY hastalarının plazmalarında, TNF- $\alpha$  düzeyleri ile birlikte IL-1 $\beta$  düzeylerinin de arttığı görüldü ( $p=0,004$  ve  $r = 0,43$ ). Ancak KKY hastaları için aynı durum söz konusu değildi. Bu durum; KY hastalarında mevcut olan kronik inflamasyonun üzerine akut inflamasyonun eklenmesi, güçlü inflamasyon belirteçleri olan TNF- $\alpha$  ile IL-1 $\beta$ 'nin birlikte sinerjistik etkisine yol açmış olmasıyla açıklanabilir.

IL-6 proinflamatuvar bir sitokin olup, KY gelişme riski yüksek olan yaşlı insanlarda IL-6 düzeylerinin yüksek saptanmasıyla IL-6' nın KY gelişiminde prognostik öneme sahip olduğu anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalar IL-6' nın NYHA sınıf düzeyi ve sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. KY tanılı 101 hastanın dahil edildiği bir çalışmada IL-6 düzeylerinin SoA fonksiyon bozukluğu, SoV sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmaya da NYHA sınıf III-IV olan 102 KY hastası alınmış ve ilk aşamada hastaların SoVEF ile birlikte plazmalarındaki nörohumoral faktörlerin ve sitokinlerin düzeyleri ölçülmüştür. Hastalara 3 ay optimal tedavi verildikten sonra nörohumoral faktör ve sitokinler hasta plazmasında tekrar ölçülmüş ve hastaların SoVEF' ları tekrar hesaplanmıştır. 3 ay sonra hastaların IL-6 ve NT-proBNP hariç sitokin düzeylerinde ve SoVEF' larında düzelme görülmüş olup, 807 günlük takip esnasında 26 hasta kardiyak nedenlerle kaybedilmiştir. Çalışma sonucunda IL-6 ve NT-proBNP' nin optimal tedavi ve çeşitli kardiyak risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde mortalitenin güçlü öngördürücüleri oldukları savunulmuştur (171).

Anemi ile sitokinler arasında ilişkiyi araştıran bir çalışmada 105 anemik ve 107 anemik olmayan romatoid artritli hastada TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve interlökin 10 düzeylerine bakılmış, anemik olan hastalarda anemik olmayan hastalara göre plazma IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Bu nedenle romatoid artritli hastalarda görülen kronik hastalık anemisinin nedeninin sitokinler olabileceği düşünülmüştür (172). Bu çalışmada önceki çalışmalarabenzel şekilde KKY hastalarının plazma IL-6 düzeyleri kontrol grubunun plazma IL-6 düzeylerinden daha yüksek bulundu. Kontrol grubunda IL-6 düzeyleri  $0,855 \pm 1,279$  pg/ml iken; KKY hastalarında  $3,32 \pm 5,42$  pg/ml ve AKY hastalarında  $8,71 \pm 9,09$  pg/ml idi ( $p < 0,001$ ). KKY hastalarında IL-6 ile hs-CRP arasında pozitif korelasyon bulunmaktaydı ( $p < 0,001$  ve  $r = 0,53$ ). KKY hastalarında IL-6 artışına eşlik eden NT-proBNP, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  artışları ise istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). IL-6 ile KİT arasında da istatistiksel anlamı olmayan negatif bir korelasyon söz konusuydu ( $p = 0,208$  ve  $r = -0,18$ ).

AKY hastalarında IL-6 artışına hs-CRP ( $p < 0,001$  ve  $r = 0,50$ ) ve IL-1 $\beta$  ( $p = 0,010$  ve  $r = 0,39$ ) artışı eşlik etmekteyken hastaların plazma KİT aktivite düzeylerinde azalma izlendi ( $p = 0,296$  ve  $r = -0,16$ ). Önceki çalışmalara benzer şekilde bu çalışmada da hastaların NYHA sınıf düzeyleri arttıkça hastaların belirlenen plazma IL-6 düzeyleri de artmaktaydı ancak bu çalışmada, bu durum KKY hastaları için geçerliydi ( $p = 0,032$  ve  $r = 0,31$ ). Anemi ile IL-6 arasındaki ilişkileri ortaya koymaya çalışan araştırmalardaki gibi bu çalışmada da anemi ile IL-6 düzeyleri arasında ters korelasyon vardı. KKY hastalarında SoVEF düşük olanlarda IL-6 daha yüksekti ancak istatistiksel anlamlılık arz etmemekteydi. KKY hastalarında IL-6 düzeyleri diyastolik disfonksiyonla da ilişkiliydi. Daha önceki çalışmalarda da IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın plazma yüksek düzeylerinin diyastolik disfonksiyonla ilişkili olduğu görülmüştür (173). Mika ve ark. akut dekompanse KKY hastalarıyla yaptıkları bir çalışmada, SoVEF düşük olan AKY hastalarının serum IL-6 düzeylerini KEF-KY hastalarından daha yüksek saptamışlar ancak tedavi sonrası SoVEF düşük olan hastaların serum IL-6 düzeylerinin KEF-KY olan hastalara göre daha dramatik düştüğünü gözlemlemişlerdir (174). Hiroshi ve ark. yaptıkları bir çalışmada da IL-6'nın hasta plazmalarında 12 saat içinde pik yaptığı ve pik düzeyinin pulmoner kapiller tıkalı basınçıyla korele olduğunu gözlemlemişlerdir (175). Yoshiki ve ark. da akut dekompanse KY'nde yüksek olan IL-6 düzeylerinin dekompanasyon çözüldükçe



azaldığını, hatta normale yaklaştığını, IL-6 ile HsCRP arasında pozitif korelasyon olduğunu ve akut dekompanse KY' nde sitokinlerde dinamik değişikliklerin olduğunu savunmuşlardır (176). Bizim çalışmada ise IL-6 düzeyleri AKY hastalarında plazmada daha yüksek saptanmasına rağmen, AKY hastalarında SoV sistolik ve diyastolik disfonksiyon ile IL-6 düzeyleri arasında anlamlı ilişki izlenmedi. Bu sonuç; hastaların KYBÜ' ne yatmadan önce acil serviste diüretik tedavi almalarından ve tedavi sonucu IL-6 düzeylerinin dramatik bir şekilde düşmeye başlaması ve hastalardan alınan kan örneklerinin IL-6' nın pik yaptığı zamanda alınamamasından kaynaklanabilir.

KY' nde önemli sitokinlerden biri de IL-1 $\beta$ 'dir. IL-1 $\beta$  dilate kardiyomyopati hastaların miyokard dokularında gösterilmiş ve doza bağımlı olarak IL-1 $\beta$ 'nin miyokardın kasılmasını deprese ettiği görülmüştür. IL-1 $\beta$  iNOS'ı artırarak TNF- $\alpha$  ile sinerjistik göstermektedir. Ayrıca IL-1 $\beta$ ; miyokartta hipertrofiye, miyositlerde apoptozise ve aritmilere neden olmaktadır. IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'nın KY' ndeki rolleri net olmamakla birlikte bazı çalışmalarda kardiyoprotektif özellikleri olduğu da görülmüştür (156). Fareler üzerine yapılan bir deneyde farelerde IL-1 $\beta$  ekspresyonu artırılmış ve bu farelerin 2 hafta içinde ölmelerine neden olan SoV hipertrofisi ve SoV sistolik disfonksiyonu görülmüştür (177). Başka bir çalışmada da konjestif KY olan hastalarla IL-1 $\beta$  düzeylerinin arttığı ve bu hastaların plazma kalsiyum düzeylerinin daha az olduğunu görmüşlerdir (178). Bu çalışmada hasta gruplarının plazma IL-1 $\beta$  düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0,64). KKY hastalarında IL-1 $\beta$  ile diğer belirteçler arasında anlamlı bir korelasyon izlenmezken; AKY hastalarında IL-1 $\beta$  ile IL-6 (p=0,010 ve r =0,039) ve TNF- $\alpha$  arasında (p=0,004 ve r =0,041) anlamlı zayıf bir ilişki gösterildi. IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'nın özellikle akut inflamasyonlarda birbirleri ile sinerjik oldukları hipotezi bizim çalışmamız için de geçerliydi. Bizim çalışmamızda da dekompanse KY hastalarının plazma kalsiyum değerleri daha düşüktü. Başka bir çalışmada kalbe olan kronik mekanik yüklenmede IL-1 $\beta$  düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (179). Bu çalışmada mekanik yüklenmede protektif etkili olan BB, ARB ve ACE inhibitörleri kullanımı KY hastalarında daha fazlaydı ve hastaların çok ciddi semptomları yoktu. AKY hastalarında diüretik kullanımı KKY hastalarına göre daha fazlaydı ancak hastaların kullandığı diüretik dozları yeterli değildi yani çalışmaya alınan AKY hastaları daha çok mekanik yüke maruz kalmışlardı ancak

medikal tedavinin erken başlanması nedeniyle AKY hastalarının hipervolemik durumları hızlı bir şekilde çözüldü. bu nedenle hastaların plazma IL-1 $\beta$  düzeyleri aşırı yükselmediği için istatistiksel anlamlılık saptanmadı. AKY hastalarında plazma IL-1 $\beta$  düzeylerinin bir miktar daha yüksek olmasının nedeni TNF- $\alpha$ 'nın IL-1 $\beta$  sentezini ve salınımını artırabilmesinden ileri gelebilir.

Hs-CRP'nin KY varlığı, KY prognozu ile ilişkili olması ve ölçümünün kolay olması hs-CRP'nin kalp hastalıklarının inflamatuvar süreçlerinde yaygın kullanımına yol açmıştır. Bazı büyük prospektif çalışmalarda yaşlılarda saptanan yüksek hs-CRP düzeylerinin, ileride KY gelişiminin bir göstergesi olduğu ispatlanmıştır. Daha önceki çalışmalarda hs-CRP'nin NYHA sınıf düzeyi ile pozitif korele olduğu gözlenmiştir. Çalışmaların bazılarında SoVEF ile hs-CRP arasında güçlü korelasyon bulunurken; bazı çalışmalarda SoVEF ile hs-CRP arasında anlamlı ilişkiler gözlenmemiştir (3). Yakın tarihte SoVEF < %40 olan, idiyopatik dilate kardiyomyopatisi bulunan 188 hastayla yapılan bir çalışmada; hastalar 5 yıl boyunca takip edilmiş ve hs-CRP değerleri yüksek olanların bu süreç içinde daha fazla kardiyak nedeni kaybedildikleri gözlenmiştir (156). 77 Diyastolik KY ve 217 Sistolik KY hastasının alındığı bir çalışmada ise her iki hasta grubunda da hs-CRP düzeyleri birbirinden farklı saptanmazken; Diyastolik KY hastalarının plazma hs-CRP düzeyleri hastaların NYHA sınıf düzeyleri ile ilişkili iken, Sistolik KY hastalarında hastaların plazma hs-CRP düzeyleri hastaların hospitalizasyon oranları ile ilişkili bulunmuştur (180). Çalışmamızda hasta gruplarında kontrol grubuna göre hs-CRP düzeyleri yüksekti ( $p < 0,001$ ). Hs-CRP düzeyleri hasta grupları arasında anlamlı değildi ( $p = 0,34$ ). KKY hastalarında hs-CRP düzeyi arttıkça NT-proBNP ( $p < 0,001$  ve  $r = 0,51$ ) ve IL-6 düzeyleri de ( $p < 0,001$  ve  $r = 0,53$ ) artmaktaydı. AKY hastalarında hs-CRP ile IL-6 ( $p < 0,001$  ve  $r = 0,50$ ) arasında pozitif korelasyon mevcutken, AKY hastalarında hs-CRP ile KİT ( $p = 0,038$  ve  $r = -0,32$ ) arasında ilginç olarak negatif korelasyon bulunmaktaydı. Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde KKY hastalarının NYHA sınıf düzeyi arttıkça, hastaların plazma hs-CRP düzeyleri de artmaktaydı ( $p = 0,004$  ve  $r = 0,36$ ). Önceki çalışmaların bazılarında SoVEF ile hs-CRP arasında ilişki bulunamazken, bu çalışmada KKY hastalarında SoVEF ile hs-CRP arasında negatif korelasyon görüldü ( $p = 0,006$  ve  $r = -0,39$ ). KKY hastalarında diyastolik disfonksiyon arttıkça KKY hastalarının plazma hs-CRP düzeyleri de artmaktaydı ( $p = 0,002$  ve  $r = 0,50$ ). AKY hastalarında geçmişte yapılan bazı

çalışmalara benzer sonuçlar görülmüş olup SoVEF ile hs-CRP arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

NT-proBNP, KY ile ilişkili bir biyobelirteç olup özellikle dispne ile başvuran hastalarda oldukça kullanışlıdır. Ancak pulmoner emboli ve AKS' un dispne ile prezente olduğu durumlarda da NT-proBNP' in plazmada düzeyi artabilir. NT-proBNP daha çok KY tanısından ziyade KY' ni ekarte etmek için kullanılır. NT-proBNP, KY' nin hem kısa hem uzun döneminde önemli bir prediktif değere sahiptir. NT-proBNP' nin seri ölçümleri KY tedavisinin yeterli olup olmadığı hakkında da bilgi sağlamaktadır (181).

Bir çalışmada AKY ve KKY hastalarından oluşan 1256 katılımcının plazma NT-proBNP düzeyleri ile hastaların KY semptomları arasındaki ilişki araştırılmış, AKY bulunan 720 hastanın diğer hastalara göre NT-proBNP düzeyleri önemli derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca hastaların semptomların ciddiyeti ile NT-proBNP düzeyleri arasında da pozitif bir ilişki gözlenmiş olup AKY hastalarında 5180 pg/ml' yi aşan NT-proBNP düzeylerinin kısa dönem mortalitenin güçlü bir öngördürücüsü olduğu da savunulmuştur (182). Başka bir çalışmada SoVEF < %50 olan 50 hasta ile sağlıklı 40 kişinin plazma NT-proBNP ve hs-CRP düzeyleri ölçülmüş olup, SoVEF düşük olan hastaların plazmalarında ölçülen NT-proBNP ve hs-CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (183). Diğer bir çalışmada da 494 KY hastasında TTE ile ölçülen SoA alan ile NT-proBNP arasındaki ilişki incelenmiştir. SoA alanı büyük olan hastalarda NT-proBNP düzeyleri daha yüksek saptanmış ve yaklaşık 3 yıl takip edilen hastalardan SoA alan  $26 \text{ mm}^2$  den büyük olanlarda ani kardiyak ölüm riskinin daha fazla olduğu gözlenmiştir (184).

Bizim çalışmada AKY hastaları  $55,49 \pm 48,67$  pmol/L plazma NT-proBNP düzeyleriyle en yüksek, kontrol grubu  $14,66 \pm 32,35$  pmol/L plazma NT-proBNP düzeyleriyle en düşük değerlere sahipti ( $p < 0,001$ ). KKY hastalarında daha önceki çalışmalara benzer şekilde NT-proBNP ile hs-CRP arasında pozitif korelasyon vardı ( $p < 0,001$  ve  $r = 0,51$ ). Önceki çalışmalara benzer şekilde, KKY hastalarında SoVEF azaldıkça hastalarının plazma NT-proBNP düzeyleri artmaktaydı ( $p = 0,042$  ve  $r = -0,29$ ). KKY hastalarında plazma NT-proBNP düzeyleri ile SoA çap, SoA alan arasında daha önceki çalışmalarda bildirilen pozitif korelasyon bu çalışmada da gösterildi. AKY hastalarının plazmalarında daha yüksek NT-proBNP düzeyleri saptanmasına rağmen AKY ile SoVEF arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi. Nitekim akut fazda yapılan BNP ve NT-proBNP değerlendirilmelerinin AKY' ni dışlaması,

KKY kadar kolay değildir. AKY' de BNP ve NT-proBNP referans değerleri konusunda görüş birliği yoktur. Çünkü pulmoner ödem ya da AMI' da düzeyleri normal olabilir(185).

KİT ile kardiyovasküler alanda yapılan çalışmalarda, KİT' in makrofaj aktivasyonu ile ilişkili arteriyel inflamasyonda rolü olduğu anlaşılmıştır ve bu çalışmalar ateroskleroz ile KİT arasındaki önemli ilişkileri göstermiştir (9). Artieda ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada; plazma KİT aktivite düzeyinin aterosklerotik hastalıklarda önemli derecede arttığı ve plazma KİT aktivite düzeylerinin aterosklerotik lezyonun ciddiyetiyle orantılı olduğunu gözlemlemişlerdir (8). Artieda ve ark.' nın stabil KAH olan 133 erkek hastada yapmış oldukları başka bir çalışmada ise 4 yıllık izlem sonucunda plazma KİT aktivite düzeyi yüksek olan hastalarda major kardiyak olayların daha yüksek görüldüğünü göstermişler ve KİT' in KAH' ndaki prognostik değerinin hs-CRP' den bağımsız olduğunu savunmuşlardır (148). Karadağ ve ark. yapmış oldukları başka bir çalışmada KAH' nda stenoz olan koroner damar sayısının artmasıyla, hastaların plazma KİT aktivitelerinin arttığını gözlemlemişlerdir (149). Yıldız ve ark.' nın yapmış oldukları bir çalışma ise plazma KİT aktivite düzeylerinin AKS' larda da arttığını göstermişler; özellikle ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) hastalarının plazmalarında, diğer AKS hastalarına göre KİT aktivite düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır(9). Kardiyovasküler alanda KİT ile yapılan çalışmalarda, KİT' in aterosklerotik hastalıklardaki rolü araştırılmışken günümüze kadar KİT' in KY' nde bir rolü olup olmadığı araştırılmamıştır. Bu çalışmada KİT, ilk kez KY hastalarında araştırılmıştır. Ayrıca KİT' in KY' nde rol alan diğer inflamasyon belirteçleriyle olan ilişkilerini belirlemek de hedeflenmiştir.

Bu çalışmada KİT aktivite düzeyleri; kontrol grubunda  $567,409 \pm 431,875$  ng/ml, AKY hastalarında  $527,876 \pm 323,04$  ng/ml, KKY hastalarında ise  $876,937 \pm 820,938$  ng/ml olarak ölçüldü. Ölçülen değerler KKY hastalarında en yüksek iken ilginç bir şekilde AKY hastalarında en düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,21$ ). Regresyon analizlerinde KKY hastalarının serum KİT aktivitelerinde bir birimlik artışın AKY gelişiminde % 1' lik azalmayla ilişkili olduğu gözlemlendi ( $p=0,04$ ). KKY' nde KİT ile diğer inflamatuvar biyobelirteçler arasında anlamlı ilişki gösterilemedi ancak AKY' nde plazma hs-CRP düzeyleri ile hastaların KİT aktivite düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ( $p=0,038$  ve  $r=-0,32$ ). AKY' nde diğer inflamasyon belirteçleri artarken, KİT aktivite

düzeyi azalıyordu ama hs-CRP dışında KİT aktivitesi ile anlamlı korelasyonu olan başka bir biyobelirteç yoktu. Kurt ve ark.'nın sağlıklı kişilerde yaptıkları bir çalışmada, yaş artışıyla kişilerin KİT aktivite düzeylerinin arttığını gözlemlediler (186). Başka bir çalışmada da yine yaşla birlikte sağlıklı bireylerde plazma KİT aktivite düzeylerinin arttığını görmüşler bu durumu KİT' in akut enflamasyonlardan ziyade makrofajların kronik aktivasyonunu gösteren bir belirteç olduğunu düşünmüşlerdir (187). Bu çalışmada da KKY hastalarında, yaşla birlikte hastaların plazma KİT aktivite düzeylerinin arttığı izlendi. Kabaroğlu ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada glukoz intoleransı olan obez çocuklarda KİT aktivite düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü (188). Çalışmamızda ise KKY hastalarında KİT düzeyi ile vücut ağırlıkları arasında negatif korelasyon mevcuttu. Bu durum ters epidemiyoloji ile ilişkili olabilir ya da obezitede BNP düzeylerinin azaldığı gibi KİT düzeyleri de azalıyor olabilir. Ayrıca biz hastalarımıza oral glukoz tolerans testi yaptırmadığımız için glukoz intoleransları olup olmadığını bilmemekteyiz. KKY hastalarında kreatin düzeyi ile KİT aktivite düzeyleri arasında negatif korelasyon mevcut olup plazma KİT aktivite artışı kronik renal disfonksiyon artışına katkıda bulunuyor olabilir. İlginç bir şekilde AKY hastalarının NYHA sınıfı düzeyleri arttıkça, hastaların plazma KİT aktivite düzeyleri azalmaktaydı. AKY'nde SoVEF ile KİT aktivite düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulunmaktaydı ve AKY hastalarının SoVEF' ları arttıkça KİT aktivite düzeyleri azalmaktaydı. Canudas ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, bizim çalışmaya benzer şekilde serum KİT aktivitesinin antilipidemik tedaviden bağımsız şekilde serum lipid düzeyleri ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Plazma lipid düzeyindeki değişimler, makrofaj KİT sunumunu etkilememektedir (189).

Bu çalışmada makrofaj aktivasyon göstergesi olan KİT' in, AKY 'nde negatif akut faz proteini olarak rol oynuyor olabileceği ve hs-CRP ile negatif korelasyon gösterebileceği düşündürmektedir. KKY' nde plazmada daha yüksek KİT aktivite düzeyleri gösterilmiş olmakla birlikte diğer risk faktörleri varlığında bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak KKY hastalarında tüm risk faktörleri ve dış etkenler dışlandığında ise hastaların plazma KİT aktivite düzeylerindeki artışlar KİT' in KY'nde kronik inflamatuvar sürece katkıda bulunabileceğini düşündürmekte ancak AKY' nde plazma düzeylerindeki azalmalar henüz KİT hakkında bilinenlerin

oldukça az olduğunu göstermekle birlikte KY ile KİT arasındaki ilişkileri inceleyen daha birçok çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

### **ÇALIŞMA KISITLILIKLARI**

Çalışmaya alınan kişi sayısı sınırlıydı. Katılımcılardan sadece bir kez plazma KİT aktivite düzeyi bakılabildi. Akut dekompanse olan hastalar kompanse hale geldiklerinde hastaların plazma KİT aktivite düzeylerine tekrar bakılmadı. Hastalar belli bir süre takibe alınmadıklarından dolayı KİT' in kalp yetmezliğindeki prognostik değeri net olarak belirlenemedi.

### **6. SONUÇ ve ÖNERİLER**

Bu çalışma, KY ile plazma KİT aktivite düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olmakla birlikte sınırlı sayıda katılımcıyla gerçekleştirilen küçük çaplı bir çalışmadır. Bu çalışma bizlerde, KİT' in AKY' nde negatif akut faz reaktanı olarak rol oynuyor olabileceği kanısını oluşturdu. Çünkü bu çalışmada AKY hastalarının plazma KİT aktivite düzeyleri, KKY hastalarının plazma KİT aktivite düzeylerinden daha düşük saptandı. Ancak KİT' in kalp yetmezliğindeki rolü ve prognostik öneminin anlaşılabilmesi için hasta takibini de içeren daha büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Ener, R.,*Kanıtı Dayalı Kalp Yetersizliği*, Nobel tıp yayınları, Kısım 1, Böl. 1.3, 139-143, (2010).
2. Çimen, T., Temizhan, A., "Kronik Kalp Yetersizliğinde Prognostik Faktörler"  
*Klinik Gelişim*, 24, 6-10, (2011).
3. Oikonomou, E. et al., "The Role of İnflammation in Heart Failure : New Therapeutic Approaches", *Hellenic J. Cardiol*, 52, 30-40, (2011).
4. Kurt, İ., Abaslı, D., Haşimi, A., Erbil M.K., "Yeni Makrofaj/ Fagosit Aktivasyon Göstergesi Serum Kitotriozidazın Klinik Kullanımı", *J LSD*, 1(1), 51-54 (2008).
5. Elmolem, M.A. et al., "Blood Spot versus Plasma Chitotriosidase: A Systematic Clinical Comparison", *Clinical Biochemistry*, 47, 38-43, (2014).
6. Buffon, A., Biasucci, L.M., Liuzzo, G. et al., "Widespread Coronary İnflammation in Unstable Angina", *N Eng J Med*, 347: 5-12, (2002 Jul 4).
7. Boot, R.G., Van Achtenberg T.A. et al., "Strong Induction of Members of the Chitinase Family of Proteins in Atherosclerosis: Chitotriosidase and Human Cartilage GP-39 Expressed in Lesion Macrophages", *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 19, 687-694, (1999).
8. Artieda, M., Cenarro, A. et al., "Serum Chitotriosidase Activity is Increased in Subjects with Atherosclerosis Disease", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1, 23(9), 1645-52, (2003).
9. Yıldız, B.S., Barutçuoğlu, B., Alihanoglu, Y.İ. et al., "Serum Chitotriosidase Activity in Acute Coronary Syndrome", *J Atheroscler. Thromb.*, 20 (2), 134-141, (2013).
10. Francis, G.S., WilsonTang, W.H., Walsh, R.A., *Hurst's The Heart 13th Edition*, Chapter 26-28, p: 719-80, (2014).
11. Kozan, Ö., Zoghi, M., Ercan, E., Tengiz, İ., Şentürk, T., Serdar, O.A., *Temel Kardiyoloji*, bölüm 10, 577-90, (2011).

12. Ho, K.K., Pinsky, J.L., Kannel, W.B., Levy, D., "The Epidemiology of Heart Failure: The Framingham Study" , *J. Am Coll Cardiol.*, 4 Suppl A, 6A-13A (1993 Oct;22).
13. Dickstein, K. et al., "ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and Endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine", *Eur Heart J* , 29, 2388-442, (2008).
14. Keleş, İ., Başar, I. ve ark., İlerigelen, *Kalp Yetersizliği*, böl. 2-4, 17-54 (2012).
15. Nieminen, M.S., Bohm, M. et al., "Executive Summary of the Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Acute Heart Failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology", *Eur Heart J*, 26, 384–416, (2005).
16. Wang, T.J., Evans, J.C., Benjamin, E.J. et al., "Natural History of Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction in the Community", *Circulation*, 108, 977-982, (2003).
17. McMurray, J.J., Adamopoulos, S., Anker, D.S. et al., "ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA)", *European Heart Journal*, 33, 1787-1847, (2012).
18. Braunwald, E., Libby, P., Bonow, R.O., Zipes, D.P., *Braunwald Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7 th edition, Part: 22-24, p:539-624, (2008).
19. Walter, J.P., Ziekenhuis, O.L., "How to Diagnose Diastolic Heart Failure: European Study Group on Diastolic Heart Failure", *Eur Heart J*, 19, 990–1003, (1998).
20. Brutsaert, D.L., De Keulenaer, G.W., "Diastolic heart failure: A myth. Curr Opin", *Cardiol*, 21, 240–248, (2006).
21. Hundley, W.G., Kitzman, D.W., Morgan, T.M. et al., "Cardiac Cycle-dependent Changes in Aortic Area and Distensibility are Reduced in Older Patients with Isolated Diastolic Heart Failure and Correlate with Exercise Intolerance", *J Am Coll Cardiol*, 33, 1948-1999.



22. Lindenfeld, J., Krause-Steinraif, H., Salerno, J., "Where are all the women with heart failure?", *J Am Coll Cardiol.*, 30, 1417-1419, (1997).
23. Vasan, R.S., Larson M.G., Benjamin, E.J. et al., "Congestive Heart Failure in Subjects with Normal versus Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: Prevalance and Mortality in a Population-based cohort", *J Am Coll Cardiol.* 33, p:1948, (1999).
24. Keleş, İ., Gürkün, C., İlerigelen, B., Eren, B. ve diğ., *Kalp Yetersizliğine Güncel Bakış*, bölüm 2-4, p:33-71, (2014).
25. Nabel, E.G., Braunwald, E., "A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction", *N Engl J Med.*, 366, 54-63, (2012).
26. Roger, V.L., Go, A.S., Lloyd-Jones, D.M., "Heart Disease and Stroke Statistics 2012 update: A Report from the American Heart Association", *Circulation*, 125, e2-e220, (2012).
27. Chen, J., Normand, L.S., Wang, Y., Krumholz, H.M., "National and Regional Trends in Heart Failure Hospitalization and Mortality Rates for Medicare Beneficiaries 1998-2008", *JAMA*, 306, 1669-1678, (2011).
28. Lloyd-Jones, D., Adams, R.J., Brown, T.M., "Heart Disease and Stroke Statistics 2010 Update", *Circulation*, 121, e46-215, (2010).
29. Dunlay, S.M., Shah, N.D., Shi, Q., "Lifetime Costs of Medical Care after Heart Failure Diagnosis", *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 4: 68-75, (2011).
30. Roger, V.L., "The Heart Failure Epidemic", *Int J Environ Res Public Health*, 7, 1807-1830, (2010).
31. Hummel, S.L., Pauli, N.P., Krumholz H.M., "Thirty-day Outcomes in Medicare Patients with Heart Failure at Heart Transplant Centers", *Circ Heart Fail.*, 3, 244-252, (2010).
32. Ross, J.S., Chen, J., Lin, Z., "Recent National Trends in Readmission Rates after Heart Failure Hospitalizations", *Circ Heart Fail.*, 3, 97-103, (2010).
33. Goyal, A., Norton, C.R., Thomas, T.N., "Predictors of Incident Heart Failure in a Large Insured Population. A one Million Person-year Follow-up Study", *Circ Heart Fail.*, 3, 698-705, (2010).

34. Steinberg, B.A., Zhao, X., Heidenreich, P.A., "Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction", *Circulation*, 2012, 126, 65-75, (2012).
35. Yancy, C.W., Lopatin, M., Stevenson L.W., "Clinical Presentation, Management, and In-hospital Outcomes of Patients Admitted with Acute Decompensated Heart Failure with Preserved Systolic Function : A report from the National Registry (ADHERE) Database", *J Am Coll Cardiol.*, 47, 76-84, (2006).
36. Ackerman, M.J. et al., "HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies: This Document was Developed as a Partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association", *Heart Rhythm*, 8, 1308–1339, (2011).
37. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure, "The Survival of Patients with Heart Failure with Preserved or Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: An Individual Patient Data Meta-analysis", *Eur Heart J*, 33, 1750- 1757, (2012).
38. Değertekin, M., Ergene, O., Kozan Ö. ve diğ., "Prevalence of Heart Failure in Turkish Adult Population: Results from Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey (HAPPY) study", *European heart journal*, 31(supplementum), p:599, (2010).
39. Roger, V.L., Weston S.A. et al., "Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-based Population", *JAMA*, 292, 344–50, (2004).
40. Lee, D.S., Mamdani M.M. et al., "Trends in Heart Failure Outcomes and Pharmacotherapy :1992 to 2000", *Am J Med.*, 116(9), 581-9, (2004 May 1).
41. Gorodeski, E.Z., Chu E.C. et al., "Prognosis on Chronic Dobutamine or Milrinone Infusions for Stage-D Heart Failure", *Circ Heart Fail.*, 2(4), 320-4, (2009).
42. Loehr, L.R., Rosamond, W.D., Chang, P.P. et al., "Heart Failure Incidence and Survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study)", *Am J Cardiol.*, 101, 1016–22, (2008).
43. Ammar, K.A., Jacobsen, S.J. et al., "Prevalence and Prognostic Significance of Heart Failure Stages: Application of the American College of Cardiology/American Heart Association Heart Failure Staging Criteria in the Community", *Circulation.*, 115, 1563–70, (2007).

44. Heo, S., Doering L.V. et al., "Predictors and Effect of Physical Symptom Status on Health-Related Quality of Life in Patients with Heart failure", *Am J Crit Care*, 17, 124–32, (2008).
45. Moser, D.K., Yamokoski, L., Sun J.L., et al., "Improvement in Health-related Quality of Life After Hospitalization Predicts event-free Survival in Patients with Advanced Heart Failure", *J Card Fail.*, 15, 763–9, (2009).
46. Heo, S., Moser, D.K., Widener, J., "Gender Differences in the Effects of Physical and Emotional Symptoms on Health-Related Quality of Life in Patients with Heart Failure", *Eur J Cardiovasc Nurs.*, 6, 146–52, (2007).
47. Yancy, C.W., Jessup, M. et al., "2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines", *Circulation*, 128, e240–e327, (2013).
48. Lloyd–Jones, D. et al., "Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2010 update :A Report from the American Heart Association", *Circulation*, 121(7), p.948, (2010).
49. Bourossa, M.G.,Gurne, O., Bangdiwala, S.I, et al., "Natural History and Patterns of Current Practice in Heart Failure.The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators", *J Am Cordiol.*, 22, 14A-19A, (1993).
50. Onat, A.,Sansoy, V. ve diğ., "TEKHARF:Türk Halkının Kalp Sağlığı Gizemine Çözüm", *Evrensel Tıbbi Katkı*, (2007).
51. Meister, K.E.,DeRouen, T.A.,Dodge, H.T., "Variables Predictive of Survival in Patients with Coronary Disease. Selection by Univariate and Multivariate Analyses from the Clinical Electrocardiographic Exercise, Arteriographic and Quantitative Angiographic Evaluations", *Circulation.*, 59, 421-430, (1979).
52. Abraham, W.T. et al., "Heart Failure: A Practical Approach to Treatment", *McGraw-Hill Medical*, (2007).
53. Rahimtoola ,S., "A Perspective on the Three Large Multicenter Randomized Clinical Trials of Coronary Bypass Surgery for Chronic Stable Angina", *Circulation*, 72, (6 Pt 2), p.V123, (1985).
54. Cowie, M. et al., "Incidence and Etiology of Heart Failure ;A population –Based Study", *European heart journal*, 20(6), p.421, (1999).

55. Levy, D.,Larson, M.G. et al., "The Progression from Hipertension to Congestive Heart Failure",*JAMA*, 275, 1557-1562, (1996).
56. Haider, A.W. et al., "Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure and Pulse Pressure as Predictors of Risk for Congestive Heart Failure in the Framingham Heart Study", *Annals f internal medicine*, 138(1), p.10-16, (2003).
57. Frey, N. et al., "Hypertrophy of the Heart", *Circulation* , 109(13),1580-1589, (2004).
58. Drazner,M.H.,"The Progression of Hipertansive Heart Disease", *Circulation*,123(3),327-334,(2011).
59. Diez, J. et al., "A Translational Approach to Hypertansive Heart Disease", *Hypertansion*, 55(1), p1-8, (2010).
60. Diez, J. et al., "Mechanisms of Disease:Pathologic Structural Remodeling is More than Adaptive Hypertrophy in Hypertansive Heart Disease", *Natural Reviews Cardiology*, 2(4), p.209-216, (2005).
61. He, J.,Ogden, L.G. et al., "Risk Factors for Congestive Heart Failure in US Men and Woman: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study", *Arch In Med*, 161, 996-1002, (2001).
62. Bertoni, A.G. et al., "Heart Failure Prevalence, Incidence and Mortality in the Elderly with Diabetes", *Diabetes Care*, 27(3), p.699, (2004).
63. Aurigemma,G.P.,Gaasch, W.H., "Diastolic Heart Failure",*New England Journal of Medicine*, 351(11), 1097-1105, (2004).
64. Halon, D.A. et al., "Late-onset Heart Failure as a Mechanism for Adverse Long-term Outcome in Diabetic Patients Undergoing Revascularization (a 13-year report from the Lady Davis Carmel Medical Center Registry)", *The American journal of cardiology*, 85(12), 1420-1426, (2000).
65. Greenberg, B.H. et al., "Influence of Diabetes on Characteristics and Outcomes in Patients Hospitalized with Heart Failure ; A report from the Organized Program to Initiate Life-saving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF)", *American heart journal* , 154(2), 277.e1-277.e8, (2007).

66. Devereux, R.B. et al., "Impact of Diabetes on Cardiac Structure and Function : The Strong Heart Study", *Circulation*, 101(19), 2271-2276, (2000).
67. Scott, C.G. et al., "The Development of Heart Failure in Patients With Diabetes Mellitus and Pre-Clinical Diastolic Dysfunction: A Population-Based Study", *Journal of the American College of Cardiology*, 55(4), 300-305, (2010).
68. Van Heerebeek, L. et al., "Diastolic Stiffness of the Failing Diabetic Heart", *Circulation*, 117(1), 43-51, (2008).
69. Ashrafian, H., Frenneaux M.P., Opie L.H., "Metabolic Mechanisms in Heart Failure", *Circulation*, 116(4), 434-448, (2007).
70. Turnbull, F. et al., "Intensive Glucose Control and Macrovascular Outcomes in Type 2 Diabetes", *Diabetologia*, 52(11), 2288-2298, (2009).
71. Kenchaiah, S., et al., "Obesity and the Risk of Heart Failure", *New England Journal of Medicine*, 347(5), 305-313, (2002).
72. Janssen, I.P. et al., "Body Mass Index, Waist Circumference, and Health Risk : Evidence in Support of Current National Institutes of Health Guidelines", *Archives of internal medicine*, 162(18), 2974, (2002).
73. Divitiis, O.D. et al, "Obesity and Cardiac Function", *Circulation*, 64(3), 477-482, (1981).
74. Alpert, M., et al., "Interrelationship of Left Ventricular Mass, Systolic Function and Diastolic Filling in Normotensive Morbidly Obese Patients. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders", *Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 19(8), 550, (1995).
75. Ristow, B., Rabkin, J. et al., "Improvement Dilated Cardiomyopathy after Bariatric Surgery", *Journal of cardiac failure*, 14(3), 198-202, (2008).
76. Harte, A. et al., "Insulin-mediated Upregulation of the Renin Angiotensin System in Human Subcutaneous Adipocytes is Reduced by Rosiglitazone", *Circulation*, 111(15), 1954-1961, (2005).
77. Wong, C., Marwick, T.H., "Alterations in Myocardial Characteristics Associated with Obesity: Detection, Mechanisms, and Implications", *Trends in Cardiovascular Medicine*, 17(1), p.1-5, (2007).

78. Otto,C.M.,*Valvular heart disease*, (2004).
79. Topol,E.J.,Califf R.M. et al., *Textbook of Cardiovascular Medicine Lippincott Williams&Wilkins*, (2007).
80. Sasayama, S. et al., "Adaptations of the Left Ventricle to Chronic Pressure Overload", *Circulation research* , 38(3), 172-178, (1976).
81. Murakimi, T. et al., "Diastolic Filling Dynamics in Patients with Aort Stenosis", *Circulation*, 73(6), 1162 (1986).
82. Ross,J. et al., "Afterload Mismatch and Preload Reserve: A Conceptual Framework for the Analysis of Ventricular Function", *Progress in cardiovascular diseases*, 18(4), 255-264, (1976).
83. Bonow, R. et al., "Focused Update Incorporated into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management Valvular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Resive the 1998 Guidelines for the Management of Patients with Valvuler Heart Disease).Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists,Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons",*J Am Coll Cardiol*, 52(13), e1-142, (2008).
84. Carebello,B., "Aortic regurgitation. A Lesion with Similarities to both Aortic and Mitral Regurgitation", *Circulation*, 82(3), 1051-1053, (1990).
85. Gaasch, W.H. et al., "Left Ventricular Radius to Wall Thickness Ratio", *The American journal of cardiology*,43(6), 1189-1194, (1979).
86. Francis, G.S.,Tang, WH., "Pathophysiology of Congestive Heart Failure", *Rev Cardiovasc Med*, 4 Suppl 2, S14-20, (2003).
- 87.*Heart Failure.Robbins and Cotran Pathology Basis of Disease*,Professional Edition , 8th ed.Saunders, 533-537, (2009).
88. Schwinger, R.H. et al., "The Failing Human Heart is Unable to Use the Frank Starling Mechanism", *Circ Res*, (5), 959-69, (1994).
89. William, T. et al., "Heart Failure. A practical Approach to Treatment",*Hill Medical Companies*, 43-53, (2007).

90. Kjaer, A., Hesse, B., "Heart Failure and Neuroendocrine Activation: Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Perspectives", *Clin Physiol*, 21(6), 661-72, (2001).
91. Hall, J.E., *Textbook of Medical Physiology*, 11th ed., Elsevier, (2006).
92. Modesti, P.A. et al., "Impairment of Cardiopulmonary Receptor Sensivity in the Early Phase of Heart Failure", *Heart*, 90(1), 30-36, (2004).
93. Ceconi, C., Curello, S. et al., "Catecholamines: The Cardiovascular and Neuroendocrine System", *Eur Heart J*, 19 Suppl, F:F2-6, (1998).
94. Hausdorff, W.P., Caron, M.G. et al., "Turning off the Signal: Desensitization of Beta-adrenergic Receptor Function", *FASEB J*, 15, 94(4), 690-697, (1990).
95. Haynes, W.G., Webb, D.J., "Endotelin as a Regulator of Cardiovascular Function in Health and Disease", *J Hypertens*, 16(8), 1081-98, (1998).
96. Watanebe, I., Tai, S. et al., "Regulation of Arginine Vasopressin in the Human Heart", *Circ J*, 69(11), 1401-4, (2005).
97. Lavoie, J.L., Sigmund, C.D., "Minireview: Overview of the Renin-Angiotensin System-an Endocrine and Paracrine System", *Endocrinology*, 144, 2179-2183, (2003).
98. Schmieder, R.E., Hilgers, K.F. et al., "Renin-Angiotensin System and Cardiovascular Risk", *Lancet*, 369, 1208-19, (2007).
99. Unger, T., Li, J., "The Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Heart Failure", *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 5, S7-10, (2004).
100. Ruskoaho, H., "Cardiac Hormones as Diagnostic Tools in Heart Failure", *Endocr Rev*, 24(3), 341-356, (2003).
101. Igaki, T., Itoh, H. et al., "Effects Intravenously Administered C-type Natriuretic Peptide in Humans: Comparison with Atrial Natriuretic Peptide", *Hypertens Res*, 21(1), 7-13, (1998).
102. Lisy, O. et al., "Therapeutic Actions of a New Synthetic Vasoactive and Natriuretic Peptide, Dendroaspis Natriuretic Peptide in Experimental Severe Congestive Heart Failure", *Hypertension*, 37(4), 1098-1094, (2001).

103. Feng, Q.P. et al., "Cardiac Neuropeptide Y and Noradrenaline Balance in Patients with Congestive Heart Failure", *Br Heart J*, 71, 261-7, (1994).
104. Onan, D., Pipolo, L. et al., "Urotensin II Promotes Hypertrophy of Cardiac Myocytes via Mitogen-activated Protein Kinases", *Mol Endocrinol*, 18(9), 2344-54, (2004).
105. Douglas, L., Braunwald, E., *Pathophysiology of Heart failure. In: Heart Disease*, 8th ed, 541-560, (2007).
106. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed. Philadelphia, PA; Saunders, 541-561, (2008).
107. Sharma, J.N., "Cardiovascular Properties of the Kallikrein-Kinin System", *Curr Med Res Opin*, 18, 10-7, (2002).
108. Arimura, K., et al., "A Increased Inactivation of Nitric Oxide is Involved in Coronary Endothelial Dysfunction in Heart Failure", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280(1), H68-75, (2001).
109. Galijasevic, S., Saed, G.M. et al., "Myeloperoxidase Up-regulates the Catalytic Activity of Inducible Nitric Oxide Synthase by Preventing Nitric Oxide Feed Back Inhibition", *Proc Natl Acad Sci*, 103, 2055-9, (2003).
110. Mann, D.L., "Activation of Cytokine Systems in Heart Failure: A Companion to Braunwald's Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine"
111. Deswal, A. et al., "Cytokines and Cytokine Receptors in Advanced Heart Failure: An Analysis of the Cytokine Database from the Vesnarinone Trial (VEST)", *Circulation*, 103, 2055-9, (2001).
112. Opie, L.H., Commerford, P.J., Gersh, B.J. et al., "Controversies in Ventricular Remodelling", *Lancet*, 367, 356, (2006).
113. Hill, J.A., Olson, E.N., "Cardiac Plasticity", *N Engl J Med*, 358, 1370, (2008).
114. Greenberg, B., Quinones, M.A., Koilpilla, C. et al., "Effects of Long-term Enalapril Therapy on Cardiac Structure and Function in Patients with Left Ventricular Dysfunction, Results of the SOLVD echocardiography substudy", *Circulation*, 91, 2573, (1995).
115. Cowie, M.R., Jourdain, P. et al., "Clinical Applications of B-type Natriuretic Peptide (BNP) Testing", *Eur Heart J*, 24, 1710-8, (2003).



116. Levin E.R., Gardner, D.G., et al., "Natriuretic Peptides", *N Engl J Med*, 339, 321-8, (1998).
117. Daniels, L.B., Allison, M.A. et al., "Use of Natriuretic Peptides in Pre-participation Screening of College Athletes", *Int J Cardiol*, 124, 411-4, (2008).
118. Cleland, J.G., Dargie H.J., Ford, I., "Mortality in Heart Failure: Clinical Variables of Prognostic Value", *Br Heart J*, 58, 572-82, (1987).
119. Elias, J.A., Homer, R.J., Hamid, Q., Lee, C.G., "Chitinases and Chitinase-like Proteins in TH-2 Inflammation and Asthma", *J Allergy Clin Immunol*, 116(3), 497-500, (2005).
120. Renkema, G.H., Boot, R.G., Muijsers, A.O. et al., "Purification and Characterization of Human Chitotriosidase, A novel Member of the Chitinase Family of Proteins", *J Biol Chem*, 270, 2198-2202, (1995).
121. Fusetti, F., von Moeller, H., Houston, D. et al., "Structure of Human Chitotriosidase, Implications for Specific Inhibitor Design and Function of Mammalian Chitinase-like Lectins", *J. Biol Chem* 277, (28), 25537-44, (2002).
122. Funkhouser, J.D. et al., "Chitinase Family GH18: Evolutionary Insights from the Genomic History of a Diverse Protein Family", *BMC Evol Biol*, 26, 7, 96, (2007).
123. Hollak, C.E., van Weely, S., van Oers, M.H., Aerts, J.M., "Marked Elevation of Plasma Chitotriosidase Activity. A Novel Hallmark of Gaucher Disease", *J Clin Invest*, 93(3), 1288-92, (1994).
124. Boot, R.G., Renkema, H., Strijland, A. et al., "Cloning of a cDNA Encoding Chitotriosidase, A Human Chitinase Produced by Macrophages", *J Biol Chem*, 270, 26252-26256, (1995).
125. Eiberg, H. Et al., "Assignment of Human Plasmamethylumbelliferyl-tetra N-acetyl Chitotetraoside Hydrolase or Chitinase to Chromosome 1q by A Linkage Study", *Human Genet*, 101, 205-207, (1997).
126. Boot, R.G. et al., "The human Chitotriosidase Gene; Nature of Inherited Enzyme Deficiency", *J. Biol. Chem*, 273, 25680-25685, (1998).
127. Chou, Y.T., Yao, S. et al., "Kinetic Characterization of Recombinant Human Acidic Mammalian Chitinase", *Biochemistry*, 11, 45(14), 4444-54, (2006).

128. Schlumbaum, A., Mauch, F. et al., "Plant Chitinases are Potent Inhibitors of Fungal Growth", *Nature*, 324, 365-367, (1986).
129. Boussac M, Garin J., "Calcium-dependent secretion in human neutrophils: A proteomic approach", *Electrophoresis*, 21; 665–672, (2000).
130. Barone, R., Simporé, J. et al., "Plasma Chitotriosidase Activity in Acute Plasmodium Falciparum Malaria", *Clin Chim Acta*, 331, 79-85, (2003).
131. Michelakakis, H., Dimitriou, E., Labadaridis, I., "The Expanding Spectrum of Disorders with Elevated Plasma Chitotriosidase Activity: An Update", *J Inherit Metab Dis*, 27, 705-6, (2004).
132. Renkema, G.H., Boot, R.G. et al., "Synthesis, Sorting and Processing into Distinct Isoforms of Human Macrophage Chitotriosidase", *Eur J Biochem*, 244, 279, (1997).
133. Malaguarnera, L., Musumeci, M., Licata, F., et al., "Prolactin Induces Chitotriosidase Gene Expression in Human Monocyte-Derived Macrophages", *Immunol Lett*, 94, 57–63, (2004).
134. Aerts, J.M., Hollak, C. et al., "Biochemistry of glycosphingolipid storage disorders: implications for therapeutic intervention", *Philos.Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci*, 385, 905, (2003).
135. Van Eijk, M. et al., "Characterization of Human Phagocyte-Derived Chitotriosidase, A Component of Innate Immunity", *Int. Immunol.*
136. Malaguarnera, L., "Chitotriosidase: The yin and yang", *Cell Mol Life Sci.*, 63(24), 3018-29, (2006).
137. Malaguarnera, L., et. al. "Interferon-gamma, Tumor Necrosis Factor-Alpha, and Lipopolysaccharide Promote Chitotriosidase Gene Expression in Human Macrophages", *J Clin Lab Anal.*, 19(3), 128-32, (2005).
138. Hollak, C.E., Maas, M., Aerts, J.M., "Clinically Relevant Therapeutic Endpoints in Type Gaucher Disease", *J. Inherit. Metab. Dis.*, 24, Suppl. 2, 97–105, (2001).
139. Barone, R., Di Gregorio, et. al. "Chitotriosidase Activity in Patients with  $\beta$ -Thalassemia", *Blood Cells Mol. Dis.*, 15, 1–8, (1999).

140. Grosso, S., Margollicci, M.A., Bargagli, E. et al., "Serum Levels of Chitotriosidase as a Marker of Disease Activity and Clinical Stage in Sarcoidosis", *Scand J Clin Lab Invest*, 64, 57–62, (2004).
141. Hunninghake, G.W., Gilbert, S., Pueringer, R. et al., "Outcome of the Treatment of Sarcoidosis", *Am J Respir Crit Care Med*, 149, 893– 898, (1994).
142. Bargagli, E. et al. "Chitotriosidase Activity in the Serum of Patients with Sarcoidosis and Pulmonary Tuberculosis", *Respiration.*, 74(5), 548-52, (2007).
143. Bargagli, E., Margollicci, et al. "Chitotriosidase Activity in Patients with Interstitial Lung Diseases", *Respir Med.*, 101(10), 2176-81, (2007).
144. Sotgiu, S., Barone, R., et al., "Intrathecal Chitotriosidase and the Outcome of Multiple Sclerosis", *Mult Scler.*, 12(5), 551-7, (2006).
145. Comabella, M., Rio J. et al., "Plasma Chitotriosidase Activity in Multiple Sclerosis", *Clinical Immunology*, vol. 131, issue 2, 216-222, (May 2009).
146. Rosen, C., Zettenberg H., et al., "Increased Levels of Chitotriosidase and YKL-40 in CSF from Patients with Alzheimer's Disease", vol. 10 issue 4, 508-509, (July 2014).
147. Sotgiu, S. et al., "Chitotriosidase in Patients with Acute Ischemic Stroke", *Eur Neural*, 54(3), 149-53, (2005).
148. Artieda, M., Cenarro, A., et al., "Serum Chitotriosidase Activity, a Marker of Activated Macrophages, Predicts New Cardiovascular Events Independently of C-Reactive Protein", *Cardiology*, 9;108(4), 297-306, (2007).
149. Karadag, B. ve diğ., "Serum Chitotriosidase Activity in Patients with Coronary Artery Disease", *Circ J.*, 72(1), 71-5, (2008).
150. Benjamin, W., Van Tassell, et al., "Targeting Interleukin-1 in Heart Disease", *American Heart Association, Circulation*, 128, 910-1923, (2013).
151. Bujak, M., Frangogiannis N.G., "The Role of Interleukin-1 in the Pathogenesis of Heart Disease", *Arch Immunol Ther Exp*, 57(3), 165-176, (2009).
152. Oppenheim, J.J., Ruscetti, F.W., "Cytokines", *Medical Immunology*, 146-168, (1997).

153. Dower, S.K. et al., "The Cell Surface Receptor for Interleukin-1 Alpha and Interleukin -1 Beta are Identical", *Nature*, 24, 266-286, (1986).
154. Hirano, T., "The biology of interleukin-6", *Chem Immunol*, 51, 153-80, (1992).
155. Woodrofe, M.N., "Cytokine mRNA Expression in Inflammatory MS Lesions, Detection by Non-Radioactive in situ Hybridization" *Cytokine*, 5(6), 583-8, (1993).
156. Stefan, D., Von Haehling S., "Inflammatory Mediators in Chronic Heart Failure" *On Overview Heart*, 90, 464-470, (2004).
157. Orus, J., Roig, E. et al., "Prognostic Value of Serum Cytokines in Patient with Congestive Heart Failure", *J Heart Lung Transplant*, 19(5), 419-425, (2000).
158. Bradley, J.R., "TNF-mediated Inflammatory Disease" *Journal of Pathology*, 214, 149-60, (2008).
159. Bouwmeester, T. et al., "A Physical and Functional Map of the Human TNF-alpha/NFkappa-B Signal Transduction Pathway" *Nature Cell Biology*, 6, 97-105, (2004).
160. Popa, C., Netea, M.G. et al., "The Role of TNF-alpha in Chronic Inflammatory Conditions, Intermediary Metabolism, and Cardiovascular Risk", *Journal of Lipid Research*, 48, 751-62, (2007).
161. Adamy, C., Le Corvoisier, P. et al., "Tumor Necrosis Factor Alpha and Glutathione Interplay in Chronic Heart Failure", *Arch Mal Coeur Vaiss*, 98(9), 906-12, (2005).
162. Calabró, P., Willerson, J.T., Yeh, E.T., "Inflammatory Cytokines Stimulated C-Reactive Protein Production by Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells", *Circulation*, 108, 1930- 1932, (2003).
163. Öngen, Z., *Klinik kardioloji*, MN Medikal ve Nobel Basımevi, 89- 92, (2000).
164. Christenson, H. et al. "Cardiac Biomarkers in Heart Failure", *Clinical Biochemistry*, 47, 327-337, (2014).
165. İlerigelen, B., "Kalp Yetersizliği Tanısında BNP", *Kalp Yetersizliği Elektronik Haber Bülteni*, yıl:1, sayı:1, (2008).

166. Maisel, A.S, Krishnaswamy, P. et al., "Rapid Measurement of B-type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart failure", *N Engl J Med*, 347, 161–7, (2002).
167. Camargo, C.A., Anwaruddin, S., Baggish, A.L. et al., "The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study", *Am J Cardiol*, 95, 948–54, (2005).
168. Lainchbury, J.G, Campbell, E. et al., "Brain natriuretic peptide and N-Terminal Brain Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Heart Failure in Patients with Acute Shortness of Breath", *J Am Coll Cardiol*, 42, 728–35, (2003).
169. Rehman, S.U., Mohammed, A.A. et al., "Use of Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide to Guide Outpatient Therapy of Patients with Chronic Left Ventricular Systolic Dysfunction", *J Am Coll Cardiol*, 58, 1881–9, (2011).
170. Bozkurt, A., ve diğ., *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2001, 26(2), 87-91, *Veterinary Research*, 63(5), 640-642, (2002).
171. Maeda, K., Tsutamoto, T., *J Am Coll Cardiol*, 36(5), 1587-1593, (2000).
172. Voulgari, P.V. et al., "Role of Cytokines in the Pathogenesis of Anemia of Chronic Disease in Rheumatoid Arthritis", *Clinical Immunology*, Volume 92, Issue 2, 153–160, (1999).
173. Cho-Kai, Wu. et al., "Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Interleukin-6 are Associated with Diastolic Heart Failure through Downregulation of Sarcoplasmic Reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase", *Critical Care Medicine*, Volume 39, Issue 5, 984-992, (2011).
174. Matsumoto, M. et al., "Serum Interleukin-6 and C-reactive Protein are Markedly Elevated in Acute Decompensated Heart Failure with Left Ventricular Systolic Dysfunction", *Elsevier Cytokine*, Volum 49, Issue 3, 264-8 (2010).
175. Suzuki, H. et al., "Time-Course of Changes in Levels of Interleukin-6 in Acutely Decompensated Heart Failure" *Int. Jour. Cardiol.*, Vol 112, Issue 1, p 113, (2006).
176. Takatsu, Y. et al., "Serial Circulating Concentrations of C-reactive protein Interleukin-4 and Interleukin-6 in Patients with Acute Left Heart Decompensation" *Clinical Cardiology*, Vol 22, Issue 12, p 811-3, (1999).
177. Bujak, M. et al., "The Role of Interleukin-1 in the Pathogenesis of Heart Disease", *Immunol Ther Exp (Warsz)*, 57(3), 165–176, (2009).

178. Di Lori, O.A. et al., "Serum Interleukin- 1 $\beta$  Levels in Health and Disease a Population- based Study (InCHIANT study) " *Elselvier Cytokine*, 22 (6), 198-205, (2003).
179. Shioi, T., Matsumori A., Kihara Y. et al., "Increased Expression of Interleukin-1 $\beta$  and Monocyte Chemotactic and Activating Factor/Monocyte Chemoattractant Protein-1 in the Hypertrophied and Failing Heart With Pressure Overload", *American Heart Association*, (1997).
180. Michowitz, Y. et al., "Predictive Value of High Sensitivity CRP in Patients with Diastolic Heart Failure", *International Journal of Cardiology*, Volume 125, Issue 3, 347–351, (2008).
181. Vaughan, L. et al., " Biomarkers in acute medicine", *Medicine*, 41, 3, 136-141 (2013).
182. Gersh, J. et al., "NT-proBNP Testing for Diagnosis and Short-term Prognosis in Acute Destabilized Heart Failure: An International Pooled Analysis of 1256 Patients", *European Heart Journal*, Volume 27, Issue 3, 330 – 337
183. Dede, H. ve diğ., "Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Serum pro-BNP ve hs-CRP Düzeyinin Ekokardiyografi Bulguları ile Değerlendirilmesi", *İstanbul Med J*, 11(3): 97-103, (2010).
184. Bayes-Genis, A., "Left Atrial Enlargement and NT-proBNP as Predictors of Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure", *European Journal of Heart Failure*, 9, 802–807, (2007).
185. Heart Failure 2012 Update, EUSEM Conjestive Heart Failure *7th European Congress on Emergency Medicine*, (2012).
186. Kurt, I., Abasli, D. ve diğ., "Chitotriosidase Levels in Healthy Elderly Subjects", *Ann N Y Acad Sci.*, 1100, 185-8, (2007).
187. Ramanathan, R., Kohli, A. et al, "Serum Chitotriosidase, a Putative Marker of Chronically Activated Macrophages, Increases With Normal Aging", *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, (2013).
188. Kabaroğlu, C. ve diğ., "İnflamatory Marker Levels in Obese Adolescents with Glukoz İntolerance: İncresed Chitotriosidase Activity", *Clin Biochem*, 45(4-5), 281-4, (2012).
189. Canudas, J., Cenarro, A., Civeira, F. et al., "Chitotriosidase Genotype and Serum Activity in Subjects with Combined Hyperlipidemia: Effect of the Lipid-Lowering Agents, Atorvastatin and Bezafibrate", *Metabolism*, 50, 447–450, (2001).