

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİASTOLİK KALP YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA
PLASMA CORİN SEVİYESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Doğukan Yasin YAVUZ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet BALİN**

**ELAZIĞ
2017**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN V.

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Mehmet BALİN _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Öncelikle hastanemize sağladığı imkanlar ve kaliteli uzmanlık eğitimi almamda çok değerli katkıları olan Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Said BERİLGİN'e katkılarından dolayı teşekkür ederim. Asistanı olmaktan her zaman gurur duyacağım hocalarım Prof. Dr. İlgin KARACA, Prof. Dr. Mehmet AKBULUT, Prof. Dr. Mustafa Ferzeyn YAVUZKIR, Prof. Dr. Necati DAĞLI, Doç. Dr. Mehmet Ali KOBAT, Doç. Dr. Hasan KORKMAZ, Doç. Dr. Mehmet BALİN ve yoğun çalışma programına rağmen her konuda ihtiyacım olduğunda yardımını ve engin bilgi birikimini esirgemeyen hocam Doç. Dr. Orhan DOĞDU'ya sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Birlikte çalışmaktan her zaman büyük keyif aldığım ve gurur duyduğum arkadaşlarım Asistan Dr. Özkan KARACA ve Asistan Dr. Mehdi KARASU 'ya tüm içtenliğimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kalp yetmezliği tanısı alan hastaların yaklaşık yarısının sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun normal veya normale yakın olduğu bilinmektedir. Günümüzde bu durum “korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği” olarak adlandırılır. Bu hastalarda ölüm ve morbidite oranlarının yüksek olmasına karşın herhangi bir farmakolojik tedavi seçeneğinin hastalığın seyrini değiştirebildiği henüz gösterilmiş değildir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, sıklığı giderek artan, önemli bir morbidite ve mortaliteye sahip ciddi bir sağlık problemidir.. Gelişen teknoloji ve bilimsel anlamda yapılan çalışmalar neticesinde, moleküler diagnostik sistemler, birçok görüntüleme yöntemlerinin önüne geçmiştir veya bu konuda aşama kaydetmiştir. Kalp yetmezliği bulunan ve ejeksiyon fraksiyonu > %50 olan hastalarda Pro-BNP seviyesinin yüksek, plasma corin seviyesinin, semptomdan bağımsız olarak düşük olduğu ortaya çıkmıştır. Fakat yaptığımız çalışmada özellikle korunmuş semptomatik ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında yaş, cinsiyet ve BMI'den bağımsız olarak plasma corin seviyesinin daha düşük olduğunu tespit ettik. Buna bağlı olarak, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde, plasma corinin marker olarak kullanılabilereği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, plasma corin, NT PRO BNP, biomarker, morbidite.

ABSTRACT

PLASMA CORIN LEVELS IN DIASTOLIK HEART FAILURE

It is known that in half of the patients that are diagnosed with HF, left ventricles fraction is normal or almost normal. Although the rates of mortality and morbidity in these patients are high, it isn't indicated that any pharmacological cure has changed the process of the disease. Heart failure with preserved ejection fraction is a serious heart problem that has an important morbidity and mortality. Owing to the developed technology and scientific studies, molecular diagnostic systems have developed so much. In the patients with HF and whose ejection fraction is $>50\%$, Pro-BNP level is high but plasma corin level is low, irrelevant from the symptoms. But according to our study, in the patients especially with preserved symptomatic ejection fraction, irrelevant from age, sex and BMI, it is found out that plasma corin level is lower. Therefore we concluded that in the patients with heart failure with ejection fraction, plasma corin can be used as a biomarker.

Key Words: Heart failure with preserved ejection fraction, plasma corin, NT Pro-BNP, biomarker, mortality.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Kalp Yetmezliği	2
1.1.3. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği	4
1.1.4. Yüksek ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği	4
1.1.5. NYHA Sınıflaması	5
1.1.6. ACC/AHA'nın Kalp Yetersizliği Evrelemesi	5
1.1.7. Killip Sınıflandırması	6
1.1.8. Forester Sınıflandırması	7
1.1.9. Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisi	7
1.1.10. Kalp Yetersizliğinde Tanısal Testler	8
1.1.11. Göğüs Grafisi	9
1.1.12. Laboratuar Testler	9
1.1.13. Ekokardiyografi	9
1.1.14. Kalp Kateterizasyonu ve Koroner Anjiyografi	10
1.1.15. Endomiyokardiyal Biyopsi	10
1.1.16. Diğer Yöntemler	10
1.1.17. Diyastolik Disfonksiyon	11
1.1.18. Diyastolik disfonksiyonun patofizyolojisi	12
1.1.19. Diyastolik fonksiyonun moleküler ve biyokimyasal regülasyonu	12
1.1.20. Kardiyomiyosit	13
1.1.21. Kardiyomiyositin ultrastrüktürel yapısı (Braunwald) Ekstrasellüler Matriks	14
1.1.22. Endotel aktivasyonunda kardiyak ve nörohumoral faktörler	15
1.1.23. Diyastolik disfonksiyonun noninvaziv değerlendirilmesi	16

1.1.24. Transmitral doppler akım paternleri (Braunwald)	17
1.1.25. Diyastolik disfonksiyonun tedavisi	17
1.1.26. Natriüretik Peptidler	18
1.1.27. Natriüretik Peptid reseptörleri	19
1.1.28. BNP'nin Etkileri	19
1.1.30. Natriüretiklerin klirensleri	21
1.1.31. Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatif Sonuçlara Yol Açan Durumlar	21
1.1.32. Asemptomatik LV Sistolik Disfonksiyonunu Taramada BNP'nin Önemi	22
1.1.33. Sol ventrikül disfonksiyonun taranmasında BNP'nin potansiyel kullanım alanları	23
1.1.34. LV Diyastolik Disfonksiyonu ve BNP	23
1.1.35. Plasma Corin	23
2. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3. BULGULAR	26
4. TARTIŞMA	28
5. KAYNAKLAR	32
6. ÖZGEÇMİŞ	32

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara, BMI değerleri	26
Tablo 2.	Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara, BMI arasındaki korelasyon	26
Tablo 3.	Ortalama hemogram değerleri	26
Tablo 4.	Ortalama biyokimya değerleri	27
Tablo 5.	Ekokardiyografik bulgular	27
Tablo 6.	Biomarkerlar	27



KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Anjiotensin Converting Enzim
EDV	: End Diastolik Volüm
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKO	: Ekokardiografi
HOKM	: Hipertrofik Obstruktif Kardiyomiyopati
HT	: Hipertansiyon
KY	: Kalp yetmezliği
MI	: Miyokard İnfarktüsü
NT Pro-BNP	: NT Pro-B tipi Natriüretik peptid
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti

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 yeni kardiyak 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 Pro-BNP günümüzde kalp yetmezliğinin ön tanısı için anlamlı bulunmaktadır. Pro-B tipi natriüretik peptit (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. Plasma corin ise kalpteki natriüretik peptidleri işleyen hücre geçişli bir proteazdır. Enzim, temel olarak kardiyomiyositlerde salınır ve orada inaktif pro-ANP' ler ve pro-BNP'ler aktif peptidlere dönüştürülür. Kalp yetmezliğinde bu peptid aracılı eylemler kardiyak fonksiyonlar için önemli bir fonksiyon görürler ve yapılan çalışmalarda kalp yetmezliği olan hastalarda corin düzeyinde azalmalar tespit edilmiştir.

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. Plasma corin ölçümü, ucuz maliyeti, kolay ölçülebilirliği, kısa sürede ölçülebilirliği ve kolay değerlendirilebildiği için ekokardiografiye daha avantajlı gözükmetedir (1).

Bu çalışmamızda; klinik ve ekokardiografik olarak diastolik kalp yetmezliği tanısı konan semptomatik ve asemptomatik iki grup hastada, plasma corin ve NTpro-BNP düzeyleri ölçüldü. Ekokardiografik bulgular ile bu iki biyokimyasal belirteçin, kalp yetmezliği tanısındaki rolünün uyumlu olup olmadığını araştırıldı. Yani; bu çalışmada: diastolik kalp yetmezliği tanısı olan hastalarda plasma corin düzeyinin semptomlarla korelasyonu araştırıldı.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Kalp Yetmezliği

Yaklaşık son 70 yıl içerisinde kalp yetersizliği (KY) için farklı tanımlamalar yapılmıştır. İlk tanımlama Thomas Lewis tarafından “Kalbin muhteviyatının yeterince boşalamaması durumudur” olarak dile getirilirken Paul Wood, “Kalbin vücudun ihtiyacı için gereken yeterli dolaşımı sağlayamaması durumudur” demiştir. İlk değerlendirmelerde daha çok sol ventrikülün pompa yetersizliği vurgulanmış iken günümüzde KY'nin bir sendrom olduğu ve hastaların semptom ve fizik bulgularıyla tanımlanması gerektiği görüşü ön planda olmaktadır. Kalp yetersizliği ventrikülün doluş ve/veya ejeksiyon yetisini etkileyen yapısal veya fonksiyonel değişikliklerin neden olduğu kompleks bir klinik sendromdur (2).

Aşırı sıvı birikimine ve/veya düşük kalp debisine bağlı semptomlar genellikle egzersizle birlikte artmaktadır. Fizik muayene bulguları ise sol ventrikül doluş basıncındaki artış, volüm yüklenmesi, düşük debi, pulmoner hipertansiyon ve kardiyomegalinin varlığı doğrultusundadır. Sıvı yüklenmesinin üç önemli bulgusu pulmoner konjesyon, boyunda venöz dolgunluk ve periferik ödemdir. Bu tabloda

fizik muayene sırasında karın sağ kadranda yapılan kompresyon venöz dönüşünü arttırmak suretiyle juguler venöz basıncı arttırmaktadır (hepatojuguler reflü).

Kalp yetersizliğinin tanısında semptomlar ve klinik özgeçmiş tek başına yeterli olamamaktadır. Örneğin kalp yetersizliğinin tanısında tek başına ortopnenin duyarlılığı %25, nokturnal nefes darlığı %29, boyunda venöz dolgunluk %32.7 ve hepatomegalinin tek başına duyarlılığı ancak %16.9 oranında olmaktadır (3). Kalp yetersizliğinin tanısı için tipik semptomlarla birlikte fizik muayene bulguları ve yapısal veya fonksiyonel bozukluklarının objektif kanıtları gerekmektedir

Kalp yetersizliği tanısıyla tedaviye başlanılan hastalarda genellikle semptomatik iyileşme gözlenmelidir. Asemptomatik kalp yetersizliği hastalarında da mortalite oranı yüksektir. Prevalansı ise ≥ 45 yaş grubunda %34 olarak bildirilmektedir. Dolayısıyla tanıdan sonra hastalar asemptomatik olsalar bile uygun tedavi yaklaşımları takip edilmelidir (4). Diğer önemli bir nokta ise, kalp yetersizliği tanısı alan hastalarda mutlaka etiyolojik neden aranmalıdır.

Kalp Yetersizliği Tanısı İçin Aşağıdakilerin Tümü Gerekmemektedir:

1. Kalp yetersizliğinin tipik semptomları Dispne, halsizlik, yorgunluk, ekstremitelerde şişlik
2. Muayene bulguları İstirahat taşikardisi, dar nabız basıncı, periferik ödem, boyunda venöz dolgunluk, pulmoner konjesyon, hepatomegali
3. Objektif kanıt Kardiyomegali, ekokardiyografik bulgular, üçüncü kalp sesi, Natriüretik peptid düzeyler

Detaylı anamnez ve fizik muayene ilk adım olmalıyken ekokardiyografiyle sol ventrikülün sistolik fonksiyonları, ejeksiyon fraksiyonu ve diğer yapısal değişiklikler (kapaklar, perikard, sağ ventrikül) değerlendirilmelidir (5).

Kalp yetersizliğinin tanısında göğüs grafiği ve elektrokardiyografi mutlaka yer almalıyken gerektiğinde manyetik rezonans ve tomografi yöntemleriyle altta yatan sebebin ciddiyeti ve doğası hakkında bilgi edinilebilir.

Natriüretik peptidler (BNP ve NTproBNP), sol ventrikülün volüm ve basınç yükselmesine karşı salgılanmaktadır. Natriüretik peptidler (NP) yaş, cinsiyet, kilo ve böbrek fonksiyonlarından etkilenmekle birlikte serumda yükselmesi kalp yetersizliği ve kalp yetersizliğine neden olabilecek hemodinamiğin varlığını göstermektedir (5-7). Dolayısıyla BNP'ler kalp yetersizliğinin tanısında (hemodinamik değişikliklerin

göstergesi olarak) ve prognoz belirlemede tüm kılavuzların önerdiği bir parametredir (2, 8, 9).

1.1.2. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliğinin alışla gelmiş önemli sınıflamalarından biri de kalp yetersizliğinin klinik olarak ortaya çıkışına göre akut veya kronik olarak ayırımıdır. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) “akut” kelimesini kimileri hastalığın ciddiyeti, kimileri ise dekompanze durum, hatta yeni başlayan kalp yetersizliği olarak değerlendiklerinden dolayı 2008 yılı kılavuzunda farklı bir sınıflandırmayı ön görmüştür. Söz konusu yeni sınıflandırmada yeni başlayan KY ilk kalp yetersizliği atağını, geçici KY ise belli bir sürede semptomatik olan ve uzun dönem tedavinin gerekli olabileceği hastaları (örneğin toparlanma döneminde olan miyokardit olgular, iskemiye bağlı ortaya çıkan ve revaskülarizasyonla düzelen hastalar ve stabil, kötüleşen veya dekompanze kronik kalp yetersizliği hastaları) yer almaktadır (2). Akut tabloda ani başlayan istirahat ve/veya egzersizle birlikte nefes darlığı söz konusu iken kronik durumda periferik ödem ve asit ön planda olabilmektedir. Zaman içerisinde pulmoner venöz kapasitenin volüm yüklenmesine adaptasyon göstermesinden dolayı alveollerdeki sıvı birikimi tüm akciğerdeki sıvı artışına rağmen azalacaktır.

1.1.3. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği

Kalp boşluklarına göre yapılan sınıflandırmada özellikle pulmoner veya sistemik konjesyonu, sıvı birikmesine bağlı pulmoner ödem veya ayak bileği ödemi vurgulamak istendiğinde kullanılmaktadır. Sağ ventrikül yetersizliğinin en sık sebebi sol ventrikül yetersizliğin neden olduğu pulmoner arter basıncın yükselmesi, yetersiz böbrek perfüzyonu, su-tuz retansiyonu ve dolaşımda sıvı birikmesidir (2).

1.1.4. Yüksek ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği

Yüksek debili KY'nin en sık sebepleri anemi, tirotoksikoz, septisemi, karaciğer yetmezliği, artriyoventöz şantlar olmaktadır. Yapısal kalp hasarı olmaksızın kalbin debisine bağlı olarak çıkan klinik tablolarda semptomlar sebebe yönelik tedaviyle tamamen düzelebilmektedir (2).

1.1.5. NYHA Sınıflaması

Hastaların fonksiyonel durumuna göre klinik tablonun sınıflandırması (New York Kalp Birliğinin, NYHA) sınıflaması ilk kez 1928 yılında tanımlanmış iken en son 1994 yılında revize edilmiştir (10-13). I'den IV'e kadar hastalar fiziksel aktivitelerine göre sınıflandırılmaktadır:

Sınıf I- Yüksek düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır. Hasta ≥ 7 MET gerektiren (örn: basketbol) aktiviteleri yapabilir.

Sınıf II- Orta düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır. Hasta ≤ 5 MET gerektiren aktiviteleri yapabilir.

Sınıf III- Hafif düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır. Hasta ≤ 2 MET gerektiren aktiviteleri yapabilir.

Sınıf IV- İstirahatta semptomatik Hasta > 2 MET gerektiren aktiviteleri yapamaz.

New York Kalp Cemiyeti sınıflaması güçlü bir prognoz göstergesi ve risk belirleyicisi olmaktadır. Fonksiyonel sınıf arttıkça hayatta kalma oranı azalmaktadır.

1.1.6. ACC/AHA'nın Kalp Yetersizliği Evrelemesi

Önerilen evreleme sisteminde kalp yetersizliği hastaların gelişmesi ve progresyonu birlikte ele alınmaktadır. Kalp yetersizliği hastaları 4 evrede incelenirken ilk 2 evre (A ve B) hastaları asemptomatik ve kalp yetersizliğinin gelişmesi için risk taşıyanlardan oluşurken C ve D evreleri semptomatik kalp yetersizliği hastalarını kapsamaktadır:

Evre A- Asemptomatik, kalp hasarı yok ancak kalp yetersizliği için risk faktörleri var (örneğin hipertansiyon)

Evre B- Asemptomatik, yapısal kalp hasarı ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu var (örneğin sol ventrikül hipertrofisi, miyokard infarktüsü)

Evre C- Kalp hasarıyla birlikte semptomatik

Evre D- Refrakter ve son dönem kalp yetersizliği NYHA sınıflandırmasının hastalığın ciddiyeti ve mortaliteyle ilişkili olmasına rağmen bazı sınırlılıkları söz konusudur. Örneğin aynı yapısal kalp hastalığında olan bir kişi zaman içerisinde sınıf IV'den sınıf III veya II'ye gerileyebilmektedir. Dolayısıyla farklı fonksiyonel sınıflarda, yapısal kalp hastalığının boyutu bilinmiyorsa eksik değerlendirme ve

tedaviye neden olabilmektedir. Ayrıca fonksiyonel sınıflandırmanın gözlemciler arası değişkenliği ve tekrarlanılabilirliği yüksek ve %50'ye yakın olmaktadır (14-17). Kalp yetersizliği semptomları şiddetinin ilaç değişikliği yapılmaksızın da değişebileceği veya ventrikül fonksiyonlarında belirgin bir değişiklik olmaksızın ilaç tedavisiyle fonksiyonel kapasitenin değişebilmesi NYHA sınıflamasının diğer sınırlılıkları arasında yer almaktadır. Buna karşın yapısal ve fonksiyonel değişikliklerdeki düzelme çoğu zaman belirgin semptomatik düzelmeye birliktelik göstermektedir (3).

Kalp yetersizliğinin progresif bir sendrom olduğu göz önüne alınarak önerilen ACC/AHA evreleme sisteminde asemptomatik olan evre A ve B hastaları kalp yetersizliği için risk faktörü taşıyan hasta grupları arasında yer almaktadır. Örneğin hipertansiyon, koroner arter hastalığı veya diyabetik hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluğu görülmemesine rağmen evre A'da sınıflandırılırken evre B hastaları yapısal kalp hastalığı olan (örneğin sol ventrikül hipertrofisi veya sol ventrikül fonksiyon bozukluğu) ancak asemptomatikleri kapsamaktadır (5). Yeni evreleme sistemi daha objektif bir değerlendirme olanağı sağlamasına rağmen kesinlikle NYHA sınıflaması yerine gelmiş değil ancak risk ve tedavi yönlendirmesinde tamamlayıcı bir unsur olmaktadır. NYHA sınıflamasında evrelere göre bir ilaç tedavisi söz konusu olmamasına karşın yeni sistemde her evreye göre tedavi seçenekleri belirlenmiştir. Evre C grubu için önerilen tedaviler hasta, NYHA sınıf I olsa bile uygun ve olması gereken bir tedavi olacaktır.

1.1.7. Killip Sınıflandırması

Akut miyokard infarktüs sonrası 250 hastanın incelendiği bir çalışmanın ışığında benimsenilen Killip sınıflandırmasında miyokardiyal hasarın derecesine göre 4 evre tanımlanmıştır. Killip I'den IV'de doğru mortalite artmaktadır

Akut Miyokard İnfarktüs Sonrası Killip Sınıflandırması

<u>Killip Özellik</u>	<u>Mortalite%</u>
I Kalp yetersizliği bulgusu yok	6
II Akciğerlerde raller, S3 galo ve jugular venöz basınç artışı	17
III Akut pulmoner ödem	38
IV Kardiyojenik şok	81

Killip kullanılışlı bir sınıflandırma olmasına karşın sınıf II ve III'ün ayırımı her zaman çok kolay olamamaktadır. Ayrıca akciğerde konjesyona bakılmaksızın tüm kardiyojenik şok hastaları sınıf IV'te yer almaktadır. Halbiki konjesiyonun olup olmaması prognozu etkileyebilmektedir.

1.1.8. Forester Sınıflandırması

Akut miyokard infarktüs sonrası hastalar Killip sınıflandırmasına göre daha ayrıntılı olarak klinik (periferik hipoperfüzyon: filiform nabız, soğuk cilt, periferik siyanoz, hipotansiyon, taşikardi, konfüzyon oligüri) ve hemodinamik (doku perfüzyonu: kardiyak indeks $2.2l/dk/m^2$ ve pulmoner konjesyon: PCWP >18 mmHg) bulgularına göre sınırları kesin çizgilerle ayrılmış 4 grupta incelenmektedir.

Sınıf I'de pulmoner konjesyon veya periferik hipoperfüzyonu olmayanlar

Sınıf IV'de her ikisinin birlikte görüldüğü hastalar

Sınıf II'de periferik hipoperfüzyon olmadan pulmoner konjesyon

Sınıf III'de ise pulmoner konjesyon olmaksızın periferik hiperperfüzyon olan hastalar yer almaktadır.

Sınıf I'den IV'e doğru mortalite sırayla %2.2, %10.1, %22.4 ve %55.5 olmaktadır. Forester sınıflamasında sınıf II (pulmoner ödem-yaş, ekstremite sıcak) diüretik ve vazodilatör tedavi, hipovolemi-kuru ve ekstremite soğuk olduğu sınıf III'te sıvı yüklenmesi ve kardiyojenik şok sınıfında ise (sınıf IV) ise pozitif inotropikler ilaçlar ve vazopresörler önerilmektedir (18-21).

1.1.9. Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisi

Kalp yetersizliği için risk faktörleri yukarıda 4 grupta özetlenmiştir. Söz konusu faktörlerin rolü ise SKY ve DKY arasında farklılık gösterebilmektedir. Kalp yetersizliğinin prevalansı ise yaşla birlikte artmaktadır. Prevalans oranı 50-60 yaş

arasında %0.8 iken >80 yaş grubunda erkeklerde %0.66 ve kadınlarda %0.79'a yükselmektedir (22). Sistolik ve diyastolik KY sıklığı açısından da oranların birbirine benzer olduğu rapor edilmektedir.

1.1.10. Kalp Yetersizliğinde Tanısal Testler

Kalp yetersizliğinin tanısında McKee PA (23), Boston (24), Duke (25) gibi algoritmalar tanımlanmıştır. Ancak genellikle fizik muayene bulgularının ön planda olduğu bu gibi algoritmalarda laboratuvar ve ekokardiyografik değerlendirmeler dikkate alınmamıştır. Elektrokardiyografi Kalp yetersizliğine özgü bir EKG bulgusu söz konusu değildir. Ancak KY'nin etiyolojisinde rol oynayan durumlara bağlı EKG bulguları (örneğin sol ventrikül hipertrofisi, miyokard infarktüsü) sıklıkla KY hastaların değerlendirmesinde göze çarpmaktadır.

Kalp yetersizliği için risk faktörleri ve nedenleri

- Koroner arter hastalığı (göreceli risk 1.8)
- Hipertansiyon (göreceli risk 1.4)
- Aşırı kilo (göreceli risk 1.3)
- Sigara (göreceli risk 1.6)
- Diyabet (göreceli risk 1.9)
- Kapak hastalıkları (göreceli risk 1.5)
- Konjenital kalp hastalıkları
- Yüksek debili durumlar
- Pulmoner hastalıklar
- İdiyopatik
- Miyokardit
- İnfiltratif hastalıklar
- Otoimmün
- Obstrüktif uyku apne sendromu
- Peripartum
- Enfeksiyon
- Bağ dokusu hastalıkları
- Strese bağlı (Takotsubo) kardiyomiyopati
- Toksik ve ilaçlar (Doxorubin, antrasiklin)

- Kronik taşikardiler, aritmiler

1.1.11. Göğüs Grafisi

Tanıda göğüs X-ray grafisi önemlidir. Göğüs grafisinde pulmoner ödem, kardiyomegali, kerley B çizgileri, plevral effüzyon, kapak ve/veya doğumsal hastalıklarına bağlı değişiklikler değerlendirilmelidir. Alvoeler ödem, interstisyel ödem ve pulmoner venöz basınç artışına bağlı sefalizasyonun (geyik boynuzu) varlığında tanısal özgüllük >%90 olmaktadır (26).

1.1.12. Laboratuvar Testler

Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri ve açlık kan şekeri mutlaka değerlendirilmelidir. İlk kez beyinde tespit edilmesine rağmen kalpte de bulunan beyin natriüretik peptid (Brain natriuretic peptide, BNP) ve N-terminal pro-BNP (NT-pro-BNP) düzeylerindeki artış KY kuşkusuz olanlarda değerlendirilebilir. Plazma BNP >400 pg/ml ve NT-proBNP >2000 pg/ml değerleri hem sistolik hem de diyastolik kalp yetersizliği için tanısal değeri bulunmaktadır. Ventrikülerdeki gerilime bağlı olarak plazmada yükselen natriüretik peptidlerin değerleri ayrıca prognozla da doğrudan ilişkilidir. Natriüretik peptidlerin tanıdaki duyarlılığı (BNP < 400 pg/ml) özgüllüklerine göre daha fazla iken plazmadaki düzeyleri yaş, cinsiyet, böbrek fonksiyonları ve obeziteden etkilenmektedir (2).

Kalp yetersizliğinde ayrıca miyokardiyal yüklenme ve/ veya hücre ölümüne bağlı olarak akut koroner sendrom olmaksızın troponin düzeyi yüksekselebilmektedir (27).

1.1.13. Ekokardiyografi

Hastanın yakınmaları, fizik muayene, göğüs grafisi yanı sıra tanıda mutlaka ekokardiyografik veriler değerlendirmelidir. Kalp boşluklarının çapları, hacimleri, sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, ejeksiyon fraksiyonu, duvar hareketleri, perikard yaprakları ve kapakların durumu ekokardiyografik olarak tüm kalp yetersizliği düşünülen hastalarda incelenmelidir. Ekokardiyografik veriler ayrıca hastanın prognozu hakkında da bilgi verebilmektedir (2).

Stres Ekokardiyografi yöntemi ise ventrikülün fonksiyonları yanı sıra canlı doku araştırması açısından önem taşımaktadır. Sol dilatasyonu veya dal bloğu varlığında duyarlılığı azalmaktadır.

1.1.14. Kalp Kateterizasyonu ve Koroner Anjiyografi

Sağ kalp kateterizasyonu ventriküler doluş basıncı, vasküler direnç ve kardiyak debi hakkında bilgi vermektedir. Koroner anjiyografi ise anjina pektoris veya koroner arter hastalığı için güçlü risk faktörleri olanlar ve akut koroner sendrom sonrası kardiyojenik şok tablosunda olanlarda tedavi stratejisini belirlemek için önerilmektedir (2).

1.1.15. Endomiyokardiyal Biyopsi

Kalp yetersizliğinin tanısında rutin uygulanan bir test değildir. Genellikle sağ ventrikülden olmak üzere özel miyokard hastalıkların (infiltratif olanlar: amiloid, sakoidoz, hemokromatoz, eozinofilik miyokardit ve restriktif kardiyomiyopati) tanısında miyokardiyal biyopsi bulguları tanıya destek sağlamaktadır (2).

1.1.16. Diğer Yöntemler

Magnetik rezonans yöntemiyle, ventrikül fonksiyonları, volümleri, kitlesi, miyokardın kalınlığı ve duvar hareketleri yanı sıra miyokardiyal trombüs veya kitle, kapaklar, perikard ve doğumsal defektler, inflamasyon veya infiltrasyon değerlendirilmesi yapılabilmektedir.

Dispnesi olan ve kesin tanı konulamayan hastalarda pulmoner fonksiyon testleri ve egzersiz testi sırasında maksimal oksijen tüketiminin değerlendirmesi önerilen testler arasında yer almaktadır.

Aritmi veya senkobi olan hastalarda EKG holterinin değerlendirmesi önem taşımaktadır. Kalp hızı, atriyal ve ventriküler aritmilerin değerlendirmesi prognozu ve tedaviyi yönlendirmeye ışık tutmaktadır (2).

Kalp yetersizliği genellikle fonksiyon bozukluğunun tipine göre sistolik ve diyastolik olmak üzere iki ana grupta incelenir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu tek başına diyastolik KY anlamında değildir. Diyastolik disfonksiyon, ventrikülün (pasif) genişleyebilme özelliğinin, doluş veya relaksasyonun bozulması anlamındadır. Diyastolik KY (DKY) veya sol ventrikül sistolik fonksiyonları

korunmuş KY için kalp yetersizliğinin semptomlarıyla birlikte ekokardiyografik objektif kanıtların olması şarttır. Kesin bir EF (ejeksiyon fraksiyonu) sınırı belirtilmemekle birlikte sol ventrikül fonksiyonları korunmuş (SVEF>%50) kalp yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Gerçi pek çok kalp yetersizliği olgusunda sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu bir arada bulunmaktadır.

Sol ventrikül fonksiyonlarının korunduğu diyastolik KY hastaları sistolik KY'e (SKY) göre daha yaşlı (ortalama 4 yıl), hipertansif ve daha çok kadınlardan oluşmaktadır. Mortalite açısından ise her iki grupta da yüksek (SKY:%12, DKY:%10) bulunmuştur.

1.1.17. Diyastolik Disfonksiyon

Yakın zamana kadar diyastolik disfonksiyon kalp yetmezliğinin iyi anlaşılammış ve genelde göz ardı edilen sebeplerinden biriydi. Öte yandan son 10 yıl içerisinde geliştirilen invazif ve noninvazif metodlar diyastolik fonksiyonda meydana gelen patofizyolojik değişikliklerin anlaşılmasını kolaylaştırdı. Konjestif kalp yetmezliğinin sebeplerinden biri olan sistolik disfonksiyon ayrıntılı olarak araştırılmış olup sistemik hipoperfüzyonla sonuçlanan uygunsuz sistol sonu basıncı şeklinde tanımlanmıştır. Diğer taraftan diyastolik disfonksiyon ise normal sistol sonu basıncının olduğu ancak dolum basıncının uygun şekilde artmadığı, yetersiz sol ventrikül dolumuyla karakterize bir tablodur. Normal dolum basıncının olduğu diyastolik disfonksiyonda, sol ventrikül dolum kapasitesi sınırlıdır. Sol ventrikül dilate olmayıp diyastolik basıncı artmıştır ve normal ejeksiyon fraksiyonu vardır. Diğer taraftan çoğu hastada kalp yetersizliğinin belirti ve bulguları görülmektedir. Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi diyastolik disfonksiyonun sık sebeplerinden biridir. Çoğunlukla amiloidoz gibi infiltratif hastalıkların seyrinde ve infarktüs sonrası gelişen remodelling döneminde gözkür. Diyastolik kalp yetmezliği tanısı için konjestif kalp yetmezliğine ait belirti ve bulguların yanında, normal ya da normale yakın sol ventrikül sistolik onksiyonu, anormal sol ventrikül relaksasyonu, dolumu ve diyastolik sertliği (stiffness) gereklidir. Tanı genellikle Eko-doppler ile sol ventrikül ejeksiyon raksiyonu, duvar kalınlıkları, duvar hareketleri ve dolum paterni gibi parametrelerin incelenmesi ile konur. Konjestif kalp yetmezliği ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre prevelans yaşla artış göstermekte olup

ortalama 50 yaş civarında 15 dolaylarındadır. Prognoz altta yatan hastalığa ve hastanın yaşına göre değişmekle birlikte yıllık mortalitenin %8 civarında olduğu tahmin edilmektedir (28).

1.1.18. Diyastolik disfonksiyonun patofizyolojisi

Diyastolik disfonksiyonun patofizyolojisi 3 faza ayrılabilir. Bunlar erken disfonksiyon, ara disfonksiyon ve geç disfonksiyondur. Erken diyastolik disfonksiyon büyük oranda sol ventrikül relaksasyonunda ve elastik yapısındaki anormalliklere bağlıdır. Ara diyastolik disfonksiyon sol ventrikülün pasif sertliği ve kompliyansının bir sonucudur. Geç diyastolik disfonksiyon ise sol atrial kontraksiyon ile ilişkilidir. Izovolümetrik relaksasyon ventrikül sertliği ve vizkositesindeki azalma ile bağlantılıdır. Diğer bir deyişle ventrikülün sistolik mekaniklerden diyastolik mekaniklere geçiş hızı ile ilişkilidir. Relaksasyon aynı zamanda atrio-ventriküler basınç gradiyenti, pik ventrikül dolum hızı ve “erken-geç” dolum hızı şekilleri gibi faktörlerden etkilenir. Elastik gerilim ya da ventriküler restorasyon düşük basınç volümündeki fraksiyonel kısalmaya bağlıdır. Bu durumda negatif diyastolik basınçlar henüz dolum halinde olmayan kalpte geçici bir emici güç yaratırlar. Diyastolik basınç volüm ilişkisini etkileyen internal ve eksternal güçler vardır. Internal güçler arasında yapısal sertlik (sarkomerler, miyositler vs) aktif sertlik ve vizkosite vardır. Eksternal güçler ise septal düzleşme, sağ ventrikül hareketleri ve hatta çıkış yolu gradiyentleridir. Atrial kontraksiyon da diyastolik fonksiyonun önemli parametrelerinden biridir. Atrio-ventriküler interval diyastol dolum süresini önemli derecede etkilemekte olup verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri, blokerler ve iki odacıklı pace makerların kullanımıyla olumlu yönde değiştirilebilir. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki optimal ventrikül dolumu PR intervali 100-120 ms aralığında olduğunda gerçekleşmektedir. Atrial büyüklük, basınç ve sertlik de şaşırtıcı olarak sol ventrikül dinamiklerini etkilemektedir. Bu özellikler sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunda çoğunlukla bozulmuştur.

1.1.19. Diyastolik fonksiyonun moleküler ve biyokimyasal regülasyonu

Diyastolik fonksiyonu bozarak diyastolik kalp yetmezliğinin gelişimine neden olan mekanizmalar; miyokardın içindeki ve dışındaki faktörler olarak ayrılabilir. Miyokarda ait faktörler kalp kası hücresi (kardiyomiyosit), kalp kasını saran

extrasellüler matrix ve nörohormonların otokrin ve parakrin üretimini aktive eden yapılar olmak üzere yapısal ve işlevsel bileşenlere ayrılabilir. Her bir mekanizma diyastolik disfonksiyon ve kalp yetmezliği gelişiminden sorumlu major patolojik işlevleri etkileyebilir. Basınç yükü hipertrofisine, iskemiye ve kardiomyopatiye bağlı gelişen diyastolik kalp yetmezliğinde miyokarda ait, miyokard dışı, hücrel ve nörohumoral faktörlerden herbiri rol oynar.

1.1.20. Kardiyomiyosit

Diyastolik disfonksiyon kalp kası hücresinin kendine ait intrinsek mekanizmalara bağlı oluşabilir. Bunlar kalsiyum homeostazisindeki değişikliklere bağlıdır. Olası sebepler;

1-) Sodyum kalsiyum ve kalsiyum pompası gibi kısa ve uzun dönemde sitozelden kalsiyum çıkışını sağlayan sarkolemmal kanalların işlevini yerine getirememesi

2-) SR Ca⁺² (SERCA)ATP ase ın azalmasına bağlı olarak sarkoplazmik retikulumun yetersiz Ca (SR Ca) geri alımı

3-) Fosfolamban, kalmodulin ve kalsequestrin gibi SR Ca ATP ase'ı modifiye eden proteinlerin fosforilasyonundaki değişiklikler

Yukarıda tarif edilen durumlardan herhangi biri artmış diyastolik kalsiyum konsantrasyonuna, kalsiyum akışının azalmasına ve diyastolik kalsiyum konsantrasyonunun yavaşlamış azalmasına neden olabilir. Mevcut değişikliklerin kardiyak hastalıklarda olduğu gösterilmiş olup hem aktif relaksasyonda hem de pasif sertlikte etkileri vardır (29).

Kontraktıl proteinler kalın miyozin filamentleri ve ince aktin filamentleri proteinlerinden oluşur. Aktine bağlı kompleks düzenleyici proteinler arasında Tropomyozin, Troponin T, C ve I bulunur. Relaksasyon sırasında miyozinin aktinden ayrılması için gerekli ATP hidrolizi, Troponin C'den kalsiyum salınımını ve SR tarafından aktif olarak kalsiyum geri alımını gerektirir. Bu adımlardan herhangi birinin, miyofilament proteinlerinin veya ATP ase ın modifikasyonu diyastolik fonksiyonu etkileyebilir (29, 30). Normal diyastolik fonksiyonun yerine getirilebilmesi, düşük seviyede hidrolize olmuş ATP ürün konsantrasyonu (ADP ve iP) ve yeterli ADP/ATP oranı gibi uygun enerji faktörlerinin varlığını

gerektirmektedir (31). Diyastolik disfonksiyon, mutlak ADP ve Pi konsantrasyonunun ya da rölatif ADP/ATP oranının arttığı durumlarda ortaya çıkabilir. Enerji faktörlerinde gözlenen bu anormallikler düşük fosfokreatinin seviyelerinden dolayı ADP'nin ATP'ye yeterince dönüşmemesi sonucu oluşabilir. Kardiyomiyositin hücre iskeleti mikrotubuller, ara filamanlar (desmin), mikrofilamanlar (aktin) ve endosarkomerik proteinlerden oluşur (titin, nebulin, α aktin, miyomesin ve M protein) (31). Hücre iskeletinin temelini oluşturan bu proteinlerin yapısında meydana gelebilecek değişikliklerin diyastolik fonksiyonu etkilediği görülmüştür. Titin izotiplerindeki değişimin relaksasyonu ve vizkoelastik sertliği etkilediği gösterilmiştir. Kasılma esnasında, titin komprese olduğunda, potansiyel enerji birikimi olur ve diyastol esnasında bir vizkoelastik yay gibi hareket ederek taşıdığı potansiyel enerjiyi açığa çıkarır. Bu sayede elastik bir güç gibi hareket ederek miyokardı istirahat uzunluğuna getirmeye çalışır. Dahası titinin diyastol esnasındaki açılımı kısıtlıdır ve bu özellik miyokardın istirahat uzunluğundan daha fazla gerilmesine engel olmak içindir (32). Dilate kardiyomiyopatilerde yapılan deneysel çalışmalarda titin izoformlarının ve bunların dağılımının diyastolik sertlikte artışa sebebiyet verecek şekilde yeniden düzenlendiği gösterilmiştir. Benzer şekilde mikrotubul dansitesi ve dağılımındaki artışın da bazı basınç artışı çeşitlerinde yapışkan bir yük gibi hareket ederek miyokardın ve kardiyomiyositlerin vizkoelastik sertliğini arttırdığı gösterilmiştir. Eğer mikrotubuller akut olarak kimyasal ve fiziksel ajanlarla depolimerize edilirse diyastolik fonksiyonda meydana gelen bu değişimler reversibldir (33).

1.1.21. Kardiyomiyositin ultrastrüktürel yapısı (Braunwald) Ekstrasellüler Matriks

Ekstrasellüler matrixte (ESM) meydana gelebilecek değişiklikler de diyastolik fonksiyonu etkileyebilir. Miyokarda ait ESM 3 önemli bileşenden oluşmuştur.

- 1-) Tip 1,3 kollajen ve elastin gibi fibriler proteinler
- 2-) Proteoglikanlar
- 3-) Tip 4 kollajen, laminin ve fibronektin gibi bazal membran proteinleri

Fibriler kollajenin diyastolik kalp yetmezliğinin gelişiminde ESM yapıları içinde en etkili yapı olduğu ileri sürülmüştür (34). Fibriler kollajendeki değişimin diyastolik disfonksiyon ve diyastolik kalp yetmezliği gelişiminde önemli rol oynadığını gösteren kanıtlar şu 3 patoloji üzerinde yoğunlaşmıştır.

1-) Diyastolik fonksiyonu etkileyen süreçler aynı zamanda fibriller kollajeni özellikle miktar, geometri, dağılım, çapraz bağlanma ve Tip 1/Tip 3 kollajen oranı bakımından da etkilemektedir.

2-) Fibriler kollajenin normalizasyonu ile diyastolik fonksiyonların arasında ilişki saptanmıştır.

3-) Kollajen metabolizmasının kronik olarak değiştirildiği deneylerde, diyastolik fonksiyonun da değiştiği gösterilmiştir (35).

Diğer fibriler proteinlerin, bazal membran proteinlerinin proteoglikanların rolü henüz tam anlamıyla anlaşılabilmiştir.

Kollajen biyosentez ve yıkımında en az 3 major etken vardır. Bunlar; fiziksel, nörohumoral ve büyüme faktörlerince düzenlenen transkripsiyonel regülasyon, kollajen çapraz bağları ile ilişkili posttranslasyonel regülasyon ve enzimatik yıkımdır. Bu süreç, kalbin iş yükünden (preload ve afterload), renin angiotensin sistemini içeren nörohumoral aktivasyondan, sempatik sinir sisteminden ve büyüme faktörlerinden etkilenir. Kollajen yıkımı, kofaktör olarak çinko kullanan proteolitik enzimlerin ve matrix metalloproteinazlarının kontrolü altındadır (36). Sentez ve yıkım arasındaki denge spesifik bir zamanda belli bir patolojiye göre total kollajen miktarını belirler. Sentez, yıkım veya regülasyon işlemlerinde meydana gelebilecek değişimlerin diyastolik fonksiyonu bozup kalp yetmezliği gelişimine sebep olabileceği gösterilmiştir.

1.1.22. Endotel aktivasyonunda kardiyak ve nörohumoral faktörler

Gerek akut gerekse kronik zeminde kardiyak ve nörohumoral kökenli endotel aktivasyonunun ve/veya inhibisyonunun diyastolik disfonksiyonu etkileyebileceği gösterilmiştir. RAAS'nin kronik aktivasyonu neticesinde ESM fibriler kollajen miktarının arttığı ve bunun da artmış sertlik (stiffness) ile ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu sebeple RAAS'nin inhibisyonu fibriler kollajendeki artışı önleyip beraberinde sertliği azaltabilir. Dahası endotel sistemlerinin

nörohumoral ve kardiyak aktivasyonu/inhibisyonunun relaksasyonu ve sertliği etkilediği gösterilmiştir (37). Akut farmakolojik girişimlerin etki süreleri kısa olduğuğundan, ESM'yi etkilemek için yeterli süreleri yoktur; bu nedenle ilaçların diyastolik fonksiyona etkileri direk kardiyomiyosit üzerine olup bu sayede bir ya da daha fazla hücrenel bileşeni değiştirmek şeklindeyir. Örnek olarak basınç yükü altındaki hastaların bir NO donörü olan ACE-İ ile tedavisi, sol ventrikül basıncında düşüş, dolum miktarı ve hızında artış ile sonuçlanmaktadır. Mevcut bulgular miyokard sertliğindeki azalma ile uyumludur. Dahası kalbin en belirgin olarak endokard tabasında gözlenen bir siklik NO salınımı vardır. Bu salınım relaksasyon ve dolum dönemlerinde pik yapmaktadır. Bu kısa pikler relaksasyonun ve sertliğin vurudan vuruya ayarlanmasını sağlar (38).

1.1.23. Diyastolik disfonksiyonun noninvaziv değerlendirilmesi

Diyastolik disfonksiyon, fizik muayene, kalp kateterizasyonu, nükleer görüntüleme yöntemleri, ekokardiyografi ve CT/MRI gibi birtakım invazif ve noninvazif yöntemlerle değerlendirilebilir. Bununla birlikte 2 boyutlu ekokardiyografi diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan tanı metodudur. Ekokardiyografi kullanılarak transmitral akım, pulmoner venöz akım, renkli M mode akım paterni değerlendirilirken doku doppleri ile miyokard hareketleri değerlendirilebilir.

Ekokardiyografide en sık kullanılan ölçümler E ve A dalgalarının hızlarıdır. Normal bir sol ventriküle sahip genç hastada diyastolik dolumun büyük bir kısmı belirgin E dalgasıyla ifade edilen erken fazda olur. Diyastolik dolumda atrial kontraksiyon daha az rol oynadığı için A dalgası E dalgasına kıyasla daha küçüktür. Bununla birlikte sol ventrikülün pasif dolumunda daha yüksek basınçlara ihtiyaç duyulursa, diyastolik dolum atrial kontraksiyona daha fazla bağımlı olur. Bu nedenle A dalgası E dalgasından daha büyük olur. Dolum hızlarının değerlendirilmesi E ve A dalga hızlarının ölçümü, E/A oranının hesaplanması, deselerasyon zamanının ve pulmoner ya da hepatik venlerdeki akım hızlarının ölçümü ile olur. Bu noktada diyastolik akım hızlarının yükek oranda yaşa bağlı olduğunu hatırlamak çok önemlidir. Birey yaşlandıkça, sol ventrikül sertleşir ve daha az kompliyansa sahip olur ve bu nedenle ventrikül pasif olarak doldurmak için gerekli basınç artar.

Diyastolik dolum atrial kontraksiyonun katkısına daha bağımlı hale gelir. Dolum hızı şekilleri hastalığın derecesine bağılı olarak değişiklik gösterir. 1. derecede diyastolik disfonksiyonda daha küçük E dalgası, daha büyük A dalgası, artmış deselerasyon zamanı ile karakterize relaksasyon değişiklikleri olur. 2. derece diyastolik disfonksiyonda görünüşte normal gibi olan E ve A dalgasıyla karakterize pseudonormalizasyon paterni vardır. Öte yandan atrial sistol süresince pulmoner vende geri akım izlenmektedir. Bu görüntü artmış ön yüke bağılı oluşmaktadır. İnceleme esnasında önyükü azaltacak manevralar (valsalva gibi) ve ilaçlar gizlenmiş olan diyastolik disfonksiyonu ortaya çıkarabilir. Son olarak 3. derecede ya da restriktif dolum paterninde kısa ve keskin bir deselerasyon zamanının olduğu oldukça belirgin bir E dalgası ve küçük bir A dalgası vardır. Bu hastaların prognozları diğerlerine göre belirgin derecede daha kötüdür.

1.1.24. Transmitral doppler akım paternleri (Braunwald)

Doku doppleri son dönemlerde kullanılmaya başlanan ve ekokardiyografinin diagnostik ve prognostik değerini artırabilecek bir yöntemdir. Renkli M Mode taramaları da dolum şeklinin oluşturduğu eğiminin diyastolik dolum ile uyumlu olması bakımından yararlıdır. Klasik doppler yüksek hızlı kan akımını ölçerken doku doppleri ise sol ventrikül kasına ait hız paternlerini ölçmesi bakımından daha duyarlıdır. Standart dopplerin ölçtüğü kan akımı yüksek oranda dolum esnasındaki hemodinamik şartlara bağılıdır. Mevcut hemodinamik şartlara bağılı olarak teşhis kolaylıkla atlanabilir. Bununla birlikte doku doppleri ve renkli M mode görüntüleme yöntemleri, büyük oranda hemodinamik parametrelerden (ön yük, kan basıncı, kalp hızı vs) bağımsızdır. Bu nedenle, diyastolik disfonksiyonun tanısında ve prognozun belirlenmesinde ekokardiyografi önemli bir yer tutmaktadır. Bununla birlikte hemodinamik değişiklikler tarafından oluşturulan hatalar en önemli kısıtlayıcı yanındır. Bu sebeple yeni teknik üzerinde de çalışılmaktadır.

1.1.25. Diyastolik disfonksiyonun tedavisi:

Genel olarak tedavi altta yatan hastalığı düzeltmeye yönelik olmalıdır. Bu noktada özellikle hipertansiyon ve iskeminin düzeltilmesi önem taşımaktadır. Miyokard iskemisini düzeltmek için yapılan angioplasti ve bypass operasyonlarından sonra diyastolik 25 fonksiyonların düzeldiği gösterilmiştir. Benzer şekilde aort

darlığı nedeniyle aort kapak replasmanı yapılan hastalarda da belirgin diyastolik düzelme olmaktadır. Diyastolik kalp yetmezliği olan hastaların farmakolojik tedavisinde; diüretikler, ACE-i, kalsiyum kanal blokerleri ve β blokerler kullanılabilir. Bu noktada kalp hızının yavaşlatılarak ventrikül dolumu için yeterli zaman sağlanması (β bloker, kalsiyum kanal blokeri gibi), diüretik kullanımı ile pulmoner konjesyonun ve semptomatik rahatlamanın sağlanması, ACE-i kullanımıyla hipertrofinin geriletmeye çalışılması tedavi esaslarını oluşturmaktadır (39). Bütün bunlara rağmen diyastolik yetmezliğin tedavisi sorun olmaya devam etmekte ve bu konuda büyük randomize çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Diyastolik disfonksiyonun patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte ileride daha etkin tedavi biçimleri ortaya çıkacaktır (40).

1.1.26. Natriüretik Peptidler

Domuz beyninden 1980'li yıllarda izole edilen "brain" natriüretik peptid (BNP), natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. Diğer üyeler atriyal natriüretik peptid (ANP), C-tipi natriüretik peptid (CNP) ve Dendroaspis natriüretik peptid (DNP)'dir. Her biri prohormon olarak sentezlenir. Birtakım işlemlerden geçerek sistin köprüsü ile birbirine bağlanan farklı sayı ve dizilimde aminoasit içeren olgun hormon haline dönüşürler. Bunlardan ANP ve BNP sirkülasyona salınan kardiyak hormonlardır, CNP daha çok lokal hormon olarak görev yapar ve en çok santral sinir sistemi ile vasküler endotelde bulunur. Dendroaspis natriüretik peptid ise insan plazmasından ve atriyal miyokard'tan son yıllarda izole edilmiş olup insanlardaki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Brain natriüretik peptid aminoasitlik bir prohormon olarak sentezlenir ve daha sonra aminoasitlik BNP ve N-terminal BNP (N BNP)'ye parçalanır (41, 42).

Hem atriyum hem de ventriküllerden sentezlenen ANP'nin tersine, plazma BNP'nin temel kaynağı ventriküllerdir. Bu nedenle BNP'nin ventrikül hastalıklarında duyarlılığı ve özgüllüğü daha fazladır (43, 44). Atriyal natriüretik peptid depo granülleri içinde bulunur ve egzersiz gibi minör bir uyarı ile bile kan dolaşımına salınır. "Brain" natriüretik peptid'in ise çok azı depo granüllerinde bulunur. Salınım kontrolü ANP'de olduğu gibi depo granüllerden kana verilme aşamasında değildir. "Brain" natriüretik peptid'in sentezi genomik kontrol ile olur.

Sentez için en önemli uyarı basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir (45). Uyarı geldiğinde hızlı dönüşümlü TATTTAT (T: timin, A: adenin nükleotidi) nükleik asit dizilimine sahip olan gen sayesinde BNP, basınç ve volüm yükü ile orantılı olarak patlamalar şeklinde sentezlenir (46). Bu nedenle BNP'nin plazma düzeyinin artması için belli bir süre gerekmektedir. Ayrıca kalp hızı artışı, glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin I ve anjiyotensin-II de BNP sentezini uyarabilmektedir. Brain natriüretik peptid parçalanmaya ANP'den daha dayanıklı olup, plazma yarılanma ömrü de daha uzundur (yaklaşık 18-22 dk). "Brain" natriüretik peptid, reseptör aracılığı ile hücre zarından granüller halinde alınıp sitoplazmada parçalanarak (endostoz) veya böbrek ve damar endotelinde bulunan çinko içeren endopeptidazlarla yıkılarak plazmadan temizlenir (47). "Brain" natriüretik peptid etkilerini natriüretik peptid reseptör-A 'ya bağlanıp siklik GMP'yi artırarak gösterir.

1.1.27. Natriüretik Peptid reseptörleri:

Guanilat siklaz ailesinden olup intrasellüler c-GMP yapımını arttırmalar

A – reseptörleri: ANP / BNP' yi bağlar.

B – reseptörleri: CNP' yi bağlar.

C – reseptörleri: Peptidlerin klirensinde rol oynar.

BNP'nin afinitesi düşük, yarı ömrü uzun (20 dk.)

ANP'nin afinitesi yüksek, yarı ömrü kısa (3 dk.)

NT-proANP yarı ömrü 1 saat NT-proBNP yarı ömrü 2 saat

1.1.28. BNP'nin Etkileri

"Brain" natriüretik peptid santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı-elektrolit dengesini düzenler. "Brain" natriüretik peptid'in diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direkt tübüler etki ile olur (48). Aferent arteriyolar dilatasyon ve eferent arteriyolar vazokonstrüksiyon ile glomerül filtrasyon hızını artırır. Proksimal tübüldeki anjiyotensin -II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunu, toplayıcı kanalda da vazopressin'in etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır. Vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda ard ve ön yük azalır (49). Miyositlerde relaksasyona neden olur. Ayrıca

miyokard'ta fibrotik ve proliferatif süreci önler (49-51). Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır, doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller uç basıncını (PCW) azaltır. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder (52), vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin-I ve anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke eder (53). "Brain" natriüretik peptid ve N-BNP uygun maliyetle, doğru ve hızlı bir şekilde ölçülebildiği takdirde önemli tanısal ve prognostik bilgiler sağlar. Acil servis, yoğun bakım ünitesi ve poliklinik koşullarında 15 dakika içinde BNP ölçümü yapılabilmektedir. Plazma BNP düzeyi, sol ventrikül kompliyansının azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte artmaktadır. Ortalama BNP düzeyleri 55-64 yaş arasında 26.2 ± 1.8 pg/ml, 65-74 yaş arasında 31.0 ± 2.4 pg/ml, 75 yaş üzerinde ise 63.7 ± 6.0 pg/ml olarak bulunmuştur. Kalp yetersizliği (KY) bulunan kadınlarda BNP düzeyleri aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha yüksektir (54).

1.1.29. Natriüretik peptidlerin laboratuvar analizleri

Pratikte ANP, NT-proANP, BNP, NT-proBNP seviyelerine kanda bakılabilmektedir.

- ANP; EDTA-Aprotinin'li tam kanda oda sıcaklığında 2-3 saat stabl kalır (- 80°C de aylarca stabl kalır).
- NT-proANP; EDTA' lı tam kanda 3 gün stabl
- BNP; EDTA' lı plazmada -20oC'de bir ay stabl kalır.
- NT-proBNP; Oda sıcaklığında EDTA' lı tam kanda 3 gün, plazmada 24 saat stabl kalır.

Analiz için kan alınırken:

- Oturur / Yatar pozisyonlar tercih edilmeli,
- 10 dk. bir dinlenme sonrası,
- Hormon salınımı sirkadiyen ritm gösterir,
- İlaçlardan kan düzeyi etkilenir,
- Tuz alımı kan düzeyini etkiler,
- Hamileliğin 3.trimestrında NP'ler artar.
- Normalde ANP/BNP kan düzeyleri: 3-6 pmol / lt' dir.

- NT-proANP / NT-proBNP düzeyleri: 20-50 kat fazladır.
- Kan düzeyleri Kadın > Erkek
- Yaş ile (60 y <) kan düzeyi artar.
- Renal yetmezlik / Aşırı sıvı-tuz yüklenmesi / Asit olgularında kan düzeyi artar.

1.1.30. Natriüretiklerin klirensleri

Natriüretik peptitler dolaşımdan iki yol ile temizlenir.

1.) NPR-C reseptörleri aracılığı ile,

2.) Nötral endopeptidaz tarafından enzimatik yıkılım (Bu enzim yüksek konsantrasyonlarda böbrek, akciğer, beyin ve nötrofillerde bulunur)

Affinite: CNP>ANP>BNP

Yarılanma süreleri:

1.1.31. Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatif Sonuçlara Yol Açan Durumlar

ANP: 3 dakika

BNP: 20 dakika

NT-proANP: 1 saat

NT-proBNP: 1 - 2 saat

ANP'nin tam kandaki invitro stabilitesi çok düşük iken, NT-pro ANP, NT-proBNP ve BNP'nin stabilitesi yüksektir.

“Brain“ natriüretik peptid düzeyleri, böbrek yetersizliğinde prediyaliz aflamasına geldiği geç dönemlerde ve diyaliz yapılan hastaların hemen hepsinde artar. Bu artıştan BNP'nin klirens reseptörlerinin “down“-regülasyonuna bağlı renal atılımda azalma ve artmış intravasküler volüme sekonder olarak sentezdeki artış sorumludur. Akut miyokard infarktüsünde (AMI) hem BNP hem de N-BNP düzeyleri artar. Akut miyokard infarktüsünden 2-4 gün sonra artan BNP düzeyleri kalbin yeniden biçimlenme (remodeling) süreciyle ilişkilidir ve LV disfonksiyonu gelişimi ve mortalite için güçlü bir prediktördür (55). Kardiyak kökenli dispne etyolojileri arasında BNP'nin normal olduğu birkaç durum vardır. Bunların başında akut akciğer ödeminin erken dönemi gelir. Çünkü BNP'nin plazmada artış gösterebilmesi için en az bir saatlik süre gerekmektedir. Mitral darlığı ve atriyal

miksoma gibi sol ventrikül miyokardının etkilenmediği durumlarda dispne nedeni kardiyak kökenli olduğu halde BNP normaldir. Akut mitral yetersizliği gibi LV fonksiyonlarının henüz normal olduğu durumlarda da akut KY tablosuna rağmen BNP normal bulunabilir.

1.1.32. Asemptomatik LV Sistolik Disfonksiyonunu Taramada BNP'nin Önemi

Asemptomatik LV disfonksiyonunun erken evrede saptanması son derece önemlidir. Çünkü beta-bloker ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I) gibi erken dönemde uygulanan tedavi stratejileri sayesinde semptomatik KY'ne progresyon önlenmektedir. Diyabetes mellitus, geçirilmiş miyokard infarktüsü, son dönem böbrek yetersizliği ve antrasiklin kemoterapisi LV disfonksiyonu için predispozisyon yaratan durumların başında gelir (56-58). Bin altı yüz otuz beş olgunun alındığı bir toplum taramasında sistolik disfonksiyon için 18 pg/ml'nin altındaki BNP düzeyinin negatif prediktif değeri %97 bulunmuştur (59). Ekokardiyografi'nin bu amaçla kullanımı daha önce de belirtildiği gibi pahalı oluşu ve her yerde bulunmaması nedeniyle pratik değildir. Maisel ve ark.'nın (60) BNP düzeyi ile ekokardiyografik verileri karşılaştıran çalışmalarında KY öyküsü olmayan ve önceden LV disfonksiyonu saptanmamış hastaların %51'inde anormal ekokardiyografik bulgulara rastlanmıştır. Bu grubun BNP düzeyleri (328±29pg/ml), %49'luk grubu oluşturan KY öyküsü bulunmayan ve ekokardiyografik özellikleri normal bulunan hastalara göre (30±3pg/ml) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kalp yetersizliği öyküsü olan ve önceden LV disfonksiyonu olduğu bilinen hastaların tümünde anormal ekokardiyografik bulgulara ve yüksek BNP düzeylerine (545±45pg/ml) rastlanmıştır. Ancak BNP, LV disfonksiyonunun hafif olduğu durumlarda normal olabilir (61). Bu, BNP konsantrasyonlarının NYHA sınıfı ve hemodinamik parametrelerden PCW ile LV enddiyastolik basıncı düşük olan KY hastalarında daha az yükselmesi ile ilişkili olabilir (61). Bu nedenle BNP düzeyleri normal bulunduğunda, yüksek riskli kişilerde semptom olmasa bile ekokardiyografi yapılmalıdır. Diğer taraftan BNP düzeylerinin yüksek bulunduğu hastalarda ileri kardiyak incelemelerin yapılması uygun olur. Sonuç olarak BNP'nin LV

disfonksiyonu gelişimini izlemede tarama testi olarak ya da tanısı kesinleşmiş hastalığın aşamalı ilerlemesini izlemek için kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

1.1.33. Sol ventrikül disfonksiyonun taranmasında BNP'nin potansiyel kullanım alanları

- Son dönme böbrek yetmezliği
- Diyabetik hastalar
- Transplant rejeksiyonu
- Kardiyotoksik ilaç kullanımı
- Kapak hastalığı bulunan hastalarda cerrahi zamanlama
- Hipertrofik kardiyomyopati taraması
- Erişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)

1.1.34. LV Diyastolik Disfonksiyonu ve BNP

Aort darlığı, hipertrofik kardiyomyopati, hipertansiyon, restriktif kardiyomyopati gibi LV diyastolik disfonksiyonu (LVDD) oluşturan hastalıklarda BNP artabilmektedir (62, 63). Ancak bu artış sistolik disfonksiyona göre daha azdır. "Brain" natriüretik peptid düzeyleri diyastolik disfonksiyonun şiddeti ile ilişkili olarak artmaktadır. Lubien ve ark. (64) restriktif doluş paterni gösteren hastalarda BNP düzeylerini (428 pg/ml), gevşeme bozukluğu olanlara göre (230 pg/ml) daha yüksek bulmuştur. İzole diyastolik disfonksiyonda BNP'nin tanı koymadaki değeri sistolik disfonksiyondaki gibidir. Klinik olarak anlamlı LVDD'nin dışlanmasında 57 pg/ml'den düşük BNP düzeyleri %100'lük negatif prediktif değere sahiptir. Klinik olarak KY bulunan ve normal LV fonksiyonu bulunan hastalarda LVDD'nin en güçlü prediktörünün BNP olduğu saptanmıştır. "Brain" natriüretik peptid tek başına sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ayırt edememekle birlikte, ekokardiyografi ile sistolik fonksiyonların normal bulunduğu durumlarda düşük BNP düzeyleri klinik olarak LVDD olasılığını dışlar.

1.1.35. Plasma Corin

Corin, kalpteki natriüretik peptidleri işleyen transmembran bir proteazdır. Birçok hücre zarı proteini hücre yüzeyinden düzenli bir biçimde salınır ve plasmada tespit edilir. Topolojik olarak corin tip II serin proteaz ailesine aittir.

Corinin N terminusun yanında sitoplazmik bir kuyruğu ve transmembran bir bölgesi vardır. Bu hücre dışı bölgede, iki kıvrımlı bölge sekiz LDL reseptör kopyası, bir scavenger reseptör bölgesi ve tripsin benzeri proteaz bölgesi vardır. Bu transmembran bölge, corini hücre yüzeyine bağlar ama corinin hızlandırıcı aktivitesi için gerekli değildir. Tip II transmembran serin proteazlar ailesi içinde, enteropeptidase, hepsin gibi birçok üyenin hücre yüzeyinden salgılandığı gösterilmiştir. Bunlar hücre kültürü ortamında tespit edilmiştir ki bu da corinin hücrelerden salındığını gösterir (65).



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastaların geçmişten gelen tahlil sonuçları, EKG, ekokardiyografi, çeşitli laboratuvar testleri kullanıldı. Hastalardan tip I diyastolik disfonksiyonu olan, EF si % 50 nin üzerinde olanlarla çalışmaya devam edilmiştir. Bu hastalardan aynı zamanda NT-ProBNP istenmiş olup dispne şikayeti olanlara NHYA göre sınıflandırma yapılmıştır.

Plasma corin ölçümlerinde kullanılan kitin özellikleri:

- Bioassay Technology Laboratory Corin Elisa Kit
- Korain Biotech Co. Şangay/Çin - Birmingham/Birleşik Krallık (İngiltere)
- Katalog no: E1043Hu
- Katile no: 20160927
- Analiz içi CV<%8
- Analizler arası CV<%10
- Analiz aralığı: 0.1-40ng/mL
- Hassasiyet: 0.05 ng/mL
- Birim: ng/mL
- Dilüsyon yok.
- Son kul tarihi: 26/09/2017

İstatistiksel değerlendirilmede verilerde:

SSPS for Windows 20.0 İstatistik paket programında değerlendirildi, karşılaştırmalarda: ANNOVA ve Tukey HSD, Kruskal Wallis, Student's Test ve ki-kare testleri kullanıldı ve korelasyonlarda Pearson yöntemi kullanılarak $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışma 82 kişi arasında yapıldı. Bunların 38 i diyastolik kalp yetmezlikli semptomatik hastalardı. Onların da 16 sı erkek, 22 si kadın hastaydı. 44 ü diyastolik kalp yetmezliği olup semptomu olmayan hastalardı. Bu hastalardan 18 i erkek 26 sı kadın hastaydı.

Tablo 1. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara, BMI değerleri

	Hasta Grubu	Kontrol grubu	P değeri
Yaş	63.5 ± 10.2	63.2± 9	0.87
Cins (E/K)	16/22	18/26	0.54
HT	34 (%89.5)	34 (%77.3)	0.23
HL	20 (52.6)	15 (34.1)	0.09
DM	19 (%50)	23 (%52.3)	0.83
SİGARA	%12 (31.6)	15 (34.1)	0.81
BMI	31.3 ± 4.2	31.3 ± 4.6	0.97

Tablo 2. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara, BMI arasındaki korelasyon

	Hasta Grubu	Kontrol grubu	P değeri
Yaş	63.5 ± 10.2	63.2± 9	0.87
Cins (E/K)	16/22	18/26	0.54
HT	34 (%89.5)	34 (%77.3)	0.23
HL	20 (52.6)	15 (34.1)	0.09
DM	19 (%50)	23 (%52.3)	0.83
SİGARA	%12 (31.6)	15 (34.1)	0.81
BMI	31.3 ± 4.2	31.3 ± 4.6	0.97

Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara, BMI ile semptomatik ve asemptomatik diyastolik kalp yetmezlikli hastalar arasında anlamlı korelasyon yoktur.

Tablo 3. Ortalama hemogram değerleri

	Hasta Grubu	Kontrol grubu	P değeri
HGB	13.8 ± 1.3	13.5 ± 2.6	0.52
WBC	8.1 ± 2.7	8.1 ± 2.6	0.95
PLT	267.8 ± 74	261.3 ± 63.8	0.67

Hemogram değerleri ile semptomatik ve asemptomatik diyastolik kalp yetmezlikli hastalar arasında anlamlı korelasyon yoktur.

Tablo 4. Ortalama biyokimya değerleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P değeri
ÜRE	47 ± 19.2	37.6 ± 10.4	0.37
KREATİNİN	0.84 ± 0.31	0.77 ± 0.17	0.20
GLUKOZ	150 ± 74	152 ± 72	0.90
ALT	26.1 ± 144	24.1 ± 11.7	0.64
AST	24.1 ± 17.6	22.1 ± 6.6	0.51
LDL	125.1 ± 37.1	119.8 ± 34.1	0.50
TG	194.5 ± 85.6	170.1 ± 60.6	0.25

Ortalama biyokimya değerleriyle (Üre, kreatinin, glukoz, ALT, AST, LDL, TG) ile semptomatik ve asemptomatik diyastolik kalp yetmezlikli hastalar arasında anlamlı korelasyon yoktur

Tablo 5. Ekokardiyografik bulgular

	Hasta Grubu	Kontrol grubu	P değeri
LVDD	46.5 ± 42	47.3 ± 3.9	0.36
LVSD	28.6 ± 3.8	27.8 ± 3.6	0.31
IVSD	12.6 ± 1.5	12.3 ± 1.8	0.33
PWD	11.5 ± 1.4	11.1 ± 1.7	0.32
LVEF	57.6 ± 5.5	58.5 ± 5.6	0.46
LA	36.5 ± 4.3	36.2 ± 4.2	0.81
AORT KÖK	31.7 ± 2.7	31.1 ± 2.8	0.35
RV ÇAP	23.1 ± 2.1	22.8 ± 2.5	0.58
E	6 ± 2.7	6.3 ± 1.9	0.31
A	8.4 ± 2.1	8.8 ± 1.7	0.34
E/A	0.75 ± 0.34	0.71 ± 0.17	0.54
MİTRAL E	8.7 ± 2.8	9.4 ± 3.2	0.43
MİTRAL A	11.9 ± 3.3	12.5 ± 2.6	0.37
IVRT	150.4 ± 23.9	151.6 ± 26	0.81
DS TIME	149 ± 31.9	153 ± 35.9	0.59

Ekokardiyografik bulgular ile semptomatik ve asemptomatik diyastolik kalp yetmezlikli hastalar arasında anlamlı korelasyon yoktur.

Tablo 6. Biomarkerlar

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P değeri
NT PRO BNP	232 ± 121	142 ± 79	0.44
PLASMA CORIN	5.3 ± 2.4	7.6 ± 5.6	0.03

Semptomatik ve asemptomatik diyastolik kalp yetmezlikli hastalar ile NT PRO BNP arasında anlamlı korelasyon yoktur.

Plasma corin ile semptomatik ve asemptomatik diyastolik kalp yetmezlikli hastalar arasında anlamlı pozitif korelasyon vardır. P değeri 0.03 tür.

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 düşünüldüğünde kalp yetmezliğinin üzerinde durulması gereken ciddi bir problem olduğu görülmektedir (1).

Biz bu çalışmada, diyastolik kalp yetmezliği olan hastalarda, plasma örneklerinden alınan çözünebilir corin seviyesinin bu hastalığa bir etkisi olup olmadığını araştırdık ve kalp yetmezliği olan hastalarda çözünebilir corin seviyesinin epeyce düşük olduğunu tespit ederek, plasma corin düzeyinin bu hastalarda bir biomarker olarak kullanılabilmesi için savını oluşturuldu.

Dong ve ark.'nın (65) yaptığı, 2010 yılı 8 ocak tarihinde Circulation dergisinde yayınlanan çalışması, yerel etik komite tarafından kabul gördükten sonra katılımcılar toplandı ve bilgilendirildi. Jigansu yöresinden ve Çin gibi bölgelerden, toplam 3 farklı hastaneden, kalp yetmezliği olan 291 hasta seçildi. Bu hastalar nefes darlığı, dinlenme veya egzersiz sırasında oluşan yorgunluk ve ödem şikayetleriyle yatırılmışlardı. Bu hastaların bazıları daha önce kalp yetmezliği teşhisi almışlardı ama akut dekompanseasyon sebebiyle tekrar yatırılmışlardı. Bu hastalardaki ejeksiyon fraksiyonunun ortalama değeri % 51.9 du. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, doğuştan kalp hastalığı olanlar ve kanser hastası olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Bunun yanı sıra 73 kalp krizi geçiren hasta ve medikal check up kontrolden geçmiş ve geçmişinde hiçbir kalp rahatsızlığı yaşamamış 198 hasta da çalışmaya dahil edildi. Hepsi de Çin in dominant popülasyonunu oluşturan Han Çinli etnik kökenliydi. Biz

de kardiyoloji polikliniğine başvurmuş olan, özgeçmişinde herhangi bir bilinen kalp yetmezliği öyküsü olmayıp çoğunluğunu diyabetik ve hipertansif hastaların oluşturduğu 82 hastayı dahil ettik. Bunlardan 16 sı erkek, 22 si kadın olan; dispne, yorgunluk, halsizlik gibi kalp yetmezliği semptomlarıyla başvuran 38 hasta ve daha önce bilinen kardiyak öyküsü olmayan 18 i erkek 26 sı kadın 44 kadın hasta çalışma kapsamına alındı. Bu hastalardan kalp krizi geçmişi, bilinen böbrek yetmezliği, sistolik kalp yetmezliği, KOAH, kanser, ciddi anemisi ve kalp kapak hastalıkları olanları çalışmaya dahil etmedik.

Dong ve ark.'nın (65) yaptığı çalışmada, kalp yetmezliği teşhisini doğrulamak için hastaların önceki muayenelerinden kalan kağıt üzerindeki elektronik kayıtlar, EKG, ekokardiyografi, çeşitli laboratuvar testleri ve göğüs grafisi kullandı. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamına ekokardiyografi yapılmış olup hastalardan tip I diyastolik disfonksiyon olan, EFsi % 50 nin üzerinde olanlarla çalışmaya devam edilmiştir. Bu hastalardan aynı zamanda NT Pro BNP istenmiş olup dispne şikayeti olanlara NHYA göre sınıflandırma yapılmıştır.

Dong ve ark.'nın (65) yaptığı çalışmada, kardiyak aritmi, ekg ve 24 saatlik holter monitörüyle takip edildi. Kalp kapak hastalığı ekokardiyografi ile tespit edildi. Kalp yetmezliğinin doğrulanması için hastaların hepsi detaylı rutin muayeneden geçirildi ve hastalığın şiddeti klinik geçmiş, laboratuvar testleri ve ekg ile belirlendi. Elde olan bilgiler ışığında, kalp yetmezliği teşhisi, çalışma ile ilgili bilgisi olmayan ama tecrübeli olan kardiyologlar tarafından doğrulandı. Kalp yetmezliği teşhisi New York Kalp Cemiyeti sınıflama standartlarını bilen kalp yetmezliği uzmanlığı olan doktorlar tarafından doğrulandı. Kalp yetmezliği olan bir çok hasta, klinik yöntem rehberine göre, diüretiklerle, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisi görmüştü. Biz de çalışmanın devamında, diyastolik kalp yetmezliği olan hastalara düşük dozdan furosemid tedavisi ve hipertansiyonu olan hastalara uygun antihipertansif ilaç başladık.

Dong ve ark.'nın (65) çalışmasına benzer şekilde bizde de plasma corin örnekleri ölçümü için pıhtı önleyici olarak EDTA içeren tüplere kan örnekleri toplandı. Plasma örnekleri 10 dakikada 3000g santrifugasyon ile elde edildi. Numuneler hazırlandı, -80 derecede muhafaza edildi ve 12 hafta içinde kullanıldı.

Dong ve ark.'nın (65) çalışmasında, sağlıklı, kalp krizi geçirmiş ve kalp yetmezliği olan hastaların örnekleri aynı süre boyunca saklandı. Pilot bir çalışmada çözünebilir corin in plasma örneklerinde, -80 derecede bir çok donma ve çözülme sonrasında stabil kaldığı gösterildi. Ve plasmadaki corin seviyesini ölçmek için elisa kitleri kullanıldı. Biz de çalışmamızda diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda aynı yöntem ve metodu kullandık.

Dong ve ark.'nın (65) çalışmasında istatikselsel analizler Medcalc yazılımı ve istatistik analiz yazılımı ile yapıldı. Veriler ortalama değerler olarak sunuldu. Sağlıklı ve hasta grupların plasma corin seviyesi karşılaştırılması ANOVA ve sonrasında Tukey post test ile yapıldı. Analizdeki parametreler cinsiyet, yaş, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, sol ventrikül ejeksiyonu fraksiyonu, kardiyomiyopati, kardiyak aritmi, diyabet ve New York Kalp Cemiyeti klasifikasyonları gib şeylerdi. Analiz, kalp yetmezliği olan hastalarda anormal bir corin dağılımı olduğunu gösterdi. < 0.05 olan değerler istatikselsel olarak anlamlı ve dikkat edilmesi gereken bir değer aralığıydı. Bizim de istatistiki çalışmamız, SSPS for Windows 20.0 istatistik paket programında değerlendirildi, karşılaştırmalarda ANNOVA ve Tukey HSD, Kruskal Wallis, student's test ve ki-kare testleri kullanıldı ve korelasyonlarda da Pearson yöntemi kullanılarak $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Dong ve ark.'nın (65) çalışmasında, 198 gönüllü hastadan alınan plasma örneğinde çözünebilir corin seviyesi 690 pg/ml idi. Farklı yaş gruplarına göre değişen bir değer ortaya çıkmadı. Kalp yetmezliği olan hastalarda ise corin sağlıklı olan hastalara göre çok daha düşük olarak, 360 pg/ml idi. Kalp krizi geçirenlerde ise, şaşırtıcı olarak corin düzeyi sağlıklılardan farklı olmayarak 678 pg/ml idi. Bu da gösterdi ki plasma corin seviyesindeki düşüklük kalp krizinin değil de kalp yetmezliğinin patolojisiyle ilgili olabilirdi. Kalp yetmezliği olan hastalardaki corin miktarı hastalığın şiddetine göre de değişiyordu. Kalp yetmezliği daha şiddetli seyreden hastalarda corin miktarı 282 pg /ml olup diğerlerine göre çok daha düşüktü.

Bizim, Bioassay Teknoloji Laboratuvarı corin elisa yöntemiyle, 0,1 – 40 ng/ml aralığında yaptığımız çalışmada ise, diyastolik kalp yetmezliği olup semptomatik olan hastalarda ortalama plasma corin düzeyi 5.3 ± 2.4 , diyastolik kalp yetmezliği olup semptomu olmayan hastalarda ise 7.6 ± 5.6 olarak tespit edildi. P değerini 0.03 olarak bulduk. Bizim çalışmamız, Dong'un çalışmasında olduğu gibi

kalp yetmezliği olan hastalarda plasma corin seviyelerinin düşük olduğunu, semptomu olan hastalarda ise çok daha düşük olduğunu gösterdi. Ayrıca Dong ve ark.'nın (65) çalışmasında, corinin kardiyak doku seviyeleri pulmoner venöz dönüş anomalisi olan hastadan alınan otopsi örneklerinde değişmemiştir. Corin geni salınımı, farelerde koroner bağlamadan sonra kalbin ventrikülün hipertrofi olmuş bölgelerinde artmıştır. Bu da corin aktivitesinin kalp yetmezliği olan hastalarda azaldığını ve corinin kalp yetmezliği patolojisinde etkili olabileceğini göstermiştir. Azalmış kalp fonksiyonu olan kişilerde, azalmış plasma corin üretimi tespit edilmiştir.

Bu yüzden biz, dağılmış corinin kan dolaşımına girebileceği ve plasma corin seviyelerinin, kalpteki hücrel içdengeyi yansıtabileceği hipotezini kurduk. Yaptığımız çalışmaların sonuçları gösterdi ki corin azlığı diyastolik kalp yetmezliğinin patolojisine katkı sağlayabilir ve kalp yetmezliği teşhisinde ve hastanın sürvisinin belirlenmesinde plasma corin, bir biomarker olarak kullanılabilir.

5. KAYNAKLAR

1. Dede H. Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Plasma PROBNP Ve hs-CRP Düzeyinin Ekokardiyografi Bulguları İle Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 6. Dahiliye Kliniği, 2009; 1-3-50
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008;10: 933-989.
3. Fonseca C, Morais H, Mota T, Matias F, Costa C, Gouveia-Oliveira A, Ceia F. EPICA Investigators. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. Eur J Heart Fail 2004; 6: 795-822.
4. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, Rodeheffer RJ. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. Circulation 2007; 115: 1563-1570.
5. Goldberg LR, Jessup M. Stage B heart failure: management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. Circulation 2006; 113: 2851-2860.
6. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation 2009; 119: 1977-2016.
7. Steiner J, Guglin M. BNP or NTproBNP? A clinician's perspective. Int J Cardiol 2008; 129: 5-14.
8. Zoghi M, Cavuşoğlu Y, Yılmaz MB, Nalbantgil S, Eren M, Mebazaa A. Practical approach to acute heart failure with algorithms. Anadolu Kardiyol Derg 2009; 9: 436-446.

9. Lam CS, Burnett JC, Costello-Boerrigter L, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1193-1202.
10. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure: different phenotypes of the same disease? *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 136-143.
11. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *J Card Fail* 2007; 13: 569-576.
12. Lenzen MJ, Scholte OP, Reimer WJ, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004; 25: 1214-1220.
13. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston: Mass: Little, Brown & Co, 1994:253-256.
14. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Pimenta J, Friões F, Martins L, Cerqueira-Gomes M. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail* 2000; 6: 306-313.
15. Villacastín J, Bover R, Castellano NP, Moreno J, Morales R, GarcíaEspinosa A. Risk stratification and prevention of sudden death in patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 768-782.
16. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Pimenta J, Friões F, Martins L, Cerqueira-Gomes M. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail* 2000; 6: 306-313.
17. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, Mayet J, Francis DP. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 2007; 93: 476-482.
18. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457-464.

19. Forrester J, Diamond G, Swan H. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977; 39: 137-154.
20. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 996.
21. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1077.
22. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6.
23. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study". *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-1446.
24. Carlson KJ, Lee DC, Goroll AH, Leahy M, Johnson RA. An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. *J Chronic Diseases* 1985; 38: 733-739.
25. Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med* 1977; 86: 133-138.
26. Knudsen CW, Omland T, Clopton P. Diagnostic value of B-Type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea. *J Med* 2004; 116: 363.
27. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003; 108: 833.
28. Başal U., Ekokardiyografi Yöntemi İle Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyon(Grade I) Saptanan Esansiyel Hipertansiyonlu Hastaların Kanındaki N-Terminal-PRO-BNP (Brain natriüretik Peptid) Düzeyi (Uzmanlık Tezi) İstanbul: Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi IV. Dahiliye Kliniği, 2006

29. Apstein CS, Morgan JP. Cellular mechanisms underlying left ventricular diastolic dysfunction: Gaasch WH, LeWinter MM, eds *Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994: 3–24.
30. Ingwall JS. Energetics of the normal and failing human heart: focus on the creatine kinase reaction. *Adv Org Biol* 1998; 4: 117–141.
31. Kostin S, Hein S, Arnon E. The cytoskeleton and related proteins in the human failure heart. *Heart Failure Rev* 2000; 5: 271–280.
32. Cazolla O, Freiburg A, Helmes M. Differential expression of cardiac titin isoforms and modulation of cellular stiffness. *Circ Res* 2000; 86: 59–67.
33. Tagawa H, Wang N, Narishige T. Cytoskeletal mechanics in pressure overload cardiac hypertrophy. *Circ Res* 1997; 80: 281–289.
34. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849–1865.
35. Alil JE, Doering CW, Janicki JS. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle. *Circ Res* 1989; 64: 1041–1050.
36. Spinale FS, Coker ML, Bond BR. Myocardial matrix degradation and metalloproteinase activation in the failing heart: a potential therapeutic target. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 225–238.
37. Brutsaert DL, Franssen P, Andries LJ. Cardiac endothelium and myocardial function. *Cardiovasc Res* 1998; 38: 281–290.
38. Paulus WJ. Beneficial effects of nitric oxide on cardiac diastolic function: "the flip side of the coin." *Heart Failure Rev* 2000; 5: 337–344.
39. Masuyama T, Kodama K, Nakatani S. Effects of changes in coronary stenosis on left ventricular diastolic filling assessed with pulsed wave doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 744–751
40. Howard Leong MD, Stuart Hutchison MD. Diastolic dysfunction. *Cardiology Rounds* 2000; 5: 1-7.

41. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135: 914-923.
42. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiac disease. *JAMA* 1998; 280: 1983-1984.
43. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardiocyte hypertrophy. Evidence for BNP as an 'emergency' cardiac hormone against ventricular over load. *J Clin Invest* 1995; 96: 1280-1287.
44. Dickstein K. Natriuretic peptides in detection of heart failure. *Lancet* 1997; 351: 3-4.
45. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-6.
46. Yoshimura M, Yasue H, Okamura K. Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 9-464.
47. 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: 31-828.
48. Levin ER, Gardner DG. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-328.
49. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 9-1134.
50. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 25: 227-234.
51. Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990; 86: 1690-1697.
52. Dloras JS. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990; 81: 1860-1873.

53. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release . *Am J Physiol* 1984; 247: 863-866.
54. Maisel AS . B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2: 13-18.
55. Omland T, Bonarjee WS, Lie RT. Neurohumoral measurements as indicators of long term prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76: 230-235.
56. Struthers AD, Morris AD. Screening for and treating left ventricular abnormalities in diabetes mellitus: a new way of reducing cardiac deaths. *Lancet* 2002; 359: 1430-1432
57. Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, Struthers AD. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting –enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 1109-1113.
58. Mammalaci F, Zoccali C, Tripepi G. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 1559-1566.
59. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-833.
60. Maisel AS, Krishnaswamy P, Koon F. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141: 367-374.
61. Omland T, Aakvaag A, Vik-Mo H. Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. *Heart* 1996; 76: 232-237.
62. Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E. Plasma levels of A- and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1036-1040.
63. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001; 142: 725-732.

64. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
65. Dong N, Chen S, Yang J, He L, Liu P. Plasma Soluble Corin in Patients with Heart Failure *Circ Heart Fail* 2010; 3: 207–211.



6. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Muş'ta doğdum. İlköğretim ve ortağreninimi Muş'ta; lise öğrenimini Malatya'da tamamladım. 2005 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2011 yılında mezun oldum. 2011 – 2012 yılları arasında Tatvan Toplum Sağlığı Merkezi'nde çalıştım. 2012 yıllarında Fırat Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Uzmanlık eğitimime başladım ve halen devam etmekteyim. Evliyim.

