

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

**SİSTOLİK KALP YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA  
TOLL LİKE RESEPTÖR-5 DÜZEYİ VE NT-proBNP  
DÜZEYİ İLE OLAN İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Çetin MİRZAOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç.Dr. Orhan DOĞDU**

**ELAZİĞ  
2017**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN VEKİLİ

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_  
Prof.Dr. Iğın KARACA

**Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Orhan DOĞDU \_\_\_\_\_

**Danışman**

## Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Öncelikle sürekli yanımda olan, iyi günde de kötü günde de hep benimle olan, devamlı arkamda olduklarını bildiğim sevgili eşim ve kızım başta olmak üzere; annem, babam ve kardeşlerime bu eşsiz emeklerinden dolayı şükranlarımı sunarım.

Tezimi hazırlamamda büyük emekleri olan Doç.Dr Orhan DOĞDU'ya, Prof. Dr. Necip İLHAN'a, eğitim süresi boyunca yanımda olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Iğın KARACA, Prof. Dr. Mehmet AKBULUT, Prof. Dr. Mustafa YAVUZKIR, Prof. Dr. M.Necati DAĞLI, Doç. Dr.Hasan KORKMAZ, Doç. Dr.Mehmet BALİN, Doç. Dr. Mehmet Ali KOBAT'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu eğitim süresince beraber çalıştığım doktor arkadaşlarıma, hemşire, teknisyen, sekreter, personel ve tüm mesai arkadaşlarıma en derin duygularıyla teşekkür ederim.

## ÖZET

Sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda NT-proBNP ile TLR-5'in düzeyi ve TLR-5 düzeyi ile NT-proBNP arasındaki ilişkiyi araştırıldı.

Kalp yetmezliği kalbe venöz dönüşün ve dolma basınçlarının normal olduğu durumda akut ya da kronik ventriküler disfonksiyondan dolayı kalbin dokuların ihtiyaçını karşılayacak düzeyde yeterli kanı pompalamada yetersiz kaldığı kompleks klinik sendromdur. Kalp yetmezliği sıklığı giderek artan, önemli bir morbidite ve mortaliteye sahip ciddi bir sağlık problemidir. Kalp yetmezliği semptomları bulunan ve ekokardiografi'sinde ejeksiyon fraksiyonu < % 30 olan hastalarda NT-ProBNP ve TLR-5 değerleri kalp yetmezliği olmayan olgulara göre anlamlı derecede yüksektir. Ancak kalp yetmezliği hastalarındaki NT-ProBNP ve TLR-5 değerleri arasında korelasyon yoktur. TLR-5'in yüksek değerleri kalp yetmezliğinde NT-ProBNP'den bağımsız prognostik değere sahiptir.

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda da NT-ProBNP ve TLR-5'in değerlerinin 2'sininde yüksek olduğu kalp yetmezlikli hastalarda daha sonraki dönemde hastaneye yatış sayısı ve süresi ve mortalitenin daha yüksek olacağı ve kalp yetmezliğinde marker ne kadar yüksekse surviyi değerlendirmekte o kadar iyi olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Sistolik Kalp Yetmezliği, NT-ProBNP, TLR-5, Düzey

## **ABSTRACT**

### **A RESEARCH to DETERMINE CORRELATION BETWEEN SYSTOLIC HEART FAILURE and LEVELS of TOLL LIKE RECEPTOR-5 and NT-PROBNP**

Were researched levels of NT-proBNP and toll like receptor-5 and correlations between them in patients with systolic heart failure.

Heart failure is a clinical syndrome in which an abnormality of cardiac structure or function is responsible for the inability of the heart to eject blood with the required amount to body tissues. Congestive heart failure is a main public health problem today and it usually associated with high morbidity and mortality. The plasma levels of both NT-ProBNP and TLR-5 are significantly higher in patients with congestif heart failure than normal individuals. But there is no definite correlation between plasma levels of NT-ProBNP and TLR-5 inpatients with congestive heart failure. The high level plasma TLR-5 is of prognostic value independent from the plasma NT-ProBNP levels, in these patients.

As a conclusion, according to recent studies, the high plasma levels of NT-ProBNP and TLR-5 are maintly associated with high mortality and longer hospitalisation rate in individuals with heart failure. Therefore, the higher is plasma levels of markers such as TLR-5 and NT-ProBNP, the worse is the over all prognosis in these patients. NT- ProBNP and TLR-5 are thought to be the cheapest and the most appropriate marker to be determined.

**Key words:** Systolic Heart Failure, NT-proBNP, TLR-5, Level

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Kalp Yetmezliği	2
1.1.2. Kalp Yetersizliğinin Patogenezi	5
1.1.3. Kalp Yetmezliği Evreleri Ve Sınıflandırılması	11
1.1.4. Sistolik Ve Diastolik Disfonksiyon	14
1.1.5. Düşük Output'lu Kalp Yetersizliği	16
1.1.6. Yüksek Output'lu Kalp Yetersizliği	17
1.1.7. Kardiyomyopati	17
1.1.8. Miyokardiyal Aşırı Yüklenme	19
1.1.9. Kompanse Kalp Yetersizliği	20
1.1.10. Ekokardiyografi	23
1.1.11. Toll Like Reseptörler	24
1.1.12. NT-ProBNP	29
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>36</b>
2.1. Kan Örneklerinin Toplanması	36
2.2. Ekokardiyografik İnceleme	37
2.3. İstatistiksel Analiz	37
<b>3. BULGULAR</b>	<b>38</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>42</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>46</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>55</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Framingam Kriterleri	5
<b>Tablo 2.</b>	Sistolik ve diastolik kalp yetmezliği arasında ayırıcı tanı	14
<b>Tablo 3.</b>	Grupların bazal özellikleri	38
<b>Tablo 4.</b>	Grupların ortalama hemogram ve biyokimya değerleri	38
<b>Tablo 5.</b>	Gruplar arasında ortalama HT,DM,,Hiperlipidemi,Sigara kullanımı, Aile öyküsü ve KAH öyküsü değerleri ve cinsiyet dağılımı	39
<b>Tablo 6.</b>	Gruplar arasındaki EKG ritim değerleri	39
<b>Tablo 7.</b>	Gruplar arasında ortalama EKG de QRS genişliği ve hız değerleri	39
<b>Tablo 8.</b>	Hasta ve kontrol grubunda ortalama TLR-5 ve Pro-BNP değerleri	40
<b>Tablo 9.</b>	Grublardaki ortalama kardiyak marker değerleri	40
<b>Tablo 10.</b>	Ortalama lipid değerleri	40
<b>Tablo 11.</b>	Ortalama LVDD, LVSD, İVS, PVD, EF (%), LA, RV ve Aort kökü değerleri	41
<b>Tablo 12.</b>	NT-proBNP ile TLR-5 r-pearson ve P değeri ilişkisi	41

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Kalp yetmezliğinin semptomları	4
<b>Şekil 2.</b> Kalp yetmezliğinin patogenezi	6
<b>Şekil 3.</b> Kalp yetmezliğindeki noröhormonal olaylar	9
<b>Şekil 4.</b> Kalp yetmezliği evreleri	13
<b>Şekil 5.</b> Kalp yetmezliğindeki kompensatuvar siklus	21
<b>Şekil 6.</b> TLR Sinyal Kompleksi	27
<b>Şekil 7.</b> TLR' nin Mikroorganizmaları Tanıması	28
<b>Şekil 8.</b> Natriüretik Peptidlerin Yapısı	30
<b>Şekil 9.</b> NT-proBNP ile TLR-5 r-pearson ve P değeri ilişkisi	41

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACE</b>	: Anjiotensin Converting Enzim
<b>EDV</b>	: End Diastolik volum
<b>EF</b>	: Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>EKO</b>	: Ekokardiografi
<b>HOKM</b>	: Hipertrofik Obstruktif Kardiyomiyopati
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>KY</b>	: Kalp Yetmezliği
<b>MI</b>	: Miyokard infarktüsü
<b>NT-ProBNP</b>	: NT-ProB tipi Natriüretik peptid
<b>NYHA</b>	: Newyork Kalp Cemiyeti
<b>TLR-5</b>	: Toll Like Reseptör-5
<b>TNF</b>	: Tümör Nekrotizan Faktör

## 1. GİRİŞ

Bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de artan sağlık giderleri nedeniyle sağlık sektörü daha kolay ve ucuz tanı metodları ve daha kolay ve ucuz tedavi yöntemleri uygulama düşüncesiyle hareket ederek sağlık giderlerini düşürmeyi hedeflemektedir. Bu giderlerin artması haliyle ülke ekonomisini de sarsmakta ve neticede ülkede sağlık politikası üretenlerin, bu giderlerin azalmasındaki çabalarında ilerlemeler kaydedilmektedir. Gelişen teknoloji ve bilimsel anlamda yapılan çalışmalar neticesinde, moleküler diagnostik sistemler, birçok görüntüleme yöntemlerinin önüne geçmiştir veya bu konuda aşama kaydetmiştir. Kalp yetmezliği; yaşla birlikte görülme sıklığı artan bir hastalık olup ülkemizde oldukça sık görülmektedir. Kalp yetmezliği, vücudun değişen oksijen ve metabolik ihtiyaçlarını karşılamaya yeterli miktardaki kanı kalbin dokulara gönderme yeteneğindeki düşüş sonucu ortaya çıkan bir sendromdur. Günümüzde hastanın kliniği ve ekokardiyografik bulguları kalp yetmezliği tanısında önemli yer tutmaktadır. Ancak kardiyak ventrikül kaynaklı yeni nesil biyokimyasal markerler kalp yetmezliği tanısına yönelik şaşırtıcı ipuçları verebilmekte ve bu konuda daha da yenikardiyak marker bulma çalışmaları tüm dünyada devam etmektedir. Kalp yetmezliği tanısında birçok biyokimyasal parametreden faydalanılmaktadır. Kalp kası, vücuda kan pompalaması görevinin yanında endokrin bir organdır. Bu bağlamda kalbin atrium ve ventrikül duvarlarındaki miyosit hücrelerinin gerimi neticesinde, atriumdan atrial natriüretik peptid (ANP), ventrikülden brain natriüretik peptid (BNP) salgılanır. İlk kez bulunuşu yıllar öncesine dayanan ancak kardiyolojik olarak önemi son zamanlarda anlaşılan NT-ProBNP günümüzde kalp yetmezliğinin ön tanısı için anlamlı bulunmaktadır. NT-ProB tipi natriüretik peptid (proBNP) ventrikül miyokardında sentezlenen ama sadece ventrikül içi volümü, duvar gerginliği diastol sonu basınç artışı gibi sol kalp yetmezliği hallerinde cevap olarak plazmaya salınan bir diüretik peptittir. Kalp yetmezliğini teşhisindeki spesifitesi ve sensitivitesi % 95 civarında olduğu American College of Cardiology ve American Heart of Association'ın 2001 pratik klavuzunda yayınlanmıştır. Henüz asemptomatik evrede olan kalp yetmezliği vakalarını belirlenmesinde bile değerli non-invaziv bir yöntemdir. Ayrıca kalp yetmezliğinin, inflamatuvar proseslerinin de

olduğu bilinmektedir. İnflamasyon belirteci olan TLR-5 bu hastalık hakkında bize aydınlatıcı bilgiler verebilmektedir. Kalp yetmezliği tanısında yukarıda bahsedilen bütün parametre ve yöntemler değerli olmakla birlikte; tanıda süre, maliyeti ve yöntem kolaylığı gibi nedenlerden dolayı birbirinden farklılık gösterebilir. Günümüzde bu saydığımız parametrelerden kalp yetmezliği olgularında, tanı koymada ençok kullanılan yöntem ekokardiografidir. Yalnız ekokardiografinin maliyeti, süresi ve deneyimli hekim gerekliliği biyokimyasal parametrelerle kıyaslandığında daha az avantajlı bulunabilmektedir. Serum NT-ProBNP ve TLR-5 ölçümü, ucuz maliyeti, kolay ölçülebilirliği, kısa sürede ölçülebilirliği ve kolay değerlendirilebildiği için ekokardiografiye daha avantajlı gözükmektedir. Biz bu çalışmamızda; klinik ve ekokardiografik olarak kalp yetmezliği tanısı konan hastalarda, serum NT-ProBNP ve TLR-5 düzeylerini ölçtük. Ekokardiografik bulgular ile bu iki biyokimyasal belirteçin, kalp yetmezliği tanısındaki rolünün uyumlu olup olmadığını araştırdık. Yani; bu çalışmada: Kalp yetmezliği tanısında iki ayrı yöntemin karşılaştırılması söz konusu olmaktadır. Biz tayini daha kolay daha ucuz olan serum TLR-5 ve NT-ProBNP değerleri ve değeri oldukça pahalı ve yapılışı zaman alan ve deneyimli bir hekim mevcudiyetini zorunlu kılan ekokardiografi yöntemi olan bu iki ayrı yaklaşımın kalp yetmezliği tanısının konmasında birbirine olan üstünlükleri saptamaya çalışılmıştır.

## **1.1. Genel Bilgiler**

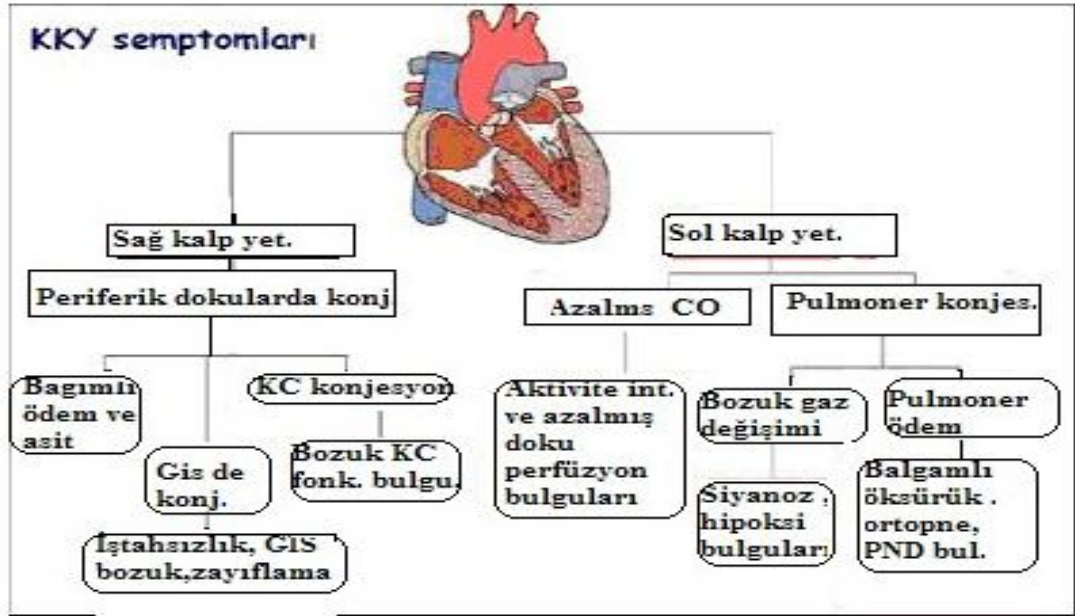
### **1.1.1. Kalp Yetmezliği**

Kalbe venöz dönüşün ve dolma basınçlarının normal olduğu durumda akut ya da kronik ventriküler disfonksiyondan dolayı kalbin dokuların ihtiyacını karşılayacak düzeyde yeterli kanı pompalamada yetersiz kaldığı kompleks bir klinik sendromdur. Ventriküler sistolik disfonksiyon miyokardın kontraktıl gücünün kaybıyla karakterizedir. Kompansasyon olarak ventriküler hipertrofi ya da dilatasyon (ventriküler remodeling) eşlik eder. Ventriküler disfonksiyon ilerledikçe nöroendokrin sistemlerde aktivasyon olur. Etyoloji ne olursa olsun, kalp yetersizliği sendromuna ve sistolik fonksiyon bozukluğuna neden olan etmen, miyokard hasarıdır. Miyokard hasarı, hücrelerin protein ekspresyonunda ve organellerin tamir süreçlerinde değişiklikler yaparak miyokard hücrelerinin yapısını fetal fenotipe

doğru kaydırır. Bu durum, miyokardın yeniden şekillenmesinde anahtar rolü oynayan miyosit hipertrofisine neden olur. Ağırlıklı olarak fetal proteinleri içeren hipertrofik miyosit, kasılma ve gevşeme kusurları gösterir ve budahücre bazında kompanzasyon mekanizmalarının başlamasına neden olur. Bu hücresele değişiklikleri yönlendiren, “maladaptif” mediatörler ayrıca miyosit apoptozisine yol açarak miyokardda daha az kontraktıl birim kalmasına neden olurlar. Miyosit hipertrofisini, kalp boşluklarında dilatasyonu, intertisyel fibrozu ve bozulmuş ventriküler geometrisi içeren anatomik değişiklikler kardiak yeniden şekillenmenin (remodelling) en belirgin özellikleridir. Bu durumun fizyolojik sonuçlarını oluşturan mitral anulus genişlemesi ve eşlik eden mitral yetersizliği, artmuş duvar gerilimi, koroner arter hastalığı olmaksızın gelişen miyokard iskemisi, miyokard hasarını daha da arttırarak miyokard fonksiyon bozukluğunun ilerlemesine neden olur (1, 2). Sistolik sol ventriküler disfonksiyon normal boşalma kapasitesinde azalmayı yansıtır. Bu durumda genellikle EF (ejeksiyon fraksiyonu) %45 ya da daha aşağıdadır. Genellikle diastolik volumde kompensatuvar yükselmeye birlikteedir. İzole diastolik ventriküler disfonksiyon ya da yetmezliği bir ya da iki ventrikülün dolması yetersiz olduğunda mevcuttur. Burada ventriküllerin boşalma kapasitesi normaldir. Kalın (hipertrofik) ventriküler duvardan, infiltratif kardiyomyopatilerden, diastolik dolum için zamanı azaltan taşikardiden dolayı olabilir. Bu durum sonuçta ventriküler dolma basıncını arttırarak pulmoner ödeme götürebilir. Konjestif kalp yetmezliği; kompleks ve değişken işaret ve semptomları olan, dispne, çabuk yorulma, taşipne, taşikardi, pulmoner raller, kardiyomyopati, ventriküler galo sesleri ve periferik ödem ihtiva eden klinik sendromdur. Hastaların çoğunda kalp yetmezliği ve takiben periferik dolaşımda değişiklikler, sempatik sinir sistemi ve renin angiotensin sisteminin aktivasyonu ile birlikte konjestif kalp yetmezliği ve anormal dolaşımsal konjesyon olur (3-6).

Mekanik ya da miyokardiyal anormalliklerden dolayı klinik konjestif kalp yetmezlikli hastaların çoğunda kalp yetmezliğinden önce uzun bir dönem miyokardiyal disfonksiyon en azından istirahatte miyokardiyal hipertrofi ve ventriküler dilatasyon gibi kompensatuvar mekanizmalarla devam ettirilir. Bu yüzden erken devrelerde hastada kalp yetmezliği semptomları az ya da sınırlı düzeyde olmayabilir. Başlangıçta kardiak output istirahatta normal sınırlarda

olabilir. Egzersiz ve stres esnasında kardiyak outputta artma yeterince yükselemez, hatta düşebilir. Kalp yetmezliği ile birlikte olan diğer değişiklikler istirahatta sistemik vasküler dirençte artma ve artmış metabolik ihtiyaçla birlikte sistemik vasküler dirençte azalmada yetersizlik olur.



**Şekil 1.** Kalp yetmezliğinin semptomları

Sol ventriküler diastolik ve pulmoner venöz basınçlarda yükselmeye beraber intravasküler dolaşım konjesyon olduğunda kapillerlerden interstisyel mesafeye sıvı geçişi artar. Pulmoner dolaşımda geçiş hızı lenfatik drenaj hızını aşarsa pulmoner ödem gelişir. Sistemik venöz sistemde, artmış juguler venöz basınç sıklıkla görülür ve buna periferik ödem, hepatomegali eşlik edebilir. Hastaların çoğunluğunda konjestif kalp yetmezliği kronik olarak gelişir ve böbreklerden sodyum ve su retansiyonu ile birlikte dir. Akut kalp yetersizliği ventriküllerin akut iskemisi esnasında (miyokard infarktüsünde olduğu gibi), taşikardiden, kalp kapakları ve strüktürlerinin rüptüründen dolayı olabilir.

Konjestif kalp yetmezliği terimi kardiyak orijinli konjesyon olmadıkça kullanılmamalıdır.

**Tablo 1.**Framingham Kriterleri

<b>Major kriterler</b>	<b>Minör kriterler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Paroksizmal nokturnal dispne</li><li>• Boyun venlerinde distansiyon</li><li>• Raller</li><li>• Kardiyomegali</li><li>• S3 galo</li><li>• Akut akciğer ödemi</li><li>• Artmış juguler venöz basınç</li><li>• Dolaşım zamanının uzaması (&gt;25 msn)</li><li>• Hepatojuguler reflü</li><li>• Pulmoner ödem, visseral konjesyon</li><li>• Tedaviye cevap alınması (5 günde 4.5 kg daha fazla kilo kaybı)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ayak bileği ödemi</li><li>• Gece öksürüğü</li><li>• Efor dispnesi</li><li>• Hepatomegali</li><li>• Plevral efüzyon</li><li>• Vital kapasitede azalma,</li><li>• Taşikardi (hr&gt;120 dk)</li></ul>

Kalp yetersizliği tanısında Framingham kriterleri kullanılır (Tablo1). *Tanı 2 major ya da 1major+2minör kriterle konur (7)*. Kalp yetersizliği'nin sınıflandırılmasında genellikle New York Kalp Derneğinin sınıflandırılması kullanılır:

### **1.1.2. Kalp Yetersizliğinin Patogenezi**

Kalp yetersizliği patogenezinde genel olarak geçerli bir mekanizma ortaya koymak zordur. Patogenezinden önce kalp yetmezliğinin ne olduğu konusunda bile herkesçe kabul edilen ve tüm klinik tabloları kapsayan bir tanım yapmak kolay değildir. En sık rastlanan kalp yetmezliği tabloları myokard kasılma bozukluğunun neden olduğu pompa yetersizliği tablolarıdır. Ancak kalp yetmezliği, kalbin gevşeme, genişleyebilme yetersizliğine, kapakların ve diğer yapıların yapısal, fonksiyonel bozukluklarına, vasküler ve humoral faktörlere de bağlı olabilir.



**Şekil 2.** Kalp yetmezliğinin patogenezi

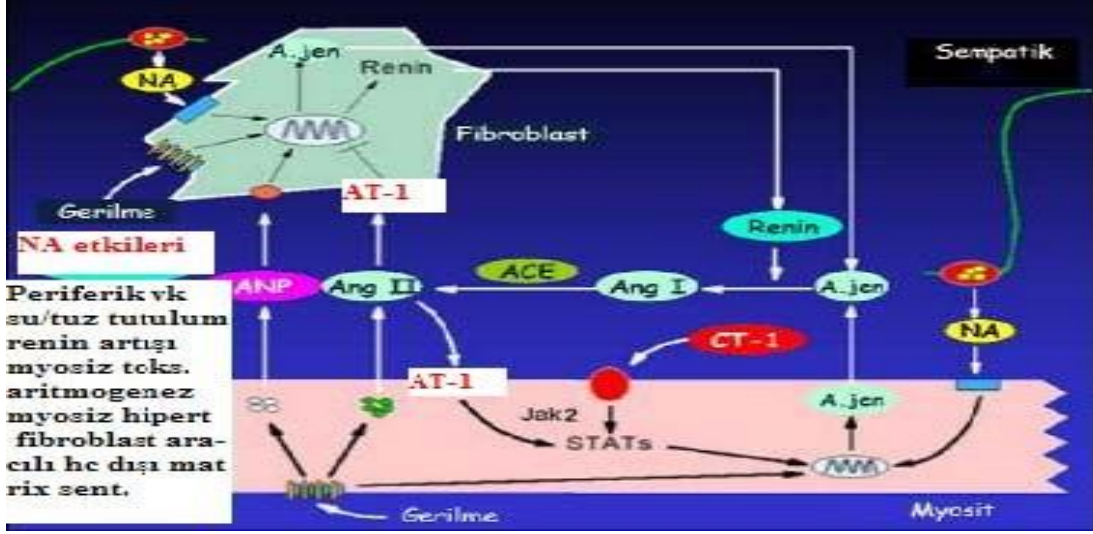
Etyolojik, patogenetik ve klinik özelliklerinde görülebilen farklılıklar Kalp yetmezliğinin sınıflamalarına da yansır. Sistolik-diastolik, sağ-sol, yüksek debili-düşük debili, ileri doğru-geri doğru, akut-kronik kalp yetmezliği değişik kriterlere göre yapılan sınıflamalardır. Bu yetersizlik tablolarının ortak özellikleri dikkate alınarak kalp yetmezliği, kalbin organizmanın gereksindiği miktarda kanı dokulara pompalayamaması ya da bunu ancak yüksek diastolik doluş basınçlarında sağlayabilmesi olarak tarif edilir. Kalp yetersizliğinin en sık rastlanan nedeni myokardial yetersizlik olmakla birlikte kalp yetmezliği olması için myokardial yetersizliğin bulunması her zaman zorunlu değildir. Dolaşım yetersizliği olarak tanımlanan ve kalp dışı nedenler (hızlı ve aşırı intravasküler volüm artışı ve/veya periferik direnç değişiklikleri) ile gelişen tablolar da kalp yetmezliğinden ayrılırlar. Hangi etyoloji ve mekanizma ile meydana gelirse gelsin kalp yetmezliği ciddi bir tablodur.

Kardiak ve ekstra kardiak kompensasyon mekanizmaları ile düzeltilmeye çalışılır. Volüm yüklenmesi kalp boşluklarında diastolik basınçların artmasına, basınç yüklenmesine ventriküler boşanmanın zorlaşmasına neden olur. Diastolik basınçların artışı konjestif semptomların, atım hacimlerinin azalması da ileridoğru yetersizlik tablolarının ana nedenini oluşturur. Bu yüklerin toleransı, miktarlarına sürelerine ve myokardın gevşeme, genişleyebilme (relaksasyon, komplians) ve kontraktilite gibi özelliklerine bağlı olarak değişir. Kardiak adaptasyon mekanizmaları ventrikül içi diastol sonu basıncını ve sistol sonu volümünü korumaya (normal sınırlar içinde tutmaya) yöneliktir. Myokard akut yüklenmelere

kontraktilite değişikliği ile cevap verir. Akut ard yük ve ön yük artışlarında myokard kontraktilitesi artar (sırayla Anrep etkisi ve Frank Starling mekanizması). Sempatik tonus ve kan katekolamin düzeyleri yükselir. Sempatik aktivasyon akut gelişen bir cevap olmakla birlikte yetersizliğin sürmesi halinde kronik olarak devrede kalarak önemli klinik ve prognostik sonuçlar doğurur (8). Kronik ön yük ve ard yük artışlarına karşı gelişen major myokardial cevap myokard hipertrofisi, ventrikül dilatasyonu veya bunların birlikte gelişmesidir. Kronik basınç yüklenmeleri önce hipertrofi ile kompanse edilir. Myokard hipertrofisine ventrikül dilatasyonu da eklendiğinde dekompanasyon başlamıştır. Kronik volum yüklenmelerinde ise ventrikül dilatasyonu kompanse bir değişiklikler ve hipertrofidan önce ortaya çıkar. Dilatasyon, ventrikül diastol sonu basıncının aşırı artmasını önler ancak bir süre sonra ventrikül çapının ileri düzeylere varması aynı aort basıncı karşısında bile lif kısalması için üretilmesi gereken duvar gerilimini artırır (Laplace kanununu). Volum yüklenmesi atım hacmini ve dolayısıyla aort sistolik basıncını artırıyorsa duvar gerilimi daha da artar; giderek dilatasyona hipertrofi de eklenir. Ventrikülün dilate olması nedeniyle myokard kütleli belirgin olarak artsa da duvar kalınlığında önemli artış olmayabilir. Hipertrofi ventrikül kompliansını azaltır, konjestif belirtileri artırır. Her iki tür yüklenmede de ventrikül dilatasyonunun ve hipertrofinin birlikte bulunduğu evreler kalp yetmezliğinin ilerlediğini gösterir. Kardiyak performans ve ejeksiyon fraksiyonu progresif olarak azaldıkça ventriküllerin sistol ve diastol sonu volümleri artar. Ventrikül volumleri arttıkça geometrisinin, koniden küresele doğru değiştii görülür (Ventriküler Remodeling). Küre, yüzey/hacim oranı en küçük şekildir. Yüzey genişliği aynı iki ventrikülden küresel olana daha fazla kan sığar ve aynı miktarda atım hacmi için daha az lif kasılması gerekir. Ancak ventriküler remodeling, ileri dönemlerde ortaya çıkması, ventrikül dilatasyonu ile birlikte papiller kasların pozisyonun değişmesi, atrioventriküler halkanın genişlemesi ve fonksiyonel atrioventriküler kapak yetersizliklerinin artmasıyla birlikte olduğundan kötü prognoza ve ileri derece azalan kardiyak rezerve işaret eder (9). Kalp dışı kronik adaptasyon mekanizmaları intravasküler volümü ve vasküler direnci değiştirerek etkili olurlar. Katekolaminlerin pozitif inotropik ve kronotropik etkileri olduğu gibi kalp üzerinde etkileri olabilir. Bu mekanizmalar ve medyatörler arasında sempatoadrenal sistem,

renin anjiotensin aldosteron mekanizması, natriüretik peptitler, arginin vasopressin, prostaglandinler, nitrik oksit, endotelin ve sitokinler önemlidir (10). Kalp yetersizliği ilerledikçe, kapak disfonksiyonu ve sıvı retansiyonu miktarından da etkilenerek kalp boşluklarının doluş basınçları yükselir. Konjestif belirtiler ortaya çıkar (geriye doğru yetersizlik). Konjestif tabloların kontrolünde öncelikle diüretiklerden yararlanır. Tüm kalp yetmezliği tablolarında aynı zamanda ihtiyaç duyulan miktarda kalp debisinin sağlanamaması da söz konusu olduğundan değişik derecelerde mutlak veya nispi debi düşüklüğü sistemik perfüzyon yetersizliği söz konusu olur (ileriye doğru yetersizlik). Kalp debisini arttırmak için kullanılabilecek ajanlar da teorik olarak pozitif inotropolar ve vasodilatörlerdir. Pozitif inotropolar akut olarak kalp debisini arttırmakla birlikte uzun dönemde digitalis istisnası dışında mortaliteyi artırıcı etki yaparlar. Digitalis kullanımının semptomların kontrolünde yarar sağladığı ve mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir (11). Vasodilatörler yalnızca akut ve kronik yetersizliklerin kontrolünde yarar sağlamakla kalmazlar hastaların yaşam beklentisini de artırırlar (12). Kalp yetersizliği belirtileri uygun tedavi ile kontrol altına alınsa bile tablo progresyon gösterir. Bu nedenle tedavi yaklaşımlarındaki temel amaçlardan biri de hastalığın progresyonunu önlemektir. Myokard hasarına neden olan başlatıcı olay tekrarlamasa da myokardial fonksiyon kaybının giderek artması histolojik incelemelerde miyosit sayısının azalması, bağdokusu artışı, inisial faktörden sonra ortaya çıkan ve süreklilik gösteren sekonder hasar mekanizmalarının işlediğini düşündürmektedir (13).

Kalp yetersizliği olan hastalarda, özellikle transplantasyon uygulananlardan alınan kalplerde yapılan histolojik incelemeler apoptotik miyosit kaybında çok ileri düzeylere varabilen artmaların olduğunu göstermiştir. Apoptozis erişkinlerde timusta, doğum sonrası uterusunda, demansiyal tablolarda beyinde belirgin olarak artan özel bir hücre ölümü tipidir. Burada hücre ölümü nekrotik hücre ölümünde olduğu gibi hücrenin şişmesi ve membran bütünlüğünü yitirmesiyle başlar. Önce DNA fragmantasyonu, kromatin yoğunlaşması gelişir. Hücre büzülür ve ölür. Etrafındaki hücreler canlıdır. Programlı hücre ölümü ya da hücrenin intiharı da denilen bu olayda özel mekanizmaların varlığı ve kalp yetmezliği olan hastalarda miyositlerdeki bu mekanizmaların uyarıldığı anlaşılmaktadır (14).



**Şekil 3.** Kalp yetmezliğindeki nörohormonal olaylar

Kalp yetersizliğinde artan endokrin ve parakrin (kan yoluyla gelen ya da myokard içinde sentez edilen) nörohormonlar-nörepinefrin, anjiotensin II, endotelin, aldosteron ve tümör nekroz faktörü (TNF) apoptozisin artışından sorumlu tutulmuşlardır. Deneysel çalışmalar ile bu maddelerin apoptozisi uyarmaları, antagonistlerinin hangi mekanizma ile ortaya çıkmış olursa olsun kalp yetmezliği olan hastalarda klinik yarar sağlamaları bu düşünce lehine değerlendirilmektedir (15). Ancak nörohormonların kalp yetmezliğinin progresyonunu azaltıcı etkilerinin zamanla zayıfladığı ve ortadan kalktığı da dikkati çekmektedir. Kalp yetersizliği olan hastalarda anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü kullanımı, mortalite veya hospitalizasyon oranını plaseboya göre azaltmakta ancak 1-1,5 yıldan sonra gruplara ait eğriler yeniden paralelleşmekte ve gruplar arasındaki fark ilk dönemde sağlanan ile sınırlı kalmaktadır. Bu durum, ACE inhibitörlerinin (veya beta blokerlerin) kalp yetmezliği'nin progresyonunu yavaşlatıcı etkilerinin sağadıkları yarar kalıcı olsa da bir süre sonra ortadan kalktığını göstermektedir. Beta blokeri ve ACE inhibitörünü birlikte alan hastalarda da benzer sonuçlar görülmektedir (16). Kullanılan nörohormonal antagonistlerin ya etkileri bir süre sonra ortadan kalkmakta ya da bu etkileri dengeleyen karşıt mekanizmalar devreye girmektedir. Son yıllarda pravastatin ve enalapril ile yapılan iki önemli çalışmanın sonuçları da bunları göstermektedir (17,18). Son yirmi yılda kalp yetmezliği olan hastalarda semptomların kontrolünde önemli aşamalar kaydedilmiş, vazodilatör ve beta bloker tedavi ile hastaların yaşam beklentilerinin arttırılabileceği gösterilmiştir. Ancak sağlanan kazanımlar yeterlilikten uzaktır. Kalp yetersizliği tedavisinde daha başarılı

olmanın yolu miyosit kaybını uyaran ve kontrol eden mekanizmaları daha fazla anlamak ve etkileyebilir olmaktan geçiyor görünmektedir. Konjestif kalp yetersizliği dispne ve çabuk yorulma, taşipne, taşikardi, pulmoner raller, kardiyomegali, ventriküler galo sesleri ve periferik ödemden oluşan belirti ve bulguları içeren kompleks klinik bir sendromdur. Kalp yetmezliği hastaların çoğu anormal dolaşım konjesyonu gösterir. Mekanik veya miyokardiyal bozukluklara bağlı gelişen konjestif kalp yetmezlikli hastaların çoğunda, kalp yetersizliğinden öncesinde belirli bir dönem vardır. Kardiyak pompa fonksiyonunun ve kardiyak debinin miyokard hipertrofisi ve ventrikül dilatasyonundan oluşan kompensatuar mekanizmalarla en azından istirahatde korunduğu önemli bir miyokardiyal disfonksiyon dönemidir. Bu sebepten dolayı, erken dönemlerde hastanın hiçbir engeli veya semptomu olmayabilir. Başlangıçta istirahatdeki kardiyak debi normal sınırlarda olabilir. Egzersiz veya stress esnasında kardiyak debi yükselemez ve hatta düşer. Sonunda, istirahatde bile kardiyak debi düşer. Eşlik eden değişiklikler arasında, artmış istirahat sistemik vasküler rezistansı vardır. LV diyastolik basınçlarında ve pulmoner venöz basınçlarında artış mevcuttur. Böylece, herhangi bir süre boyunca intravasküler dolaşım konjesyonu olur ve kapillerden interstisyel boşluklara sıvı transudasyonu artar, diğer pulmoner dolaşımdaki transudasyon hızı lenfatik drenaj hızını geçerse pulmoner ödem gelişir. Pulmoner ödem sıklıkla ilk olarak röntgen incelemesiyle tespit edilir ve ancak daha sonraları fizik muayenede raller duyulabilir hale gelir. Sistemik venöz sistemle ilgili olarak, yükselmiş juguler venöz basınç sıklıkla gözle görülebilir ve buna yerçekimine bağımlı periferik ödem ve hepatomegalide eşlik edebilir. Hastaların çoğunluğunda konjestif kalp yetmezliği kronik olarak gelişir ve buna böbrekler tarafından tuz ve su tutulması eşlik eder (19-21).

Akut kalp yetersizliği, ventrikülün akut iskemisi (yani miyokard infarktüsü) esnasında, ikincil bir taşikardi sırasında veya bir kalp kapağının ve bir kardiyak yapının yırtılmasına bağlı olarak gelişebilir. Kanın akut olarak sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma geçişi anlamlı miktarda su veya tuz tutulumundan daha önce gelişebilir. Konjestif kalp yetersizliği terimi, konjesyon kardiyak kökenli değilse kullanılmamalıdır. Pulmoner ödem veya konjesyonun tam sebebi belli değilse, yanlış olarak kalp yetersizliği teşhisi koymamak gerekir. Bunun için spesifik olmayan bu semptomları ve bulguları sadece tarif etmek yoluna gidilmelidir.

### 1.1.3. Kalp Yetmezliği Evreleri Ve Sınıflandırılması

Yıllardır birçok sınıflandırma şemaları ve tanımları yapılmıştır.

Kalp yetmezliğin bazı tiplerinin tanımı ve sınıflandırılması

***Kalp yetmezliği:*** Miyokardiyal fonksiyon yetersizliğine bağlanan nefes almada zorluk, yorgunluk, egzersiz intoleransı olan klasik semptomlu klinik sendrom.

***Konjestif kalp yetersizliği:*** Öncekine benzer fakat burada juguler venöz dolgunluk, akciğerlerde raller, periferik ödem, ascites gibi dolaşımsal konjesyon özellikleri vardır.

***Nonkardiak sirkulatuar konjesyon:*** Klinik olarak konjestif kalp yetmezliğinden ayrılamaz. Fakat strüktürel kalp yetmezliğine ait özellik yoktur. Mutlaka kalp dışı sebep olmalıdır (akut böbrek yetmezliği gibi).

***Sistolik kalp yetmezliği:*** Nefes almada zorluk, yorgunluk, egzersizlik intoleransı ile birlikte dilate kalp, yetersiz sistolik performans. Beraberinde kapak hastalıkları olabilir ya da olmayabilir.

***Normal sistolik fonksiyonlu kalp yetmezliği:*** Bazen diastolik kalp yetmezliği olarakta adlandırılır. Bu klinik sendromda nefes darlığı, yorgunluk, ekzersiz intoleransı vardır. Dominant özellik yetersiz diastolik fonksiyondur (genellikle tanı ekokardiyografi ile konulur). Normal ya da normale yakın ejeksiyon fazı değerleri vardır. Sıklıkla sol ventriküler hipertrofi, sol ventrikül duvar sertliğinin değişikliğinden dolayı kalbin dolmasında bozulma vardır. Ya da diğer diastolik disfonksiyon bulguları vardır. Sıklıkla hastada ciddi hipertansiyon vardır. Beraberinde kapak hastalıkları olabilir veya olmayabilir. Mitral yetmezliği gibi kalp yetmezliğinin bu türü sistolik kalp yetmezliği ile beraber olabilir.

***Sağ kalp yetmezliği:*** Bu klinik sendromda juguler venöz dolgunluk, periferik ödem, abdominal organ büyüklüğü ile karakterizedir. Belirgin olarak sağ ventriküler performansta bozulma vardır. Genellikle sağ ventrikül dilatasyonu, ciddi triküspit yetmezliği vardır. Bu sendromun multipl sebepleri vardır. Ciddi sol taraf kalp yetmezliği, kronik hipoksemi ile birlikte ciddi akciğer hastalıkları,

pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül miyokard infarktüsü, primer pulmoner hipertansiyon başlıca sebeplerdir.

İleri kalp yetmezliği, geri kalp yetmezliği terimleri artık çok kullanışlı değildir. New-York kalp cemiyeti fonksiyonel sınıflandırmasında yaygın olarak kullanılmasına rağmen doğruluktan yoksundur.

### **New York kalp cemiyeti fonksiyonel sınıflandırma**

- I.** Hastada kalp hastalığı var. Fiziki aktivitede sınırlama yok. Normal fiziki aktivite sırasında yorgunluk, palpitasyon, dispne, anginal ağrı olmaz.
- II.** Fiziki aktivitede hafif limitasyonlu kalp hastalığı olan hastalar. Hasta istirahatte rahattır. Normal fiziki aktivitede yorgunluk, palpitasyon, dispne, anginal ağrı yapabilir.
- III.** Hastada kalp hastalığı var. Fiziki aktivitede belirgin kısıtlama vardır. Bu hastalar istirahatte rahattır. Normalden daha az fiziki aktivite yorgunluğa, palpitasyona, dispne, anginal ağrıya neden olur.
- IV.** Hastada kalp hastalığı vardır. Her türlü fiziki aktivite rahatsızlık oluşturur. Kalp yetmezliği ya da anginal sendrom istirahatte bile vardır. Herhangi fiziki aktivite yapıldığında rahatsızlık artar. Kalp yetmezliği ile ilgili son zamanlarda yapılan sınıflandırma daha fazla kullanılmaktadır. Önleme ve tedavi ile bu sınıflandırma daha uyumludur.

### 1.1.3.1. Kalp Yetmezliği Evreleri



Şekil 4. Kalp yetmezliği evreleri

**Stage A:** Komorbid kondüsyonlar nedeniyle kalp yetmezliği gelişmesi yönünden riskte olan hastalar. Böyle hastalarda kalp yetmezliği işaret ve semptomları yoktur. Ventriküllerde ve kapaklarda strüktürel, fonksiyonel anormallikler yoktur. Örneğin: sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus.

**Stage B:** Strüktürel kalp hastalığı gelişen hastalar. Bu hastalarda konjestif kalp yetmezliği gelişmesi ihtimali yüksektir. Kalp yetmezliği semptomları yoktur. Örnek: sol ventriküler hipertrofi, büyük, dilate ventriküller, valvular kapak hastalığı, önceden miyokard infarktüsü geçirmiş olması.

**Stage C:** Altta yatan strüktürel kalp hastalığı nedeniyle halihazırda ya da önceden kalp yetmezliği semptomları olması.

**Stage D:** Maksimal tıbbi tedaviye rağmen istirahatte kalp yetmezliğinin belirgin semptomları olan hastalar. Bu hastalar özel müdahaleler gerektirirler.

Örnek: hastaneden emniyetle taburcu edilmeyen hastalar, devamlı hospitalizasyon gerektirenler, hastanede kalp transplantasyonu bekleyenler, semptomların rahatlaması için devamlı evde intravenöz ilaç alanlar ve mekanik sirkulatuvar assist device desteği görenler.

Bu yeni devrelere ayırma şeması klinik olarak daha iyidir. Belirli spesifik hasta grubunda hedef tedavinin yapılmasına müsaade eder.

#### 1.1.4. Sistolik ve Diastolik Disfonksiyon

Kalp yetmezliğinde faydalı ayırım sistolik ve diastolik disfonksiyon arasındadır. Bu terimler yinede sistemik hemodinamiklerden ziyade bozulmuş ventriküler architecture yönünden çok uygun olarak tanımlanmışlardır. Tablo 2’de sistolik ve diastolik kalp yetmezliği arasında ayırıcı tanı görülmektedir.

**Tablo 2.**Sistolik ve diastolik kalp yetmezliği arasında ayırıcı tanı

<b>Sistolik kalp yetmezliği</b>	<b>Diastolik kalp yetmezliği</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Büyük, dilate kalp</li><li>• Normal ya da düşük kan basıncı</li><li>• Geniş yaş grubu. Erkeklerde daha sık</li><li>• Düşük EF</li><li>• S3 Gallop</li><li>• EKO ile sistolik ve diastolik yetmezlik</li><li>• Tedavisi iyi tanımlanmıştır.</li><li>• Prognoz zayıftır.</li><li>• Bazı vakalarda miyokardiyal iskemi rolü önemlidir.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Küçük sol ventriküler kavite.</li><li>• Sistemik hipertansiyon</li><li>• Yaşlı kadınlarda sıktır.</li><li>• Normal ya da yüksek EF</li><li>• S3 Gallop</li><li>• EKO ile diastolik yetmezlik</li><li>• Tedavisi iyi tanımlanmamıştır.</li><li>• Prognoz zayıf değildir</li><li>• Miyokardiyal iskemi mutadır.</li></ul>

Sistolik disfonksiyonda geniş, dilate ventrikül ve yetersiz ejeksiyondan dolayı output sınırlıdır. Halbuki diastolik disfonksiyon doluşunda sınırlama olan kalın ve kavitesi küçük ventriküle işaret eder. Diastolik kalp yetmezliği (sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş kalp yetmezliği) gün geçtikçe artan miktarlarda tanımlanan major epidemiyolojik klinik problemdir. Kalp yetmezliği şikayeti ile gelen hastaların %40’ı kadar büyük çoğunluğunda sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuştur. Hastanede tedavi gören yaşlılarda bu oran daha fazladır. Diastolik kalp yetmezliği sıklıkla zayıf olarak kontrol edilen hipertansif hastalarda bulunur. Sol ventriküler diastolik fonksiyonunun bozulmasına katkıda bulunan faktörler miyokardiyal fibrozis, hipertrofi, iskemi ve artmış afterload’dır. Miyokardiyal iskemi tanımlanması gereken mekanizmadır. Sebebi de hipertansiyon gibi genellikle tedavi edilebilir. Kalp yetmezlikli hastalarda sistolik ve diastolik disfonksiyonun sıklıkla bulunabileceğini

tanımak önemlidir. Sistolik olaylar diastolik fonksiyonu etkileyebilir. Diastolik disfonksiyon tanısını koymak zordur. Bu gaye için ileri ekokardiyografik teknikler mevcuttur. Kalbin yüklenme durumları, kalp hızı, kısmen yaşla ilgili limitasyonlar yeni ekokardiografi teknikleri, doku Doppler görüntüleme ile üstesinden gelinmiştir. Diastolik kalp yetmezliği bayanlarda daha fazla gibi görülmektedir. Özellikle hipertansiyonlu, diabetes mellituslu, sol ventrikül hipertrofili yaşlı hastalarda görülür. Afterload streslerine karşı bayanlarda erkeklere göre daha fazla hipertrofi gelişmektedir. Kalp yetmezlikli ve normal sistolik fonksiyonlu hastalar düşük EF'li hastalara göre daha az mortalite riskine sahiptirler. Kalp yetmezliği olmayan hastalarla kıyaslandığında 4 kat daha fazla mortalite riskine sahiptirler. Kalp yetmezlikli hastalarda sol ventrikül durumu ve fonksiyonunun ekokardiyografi ile tedaviden önce değerlendirilmesi önemlidir. Bunun sebebi eğer semptomlar sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal, diastolik disfonksiyondan dolayı oluyorsa sistolik disfonksiyon tedavisi etkisizdir. Hatta kontrendike bile olabilir. Renal fonksiyonların, renal vasküler yapının bilinmesi önemli olabilir. Kalp yetmezlikli ve hipertansiyonlu birçok yaşlı hastada beraberinde renal vasküler stenoz olabilir. Böyle hastalarda angiotensin konverting enzim inhibitörlerinin verilmesi ciddi renal yetmezliğe götürebilir. Bunun gibi ciddi sol ventriküler hipertrofili hastalarda ve küçük sol ventriküler kavitesi olanlarda diüretiklerin uzun süre agresif kullanımı strok volümü azaltabilir ve hipotansiyona götürebilir. Bu yüzden prognoz tespitinde ve tedavi planlamasında, miyokardiyal yapı, anatomi, fonksiyonlarını bilmek önemlidir.

Genel olarak sistolik ventriküler disfonksiyon diastol sonu volumde artma ve normal ya da biraz düşük strok volum, EF' de azalma ile karakterizedir. Strok volum, diastol sonu volum ilişkisi Frank-Starling ilgisine göre olur. Diastol sonu volumde artma, ventriküler diastol sonu basınçta artma ile beraberdir. Konsantrik hipertrofi ya da fibrotik duvar varlığında dolma basıncı yüksektir. Bunun tersi olarak kronik aşırı dilatasyonda dolma basıncı düşebilir (ekzantrik hipertrofi). Hafif kalp yetmezlikli hastalarda ventriküler diastol sonu basınç ve kardiyak debi istirahatte normal olabilir. Fakat egzersiz ya da afterload'da artış olduğunda, stres esnasında diastol sonu basınç anormal düzeylere çıkabilir. Oksijen tüketimindeki artışa cevap olarak kardiyak debinin yükselme kabiliyeti de aynı zamanda azalmıştır. Daha ciddi sistolik

disfonksiyonlu hastalarda her iki erken basınç ve diastol sonu basınç istirahatte bile yükselmiş olabilir. Artmış sol ventriküler diastolik basınç pulmoner venöz ve kapiller basınçları arttırır. Pulmoner konjesyon ve ödemden dolayı akciğer kompliansında değişiklikler nedeniyle dispnenin artmasına katkıda bulunabilir. Klinik olarak hasta kalp yetmezliğine girmeden önce bazı anormallikler başladıktan sonra vücut birçok kompensatuar mekanizmaları devreye sokar. Bu kompensatuar mekanizmalar sonuçta yeterli kardiyak debinin devam ettirmede yetersiz kalır.

### **1.1.5. Düşük Output'lu Kalp Yetersizliği**

Bütünüyle kalp pompa yetersizliğinin sebepleri 4 ana grupta sınıflandırılabilir.

1. Yetmezlik öncelikle iş yükünün fazlalığı ya da mekanik anormalliklerden olanlar
2. Yetmezlik büyük oranda primer miyokardiyal anormalliklerden olanlar
3. Anormal kardiyak ritim ya da ileti bozuklukları ile ilgili yetmezlik
- 4 Miyokardiyal iskemi, infarktüs

Miyokardın bir kısmının kaybıyla sonuçlanan miyokard infarktüsü özel tip iş yükü yapar. Akut miyokard infarktüsü esnasında düşen stroke volumü devam ettirmek için diastol sonu volüm arttıkça EF düşer. EF'deki düşme kaybedilen miyokard dokusu ile orantılıdır. Zamanla EF bu düşük seviyede kalmaya eğilimlidir. İnfarktüsün iyileşmesiyle akinetik infarktüs bölgeleri skarlaşmaya başlar. Ventriküler boşalmaya katkıda bulunmadığı gibi, ventrikül yükünü arttırmaya katkıda bulunur. Bütün yük noniskemik miyokardın üzerine yüklenir. Bu yük artmış diastolik volumle beraber daha da artar. Duvar basıncını arttırır. Kaybedilen miyokard dokusuyla orantılı olarak noniskemik miyokardium hipertrofi olur. Kalp yetmezliği aylar yıllarca sürebilir. Sonradan progresif ventriküler dilatasyon ve reaktif hipertrofiyen dolayı iskemik kardiyomyopati gelişir. Reaktif hipertrofi noniskemik miyokardiumda ventriküler remodeling olarak adlandırılır.

### **1.1.6. Yüksek Output'lu Kalp Yetersizliği**

Yüksek debili kalp yetersizliği, birincil olarak kalp dışı dolaşım yüklenmesidir. Bazı hastalarda, toplam kardiyak debisi (sistolik veya pompa fonksiyonu) ve sol ventrikül EF'si normal veya artmıştır. Böyle durumda ventrikül diyastol basıncında anormal bir yükselmeye ikincil olarak, pulmoner konjesyon ve ödem gelişebilir. Bu sendrom, tuz tutan steroidlere bağlı olarak aşırı su ve tuz birikmesine, aşırı sıvı ve kan verilmesine veya akut glomerulonefrite, oliguriye veya anuriye bağlı olabilecek, kan volümünde bir artışla beraber olan durumlarda da gelişebilir. Diğer hastalarda da arteriyovenöz fistüller, bakteriyemi, sepsis, anemi, hipertiroidi, beriberi, gebelik, paget hastalığı, hiperdinamik kalp sendromu, arteryel hipertansiyon, fibroz displazi, karaciğer hastalığı, çevresel aşırı sıcaklar, polisitemi vera, karsinoid sendrom, dermatolojik bozukluklar, eritrodermi sendromu, kaposi sarkomu gibi anormal derecede artmış venöz dönüş ve/veya azalmış periferik dirençle birlikte olabilir. Bu durumlarda, ventriküle uygulanan kronik volum ve/veya basınç aşırı yükü, sonunda miyokardiyal ve ventrikül sistolik disfonksiyonuna yol açabilir. Sonunda, bu hem diyastolik basınçları arttırır, hem de kardiyak debiyi anormal düzeyde düşük seviyelere çeker. Kardiyak debi halen normal düzeydeyken veya artmışken, artmış diyastolik basınçlara, ikincil olarak pulmoner konjesyonun veya pulmoner ödemin semptomları gelişirse, bu semptomlara bazen yüksek debili yetersizlik denir (22).

### **1.1.7. Kardiyomyopati**

Aslında herhangi bir kalp hastalığı sonuçta kalp yetmezliğine götürür. Primer ve sekonder kalp hastalıklarının birçok sebepleri vardır. Primer kalp yetmezliği genellikle kardiyomyopati olarak adlandırılır. Başlıca kardiyomyopatiler: idyopatik dilate kardiyomyopati, familiyal dilate kardiyomyopati (dilate kardiyomyopatinin sebebi olarak artan oranda tanımlanmaktadır) ve hipertorfik kardiyomyopatidir. Familiyal dilate kardiyomyopati eskiden düşünüldüğünden daha fazladır. Tespit için aile taraması gerekir. İdyopatik dilate kardiyomyopati hastaları değerlendirirken familiyal dilate kardiyomyopatiyi göz önüne almak önemlidir. Klinik seyirin nasıl gideceği tahmin edilemez. Durum birdenbire ağırlaşabilir. Erkenden transplantasyona vermelidir. Dilate kardiyomyopati hastaların asemptomatik akrabalarında kardiyak anormallikler mevcuttur. Dilate kardiyomyopati hastalarının

%30'u hatta daha fazlası genetik hastalıklara sahip olabilir. Hastalık patogenezinde tek gen defekti önemli olabilir. Hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati (HOKM) ve nonobstrüktif hipertrofik kardiyomyopatide aynı zamanda familiyaldır. Genel popülasyonda 500 kişide 1 kişiyi etkiler. Çok vakada otozomal dominant geçişlidir ve değişken klinik geçişlidir. En azından 7 anormal sarkomerik proteinli birçok farklı mutasyonları tanımlanmıştır. HOKM'nin geç başlayan tipi farklı klinik antitedir. Bu hastalığın genetik heterojenitesi rutin genetik testleri pratik olmaktan yoksun bırakmıştır. Hipertrofik kardiyomyopatili ailelerin üyelerinin klinik taraması yapılabilir. Familiyal dilate ya da hipertrofik kardiyomyopatinin aksine alkolik ve viral kardiyomyopati (inflamatuvar miyokarditten dolayı sekonder olan) klinisyenler tarafından belki de fazla tanı konulmaktadır. Alkolik kardiyomyopati için spesifik klinik markırları yoktur. Görünürde alkolik popülasyonun büyük bölümü bu komplikasyona immun kalmaktadır. Yine de çok alkol için kardiyomyopatisi olan ve alkolü bıraktığında semptomlarında düzelmeye olanlarda muhtemelen alkolik kardiyomyopatiye sahip olabilirler.

Bu observasyon dilate kardiyomyopatili hastalarda sebep belli değilse ya da muhtemel alkol orijinli ise hastaya alkolden uzak kalmasını gerektiren kuvvetli sebeptir.

Viral miyokarditte sadece miyokard dokusunun muayenesi ile tanı konulur (miyokardiyal biopsi). Klinik tanı olarak viral miyokardit demek doğru değildir. İnflamatuvar miyokarditten şüphe edilerek biopsi yapılan hastaların sadece %5-10'unda gerçek pozitiflik vardır. Doku verifikasyonu olmadıkça hekim hastaya kalp yetmezliğinin virusten dolayı olduğunu söylemekten kaçınmalıdır. Hafif ya da subklinik akut miyokardit sonunda kalp yetmezliğine giden ve dilate kardiyomyopati ile gelen hastalar vardır. İnflamatuvar hastaların prognozu idyopatik dilate kardiyomyopatilerden daha iyidir. Nedeni, sol ventrikül EF'de spontan iyileşmeler olabilir. Aktif inflamatuvar miyokarditli hastalar erken ciddi rejeksiyona sahip olabilirler. Kalp transplantasyonundan sonra idyopatik dev hücreli miyokarditini inflamatuvar lenfositik miyokarditten ayırmak önemlidir. Çünkü dev hücreli miyokarditte kalp transplantasyonuna yanıt daha iyi ve hasta daha iyi yaşam süresine sahip olur. Antrasiklinin neden olduğu kalp yetmezliği gün geçtikçe toksik kalp yetmezliği olarak daha fazla tanımlanmaktadır. Aşıkarak dozla ilgili fenomendir

ve kardiyomyopati olarak karşımıza çıkabilir. Hızla sayısı artan miktarda kişi çocukluk kanserinden yaşamaktadır. ABD’de yaşayan 150.000 kişi çocukluk çağından antrasiklin almıştır. Bunlarda antrasiklinle oluşan kardiyomyopati gelişecektir. Tedavi ve semptomların başlaması arasında uzun süre latent devre olabilir (yıllarca). Son yıllarda Herceptin (recombinant humonized anti-HER2 antibody) meme kanseri tedavisi için kabul edilmiştir. Herceptin ve doxorub için ya da paclitaxel alan hastaların yaklaşık %27’si kardiyak disfonksiyone sahiptirler. Bu yüzde sadece antrasiklin ya da paclitaxel alanlardan daha fazladır. Antrasiklinle sıklıkla birlikte kullanılan herceptin alan hastalar için kardiotoksisite major düşüncedir. Bu ilaçlarla oluşan kalp yetmezliği, ilaç tedavisiyle düzeltilebilecek basit bir komplikasyon değildir. Fakat aynı zamanda, dikkatli bakımı gerektiren potansiyel letal komplikasyondur. Toksik kardiyomyopatinin diğer sebepleri şunlardır: Kokain, diğersitostatik ajanlar, interferonlar, interlökin-2, anabolik steroidler ve diğer ajanlar. Hipoksi ve hiperkapni kombinasyonu önemli olabilmesine rağmen kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda sol ventrikül disfonksiyonunun nedeni bilinmemektedir. Böyle hastalarda sol ventriküler diastolik disfonksiyon bir bakıma belirgin sağ ventriküler hipertrofi ve dilatasyondan dolayıdır.

### **1.1.8. Miyokardiyal Aşırı Yüklenme**

Miyokardiyal yetmezlik birçok sebeplerden dolayı overload nedeniyle gelişebilir. Fazla yükü başa çıkabilmek için miyosit hipertrofisi olur. Hipertrofik hücreler kasılır ve daha yavaş olarak gevşeme olur. Kardiyal miyositlerin proliferasyon için çok az ya da kapasitesi olmadığından dolayı bu durum önemli prognostik değere sahiptir. Miyositlerin kaybı segmental (miyokard infarktüsünde olduğu gibi), ya da miyokarditiste olduğu gibi diffüz olursa, kalan miyositlerde reaktif hipertrofiye götürür. Kompansatuvar hipertrofi bazı hastalık durumlarında daha belirgindir. Sonunda miyokardiyal yetmezlik (beraberinde olabilecek mekanik anormallikler dahil) sıklıkla pompa fonksiyonunda sistolik düşmeye götürür ve kalp yetmezliği yapacak düzeydedir. Birçok hastada belirgin disfonksiyon ve miyokardiyal yetersizlik konjestif kalp yetmezliğinin klinik bulguları aşık hale gelmeden görülür.

### **Kardiyak out-put’u arttıran durumlar**

- Bakteremia / sepsis / Anemi (edinsel veya konjenital)
- Hipertiroidizm
- Beriberi
- Arterio-venöz fistül
- Gebelik
- Paget hastalığı
- Hiperdinamik kalp sendromu
- Arteriyel hipertansiyon
- Fibröz displazi
- Böbrek hastalığı (akut, kronik)
- Karaciğer hastalığı
- Ortam ısısında yükselmeler
- Polisitemia vera
- Karsinoid sendrom
- Dermatolojik anormallikler
- Eritroderma sendromu
- Kaposi sarkomu

#### **1.1.9. Kompanse Kalp Yetersizliği**

Kompanse kalp yetmezliği, kalp yetmezliği semptomlarının rahatladığı duruma denir. Bu durum genellikle tedaviden ya da kompensatuar mekanizmalardan dolayı olur. Burada diastol sonu volum ve diastol sonu basınç genellikle yüksek kalmaya devam eder ve EF düşüktür.



**Şekil 5.** Kalp yetmezliğindeki kompensatuvar siklus

Umumi kompensatuvar mekanizmalar şunları kapsar: Kalbin artmış sempatik, adrenerjik stimülasyonu, renal renin angiotensin sisteminin aktivasyonu, artmış vasokonstrüksiyon, böbrekler yoluyla sıvı retansiyonu, artmış venöz dönüş, artmış ventriküler preload, kardiyak dilatasyon ve hipertrofidir. Klinik olarak miyokardiyal kompensasyon ve konjesyonda azalma, artmış ventriküler performansı artırarak elde edilebilir. Kompense kalp yetmezliği terimi tedavi ile konjestif kalp yetmezlikli hastalarda pulmoner ve periferik konjesyon, semptom ve işaretleri rahatlama durumuna kullanılır. Böyle hastaların çoğunda azalmış miyokardiyal fonksiyon ve düşük kardiyak output sebat eder. Burada periferik sirkülasyonda iyileşme, ödem ve konjesyonda azalma vardır.

#### **Miyokardiyal yetersizliğinin muhtemel mekanizmalar**

- Miyositlerin kaybı
- Kalan miyositlerin hipertrofisi
- Enerji yapımı ve kullanımı

O2 enerji temini

Substrat kullanımını ve enerji depolama

Yetersiz mitokondri kitlesi ve fonksiyonu

▪ ***Ventriküler remodeling -Kontraktil proteinler***

Anormal miyofibriller

Anormal miyokardial proteinler

Defektif protein sentezi

Kontraksiyon ve fonksiyonda düzen bozukluğu

▪ ***Kontraktil elemenlerin aktivasyonu***

Membran Na, K- ATP-az defektleri

Anormal sarkoplasmik retikulum fonksiyonu

▪ ***Anormal miyokardiyal reseptör fonksiyon***

Beta adrenoreseptörlerin down regülasyonu

Azalmış beta-1 reseptörler

Azalmış G protein

Artmış G protein

▪ ***Otonom sinir sistemi***

Anormal miyokardiyal norepinefrin fonksiyonu

Anormal baroreseptör fonksiyon

▪ ***Artmış miyokardiyal fibroblast gelişimi ve kollagen sentezi***

Yaşlanma değişiklikleri

Sustained taşikardi

Diğer

▪ ***Otonom sinir sistemi***

Artmış kalp hızı

Artmış miyokardiyal kontraktil stimülasyon

Artmış relaksasyon hızı

▪ ***Periferel sirkülasyon***

Arterial vasokonstrüksiyon (artmış after-load)

Venöz vasokonstrüksiyon (artmış preload)

▪ **Böbrekler (renin-angiotensin-aldosteron)**

Arteryel vasokonstrüksiyon

Venöz vasokonstrüksiyon

Sodyum ve su retansiyon

Artmış miyokardiyal kontraktıl stimulasyon

Endotelin 1

Arginin, vasopressin

Atrial ve beyin natriüretik peptidler

Prostaglandinler

Peptidler

Kalbin Frank-starling kanunu

Hipertrofi

Periferel O<sub>2</sub> dağılımı

Aneorobik metabolizma

**1.1.10. Ekokardiyografi**

Ekokardiyografik inceleme kalp yetmezliğinin teŖhisinde ve takibinde yaygınlığı, kullanım kolaylığı, efektif olması ve zararsız ultrason dalgası teknolojisinden temel alması nedeniyle Ŗüphesiz en faydalı laboratuvar incelemesidir. İki boyutlu, M-mode, spektral ve renkli Doppler, 3-D ve doku Doppler incelemeler sonucunda kalp yetmezliğinin ciddiyeti, altta yatan etiyolojik faktörler ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlanmaktadır. Ventrikül duvar hareket bozuklukları, biventriküler hipertrofi, konjenital kalp hastalıkları, infiltratif kalp hastalıklarının belirlenmesi, kapak hastalıklarının tespiti, sağ ventrikül patolojilerinin belirlenmesi, perikardiyal efüzyon, diyastolik kalp yetmezliğinin teŖhisi ve takibinde ekokardiyografik inceleme önemlidir. Dobutamin stres ekokardiyografi, hibernasyon ve bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonunun eşlik ettiği aort darlığının tanı ve tedavi planlamasında faydalı bir tetkiktir.

### 1.1.11. Toll Like Reseptörler

Toll-like reseptörler (TLR), birçok patojene karşı doğal immün cevabın oluşmasını sağlayan bir grup tip 1 transmembran proteindir. Aynı zamanda adaptif immün cevabın da aktive olmasını sağlayarak konak immünitesinde çok önemli role sahiptirler. İmmün sistem, doğal (nonspesifik) ve adaptif olarak ayrılan iki kısımda incelenebilen bir savunma sistemidir. Bu iki sistem birbiriyle çok hassas bir denge içerisinde ve yardımlaşma ile çalışarak konağı patojenlere karşı korumaktadır. Doğal immünite, bir patojenle karşılaşınca ilk cevabı doğumdan itibaren oluşturabilen ve konağın kendisine ait olan ve olmayan antijenik yapıyı tanıma kapasitesine sahip olan savunma sistemidir. Adaptif immün sistem, spesifik ve antijenle tekrarlayan karşılaşmalarda daha hızlı ve güçlü cevap oluşturma gibi üstünlüklere sahiptir. Ancak adaptif immün sistem sadece omurgalı canlılarda mevcutken, canlılar bitki ve hayvan ailesine ayrılmadan önce de var olan doğal immün sistem son zamanlarda hak ettiği ilgiyi bulabilmiştir. Doğal immün sistem, hücreleri ve çeşitli molekülleri içerir. Hücresel elemanlar polimorfonükleer lökosit, monosit, makrofaj, eozinofil, mast hücre ve bazofiller, çözünür faktörler ise sitokinler, akut faz reaktanları ve kompleman sisteminden oluşur (23). Organizmanın infeksiyonlarla mücadelesinde hem evrimsel olarak eski hem de oldukça evrensel olan doğal immün sistem, spesifik immüniteyle kıyaslandığında patojenleri tanıyan reseptörler açısından daha kısıtlı bir repertuara sahiptir. Adaptif immün sistemin, antijen tanıma kapasitesi çok geniş bir reseptör repertuarıyla spesifisiteyi sağlarken, doğal immün sistem patojenlerde ortak olan bir dizi moleküler yapıyı tanıyabilmekte ve böylece konağa ait olan ve olmayanı belirleyerek savunmayı başlatabilmektedir. Patojenler üzerinde bu evrimsel olarak korunmuş moleküler yapılara “hastalık etkenlerine eşlik eden moleküler yapılar (PAMP)” denilmektedir. Doğal immün sistem hücreleri üzerinde bunları tanıyan reseptörlere de “Pathogen Recognition Receptor (PRR)” adı verilmektedir. Bu reseptörler, endositik, sekrete edilen ve sinyal ileten olmak üzere üç gruba ayrılır. Sinyal ileten reseptör grubunu TLR ailesi oluşturmaktadır (24). TLR’ler, mikrobiyal ajanlar tarafından üretilen PAMP’ları tanırlar. Bakteriyel hücre duvarı gibi yapıları oluşturan PAMP’lar mikrobiyal sağkalım için kritik önem taşımaktadır ve bu nedenle bu tür molekülleri taşıyan mikroorganizmalar mutasyon ile doğal immün sistemden kaçmamaktadır. İlk kez Drosophila türünde, embriyonal gelişim basamaklarında rol

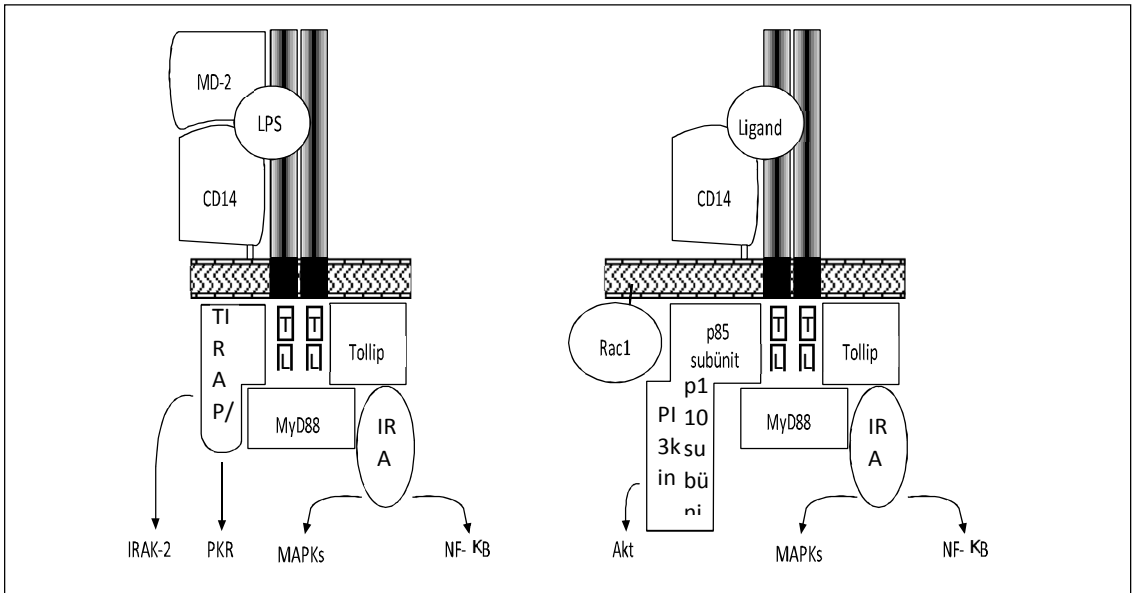
aldığı bilinen bir reseptör olarak tanımlanan ve daha sonra mutant olan sineklerde fungal infeksiyonlara yatkınlık olduğu fark edilerek, immün sistem cevabında önemlifonksiyonu olduğu düşünülen reseptöre “toll” adı verilmiştir. Ancak 1997 yılında insan homoloğu tariflenmiş ve şaşırtıcı bir şekilde doğal immün sistemin parçası olduğu görülmüştür. Bir grup PRR olan ve patojen tanınmasında, inflamatuvar ve immün sistem cevabının başlatılmasında oldukça önemli bir role sahip olan TLR, karakteristik olarak ekstraselüler lösinden zengin tekrar bölgeleri (LRR) ve intraselüler toll/interlökin (IL)-1 reseptör (TIR) domainden oluşur. TLR, PAMP ile bağlandığında, intrasitoplazmik TIR domaini aracılığı ile bir dizi sinyal iletim yolağı aktive olur. Bunun sonucu olarak antimikrobiyal protein ve inflamatuvar sitokinler sentezlenmektedir. Bunlara ek olarak dendritik hücrelerin matürasyonu ve antijen sunum kapasitesindeki artış neticesinde, doğal immün sistem adaptif immün sistemi bir tehlikeye işaret edencesine işaret ederek yönlendirmektedir. Günümüzde, insan ve farede 10 tane TLR tanımlanmıştır. İlk tanımlanan TLR-1 olmasına rağmen, bu reseptörlerden fonksiyonu ilk belirlenen TLR-4 olmuştur. Ancak her bir TLR'nin ligand spesifisitesi farklıdır (Tablo 1). TLR'ler hem lenfoid hem de nonlenfoid dokuda eksprese olmaktadır. Northern blot analizi ve mRNA ekspresyonuna bakılarak, TLR-1'in ağırlıklı olarak monosit, nötrofil, B-hücreleri ve natural killer (NK) hücrelerinde, TLR-2'nin monosit, nötrofil ve dendritik hücrelerde, TLR-3'ün dendritik hücrelerde, TLR-4'ün endotelial hücreler, monosit, nötrofil ve dendritik hücrelerde, TLR-5'in ise monosit ve dendritik hücrelerde eksprese olduğu gösterilmiştir (25, 26). Ancak tüm bu veriler mRNA ekspresyonu esasına dayandığı için, fonksiyonel proteininin kesin olarak varlığını gösterdiğini söylemek mümkün değildir. Ayrıca, mRNA ekspresyonu, hücre içinde mi yoksa hücre yüzeyinde mi bulunduğu ayırımı yapamamaktadır. Kısıtlı sayıda TLR antikoru bulunduğu için yüzey ekspresyonları hakkındaki bilgiler yeterli değildir (27). İnsan tlr genlerinin, kromozom 4p14 (TLR-1), 4q32 (TLR-2), 4q35 (TLR-3), 9q32-33 (TLR-4), 1q33.3 (TLR-5), 4p16.1 (TLR-6), Xp22.3 (TLR-7), Xp22 (TLR-8) ve 3p21.3 (TLR-9) üzerinde olduğu gösterilmiştir (28).

#### 1.1.11.1. TLR-4

İnsanda en çok araştırılan ve fonksiyonu aydınlatılan TLR olan TLR-4 lipopolisakkaridler (LPS)'in tanınmasında rol almaktadır. TLR-4'ün bir LPS reseptörü olduğu ortaya çıkarılmıştır (29). TLR-4 fonksiyonel olarak hücre yüzeyinde CD14, MD-2 ve LPS-bağlayıcı proteini içeren bir molekül kompleksini oluşturmakta ve bu moleküllerden herhangi birisi eksik olan farelerde LPS cevabının da eksik olduğu gözlenmektedir. İzleyen değerlendirmelerde, gram-negatif bakterilerin oluşturduğu ağır infeksiyonlarla TLR-4 mutasyonlarının (Asp299Gly ve Thr399Ile) birlikteliği dikkat çekmiştir. Prematürite ve graft versus host hastalığı (GvHH)'nin özellikle gramnegatif infeksiyonlarla ilişkili olabileceği dikkate alınarak yapılan çalışmalarda, her iki antitenin de TLR-4 mutasyonları ile ilişkisine dair sonuçlar elde edilmiştir. Lorenz ve arkadaşları, TLR-4'te Asp299Gly polimorfizmi ile Finli toplumdaki prematüre doğum riskinde artış şeklinde bir ilişki göstermişlerdir. Yine aynı grup, TLR-4 mutasyonları ile HLA uygun kardeşten kemik iliği nakli yapılmış vakalarda akut GvHH riskinde artışın paralellik gösterdiğini saptamışlardır. Bu konudaki en çarpıcı sonuç Agnese ve arkadaşları tarafından yoğun bakım ünitesinde sistemik inflamatuvar sendromu olan vakalarda yapılan çalışmada belirlenmiştir. TLR-4 mutasyonu olan vakalarda gram-negatif infeksiyon insidansı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (30). Kiehl ve arkadaşları tarafından sunulan diğer bir çalışmada ise TLR-4 polimorfizmi ile aterogenez riskinin azalması arasında bir bağlantı gözlenmiştir (31). CD14, TLR-4'ü ve ekstraselüler aksesuar bir protein olan MD-2'yi içeren bir kompleksle birleşmektedir (Şekil 6). Hem TLR-4 hem de MD-2'nin LPS yapılarının ayırımında önemli olduğu bilinmektedir. TLR-4'ün LPS dışında, konağa ait olan veya olmayan birçok molekülü tanıyabildiği bilinmektedir (32). TLR-4 tarafından tanınan diğer bir yabancı molekül respiratuar sinsityal virüsün füzyon proteini (F protein)'dir (11). Hem endojen hem de mikrobiyal kaynaklı "Heat-Shock Protein 60 (HSP60)"ın da TLR-4'ün tanınması sonucunda inflamatuvar sinyal oluşturduğu gösterilmiştir (33). TLR-4 üzerinden sinyal ileten bir başka endojen ürün fibronektinin ekstra domain A (EDA) bölgesidir (34). Çok net olmamakla birlikte fibrinojen, bakteriyel fimbriae, teikuronik asit ve Mycobacterium tuberculosis'in TLR-4 tarafından tanındığı öne sürülmektedir.

### 1.1.11.2. TLR-2

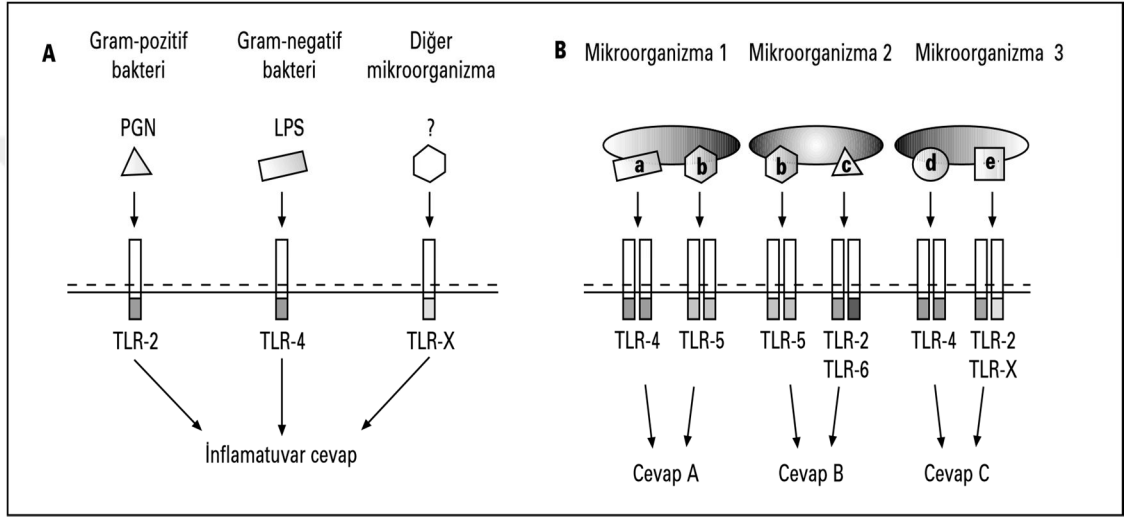
Hem gram-negatif hem de gram-pozitif bakteriler üzerinde bulunan lipoproteinlerin TLR-2'nin tanınması sonucunda hücreleri aktive ettiği gösterilmiş ve TLR-2'nin ağırlıklı olarak lipoproteinleri tanıyan reseptör olduğu düşünülmüştür (35). Ancak LPS'nin bazı varyantları da TLR-2 aracılığı ile tanınabilmektedir. TLR-2 peptidoglikan, lipoteikoik asit, gram-pozitif LPS ve bir grup gram-pozitif makromolekül ile bağlanıp cevap verebilmektedir. Tek bir TLR nasıl bu kadar geniş yelpazede molekülü tanıyabilmektedir. TLR-2'nin ligandları tanınması ve sinyal iletimi oluşturabilmesi içindiğer TLR'ler ile dimerize olması gerekmektedir. Peptidoglikan, TLR-2 ve TLR-6'nın dimer oluşturduğu reseptör aracılığı ile sinyal iletirken, lipoproteinler, TLR-6'ya ihtiyaç duymadan TLR-2'yi aktive edebilmektedir. Benzer şekilde TLR-2 ve TLR-6 birlikte mikoplazma lipoproteininin tanınması için gereklidir. Gram-negatif ve gram-pozitif bakterilerin lipoproteinleri tek başına TLR-2 ile tanınmaktadır (36). Yine TLR-2 ile TLR-1'in dimerizasyonu ile Neisseria reseptörü oluşmaktadır. Sadece TLR-2, TLR-1 ve TLR-6 ile heterodimerize olarak farklı molekülleri tanıma kapasitesini artırırken, aktive olmak için heterodimerizasyon gerekmeyen TLR-4 için bu görevi muhtemelen MD-2 ve CD14 gibi diğer yardımcı moleküller yürütmektedir (37).



Şekil 6. TLR Sinyal Kompleksi

### 1.1.11.3. TLR-5

TLR-2, TLR-4 ve TLR-6 birçok farklı mikrobiyal ajana cevap verebilirken, TLR-5 ve TLR-9 tek bir yapıyı spesifik olarak tanıyan reseptörlerdir. TLR-5 bakteriyel flagellanın temel yapısal bir komponenti olan bakteriyel flagellini tanımaktadır (38). Flagellin, karbonhidrat veya lipid içermeyen saf bir protein yapıya sahiptir. TLR-5'in ligandı olan flagellin ile bağlanması sonucu tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$  gibi inflamatuvar sinyal oluşur.



Şekil 7. TLR nin Mikroorganizmaları Tanıması

### 1.1.11.4. TLR-9

Mikrobiyal DNA'da memeli DNA'sına kıyasla çok yüksek oranda metile olmamış CpG yapıları bulunmaktadır. Akira ve arkadaşları, bu yapılar için insandaki reseptörün TLR-9 olduğunu göstermişlerdir (39). Her bir TLR mikroorganizmalardaki farklı yapılara cevap vermektedir. TLR-2 gram-pozitif bakterilerin peptidoglikan kısmını tanıyabilirken, TLR-4 gram-negatif bakterilerin LPS yapısına cevap oluşturmaktadır. Henüz tanımlanmamış TLR'ler (TLR-X) ise belki de farklı mikroorganizmalara bağlanabilmektedir. Böylelikle mikroorganizma aynı anda farklı TLR'ler ile tanınarak doğal immün sistem tarafından daha detaylı tanımlanabilmektedir. TLR-5'in TLR-4 ile birlikte gramnegatif flagellalı mikroorganizmaları tanıması veya TLR-5'in TLR-2 ve TLR-6 ile birlikte flagellalı gram-pozitif mikroorganizmaları tanımasını buna örnek olarak gösterebilmekteyiz (Şekil 7). Sonuç olarak, şu ana kadar bu 10 TLR'nin fonksiyonları belirlenebilmesine

rağmen TLR'lerin inflamasyon ve doğal immün cevapta merkezi bir rol oynarken, adaptif immünitinin önemli düzenleyicileri olduğu konusunda şüphe yoktur. Bu bulgular, doğal immün sistemin kendisinden olmayanı tanımada kullandığı mekanizmaların detaylarını, yeni ligand ve sinyal iletim yollarının da keşfiyle ortaya çıkarılabileceğini göstermektedir.

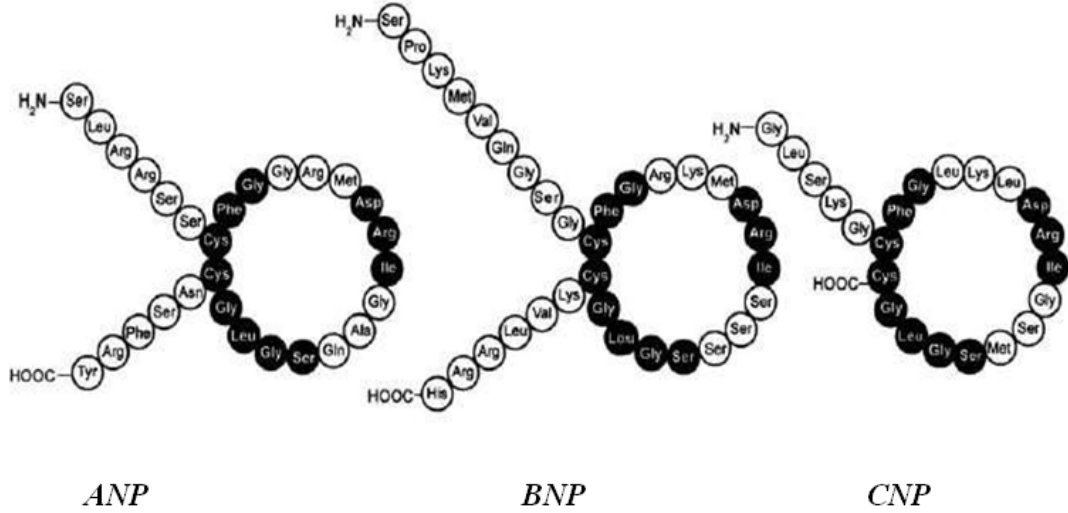
### **1.1.12. NT-ProBNP**

İlk kez bulunuşu yıllar öncesine dayanan, ancak kardiyoloji alanındaki önemi son zamanlarda anlaşılan NT-ProBNP günümüzde kalp yetmezliğinin ön tanısı için anlamlı bulunmaktadır. Bu testin, özellikle risk grubunda yer alan bireylere yaptırılması hakkında erken tanıyı kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. Vücutta esas etki gösteren aktif hormon BNP'dir.

#### **1.1.12.1. Natriüretik Peptidlerin Klinik Özellikleri**

Natriüretik peptidler son zamanlarda tanımlanmış olmalarına karşın potansiyel klinik öneme sahiptirler. Klinik çalışmalarda BNP ve NT-proBNP ölçümleri arasında çok az bir fark olduğu iki molekül arasındaki asıl fark stabiliteledir. NT-proBNP daha stabil özelliklere sahiptir. Avrupa'da kalp yetmezliği tek başına en önemli sağlık sorunlarından biri olarak görülmektedir. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin değerlendirmelerine göre popülasyonun prevalansı % 0.2-4 arasındadır. ECS'nin incelemesi sonucunda Avrupa'nın çeşitli bölgelerine dağılmış 10 milyona yakın kalp yetmezliği vakası tespit edilmiştir. Olgularda mortalite ve morbiditenin yüksek olması nedeniyle doğru tanı önemlidir. Şüpheli kalp yetmezliği olgularında tanıda, klinik değerlendirmedeki rolü %33 ile 55 arasında bir sensitiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. EKG ve göğüs grafisinin tanısal sensitivitesi ise %55-65 arasındadır. BNP/NT-ProBNP ölçümü ikincil tanısal süreçte uygulanabilir. EKG, kardiyak MR gibi yöntemlerin kolaylıkla uygulanmadığı hastalarda, hızlı sonuç vermesi nedeniyle, hekimlerimize daha rahat tanısal değerlendirme yapabilme olanağını verebilmektedir. Kardiyoloji kliniklerine başvuran hastaların başlangıç değerlendirmesinde de rahatlıkla kullanılabilir. Bunun yanında kalp yetmezliği risk grubundaki bireylerde de önemli bir değerlendirme unsuru olabilir. Bebeklerde yapılan bir çalışmada akut kalp yetmezliği olan

bebeklerin plazma NT-ProBNP düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundakiler ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksek olduğu gözlenmiştir. Natriüretik peptidler halka şekilli vazoaktif hormonlar ailesinden olup, aralarında yüksek ardışık benzerlik gösterirler.



**Şekil 8.**Natriüretik Peptidlerin Yapısı

Dört Natriüretik Peptid molekülü tanımlanmış ve A-D olarak adlandırılmıştır. Ticari olarak Kemilünisans ve immünoassay yöntemleriyle geliştirilen TİP B ( B tip NP veya Brain Natriüretik Peptid) dir. BNP, ilk olarak kalp duvarındaki kaslardan hücre içine büyük bir molekül olarak salgılanır. Hücre içinde bu büyük molekül ikiye parçalanır. Parçalardan biri Pro-BNP'dir. Kalp gerildiği zaman miyokard hücreesindeki Pro-BNP kana verilir. Sonuçta NT-ProBNP ve BNP olarak 2 farklı yapıya ayrılır. Miyozit içinde sentez edilen preproBNP, 134 aminoasitten oluşur. Pro-BNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. BNP 108 aminoasitlik bir prohormon olarak sentezlenir ve daha sonra BNP ve biyolojik aktivitesi olmayan N-terminal proBNP (NT-proBNP)'ye parçalanmaktadır. NT-proBNP'nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir. Brain natriüretik peptidin sentezi genomik kontrol ile olmaktadır. Sentez için en önemli uyarın, basınç ve volum yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir. Uyarı geldiğinde hızlı dönüşümlü TATTTAT (T= timin, A= adenin nükleotidi) nükleik asit dizilimine sahip olan gen sayesinde BNP, basınç ve volum yüküyle orantılı olarak pulsatil şeklinde sentezlenir (40). Bu nedenle BNP'nin plazma düzeyinin artması için belli bir süre gerekmektedir. Ayrıca kalp hızında artış, glukokortikoidler, tiroid hormonlar,

endotelin 1 ve anjiyotensin-II de BNP sentezini uyarabilmektedir. Brain natriüretik peptid parçalanmaya ANP'den daha dayanıklı olup, plazma yarı ömrü de daha uzundur (yaklaşık 18-22 dk.) (41). Vücutta etki gösteren aktif hormon BNP'dir. BNP, ilk olarak domuz beyninden izole edilmiş ve bir nörotransmitter olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle Orijinal adı Brain Natriüretik Peptid'dir. Ancak, kalp ventriküllerinde yoğun olarak bulunması nedeniyle, güncel adı B Tip Natriüretik peptid'dir. Ana kaynak olan ventriküllerde küçük miktarda depolanmaktadır. Ventriküler gerilimin derecesi bağlı bir yanıt olarak, direkt üretilir. Bu nedenle ventriküler dilatasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir. BNP düzeyinin ventrikül duvarının gerilimine göre değişen aktif düzenlemesi nedeniyle Pro-BNP'nin mRNA'sı stabil değildir.

Transkripsiyonun başlangıç ürünü öncü bir diziyi içerir. Bu dizi Pro-BNP üretmek üzere bölünür. Pro-BNP'de sekresyon sırasında ya da sonrasında bölünerek NT-Pro-BNP ve BNP oluşturur. İki adet Natriüretik Peptid Reseptörü ( A (NPR-A) ve B (NPR-B)) vardır. Bunların biri ekstraselüler bağlanma noktası olan transmembran bölgesi ile bir Guanil Siklaz bir de Protein Kinaz benzeri bağlanma noktasına sahip intrasellüler bölgeleri vardır. Molekülün hücre reseptörüne bağlanabilmesi için bir bütün zincir yapısında olması gerekmektedir. Reseptör bağlanması ikincil haberci olarak guanozin monofosfat'ın (GMP) üretilmesi ile sonuçlanır. Normal koşullar da plasma BNP'nin yarı ömrü 20 dakika ve NTPro-BNP'nin yarı ömrü ise 60 dakikadır. BNP üçüncü bir reseptöre bağlanır. NPR-C adlı reseptör BNP'ye bağlanır ve endositoz ve lizozomal degradasyon sürecini başlatır. Zincir yapısı vasküler sistemde ve böbreklerde inaktif halde bulunan, membrana bağlı bir NPR-C adlı reseptör BNP'ye bağlanır ve endositoz ve lizozomal degradasyon sürecini başlatır. Zincir yapısı vasküler sistemde ve böbreklerde inaktif halde bulunan, membran bağlı bir endopeptidaz enzimi tarafından bölünür.

**BNP Fizyolojik Etkileri:** Natriüretik peptidler NPR-A ve NPR-B adı verilen hücre yüzey reseptörlerine bağlanıp cGMP'yi ikincil mesajcı olarak kullanır ve biyolojik etkilerini meydana getirirler. BNP ve ANP daha çok NPR-A'ya bağlanırken CNP NPR B'ye bağlanır. NPR-C ise BNP ve ANP için bir yıkım (klirens) reseptörüdür (42). Dolaşımdaki natriüretik peptidlerse vasküler hücreler ve renal tübüler hücrelerde bulunan nötral endopeptidaz (NEP) ile inaktive edilirler.

Peptidlerin N terminal pro halleri nötral endopeptidazlara direçlidir ve renal atılım yoluyla temizlenirler (43, 44). Biyolojik etkileri ise şöyledir: Böbrekte glomerüler filtrasyonu arttırıp, sodyum geri emilimini azaltarak diürez ve natriürece sebep olurlar (45). Natriüretik peptidler damar duvarındaki düz kasları gevşeterek arter ve venlerde dilatasyona sebep olarak kan basıncı ve ventriküler ön yükü azaltırlar (46-48). Merkezi ve periferik sempatiko-inhibitör etkileri vardır ve kardiyak sempatik aktivite blokajı ile kardiyak dolum basıncını azaltır ve renin, anjiotensin, aldesteron sistemini inhibe ederler (49-52). BNP'nin miyokard üzerindeki doğrudan gevşetici etkisinin yanında kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri de mevcuttur (53-55). BNP aşırı salgılayan transgenik fare modelinde ise sistemik hipotansiyon ve kemik malformasyonları gözlenmiştir. BNP üretimi tamamen durdurulmuş fare modelinde ise kardiyak fibrozis gözlenmiş ancak hipertansiyon gelişmemiştir. Bu durum kardiyak fibroblastlarda ayrı bir BNP reseptörü olduğu spekülasyonlarını doğurmuştur.

#### **1.1.12.2. Kalp Yetmezliğinde NT-proBNP**

Depolanma yeri atriyum ve ventrikül olan atriyal natriüretik peptidden farklı olarak NT-proBNP'nin ana kaynağı ventriküllerdir. Bu da NT-proBNP'yi ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptidlere göre daha duyarlı ve özgül kılmaktadır. Ventrikülden salınan NT-proBNP miktarının volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (56, 57). Randomize bir çalışmada sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olup asemptomatik seyreden hastalarda renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu olmaksızın natriüretik peptid yükselmesiyle karakterize nörohümorale aktivasyon artışının olduğu gösterilmiştir (58). Kalp yetmezliğinin erken tanı ve tedavisi, bu hastaların mortalite ve morbidite azaltılmasında önemli bir role sahiptir. Asemptomatik evrede ve kalp yetmezliği gelişiminin başlangıç evrelerinde NT-proBNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptidin erken tanıya duyarlılığını göstermektedir. Altı dakikalık yürüyüş testinde, yürünen uzaklık ile pulmoner arter basıncı ve ejeksiyon fraksiyonu ile NT-proBNP konsantrasyonları arasında anlamlı bir ters korelasyon olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun yanı sıra NT-proBNP yatak başında hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmesi ile diğer nörohümorale aktivasyon

göstergelerine göre daha avantajlıdır (59). Sol ventrikül sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için ekokardiyografik inceleme planlanmış olan olgularda eş zamanlı NT-proBNP düzeyine bakıldığında olguların yarısında sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmış ve NT-proBNP düzeyi bu hastalarda normal sistolik fonksiyonlu hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (60). Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu daha önceden gösterilmiş olan gruptaki hastaların hepsinde ise anormal ekokardiyografik bulgular saptanmış ve bu grupta BNP düzeyi çok daha yüksek bulunmuştur. Kalp yetmezliğinin sınıflandırılmasında rutin olarak kullanılan birçok yöntem mevcuttur. New York Kalp Cemiyetinin (NYHA) sınıflandırması aralarında en yaygın olarak kullanılanıdır (61). Hem tanı hem de sınıflandırmada NT-proBNP'nin yararlı olduğu gösterilmiştir. Acil servise dispne yakınması ile başvuran kalp yetmezliği olan 250 hastada yapılan bir çalışmada, hastaların yatak başı hızlı NT-proBNP düzeyleri ölçülmüş, klinik ve laboratuvar bulguları ile kalp yetmezliği tanısı konan hastalarda NT-proBNP düzeyi 1076 pg/ml, kalp yetmezliği olmayanlarda 38 pg/ml, kalp yetmezliği alevlenmesi olmayan ancak ventrikül disfonksiyonu gelişmiş hastalarda 141 pg/ml, KOAH'lı (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) tanısı alanlarda ise 86 pg/ml saptamıştır (62). Ayrıca aynı çalışmada New York Heart Association (NYHA) sınıflamasında Evre 1'den Evre 4'e doğru ilerlemekle birlikte NT-proBNP düzeyleri yükselmektedir. Bu araştırmanın sonuçlarına göre NT-proBNP düzeyi için 80 pg/ml alt sınır alındığında kalp yetmezliği tanısında NT-proBNP %98 sensitivite, %92 spesifite göstermiştir. NT-proBNP, ekokardiyografik ve klinik olarak saptanan kalp yetmezliği ile yüksek derecede korelasyon göstermesi üzerine, ACC/AHA ve Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında kalp yetmezliği tanısında değerli bir yöntem olarak yerini almıştır (63, 64). Birden fazla araştırma merkezinin katıldığı bir çalışmada, NT-proBNP seviyeleri, ortalama olarak Evre 1'de 71.1, Evre 2'de 204, Evre 3'te 349 ve Evre 4'te 1022 pg/ml bulunmuştur (65). Bettencourt ve arkadaşları ise 139 kalp yetmezliği olan hastada NT-proBNP seviyelerini ölçmüş ve elektrokardiyografik, yürüyüş testi, klinik belirtiler ile karşılaştırarak, tanısı konan kalp yetmezliğine sahip hastalarda NT-proBNP konsantrasyonlarının bağımsız olarak yükseldiğini göstermişlerdir. Bu ve benzeri çalışmalar, NT-proBNP'nin kalp yetmezliğine sahip hastaların değerlendirilmesinde kullanılabileceğini göstermektedir (66, 67). Hemodinamik

profildeki akut düzelmelerin nörohormonal profil üzerine yansımalarını araştıran bir çalışmada ventrikül doluş basıncı ve sistemik vasküler rezistansı azaltmaya yönelik tedavinin nörohormonal aktivasyonda hızlı bir gerileme sağladığı gösterilmiştir (68). Tedavinin başarısının izlenmesinde NT-proBNP'nin yararlı olabileceği (69, 70) ve ANP'ye göre daha iyi bir belirteç olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (71). NT-proBNP düzeyinin kalp yetmezliği tedavisi ile hızla düşmesi, dekompanse kalp yetmezliğinde hemodinamik izlem yerine ardışık NT-proBNP düzeyi takibinin kullanılabilceğini akla getirmektedir. Uzun dönem prognozun öngörülmesinde de NT-proBNP düzeyleri değerlidir. Ejeksiyon fraksiyonu %45'in altında olan 85 hastanın iki yıl takibinde serum NT-proBNP düzeyi ve pulmoner kapiller basıncının mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (72). Stanek tek bir NT-proBNP ölçümünden daha çok ardışık serum NT-proBNP ölçümlerinin tedavinin etkinliğini izlemede değerli olduğunu ilk kez göstermiştir (73). Bir başka çalışmada NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği olan hastalarda optimal tedavi öncesi ve 3.ayda inceleme yapılmış ve tedaviye rağmen süren NT-proBNP ve IL-6 yüksekliğinin mortalitenin bağımsız öngörücüsü olduğu gösterilmiştir (74). Hastaların NT-proBNP ya da semptom varlığı kılavuzluğundaki tedavi etmek üzere randomize edildiği bir araştırmada ise NT-proBNP kılavuzluğundaki tedavi grubunda daha düşük NT-proBNP seviyesine ulaşılmış ve bu grupta kardiyovasküler ölüm, tekrar hastaneye yatış sayısı ve kalp yetmezliğinin kötüleşmesi ataklarının azaldığı gözlenmiştir (75). İyi bir kalp yetmezliği tedavisinin serum NT-proBNP düzeyini düşürdüğü bilinmektedir. Sol ventrikül yükü uygun bir tedavi ile düşürülürse, duvar gerilimi azalır ve sonuç olarak NT-proBNP düzeyleri de düşer (76, 77). Sistemik vasküler rezistansı azaltması, diüretik etkisi, kardiyak debi üzerine yararlı etkileri ve katekolamin ve anjiyotensin salınımını sınırlandırması ile beraber aritmiye bağlı ölümleri azaltabilmesi dikkate alındığında vücuda dışarıdan verilen NT-proBNP'nin kalp yetmezliği tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmüştür. Rekombinant insan BNP'si (nesiritid) şeklindeki ekzojen natriüretik peptid dekompanse kalp yetmezliğinin iyileştirilmesinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır. Hemodinami olarak bu etkiler tolerans olmaksızın dengeli vazodilatasyon yaparak sistemik vasküler rezistans ve santral venöz basıncın düşmesini sağlar ve düşük doluş basıncıyla daha iyi ileri kardiyak debinin sağlanmasına katkıda bulunur. Ek olarak

ventrikül doluş basıncının azaltılması özellikle koroner arter hastalığı olanlarda miyokardiyal perfüzyonu düzelterek sol ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonlarını iyileştirir. Nesiritid tüm bu olumlu etkileri yaparken kan basıncı, ya da kalp atım hızını etkilemediğinden miyokardiyal oksijen tüketimini arttırmamaktadır.

Sonuç olarak BNP tanı değeri yanında iyi bir nörohormonal prognostik markır olup akut kalp yetersizliği tedavisinde, tedavi başarısının değeriendirilmesinde oldukça önemli bir nörohumoral marker olarak kabul edilmektedir.

Kalp yetmezliği olan hastalarda beta adrenarjik blokerler ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi ilaçlarla tedavide başarının artması için doğru tanının yapılması zorunludur (78). Hastalar için yanlış tanı, hem morbidite hem de mortalite riskini arttırabilir (79). Böylece konjestif kalp yetmezliğinin acil birimindeki tanısında doğruluğa ihtiyaç vardır. Dispneli hastalara tanının uzun sürede konması, hastanın durumunun kötüleşmesine neden olabilir. Ayrıca obesite ve akciğer hastalıkları gibi sekonder faktörler tanı koymayı güçleştirebilir. Bu yüzden klinik teçhizata ek olarak, kalp yetmezliği için özgül, duyarlı ve doğru bir kan testinin bulunması yararlı olacaktır.

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

### 2.1. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya Mayıs 2015 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalar prospektif olarak dahil edildi. Katılımcıların çalışmaya başlamadan önce yazılı ve sözlü onayı alındı. Çalışmaya kalp yetmezliği tanısı koyduğumuz 17'si kadın 33'i erkek toplam 50 hasta ile kalp yetmezliği olmayan sağlıklı 25'i kadın 25'i erkek toplam 50 sağlıklı kontrol gurubu dahil edildi. Kardiyoloji polikliniğimize efor dispnesi, gece nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, boyun damarlarının belirginleşmesi, ayaklarda ve bacaklarda şişlik, öksürük yakınmaları ile müracaat eden hastalarda yapılan fizik muayene ve klinik değerlendirmelerde kalp yetmezliği tanısı konanlarda; göğüs filmi, EKG, ekokardiografi tetkikleri istendi. Kalp yetmezliği olup ve ekokardiografide EF değeri  $\leq$ %30 olan hastalardan kan örnekleri alınarak, bunlarda; plasma NT-ProBNP, TLR-5,CRP, rutin biyokimya testleri, hemogram, sedimentasyon hızı tayin yapıldı. Kontrol gurubu ve tüm hastalarda ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Yapılan fizik muayene, EKG, göğüs röntgeni ve ekokardiografi tetkikleri sonucunda kalp yetmezliği tanısı konan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların ekokardiografik tetkikleri aynı kardiyolog tarafından yapıldı. Kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, aktif bir enfeksiyon kaynağı olanlar, ileri derecede karaciğer hastalığı olan ve ağır böbrek hastalığı ( kreatinin  $\geq$  2,5 olan ) ve ileri derecede kalp kapak hastalığı olan hastalar ve pulmoner arter basıncı 35'in üstünde olan hastalarla kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların kan numuneleri 10-12 saatlik açlıktan sonra saat 08.00 ile 10.00 arasında alındı. Numuneler 30 dk oda sıcaklığında bekletildi sonra 4000 rpm (1600g)'de santrifuj edildi. Kan alma işlemi BD vacuteiner tüpler kullanıldı. Serum NT-ProBNP düzeyi elektrokemilüminesans yöntemi ile modüler Roche Hitachi E-70 cihazı (Roche diagnostics Almanya) ile çalışıldı. Rutin biyokimya testleri Aerosat 2.0 (Abbott laboratory ) cihazında spektrofotometrik yöntemiyle çalışıldı.

TLR-5 toplanan serum örneklerinde, üretici firmanın direktifleri doğrultusunda ELİSA yöntemi ile çalışıldı (Hangzhou Eastbiofarm Co. Ltd. Human Toll-like receptor 5 (TLR5) ELİSA Kit. Catalog Number: CK-E90260).

## **2.2. Ekokardiyografik İnceleme**

Tüm ekokardiyografik ölçümler, sol lateral dekübit pozisyonda, General Electric Vivid PRO 7 renkli doppler ekokardiyografi cihazı ile 2,5-3,5 MHz transdüser kullanarak transtorasik yaklaşımla yapıldı. M-mode kayıtları 50 mm/sn ve Doppler kayıtları 100mm/sn hızla yapıldı. Parasternal uzun eksen görüntüsünden M-mode ve 2-D ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine göre yapıldı. Sırasıyla sol atrium çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, interventrikuler septum diyastolik çapı, sol ventrikuler arka duvar diyastolik kalınlığı ölçüldü. Modifiye simpson yöntemiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı.

## **2.3. İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 21 (Statistical Package for Social Sciences) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Temel istatistikler ile hastaların özellikleri özetlenmiş olup, sayısal parametrelerin özetlenmesinde aritmetik ortalama, standart sapma; kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Karşılaştırmalarda tüm değişken gruplarının dağılımını tespit etmek için Kolmogorov-Smirnow testi uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenlerde parametrik; çarpık dağılım gösteren değişkenlere non-parametrik istatistiksel yöntemler kullanıldı. Parametrik test olarak Student T Testi (Independent Sample T Testi) ve Non-parametrik test olarak Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise çapraz tablo istatistikleri kullanıldı (Ki-kare). Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma 100 kişi arasında yapıldı. Bunların 50'si sistolik kalp yetmezlikli hastalardı onlarında 17' si kadın ve 33' ü erkek hastaydı. Sağlıklı 50 kontrol gurubu hastasınında 25 si kadın ve 25'i erkekti.

**Tablo 3.** Grupların bazal özellikleri

	HASTA	KONTROL	Pd
<b>YAŞ</b>	68±9	27,9±9,3	<0,001
<b>KİLO</b>	72,5±11,7	67,7±13,1	0,06
<b>BOY</b>	167,8±7,8	168,6±9,4	0,67
<b>BMI</b>	25,6±4,0	23,8±4,4	0,03

Çalışmaya dahil edilenlerin yaşı hasta grubunda 68 (±9), kontrol grubunda ise 27,9 (±9,3) idi. Yaş ve BMI'i açısından hasta grubu anlamlı olarak daha yaşlı bulundu. Her iki grupta boy ve kilo bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

**Tablo 4.** Grupların ortalama hemogram ve biyokimya değerleri

	HASTA	KONTROL	Pd
<b>HB</b>	12,6±1,8	14,1±1,3	<0,001
<b>WBC</b>	8,9±3	7,1±1,6	<0,001
<b>PLT</b>	244,9±8,88	270,5±58,5	0,07
<b>SEDİM</b>	29,1±12,5	6,8±3,7	<0,001
<b>CRP</b>	16,4±7,9	3,6±1,2	<0,001
<b>Na</b>	137,8±4,5	141,1±2,3	<0,001
<b>K</b>	4,27±0,76	4,39±0,35	0,34
<b>ÜRE</b>	63,6±32,5	27,8±7,3	<0,001
<b>CRE</b>	1,45±1,1	0,7±0,15	0,003
<b>AKŞ</b>	140,4±61,7	89,5±14,2	<0,001

Hasta ve sağlıklı grupların ortalama hemogram ve biyokimya değerleri karşılaştırıldığında Hb (p<0,001), WBC (p<0,001), Sedim (p<0,001), CRP (p<0,001), Na (p<0,001), Üre (p<0,001), Cre (p<0,003) ve AKŞ (p<0,001) açısından anlamlı bir fark saptandı. Hasta grubunda WBC (8,9±3), Sedim (29,1±12,5), CRP (16,4±7,9), Üre (63,6±32,5), Cre (1,45±1,1) ve AKŞ (140,4±61,7) değerleri daha yüksek olup Hb (12,6±1,8) değeri daha düşük saptandı.

Gruplar arasında PLT ( $p<0,07$ ) ve K ( $p<0,34$ ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

**Tablo 5.** Gruplar arasında ortalama HT, DM,, Hiperlipidemi, Sigara kullanımı, Aile öyküsü ve KAH öyküsü değerleri ve cinsiyet dağılımı

	<b>HASTA</b>	<b>KONTROL</b>	<b>Pd</b>
<b>CİNSİYET(E/K)</b>	33/17	25/25	0,06
<b>HT (%)</b>	%74	%4	<0,001
<b>DM (%)</b>	%52	%1	<0,001
<b>HPL (%)</b>	%58	%4	<0,001
<b>SİGARA (%)</b>	%12	%26	0,07
<b>AİLE (%)</b>	%34	%32	0,83
<b>KAH (%)</b>	%78	%2	<0,001

Gruplar arasında HT, DM, Hiperlipidemi ve KAH öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Hasta grubunda HT (%74), DM (%52), Hiperlipidemi (%58) ve KAH (%78) kontrol grubuna göre daha fazla saptandı.

**Tablo 6.** Gruplar arasındaki EKG ritim değerleri

	<b>HASTA</b>	<b>KONROL</b>	<b>Pd</b>
<b>RİTM (%)</b>			
NSR	%58	%100	<0,001
AF	%18	%0	<0,001
PACE	%24	%0	<0,001

Gruplar arasında EKG ritim özellikleri açısından anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Hasta grubunda AF (%18) ve Pace (%24) ritimi oranı daha yüksekken, kontrol grubunda NSR (%100) oranı daha yüksek saptandı

**Tablo 7.** Gruplar arasında ortalama EKG de QRS genişliği ve hız değerleri

	<b>HASTA</b>	<b>KONTROL</b>	<b>Pd</b>
<b>QRS</b>	118,7±24,4	98,5±5,9	<0,001
<b>HIZ</b>	81,9±17,4	76,3±5,8	0,03

Gruplar arasında EKG deki QRS genişliği ( $p<0,001$ ) ve hız ( $p<0,03$ ) açısından anlamlı fark saptandı. Hasta grubunda QRS (118,7±24,4) ve hız (81,9±17,4) değerleri daha yüksek bulundu.

**Tablo 8.** Hasta ve kontrol grubunda ortalama TLR-5 ve Pro-BNP değerleri

	<b>HASTA</b>	<b>KONTROL</b>	<b>Pd</b>
<b>TLR-5</b>	86,5±62,2	45,3±19,9	0,003
<b>Pro-BNP</b>	1274±996	106±65	0,001

**Tablo 9.** Grublardaki ortalama kardiyak marker değerleri

	<b>HASTA</b>	<b>KONTROL</b>	<b>Pd</b>
<b>CK</b>	105,4±76,3	126,8±90,5	0,20
<b>CK-MB</b>	39±26,9	20,4±8,7	<0,001
<b>TROP</b>	0,17±0,04	0,01±0,01	0,003
<b>AST</b>	33,2±25,6	21,7±5,6	0,003
<b>ALT</b>	34,8±19,4	20,9±7,7	0,10

Gruplar arasında CK-MB ( $p<0,001$ ), Troponin ( $pd<0,003$ ) ve AST ( $pd<0,003$ ) açısından anlamlı fark saptandı. Hasta grubunda CK-MB (39±26,9), Troponin (0,17±0,04) ve AST (33,2±25,6) daha yüksek saptandı. CK ( $pd<0,20$ ) ve ALT ( $pd<0,10$ ) açısından anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 10.** Ortalama lipid değerleri

	<b>HASTA</b>	<b>KONTROL</b>	<b>Pd</b>
<b>TOTAL KOL</b>	160,6±38,2	163,6±30,3	0,65
<b>TRİGLİSERİT</b>	127,4±64,5	114,6±71,2	0,34
<b>HDL</b>	37±8,7	46,5±10,3	<0,001
<b>LDL</b>	109±37,1	101±30,2	0,24

Hasta ve kontrol grubu arasında HDL ( $pd<0,001$ ) değeri açısından anlamlı fark saptandı. Kontrol grunda HDL değeri (46,5±10,3) daha yüksek saptandı. Total kolesterol ( $pd<0,65$ ), trigliserit ( $pd<0,034$ ) ve LDL ( $pd<0,24$ ) açısından istatistiksel anlamda fark saptanmadı.

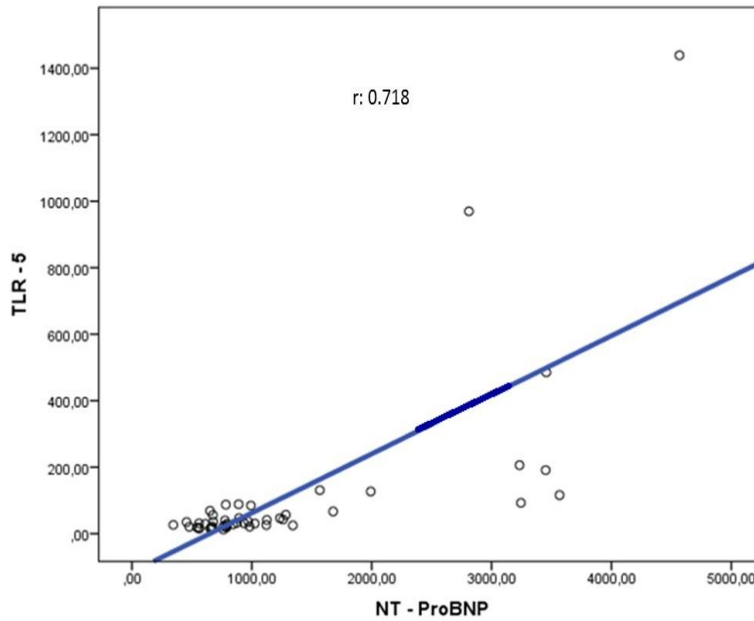
**Tablo 11.** Ortalama LVDD, LVSD, İVS, PVD, EF (%), LA, RV ve Aort kökü değerleri

	<b>HASTA</b>	<b>KONTROL</b>	<b>Pd</b>
<b>LVDD</b>	45,3±7,4	44,4±4,5	<0,001
<b>LVSD</b>	41,6±8,4	24,7±4,7	<0,001
<b>İVS</b>	11,6±1,7	9,1±1,6	<0,001
<b>PVD</b>	10,7±1,7	8,3±1,2	<0,001
<b>EF (%)</b>	29,4±4,3	63,3±3,4	<0,001
<b>LA</b>	42,8±7,7	30,2±3,2	<0,001
<b>RV</b>	24,5±4,1	21,4±2,2	<0,001
<b>AORT KÖK</b>	32,8±4,8	28,2±2,8	<0,001

Gruplar arasında LVDD ( $p<0,001$ ), LVSD ( $p<0,001$ ), İVS ( $p<0,001$ ), PVD ( $p<0,001$ ), EF (%) ( $p<0,001$ ), LA ( $p<0,001$ ), RV ( $p<0,001$ ) ve aort kökü ( $p<0,001$ ) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $Pd<0,001$ ). Hasta grubunda LVDD (45,3±7,4), LVSD (41,6±8,4), İVS (11,6±1,7), PVD (10,7±1,7), LA (42,8±7,7), RV (24,5±4,1) ve aort kök (32,8±4,8) değerleri daha yüksek saptanırken EF (%) (29,4±4,3) değeri daha düşük saptandı.

**Tablo 12.** NT-proBNP ile TLR-5 r-pearson ve P değeri ilişkisi

	<b>NT-proBNP</b>	<b>TLR-5</b>
r-pearson		0,718
P değeri		<0,001



**Şekil 9.** NT-proBNP ile TLR-5 r-pearson ve P değeri ilişkisi

#### 4. TARTIŞMA

Kalp yetmezliği sıklığı giderek artan, önemli bir morbidite ve mortaliteye sahip ciddi bir sağlık problemidir. Kalp yetmezliğinin etiyolojisinde bulunan iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon gibi faktörlerin tedavisinde giderek artan başarılı gelişmelere rağmen kalp yetmezliğinin sıklığı azalmamakta, tam tersine yaygınlığı ve önemi giderek artan bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Burada toplumdaki yaşlıların oranının giderek artması ve miyokard infarktüsü tedavisindeki gelişmelerinde payı büyüktür. Miyokard infarktüsünde tanı ve tedavi imkanları arttıkça hayatta kalan hasta sayısı artmakta ve bu hastalar kronik kalp yetmezliği olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde de görece olarak genç nüfusun daha fazla olmasına rağmen ortalama yaşam süresi uzamakta ve kardiyovasküler hastalıkların artan oranı düşünöldüğünde kalp yetmezliğinin üzerinde durulması gereken ciddi bir problem olduğu görölmektedir.

Kalp yetmezliği tanısı, kalp yetmezliğine özgü semptomlar bulunmadığından gerek tanının kısa sürede konması gerekse ayırıcı tanı açısından erken dönemde tedaviye başlanıp morbidite ve mortalitenin azaltılması önem kazanmaktadır. Nefes darlığı yakınması başta kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) olmak üzere birçok hastalıkta bulunabilmekte ve özellikle acil servise başvuran hastaların ayırıcı tanısını ve kalp yetmezliği ile KOAH'ın birlikte bulunduğu hastalar gibi primer yakınmanın hangi hastalıktan kaynaklandığını tespit etmekteki güçlükler gibi tanıda bazı sorunları gündeme getirmektedir. Burada tanı ve tedavideki gecikme hastanın morbidite ve mortalitesine katkıda bulunmaktadır.

Kalp yetmezliği progresif bir hastalıktır ve aynı zamanda hangi hastaların yüksek ölüm ve kardiyovasküler olay riskinde olduklarını tahmin etmek zordur. Mortalitenin göstergesi olduğu gösterilen ileri yaş, diabetes mellitus, New York Kalp Birliği (NYHA) sınıflandırmasına göre ölçölen yüksek derecede fonksiyonel yetersizlik gibi birçok parametrenin yeterince güçlü olmadığı söylenmektedir. Bu nedenle prognozu ve yüksek mortalite olasılığına sahip hastaları daha iyi gösterebilecek parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı zamanda bu hastalara erken dönemde etkili bir tedavi başlanıp ve bu tedavinin etkinliğinin takip edilmesi prognozun belirlenmesi kadar hatta daha da önemlidir.

İlk kez bulunuşu yıllar öncesine dayanan, ancak kardiyolojik olarak önemi son zamanlarda anlaşılan NT-ProBNP günümüzde kalp yetmezliğinin ön tanısı için anlamlı bulunmaktadır. NT-ProB tipi natriüretik peptit (NT-ProBNP) ventrikül miyokardında sentezlenen ama sadece ventrikül içi volümü, duvar gerginliği, diastol sonu basınç artışı gibi sol kalp yetmezliği hallerinde cevap olarak plazmaya salınan bir diüretik peptittir. Kalp yetmezliğini teşhisindeki spesifitesi ve sensitivitesi % 95 civarında olduğu American College of Cardiology ve American Heart of Association'ın 2001 pratik klavuzunda yayınlanmıştır. Henüz asemptomatik kalp yetmezliği vakalarını belirleme de bile değerli non-invaziv bir yöntemdir. Daha önceden yapılan çalışmalarda da Vanderheyden ve ark. (80), Vessely (81), Doust ve ark. (82), Maisel ve ark. (83), Remme ve ark. (84-85) NT-ProBNP'nin semptomatik kalp yetmezliğinin tanısında kullanılabileceğini göstermişlerdir. Yoshimura ve ark. (86), Wiecek ve ark. (87), Maisel ve ark. (88) yaptıkları çalışmalarda NT-ProBNP'nin NYHA evresi ile kolere olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular ile uyumlu çıktı. Ayrıca ekokardiyografi ile NT-proBNP düzeyini karşılaştırmak açısından Kaan ve ark. (89) yaptığı çalışma önemlidir. Bu çalışmada, sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi için ekokardiyografi istenen olgularda eş zamanlı plazma NT-proBNP düzeyi tayin edilmiştir. Kalp yetmezliği olduğu bilinmeyen ve daha önce sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmamış gruptaki olguların yarısında, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmış ve bu olgularda plazma NT-proBNP düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kalp yetmezliği olduğu bilinen ya da daha önce sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmış olan gruptaki olguların tümünde anormal ekokardiyografik bulgulara rastlanmış ve bu grubun NT-proBNP düzeyi daha da yüksek bulunmuştur. Sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetmezliği olan hastalar yanında, diastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetersizliği gelişen hastalarda da, plazma NT-proBNP düzeyi yükselmektedir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak EF % 30 altında olan olguların NT-ProBNP değerleri, EF %50 üstünde olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır  $p < 0.001$  ve EF %'si ile NT-ProBNP değerleri arasında zayıf derecede negatif korelasyon vardır ( $r = -0.360$   $p < 0.001$ ).

Toll-like reseptörleri (TLR), birçok patojene karşı doğal immun cevabın oluşmasını sağlayan bir grup tip 1 transmembran proteinidirler. İlk olarak 1991 yılında *Drosophila melanogaster*'de keşfedilen ve immun sistem cevabında önemli fonksiyonu olduğuna inanılan reseptöre "Toll geni"ne olan benzerliğinden dolayı "Toll" adı verilmiştir. Günümüzde insanlarda Interlökin-1 reseptör (IL-1R)'ün homoloğu olan bu moleküllere "Toll-like reseptörler" denilmektedir. Bu reseptörler, başta makrofajlar olmak üzere mast hücreleri, dendritik hücreler, eozinofiller, nötrofiller, doğal öldürücü hücreler, doğal öldürücü T hücrelerinde bulunurlar ve mikroorganizmaların tanınmasında ve yangının tetiklenmesinde rol alırlar. Bu güne kadar insanda ve sığırdada 10, farede 13 TLR saptanmış olup, bunların her biri, bir veya birden fazla sayıda spesifik mikrobiyal moleküle bağlanabilir. Bugüne kadar TLR ailesinde 13 üye saptanmıştır. Bunlardan TLR1-TLR9 arası ve TLR11'in ligandları belirlenmiş; TLR10, TLR12 ve TLR13'ün ligandları ise henüz bilinmemektedir. TLR5, bakteriyel flagellanın temel yapısal bir komponenti olan bakteriyel flagellini tanımaktadır. TLR5'in flagellin ile bağlanması sonucu tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$  gibi inflamatuvar sinyal oluşur. Bu nedenle inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabilir. Sistolik kalp yetmezliğinde diğer inflamatuvar belirteçler (hs-CRP, N/L oranı) yüksek olduğu bilinmektedir. TLR 5 de yeni bir inflamatuvar biyobelirteç olarak sistolik dekompanse kalp yetmezliğinin göstergesi olabilir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda da TLR-5 ve NT-ProBNP'nin değerleri sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda (EF % 30'den küçük), kalp yetmezliği olmayan hastalara göre 2'side istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur  $p < 0.001$ . Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kalp yetmezliği olan olgularda (LVEF < % 30) NT-ProBNP ve TLR-5 değerleri kalp yetmezliği olmayan (LVEF > % 55) olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ( $P < 0.001$ ) aynı zamanda literatürle uyumlu olarak kalp yetmezliği olan olgularla ve olmayan olgular arasındaki NT-ProBNP ve TLR-5 değerleri arasında anlamlı korelasyon yoktur ( $p > 0.05$ ). Bu sonuçlarda gösteriyor ki kalp yetmezliği hastalarında NT-ProBNP ve TLR-5 değerleri anlamlı derecede yüksek fakat literatürle de uyumlu olarak yüksek TLR-5'in prognostik değerinin NT-ProBNP'den bağımsız olarak kalp yetmezliğinde ayrı bir risk oluşturduğu

görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda yaş ile NT-ProBNP ve TLR-5 değerleri arasında zayıf derecede pozitif korelasyon vardır  $r=0,246$   $p<0.05$  ve  $r=0.223$   $p<0.05$  (yaş arttıkça NT-ProBNP ve TLR-5 değerleride artmaktadır). Üre ile NT-ProBNP ve TLR-5 değerleri arasında zayıf derecede pozitif korelasyon vardır ( $r=0.409$   $p<0.001$  ve  $r=0.208$   $p<0.01$ ). Açlık kan şekeri, ALT, AST, GGT, K, CL değerleri arasında NT-ProBNP ve TLR-5 arasında anlamlı fark yoktur. EKG'sinde QRS genişliği olan olgularla olmayan olgular arasında ve aritmisi olan ve olmayanlar arasında NT-ProBNP ve TLR-5 değerleri bakımından istatistiksel anlamlı fark yoktur ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda Pro-BNP ve TLR-5 değerleri kalp yetmezliği olmayan olgulara göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi. NT pro-BNP gibi TLR-5 değerinin yüksek olması hastaneye yatış sayısı ve süresi ve mortaliteyle ilişkili olabilir. Bu biyomarkerin sistolik klap yetmezliğinde rutin kullanılması için daha fazla sayıda içeren çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Katz AM. Cell death in failing heart: role of unnatural growth response to overload. *Clin Card Olympia* 1995; 18: 5-36.
2. Tomaselli GF, Marban E. Electrophysiological remodelling in hypertrophy and heart failure. *Card Ovasc Research* 1999; 42: 270.
3. Mann DI, Young JB. Basic mechanisms in congest ve heart failure: recognizing the role of proinflammatory. *Cytok Nes Chest* 1994; 105: 897–904.
4. Adamopoulos S, Parissis J, Kremastinos D. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 517–526.
5. Okuyama M, Yamagouch S, Nozaki N, Yamaoka M, Shirakabe M, Tomoike H. Serum levels of soluble form of fas molecule in patients with congest ve heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1698 –1701.
6. Yamagouch S, Yamaoka M, Okuyama M, Nitoube J, Fukui A, Shirakabe M, et al. Elevated circulating levels and card ac secretion of soluble fas ligand in patients with congest ve heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1500 –1503.
7. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the framingham study. *Engl J Med* 1982; 306: 1018 –1022.
8. Braunwald E. Normal and abnormal myocardial function. Fauci AS (Ed). *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, 14th Ed. Mcgraw Hill, 1998: 1297.
9. Cohn JN. Structural basis for heart failure: ventriculer remodeling and it’s pharmacological inhibition. *Circulation* 1995; 91: 2504-2507.
10. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin. *Circ Res* 1991; 69: 1185-1195.
11. Reddy S, Benatar D, Gheorghide M. Update on digoxin and other oral positive inotropic agents for chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 233-2341.

12. The Solved Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congest ve heart failure. Engl J Med 1991; 325: 293-302.
13. Mann DL. Mechanism and models in heart failure a combinatorial approach. Circulation 1999; 100: 999-1008.
14. Sabbah HN, Sharov VG. Apoptosis in heart failure. Prog Cardiovasc DS 1998; 40: 549-562.
15. Bristow MR. The Adrenergic Nervous System In Heart Failure. Eng 1991; 225: 250-258.
16. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler M, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality n patients with choronic heart failure. Eng J Med 1996; 334: 1350-1355.
17. The Vaskops Study Group: Influence of provastatin and plasma lipids on clinical events in the of scotland coronary prevention study (Woskops). Circulation 1998 21; 97: 1440-1445.
18. Benedict CR, Francis GS, Shelton B. Effect of longtem enalapril therapy on neurohormones in patients with left ventriculer dysfunction. Solvd investigators. Am J Cardiol 1995; 75: 1151-1157.
19. Rona G. Chatecholamine cardiotoxiety. Mol Card Olympia 1985; 17: 291-306.
20. Mann DL, Kent RI, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyt. Circulat On 1992; 85: 790-804.
21. Francis GS, Goldsmith SR, Levine B. The neurohumoral axis incongestive heart failure. Ann Intern Med 1984; 101: 307-377.
22. Katz AM. Cardiomyopati of overload: a major determinant of prognosis in congestive heart failure. Engl J Med 1990; 322: 100-110.
23. Sodeman JRW, Sodeman TM. Fizyopatoloji. 1.Baskı, İstanbul: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1992: 154-159.

24. Tillett WS, Francis TJR. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-571.
25. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: c reactive protein. Serum amyloid p component and serum amyloid a protein. *Immunol Today* 1994; 15: 81-83.
26. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic response to inflammation. *Eng J Med* 1999; 340: 448-454.
27. Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP. Interleukin-8 can mediate acute phase production by isolated human hepatocytes. *Am J Physiol* 1997; 273: 720-726.
28. Mackiewicz A, Shoollink H, Henrich PC. Complex of soluble human IL-6 receptor/IL-6 up regulates expression of acute phase proteins. *J Immunol* 1992; 149: 2021-2027.
29. Morrone G, Ciliberto, Oliviero S. Recombinant IL-6 regulates the transcriptional activation of a set of human acute phase genes. *J Biol Chem* 1988; 263: 12554-12558.
30. Kushner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response: serum c-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978; 61: 235-242.
31. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct inflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 103: 2531-2534.
32. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439-1441.
33. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194-1197.

34. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J. For the mrfit research group: relation of creactive protein and coronary heart disease in the mrfit nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-547.
35. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-Reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 1997; 47: 426-430.
36. Roberts WL, Moulton L, Law TC. Evaluation of nine automated high sensitivity c reactive protein methods: Implications for clinical and epidemiological applications. Part 2 *Clin Chem* 2001; 47: 418-425.
37. Rifai N. Hs-CRP in the primary prevention of cardiovascular disease: a new utility for an old protein. *The fats of life. Acc Lvd Newsletter* 2001; 15: 1.
38. Zebrack JS, Anderson JI, Maycock CA. Usefulness of high sensitivity creactive protein in predicting long-term risk of death or acute myokardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89: 145-149.
39. Juan S, Vicent B, Angel L, Julio N, Lorenza F, VicenteR, et al. Usefulness of creactive protein and left ventricular function for risk assessment in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 94: 766-769.
40. Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD. C-Reactive protein and angiographic coronary artery disease: Independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 632-637.
41. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB. Statin therapy inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2006-2012.
42. Zhou YF, Csako JT. Lack of association of restenosis following coronary angioplasty with elevated C-Reactive protein levels or seropositivity to chlamydia pneumoniae. *Am J Cardiol* 1999; 84: 595-598.
43. Morrow DA, Rifai N, Antman EM. C-Reactive protein is potent predictor of mortality independently of and combination with troponin T. *Acute coronary*

syndromes. A TIMI 11 a substudy thrombolysis in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-1465.

44. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-Reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82: 715-719.
45. Pietalla KO, Harmoinen AP, Jokinity J. Serum C-Reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under trombolitic treatment. *Eur Heart* 1996; 17: 1349.
46. Yoshimura M, Yasue H, Okamura E. Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-469.
47. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK. Compar of atrial natriuretic peptid, BNP and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828-831.
48. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 571-588.
49. Corti R, Forkoul ME, Bodimon JJ. The vulnerable plaque and acute coronary syndromes. *Am J Med* 2002; 113: 668-680.
50. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. İnsan Biyokimya. Palme Yayıncılık, 2002; 25: 145-149.
51. FusterV, LewisA. Conner memorial lecture; mechanisms leading myocardial infarction: insigths from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126.
52. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombotic leading to infarct on and of sudden death. Autopsy evidence of recurrens mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vazooclusion. *Circulation* 1985; 71: 699-708.

53. Andreolie and Carpenter C, Griggs C, Loscalzo J. Cec-L Essentials of Medicine. Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 217: 121-129.
54. Burtis Carl A, Ashwood Edward R. Tietz. Klinik Kimyada Temel İlkeler, 2005; 86: 159.
55. İliçin G, Ünal S, Biberoylu K, Akalın S, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıklar. Özata M (ed). Hiperlipoproteinemiler. Güneş Kitabevi, 1996: 1500-1509.
56. Gurr MI, James AT. Lipid Biochemistry. An Introduction. London: Chapman And Hall, 1971; 36: 89.
57. Levy RI, Moskowitz J. Science 1982; 217: 121-129.
58. Rosenberg L, Miller DR, Kaufman DW. Myocardial infarction in women under 50 years of age. JAMA 1983; 250: 2801-2806.
59. American Heart Association. Heart and stroke statistical update 2003 Update. Dallas: American Heart Association 2003; 89: 96-102.
60. Jonas MA, Qates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. Circulation 1992; 86: 1664.
61. Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in women. JAMA 2001; 285: 1447-1454.
62. Adam B, Yiğitoğlu M. Biyokimya ve Klinik Biyokimya. UTS, 2003; 26: 96-101.
63. Byrne GI, Kalayoylu MV. Chlamydia pneumomiae and atherosclerosis: links to the disease process. Am Heart J 1999; 138: 488-490.
64. Ellis AK. Serum protein measurement and the diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation 1991; 83: 1107-1109.
65. Kültürsay H, Kardiyoloji ve Laboratuar Etkileşimi. Ulusal Biyokimya Kongresi Marmara Üniversitesi. 2004; 75: 17- 19.
66. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarct on. Braunwald E (ed). Heart Disease A Text Book of Kardiyovasküler Medicine, 1992; 156: 259-265.

67. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH. The role of the troponins other markers of myocardial necrosis in risk stratification. *Acute Coronary Syndromes. Topol E* (ed). Markel Dekker, 2001: 329-372.
68. Saffe AS, Davidenko J. Diagnosis of Acute Myocardial Ischemia and Infarction In *Cardiology*. Crawford Mh, Dimarco JP (eds), London: Mosby, 2001: 137-138.
69. Unstable Angina and Non ST Elevation Myocardial Infarction: ACC/AHA 2002. *Guideline Update For Management of Patient With Jacc 2002*; 40: 366-374.
70. Stein BC, Levi RI. Natriuretic Peptides: physiology therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135: 914-923.
71. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides, relevance in cardiac disease. *JAMA* 1998; 280: 1983-1984.
72. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-Type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 72-80.
73. Clerico A, Del RY, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannes D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 3771-3777.
74. Sudoh T, Maekawa K, Kojima M. Cloning and sequence analysis of cDNA Encoding; a precursor for human natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 159: 1427-1444.
75. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Braumann M, Trawinski J, Pedersen F. The influence of age sex and other variables on the plasma level of n-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745-751.
76. Levy J, Morgan J, Brown E. *SDBH Komplikasyonlar: Kardiyovasküler Hastalık, Oxford Diyaliz El Kitabı*. (Çev. Ed. Uslan İ) s.474-484. İstanbul, Nobel Kitabevi, 2002.

77. Yoshimura M, Yasue H, Okamura E. Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-469.
78. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK. Comparison of atrial natriuretic peptide, bnp and n- terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828-831.
79. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142.
80. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: Molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 261-268.
81. Vessely D. Natriuretic peptides acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: 167-177.
82. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1978-1984.
83. Maisel A. B Type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clinics* 2001; 19: 557-571.
84. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for heart evaluation and management of chronic heart failure. *J Am Cardiol* 1992; 520: 156-162.
85. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for diagnosis and treatment of heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560.
86. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-469.
87. Wieczorek SJ, Bailly KR, Thomas P. Clinical evaluation of the Triage B type natriuretic peptide assay for point of care testing of patients with congestive heart failure. *Clin Chem* 2000; 46: 77-78.

- 88.** Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM. Rapid measurement of B type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *Eng J Med* 2002; 347: 161-167.
- 89.** Kaan J, Hope J, Garcia A. A rapid bedside test for brain natriuretic peptide accurately predicts cardiac function in patients referred for echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000; 135: 419-420.



## 6. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimini Diyarbakır'da tamamladım. 2003 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2009 yılında mezun oldum. 2009 – 2012 yılları arasında Silvan 1 Nolu Sağlık Ocağında çalıştım. 2012 yıllarında Fırat Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitime başladım. Halen devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım. İngilizce bilmekteyim.

