



T.C  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK KALP YETERSİZLİĞİNİN TANISI VE  
DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM LEKTİN-LİKE OKSİDE LDL  
RESEPTÖR DÜZEYİNİN YERİ

Dr. Feyzullah BEŞLİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK KALP YETERSİZLİĞİNİN TANISI VE  
DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM LEKTİN-LİKE OKSİDE LDL  
RESEPTÖR DÜZEYİNİN YERİ

Dr. Feyzullah BEŞLİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. N. Sümeyye GÜLLÜLÜ

BURSA-2012

## İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	39
Bulgular.....	42
Tartışma ve sonuç.....	57
Kaynaklar.....	65
Kısaltmalar.....	74
Teşekkür.....	77
Özgeçmiş.....	78

## ÖZET

Kalp yetersizliği sıklığı giderek artan, önemli morbidite ve mortaliteye sahip ciddi bir sağlık problemidir. Kalp yetersizliği tanısının erken dönemde saptanması ve tedaviye başlanması morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlar. Kalp yetersizliğinde ortaya çıkan semptomlar birçok hastalıkta bulunabilmekte ve tanıyı güçleştirmektedir. Bu nedenle kalp yetersizliği tanısı için yardımcı testler kullanılmaktadır. Bu tanısal testler içerisinde üzerinde en çok çalışılan molekül B tip natriüretik peptid (BNP)'dir. Ayrıca kalp yetersizliğinin tanısında faydalı olabileceği düşünülen birçok molekül üzerinde de çalışılmaktadır. Son yıllarda Lektin-like okside LDL reseptörü-1 (LOX-1) ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada; sağlıklı farelere göre, kalp yetersizliği olan farelerde LOX-1 mRNA düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada sol ventrikül sistolik kalp yetersizliğinin tanısı ve değerlendirilmesinde serum LOX-1 düzeyinin yeri ve pro-BNP ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na Ekim 2011 ile Nisan 2012 tarihleri arasında başvuran, sistolik kalp yetersizliği olan 55 kişi hasta grubu ve sistolik kalp yetersizliği tanısı olmayan 25 kişi kontrol grubu olarak, kabul edilme ve dışlama kriterleri doğrultusunda çalışmaya alındı. Olgulardan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Tüm olgulara elektrokardiyografi çekildi ve ekokardiyografi yapıldı. Hastalardan rutin biyokimyasal tetkikler, CRP, pro-BNP ve LOX-1 çalışıldı.

Çalışmamızda LOX-1 ve pro-BNP düzeyi; kontrol grubuna göre, kalp yetersizliği olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) ve sol ventrikül EF ile negatif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla  $r = 0,314$   $p=0,005$  ve  $r = -0,509$   $p < 0,001$ ). Fakat LOX-1 düzeyi ile pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca LOX-1 düzeyi, dilate kardiyomiyopati (DKMP) hasta grubuna göre iskemik kardiyomiyopati (İKMP) hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,027$ ). LOX-1 düzeyi 1,31 ng/ml cut off değerinde DKMP'li hastaları göstermede

%41,7 duyarlılık, %96 özgüllüğe sahipken; İKMP'li hastaları göstermede %67,7 duyarlılık, %96 özgüllüğe sahipti. LOX-1 düzeyi ile hastaların fonksiyonel kapasiteleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamız sol ventrikül sistolik kalp yetersizliği olan hastaların tanısında serum LOX-1 düzeyinin kullanılabileceğini gösteren ilk çalışmadır. LOX-1'in özellikle İKMP'li hastaların tanısında önemli bir yeri olabileceği gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Kalp yetersizliği, sol ventrikül sistolik kalp yetersizliği, Pro-BNP, Serum Lektin-like okside LDL reseptör-1, ejeksiyon fraksiyonu.

## SUMMARY

### **The Position of Serum Lectin-Like Oxidized LDL Receptor-1 Levels for the Detection and Evaluation of the Left Ventricular Systolic Heart Failure**

The heart failure, increasing incidence, is a serious health problem with significant morbidity and mortality. Early detection of heart failure diagnosis and beginning treatment reduces morbidity and mortality. Symptoms of the heart failure can be found many diseases and this makes it difficult to diagnosis. For this reason, for the diagnosis of the heart failure, other diagnostic tests are used to help. In recent years, the most extensively studied diagnostic tests is the B-type natriuretic peptide (BNP). In addition, many molecules, which might be useful in the diagnosis of heart failure have been also studied. In recent years a lot of research has been done with lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1). In a study; it was noted that mice with heart failure had significantly higher LOX-1 mRNA levels than the healthy mice. In the study, we aimed to evaluate the importance of the serum LOX-1 levels in the diagnosis and assessment of left ventricular systolic heart failure and relationship with the level of serum pro-BNP.

It was enrolled 55 patients with a diagnosis of systolic heart failure forming patient group and 25 patients without a diagnosis of heart failure forming a control group who admitted the Department of Cardiology at Uludag University Medical Faculty between October 2011 to April 2012 according to admission and exclusion criteria. Detailed history was taken and physical examination of the cases was performed. Echocardiography was performed in all cases. In patients serum CRP, pro-BNP and LOX-1 were studied.

In our study, serum LOX-1 and pro-BNP levels in the heart failure group were detected significantly higher than the control group ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) and showed negative correlations with the left ventricular ejection

fraction (EF) (respectively  $r = -0,314$   $p = 0,005$  and  $r = -0,509$   $p < 0,001$ ). However, there was no significant relationship between serum LOX-1 and pro-BNP levels. In addition, LOX-1 level in patients with ischemic cardiomyopathy was significantly higher than the patients with dilated cardiomyopathy ( $p = 0,027$ ). ROC analysis was done for the studied sample of serum LOX-1, the 'cut off' level was determined as 1,31 ng / ml for LOX-1 giving a sensitivity of 41,7 % and specificity of 96 % for the diagnosis of the dilated cardiomyopathy; giving a sensitivity of 67,7 % and specificity of 96 % for the diagnosis of the ischemic cardiomyopathy. There was no significant association between LOX-1 level and the functional capacity of patients.

Our study was the first study showing the utility of the serum LOX-1 levels in the diagnosis of the patients with left ventricular systolic heart failure. LOX-1 was shown to be important place in the diagnosis of the patients with the ischemic cardiomyopathy.

**Keywords:** Heart failure, left ventricular systolic heart failure, pro-BNP, Lectin-like oxidized LDL receptor-1, ejection fraction.

## GİRİŞ

Kalp yetersizliği, yeterli venöz dönüşe rağmen kalbin, istirahat ve egzersiz süresince dokuların metabolik gereksinmelerini karşılayacak oksijenden zengin kanı pompalayamamasıdır. Kalp yetersizliği kalp kasının sistolik ve/veya diyastolik fonksiyonlarında bozulma ve nörohormonal aktivite artışı ile karakterize klinik sendromdur. Konjestif kalp yetersizliği de kronik kalp yetersizliği tablosunda sıvı tutulumu ve ödemin bulunması durumudur. Kardiyak fonksiyonun azalması sonucu periferik vasküler alanda ve akciğerlerde sıvı birikimi olur. Konjestif kalp yetersizliği yaygın bir hastalık olup toplumdaki yaş ortalamasının artması ile sıklığı dramatik olarak artmaktadır (1). Kalp yetersizliğinin etkin tedavisi yapılmadığı takdirde ilerleyici bir seyir göstermektedir. Kalp yetersizliği tüm kardiyovasküler hastalıklar içerisinde önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Kalp yetersizliği tedavisinde Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA) kılavuzları semptomatik kalp yetersizliği ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu veya kalp yetersizliği gelişebilecek yüksek riskli hastalar için erken tanı ve tedavi gerekliliğini vurgulamaktadır (1, 2). Kalp yetersizliği progresif bir hastalıktır. Altta yatan problem ortadan kaldırılmadıkça, bozulmuş yaşam kalitesi ve yüksek morbidite/mortalite hızı ile prognoz daima kötüdür. Kalp yetersizliği tanısı konulan hastaların yaklaşık yarısı 5 yıl içinde, ilerlemiş kalp yetersizliği bulunan hastaların %60'ından fazlası ise 1 yıl içinde ölmektedir. Bu nedenle kalp yetersizliği gelişme riski yüksek olan hastalar, hastalık oluşmadan önce etkili bir şekilde tedavi edilmelidir (1).

Kronik kalp yetersizliği tanı ve tedavisi için ayrıntılı anamnez ve fizik muayene, röntgen, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ile bazı tanısal testler kullanılmaktadır. Tanısal testler içerisinde son yıllarda üzerinde en çok çalışılan molekül B tip natriüretik peptid (BNP)'dir. BNP kalpten miyokard gerilimine ve artmış volüm yüküne yanıt olarak salınan ve bir peptiddir. BNP kalp yetersizliğinin tanısında güvenle kullanılabilir bir testtir. BNP aynı



zamanda nefes darlığı ile acile başvuran hastaların ayırıcı tanısında, kalp yetersizliği olan hastaların takip ve tedavisinde de kullanılmaktadır. Ayrıca BNP'nin kalp yetersizliğinde mortalite ve morbiditenin öngörülmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir (3). Yine son yıllarda ilgi odağı haline gelen Lektin-like okside LDL reseptörü-1 (LOX-1) ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. LOX-1 başlıca endotel hücrelerinden salınmakla beraber akciğer, plesanta, böbrek gibi damarlanmanın yüksek olduğu organlarda da salınmaktadır. LOX-1 aterosklerozun etiyopatogenezinde önemli bir yeri vardır. LOX-1 damar endotelinde oluşmakta olan plakta; monosit adezyonu, makrofajların köpük hücrelerine dönüşümü, düz kas hücrelerinin apoptozisi ve ekstraselüler matriksin parçalanmasında görev almaktadır. Artmış LOX-1 düzeyinin aterom plağının hassas hale gelerek rüptüre olmasına ve sonuç olarak akut koroner sendroma neden olduğu ortaya konulmuştur (4). LOX-1'in akut koroner sendromların tanısında "heart type fatty asid binding protein" (Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, H-FABP), miyoglobin, troponin T ve kreatin kinaz-MB kadar yararlı bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. LOX-1 düzeyi akut koroner sendromda prognozu göstermede de değerli bulunmuştur (5). Yapılan çalışmalarda LOX-1'in miyokard hücreleri tarafından da salındığı ve apoptozisi kontrol ettiği düşünülmektedir. Elde edilen kanıtlara göre miyokardiyal hücrelerde LOX-1'in p-38 mitojen protein kinazı aktive ederek, apoptozise neden olduğu ve kalp yetersizliğine yol açtığı düşünülmektedir (6). Sol ventrikül hipertrofisi olan kalp yetersizliği hastalarında, LOX-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (7). Bu çalışmalar ışığında LOX-1 düzeyinin sistolik kalp yetersizliği olan hasta grubunda faydalı olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada amacımız, sol ventrikül sistolik kalp yetersizliğinin tanısı ve değerlendirilmesinde serum LOX-1 düzeyinin yeri ve pro-BNP ile ilişkisini değerlendirmektir.

## **1. Kalp Yetersizliği**

Kalp yetersizliği hemodinamik anormallikler, bozulmuş egzersiz kapasitesi, nörohormonal aktivasyon ile hızlı progresyon gösteren ve kalbin,

dokuların ihtiyacı olan sistemik perfüzyonu sağlayamaması sonucu yüksek mortaliteyle seyreden bir sendromdur. Miyokard kontraksiyonundaki bozulma kalp yetersizliğinin en sık nedenidir ve bu durum sistolik kalp yetersizliği olarak isimlendirilir (1). Bununla beraber bazı hastalarda korunmuş miyokard kontraksiyonuna rağmen kalp yetersizliği semptom ve bulguları mevcuttur. Bu hastalardaki bozukluk çoğunlukla artmış ventriküler doluma veya volüm yüküne bağlıdır. Bu durum diyastolik kalp yetersizliği olarak bilinir (8). Sistolik kalp yetersizliği bulunan hastaların 1/3'ünde diyastolik kalp yetersizliğinin de olduğu saptanmıştır (9).

### 1.1. Epidemiyoloji

Genel olarak, popülasyonda yaş ortalamasının ve kardiyovasküler hastalıklara sahip kişilerde sağkalım oranlarının artması ile kalp yetersizlikli hastaların sayısı gittikçe artmaktadır. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabetes Mellitus ve kalp kapak hastalıklarının tanı ve tedavisinde gelişmeler olması nedeniyle bu hastalıklara bağlı ölümlerde azalma, uzun dönemde kalp yetersizliği sıklığında artışa neden olmaktadır. Kalp yetersizliği genel olarak toplumda % 0,4 ile % 2 arasında değişen sıklıkta görülmekte ve dünya çapında yaklaşık 20 milyon insanı etkilemektedir (1,2). Framingham kalp çalışması verileri, kalp yetersizliğinin yaşla birlikte arttığını göstermektedir. 50-60 yaş arası grupta sıklığı %1-2 iken, 75 yaş üzerinde %10'a ulaşmaktadır (Tablo-1, 2). Tüm kalp yetersizliklerinin yaklaşık %80'i 65 yaş ve üzerindeki kişilerde görülmektedir. ESC kalp yetersizliğinin ortalama görülme yaşının 74 olduğunu ve yaşlanan nüfus ile kalp yetersizliği sıklığında artış olacağını belirtmektedir (2).

**Tablo-1:** Framingham kalp çalışma verilerine göre yaşa göre kadın ve erkeklerde kalp yetersizliği insidansı

Yaş	Kadın	Erkek
50-59	2/1000	3/1000
80-89	22/1000	27/1000

**Tablo-2:** Framingham kalp çalışma verilerine göre yaşa göre kadın ve erkeklerde kalp yetersizliği prevalansı

<b>Yaş</b>	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>
44 yaş ve üzeri	25/1000	24/1000
80 yaş ve üzeri	78/1000	66/1000

### **1.2. Kalp Yetersizliğinde Sınıflandırma ve Evreleme**

Kalp yetersizliğinin evresini belirlemede yaygın olarak iki sınıflandırma kullanılmaktadır. Bunların birincisi hastalığın prognozu hakkında bilginin alındığı, semptomlar ve egzersiz kapasitesinin temel alındığı New York Heart Association (NYHA: New York Kalp Birliği) fonksiyonel sınıflandırmasıdır. Buna göre hastalar semptom oluşana kadar yapabildikleri efor düzeyine göre sınıf 1'den 4'e kadar olan sınıflara ayrılır (2). ACC/AHA'nın tanımladığı diğer bir sınıflandırmada ise kalp yetersizliğini yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayırmaktadır (1). Bu yeni sınıflandırma büyük ölçüde hastaların klinik durumuna dayalıdır ve hekimlerin tedavilerini spesifik hasta alt gruplarına odaklanmış biçimde yönlendirmesine izin vermektedir (Tablo-3, 4).

**Tablo-3:** New York Kalp birliğinin kalp yetersizliği için fonksiyonel sınıflandırması

<b>Sınıf 1</b>	Kalp hastalığı olan ancak hastalığın fiziksel aktiviteyi kısıtlamadığı hastalar. Olağan fiziksel aktivitede hiçbir semptom yok.
<b>Sınıf 2</b>	Fiziksel aktiviteyi hafif olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açar.
<b>Sınıf 3</b>	Fiziksel aktiviteyi belirgin olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteden daha hafif aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açar.
<b>Sınıf 4</b>	Hiçbir fiziksel aktivitenin rahatsızlık duyulmadan gerçekleştirilememesine neden olan kalp hastalığı bulunan hastalar. Kalp yetmezliğinin veya anginal sendromun belirtileri istirahatte bile olabilmektedir. Herhangi bir fiziksel aktiviteye girişildiğinde rahatsızlık artar.

**Tablo-4:** ACC/AHA'ya göre Kalp yetersizliği evrelerinin sınıflandırması

<b>Evre A:</b> Kalp yetersizliği (KY)'nin gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili komorbid durumların bulunmasından dolayı kalp yetersizliği riski olan hastalar. Bu hastaların KY belirti ve bulguları yoktur ve KY'nin belirti ve bulgularını hiç göstermemişlerdir. Kapakların veya ventriküllerin yapısal veya fonksiyonel bozuklukları yoktur. rnek: Sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetes Mellitus, kardiyotoksik ajan kullanımı, alkol kullanımı.
<b>Evre B:</b> Kalp yetersizliği gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olan ancak KY belirtisi olmayan ve KY'nin bulgu veya belirtilerini hiç göstermemiş olan hastalar. rnek: Sol ventrikül hipertrofisi, asemptomatik valvüler kalp hastalıklarında dilate olmuş ventriküller, geçirilmiş miyokard infarktüsü.
<b>Evre C:</b> Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen kalp yetersizliği semptomları olan hastalar. rnek: Dispne veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için KY tedavisi alan hastalar
<b>Evre D:</b> Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin kalp yetersizliği semptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalar. rnek: Hastaneden güvenle taburcu edilemeyen, tekrar tekrar hastaneye yatırılan, hastanede kalp transplantasyonu bekleyen, hastane benzeri ortamlarda bulunan, evde semptomların azalması için sürekli intravenöz destek alan, mekanik destek cihazı ile tedavi gören hastalar.

### 1.3. Kalp Yetersizliği Etiyolojisi

Kalp yetersizliği altta yatan mekanizmaya göre; intrinsik miyokard hastalıkları, kalbin iç yükü artışına neden olan hastalıklar, ventrikül doluşunu engelleyen hastalıklar, aritmiler ve iyatrojenik miyokard hasarına neden olan hastalıklar olarak sınıflandırılabilir (2) (Tablo 5).

**Tablo-5:** Kalp yetersizliğinde altta yatan mekanizmaya göre sınıflandırma

<b>İntrinsik miyokard hastalıkları</b>	1- İşkemik kalp hastalığı 2- Miyokardit 3- Kardiyomyopati(KMP) 4- İnfiltratif hastalıklar (Hemokromatoz, amiloidoz, sarkoidoz)		
<b>Kalb in iç yükü artışı</b>	<b>1- Basınç yükü artışı</b> a- Sistemik hipertansiyon b- Pulmoner hipertansiyon c- Aort veya pulmoner darlığı d- Aort koarktasyonu e- Hipertrofik kardiyomyopati	<b>2- Volüm yükü artışı</b> a- Mitral veya aort yetersizliği b- Triküspit yetersizliği c- Konjenital sol-sağ şant	<b>3- Yüksek debili kalp yetersizliği</b> a- Tirotoksikoz b- Ağır anemi c- Gebelik d- Arteriyovenöz fistül e- Beriberi f- Paget hastalığı
<b>Ventrikül doluşunun engellenmesi</b>	1- Kapak akımının engellenmesi: Mitral darlığı, triküspit darlığı 2- Miyokard ve perikard kompliyansının azalması: Konstriktif perikardit, restriktif kardiyomyopati, kardiyak tamponad, endomiyokardiyal fibroelastosis		
<b>İyatrojenik miyokard hasarı</b>	1- İlaçlar: Adriamisin, disopiramid 2- Mediastinal radyoterapi		
<b>Aritmiler</b>			

**1.4. Sebep ve sonuç ilişkisine dayanarak kalp yetersizliği çeşitli alt gruplarda incelenebilir.**

#### 1.4.1. Sağ /Sol Kalp Yetersizliği

Konjestif kalp yetersizliğinde teori, sıvı birikiminin etkilenen boşluğun gerisinde toplanması üzerine kurulur. Pulmoner konjesyona bağlı semptomlar ve plevral efüzyon öncelikli olarak sol kalp yetersizliği ile ilişkiliyken; pretibial ödem, hepatomegali, asit daha çok sağ kalp yetersizliğinin sonucudur. Sıvı birikimi, glomerüler filtrasyon hızının azalması ve renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonu sonucu gerçekleşir. Azalmış kardiyak output glomerüler filtrasyon hızını azaltarak renin ve aldosteron salınımını artırır.

Venöz konjesyon ve azalmış kan akımı nedeniyle oluşan hepatik yetersizlik aldosteron metabolizmasını etkileyerek aldosteronun daha da artmasına neden olur. Sonuç su ve tuz tutulumudur.

#### **1.4.2. Akut/Kronik Kalp Yetersizliği**

Akut kalp yetersizliği sıklıkla yeni başlayan akut nefes darlığı veya kronik kalp yetersizliğinin dekompanse olması ile tanımlanmaktadır. Kalp yetersizliğinin klinik bulgularının şiddeti ve semptom gelişme sıklığı adaptif mekanizmaların gelişebilmesi için yeterli zamanın varlığına dayanır. Öncesinde tamamen normal olan bir kişide aniden gelişen anatomik veya fonksiyonel bir patoloji (miyokard infarktüsü, yüksek ventrikül cevaplı taşiaritmi, enfektif endokardite sekonder kapak rüptürü) kardiyak atım hacminde ciddi bir azalma, yetersiz organ perfüzyonu veya etkilenen ventrikülün gerisinde akut konjestif semptomları meydana getirecektir. Ancak aynı olaylar zaman içinde gerçekleştiğinde kardiyak yeniden şekillenme (remodeling), nörohormonal aktivasyon gibi birçok adaptif mekanizma ile uzun zaman düşük kardiyak "output" tolere edilecektir (2).

#### **1.4.3. Düşük/Yüksek Debili Kalp Yetersizliği**

İstirahatte düşük atımlı kalp yetersizliği birçok kardiyovasküler hastalık sonucu oluşan kalp yetersizliğinin karakteristik bulgusudur (konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati). Tirotoksikoz, arteriyo-venöz fistül, anemi, Beriberi, Paget hastalığı gibi birçok hastalık yüksek atımlı kalp yetersizliğine yol açabilir. Düşük atımlı kalp yetersizliği soğuk ve siyanotik ekstremitelerle karakterizedir, nabız basıncı daralmıştır ve arter-ven oksijen saturasyon farkı artmıştır. Yüksek atımlı kalp yetersizliğinde ekstremiteler genellikle sıcak ve kızarıktır, nabız basıncı genişlemiştir, arter-ven oksijen saturasyon farkı normaldir.

#### **1.4.4. Sistolik/Diyastolik Kalp Yetersizliği**

Sistolik kalp yetersizliği kalbin kasılma fonksiyonunda bozulma sonucu oluşur. Diyastolik kalp yetersizliği sol ventrikül relaksasyonunda bozulma ve relaksasyon sürecinin ancak yüksek intrakardiyak basınçlar altında gerçekleşebilmesidir. Bu durum geçici olarak iskemik sebepli veya kalıcı olarak hipertrofi, depo hastalıkları veya restriktif kardiyomiyopatide

görülebilmektedir. Sistolik kalp yetersizliğinin klinik bulguları azalmış kardiyak atım ve sekonder su-tuz tutulumuna bağlıdır. Diyastolik kalp yetersizliğinin klinik bulguları yüksek ventrikül basınçları nedeniyle venöz basınçların artışına bağlı olarak sistemik ve pulmoner konjesyon ile meydana gelir. Epidemiyolojik çalışmalar diyastolik disfonksiyonun sistolik disfonksiyon kadar sık görülen bir patoloji olduğunu göstermektedir. Çoğu zaman bu iki durum birlikte bulunmaktadır. Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği ayrımı tedavilerindeki farklar nedeniyle önemlidir. Özellikle minimal sistolik disfonksiyonla birlikte görülen diyastolik disfonksiyon gibi durumlarda tedavi önde gelen patoloji üzerinde yoğunlaşmalıdır.

### **1.5. Kalp Yetersizliğinin Başlıca Patofizyolojik Mekanizmaları**

#### **1.5.1. Miyokardiyal hücre ölümü; Apoptozis ve Nekrozis**

Apoptozis programlanmış hücre ölümüdür ve yaşlanma, iskemi, nörohümorale, sitokin aktivitesinde artış ve hemodinamik yüklenme sonucunda meydana gelir. İskemik miyokardiyal nekroz daha lokalize skar oluşumuna neden olur. Yaşayan hücrelerin üzerindeki artmış hemodinamik yük ile ventriküler remodeling hücre ölümü sonucu oluşan kalp yetersizliğinin en önemli mekanizmalarıdır. Hemodinamik yüklenme ve hücre iskeleti proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon sonucu meydana gelen anomaliler de miyosit sitoplazması ve kardiyak remodeling üzerine olumsuz etkilerle yetersizliğe sebep olmaktadır. Kalp yetersizliğinde nekrozis ve apoptozis ile miyosit kaybı olur. Norepinefrin, anjiyotensin II ve aldosteron salınımı da miyosit nekrozuna sebep olmaktadır (11).

#### **1.5.2. Ekstraselüler matriks proliferasyonu**

Matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesinin artışı ekstraselüler matriks proteinlerini artırır ve intertisyel fibrozis oluşur. Fibrozis kontraksiyon ve relaksasyon kusuruna neden olur.

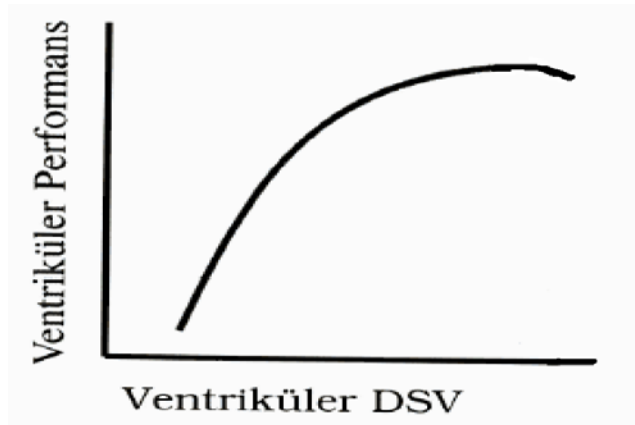
#### **1.5.3. Miyokardiyal enerji ihtiyacı ve sunumu arasındaki dengesizlik**

Akut koroner sendromlu hastalardaki kalp yetersizliği mekanizmalarından birisi de yüksek enerjili fosfat depolarının azalmasıdır. Hipertansiyon ve aort stenozunda subendokardiyal alanda enerji depolarında

azalma gösterilmiştir. Mitral yetersizliğinde kardiyak kreatinin fosfat/adenozin trifosfat (CP/ATP) depolarında noninvazif olarak manyetik rezonans spektroskopisi ile azalma gösterilmiş ve ventrikül çapları arttıkça ventrikül fonksiyonu bozuldukça bu azalmanın fazlaştığı gösterilmiştir (11).

### 1.6. Kalp Yetersizliği'nin Başlıca Kompansasyon Mekanizmaları

Henüz çok iyi tanımlanamamış sinyallere (olasılıkla duvar gerilimini de içeren) baroreseptör aktivasyonuna veya doku perfüzyonunun azalmasına yanıt olarak kompansatuvar düzenlemeler devreye girmektedir. Bu kompansasyon mekanizmalarından en iyi bilineni artmış ön yüke yanıt olarak kardiyak kontraksiyonu güçlendiren Frank- Starling mekanizmasıdır. Amaç sol ventrikül atım volümünü normal sınırlar içinde tutmaya yöneliktir (Şekil 1) (10).

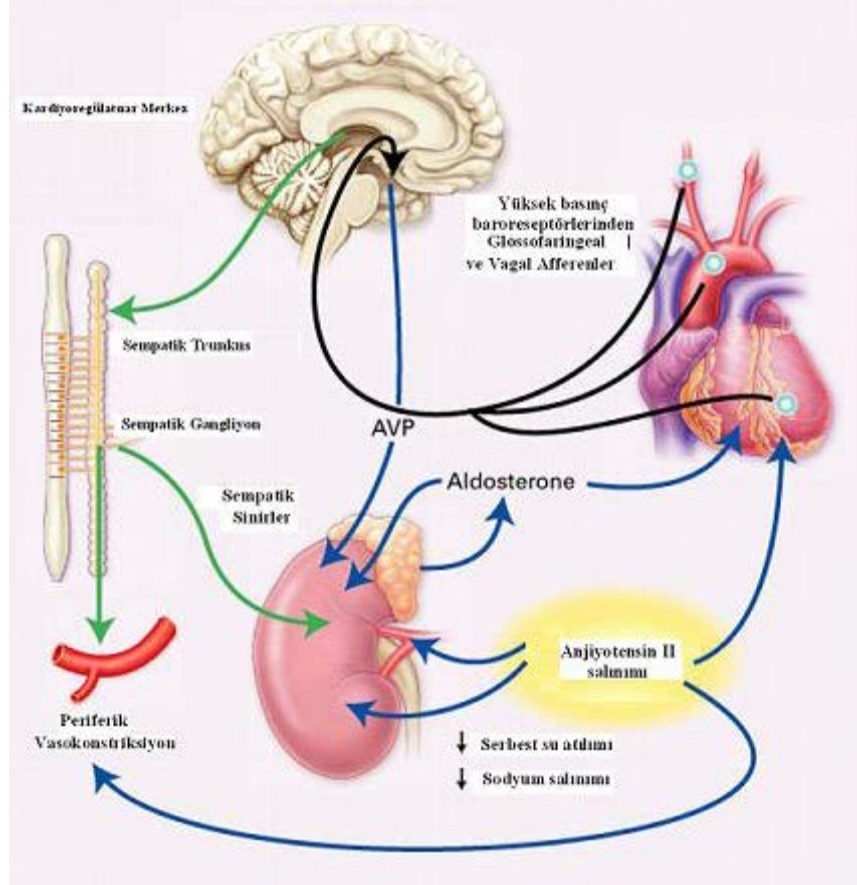


**Şekil-1:** Sol ventrikül diyastol sonu volüm (DSV) ile ventriküler performans arasındaki ilişkiyi gösteren Frank-Starling eğrisi

#### 1.6.1. Nörohumoral Aktivasyon ve Fonksiyonel Sonuçları

Nörohumoral adaptasyon mekanizmaları intravasküler volüm ve vasküler direnci değiştirir ve sempato-adrenal sistem, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), natriüretik peptidler, arginin vasopresin, prostoglandinler, nitrik oksit ve sitokinler gibi birçok farklı mekanizma ile etkili olurlar (12, 13) (Şekil 2).





**Şekil-2:** Kalp yetersizliğinde kalp dışı adaptasyon mekanizmaları: Sol ventrikül, karotis sinüs ve arkus aortadaki yüksek basınç baro reseptörleri beyin kardiyoregülatuar merkezine afferent uyarı iletmekte ve efferent yollarla sempatik sinir sistemini aktive etmektedir. Sempatik sistem uyarısı ile periferik vazokonstriksiyon meydana gelmekte ayrıca renal sempatik sistem uyarısı ile renin ve anjiyotensin II salınımı olmaktadır. Bu ise RAAS'ı aktive etmektedir. Ayrıca supraoptik ve paraventriküler nükleusun sempatik sistemle uyarılması ile arginin vasopresin salgılanması artmaktadır. Anjiyotensin II vazokonstriksiyona ve adrenal bezden aldosteron sekresyonuna neden olur. Aldosteron da tübüler sodyum reabsorpsiyonuna ve kalp miyositlerinde remodelinge neden olmaktadır.

Ventriküler dilatasyon ve sempatik sinir sisteminin ve renin-aldosteron-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu (periferik vazokonstriksiyon ve ard yük artışıyla) diyastolik duvar gerilimini artırır ve bu da ventrikül yapısını belirgin bir şekilde etkiler, kardiyak enerji tüketimini artırır. Yani nörohumoral eksenin aktivasyonu ile kompensatuvar kısa dönemli adaptasyon, uzun dönemli kötüleştirici etkilerle ilişkilidir ve bir kısır döngüye yol açar (14). Nörohumoral aktivasyon kalp yetersizliği hastalarında sodyum ve su tutulumuna yol açar (15). Kalp hızı, kontraktilitesi ve duvar gerilimi

miyokardiyal oksijen tüketiminin üç major belirleyicisidir. Dolayısıyla kalp yetersizliğinde metabolik gereksinimi, daha düşük bir kalp hızında çalışan normal bir ventrikül ile karşılaştırıldığında çok daha yüksektir (16).

### **1.6.2. Mekanik Etkenler**

Ventrikül çaplarında meydana gelen artış Laplace kanunu gereğince duvar gerilimini artırır. Artmış duvar stresi, duvar kalınlığının artırılması ile azaltılmaya çalışılır. Ancak bu durum ventrikülün sertliğini artırarak relaksasyon ve doluş kusuruna sebep olur. Frank-Starling yasasına göre çalışan kalpte istirahatte normal kardiyak debi ve normal ventriküler performans gözlenirken, egzersiz sırasında ileriye doğru kardiyak debide belirgin artış olmadan pulmoner basınçta ciddi artış ve pulmoner konjesyon meydana gelir. Kalp yetersizliğinin ileri döneminde ventrikül sferik bir şekil alır. Sferizasyon yüksek sistol sonu duvar stresi ve kas fibrillerinin anormal dağılımı sonucudur. Ventrikül sferisitesi arttıkça kontraktilite daha da bozulur. Fonksiyonel mitral yetersizliği, ileri dönem kalp yetersizliğinin sık karşılaşılan bulgusudur. Mitral anuler dilatasyon, papiller kas ve duvar hareket anormallikleri ve artmış kavite sferisitesi nedeniyle meydana gelir. Sferisite artışı papiller kasların laterale yönelmesine ve mitral "leaflet"lerin koaptasyonunda bozulmaya sebep olur (10)

### **1.6.3. Miyokardiyal Değişiklik**

Altta kardiyak anormallik ne olursa olsun ilerlemiş kalp yetersizliği sendromu miyokard fonksiyon bozukluğu, ventriküler "remodeling", hemodinamik değişiklikler, nörohumoral aktivasyon, sitokin aşırı ekspresyonu, vasküler ve endotel disfonksiyonunu içeren kompleks bir tablo oluşturur (17).

### **1.6.4. Kardiyak remodeling süreci (Yeniden Yapılanma)**

Remodeling terimi mevcut yapıların yeniden yapılanması ve şekillenmesi anlamına gelir. Kardiyak "remodeling"; kardiyak hasar sonrası kalp boyutlarında, şeklinde ve fonksiyonunda görülen değişikliklere sebep olan moleküler, hücresel, interstisyel ve genetik değişiklikler olarak tanımlanır. Esasen kardiyak veya ventriküler remodeling terimleri konjestif kalp yetersizliğinin seyrinde meydana gelen yapısal dinamik değişiklikleri

tanımlar. Kardiyak “remodeling”, kalp yetersizliğinin klinik seyrini etiyolojiden bağımsız belirleyen major bir faktördür.

Ventriküler “remodeling”in kısa dönemli bir yararı vardır. Bununla birlikte uzun dönemli yapısal ve biyokimyasal adaptasyonların hastalığın seyri üzerinde kötüleştirici etkileri vardır (18). “Remodeling”, bölgesel veya global olabilir. Artmış ventriküler kitle ve volümleri, ventriküler şekil değişikliği ve interstisyel proliferasyonla karakterizedir. “Remodeling” miyokardiyal ve interstisyel kitle artışına sebep olur. Sol ventrikül duvar kalınlığının artışı duvar stresini artırarak Laplace kanunu gereği kontraktilitede artışa sebep olur. “Remodeling” hücresele seviyede miyosit hipertrofisi, miyosit kaybı ve interstisyel fibrozis ile ortaya çıkmaktadır. Miyosit hipertrofisinin başlangıç stimülasyonu mekanik gerilme iken, fibrozis stimülasyonu humoral orijindir. İn vitro çalışmalarda anjiyotensin II'nin miyositlere toksik etkili olduğu ve kollajen depolanmasını artırdığı gösterilmiştir. Miyosit hipertrofisinde etkili diğer mediyatörler ise endotelin-1, norepinefrin ve kardiyak büyüme faktörleridir (10).

### **1.7. Kalp Yetersizliğinin Tanısı ve Değerlendirilmesi**

Kalp yetersizliği klinik bir tanıdır. Dikkatlice alınmış bir hikaye (nefes darlığı, yorgunluk, sıvı tutulumu) ve fizik muayene (akciğer konjesyonu, genişlemiş boyun venleri, taşipne, galo ritmi ve pretibial ödem) ile tanıya ulaşılabilir (Tablo-6). Yapısal kalp hastalığına ilişkin direkt kanıtlara göğüs röntgeni ve ekokardiografi ile ulaşılabilir. Kalp yetersizliği olan çoğu hastada kardiyak pompa fonksiyonlarının ve kardiyak debinin kompensatuvar mekanizmalarla en azından istirahatte korunduğu miyokardiyal disfonksiyon dönemi vardır. Bu sebepten dolayı erken dönemlerde hastanın hiçbir semptomu olmayabilir veya minimal düzeyde olabilir (19, 20).

**Tablo-6:** Kalp yetersizliğinde semptom ve bulgular

Nefes darlığı	Akciğer dinleme bulguları(raller)
Efor dispnesi	Periferik ödem
Ortopne	Boyun venöz dolgunluk
Paroksizmal noktürnal dispne	Hepatomegali
Ayaklarda ödem	Hepatojuguler reflü
Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık	Taşikardi
Öksürük	S3 galo
Çarpıntı	Kardiyak üfürümler
Nörolojik şikayetler (baş dönmesi, uykusuzluk, senkop, konfüzyon)	Pulsus alternans
	Santral venöz basınçta yükselme

Kalp yetersizliği tanısının yanında altta yatan kardiyak hastalık, hastalığın ciddiyeti, etiyolojisi, predispozan ve şiddetlendirici etmenler, tedaviyi etkileyebilecek eşlik eden diğer hastalıklar ve hastalığın prognozunun da değerlendirilmesine gereksinim vardır. Kalp yetersizliğini maskeleyecek diğer hastalıkların dışlanması önemlidir (Tablo-7).

**Tablo-7:** Kalp yetersizliğine benzer semptom veren hastalıklar

Obezite	Pulmoner emboli
Hepatik hastalıklar	İlaçla indüklenen sıvı birikimi
Hipoalbuminemi	Depresyon ve anksiyete
Tiroid hastalıkları	Ciddi anemi
Renal hastalıklar	Alt ekstremitte venöz yetersizliği
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	İlaçla indüklenen ayak bileği ödemi

### 1.7.1 Biyokimyasal Tetkikler

Kan hemoglobin değerleri kalp yetersizliği veya semptomların sebebinin anemi olup olmadığını anlamada önemlidir. Kronik kalp yetersizliğinde sıklıkla görülebilen enfeksiyon durumunda lökositoz varlığının belirlenmesi ve tedavi sonrası takipte de tam kan sayımı önemlidir.

Açlık kan şekeri, serum elektrolitleri, serum lipitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerini içermelidir. Özellikle diüretik kullanımıyla meydana gelen elektrolit bozuklukları aritmiye eğilimi artırdıklarından prognoz açısından önemlidir. Hiponatremi, hipopotasemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipernatremi, hiperpotasemi görülebilecek elektrolit bozukluklarıdır.

Kronik kalp yetersizliği ve akut dekompanseasyonda hipoperfüzyona bağlı renal disfonksiyon gelişebilir. Üre, kreatin, tam idrar tetkiki, glomerüler filtrasyon hızı gibi parametreler değerlendirilir. Karaciğer konjesyonu sonucu karaciğer enzimlerinde artış görülebilir.

Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda tiroid fonksiyon testleri önemlidir.

Akut alevlenme ve dekompanseasyon durumlarında eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein (CRP), fibrinojen gibi akut faz reaktanları ve kalp yetersizliğindeki nörohormonal aktivasyonun markerleri olan atriyal natriüretik peptid, brain natriüretik peptid, N-terminal B tip natriüretik peptid, C-tip natriüretik peptid, endotelin-1, tümör nekrozis faktör (TNF-alfa), İnterlökin (IL) -1, IL-6, adrenomedüllin, norepinefrin, renin ve anjiyotensin II gibi nörohormonların kan değerleri hastaların tedavi stratejilerinin seçiminde ve tedaviye yanıtı takipte önemli biyokimyasal parametrelerdir. Egzersiz sırasında konjestif kalp yetersizliği olan tüm hastalarda plazma norepinefrin seviyeleri yükselmektedir. Endotelin ise vazokonstriksiyona sebep olur ayrıca konjestif kalp yetersizliğinde kötü prognozla ilişkilidir (1).

### **1.7.2. Telekardiyografi (Akciğer Grafisi)**

Kalp yetersizliği tanısı için başlangıç değerlendirmesinde yapılması gereken bir incelenmedir. Telekardiyografi ancak klinik bulgular ve elektrokardiyografik anormalliklerle birleştirildiğinde tanısal değer taşır. Özellikle kalp gölgesinde artış ve pulmoner konjesyon varlığını göstermede faydalıdır. Kalp yetersizliğinin en sık görülen bulgusu da kardiyomegalidir. Kardiyomegali telekardiyografide kardiyotorasik oranın 0,5'ten büyük olması ile ifade edilir. Kardiyomegali, sol ventrikül diyastol sonu basıncı 15 mmHg'nın üzerinde olan hastaların %46'sında tespit edilen en sık radyolojik

bulgudur. Kardiyomegali, intertisyel ve alveolar ödem ciddi sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun önemli ve güvenilir bir işaretidir. Pulmoner konjesyon ise interlobar fissürlerde sıvı birikimi, kanın redistribisyonu, Kerley B çizgileri, fantom tümörü ve çoğunlukla bilateral ancak tek taraflı olduğunda genellikle sağ tarafta izlenen plevral effüzyon görülebilir. Ayrıca posteriyor-anterior akciğer grafisi dispnenin kardiyak veya pulmoner sebeplerinin ayırımında da önemlidir (2).

### **1.7.3. Elektrokardiyografi (EKG)**

Kalp yetersizliğinde elektrokardiyografik değişiklikler sık görülmektedir (21). EKG altta yatan iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül hipertrofisi, perikardiyal efüzyon, infiltratif kalp hastalığı, intraventriküler ileti bozuklukları ve taşiaritmileri belirlemede faydalıdır. İntraventriküler ileti gecikmeleri, QRS süresi, QT süresi, T dalgasının durumu prognozla ilişkili EKG bulgularıdır. Dal blokları ve intraventriküler ileti gecikmeleri kalp yetersizliği hastalarında sık görülür ve iskemik olmayan kardiyomiyopatilerde QRS süresinin prognozun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. (22) İskemik kalp hastalığı olduğu bilinen hastalarda anterior derivasyonlarda Q dalgası ve sol dal bloğu azalmış ejeksiyon fraksiyonu (EF)'nin iyi bir göstergesidir (23). Sol atriyal yüklenme veya sol ventrikül hipertrofi bulguları sistolik olduğu kadar diyastolik fonksiyon bozukluğu ile de ilişkilidir ancak düşük tanısal değere sahiptir. Elektrolit bozukluklarında meydana gelecek EKG değişiklikleri tanı ve tedavinin takibinde de faydalıdır. Kalp yetersizliği semptom ve bulgularında artış olduğunda yeni EKG çekilmesi tanısal açıdan yardım sağlar (2).

### **1.7.4. Akciğer Fonksiyon Testleri**

Solunum fonksiyon testleri ile akciğer fonksiyonlarının ölçülmesi kronik kalp yetersizliği tanısında çok az faydası olmakla beraber özellikle nefes darlığının solunumsal sebeplerini dışlamada faydalıdır. Kalp yetersizliğinde rutin akciğer fonksiyon testleri önerilmemektedir. Ancak sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olan ve semptomların kardiyak kaynaklı olmadığı düşünülen hasta grubunda faydalıdır. (2)

### **1.7.5. Egzersiz Testi**

Klinik pratikte egzersiz testinin kalp yetersizliği tanısı için sınırlı değeri vardır. Bununla beraber kalp yetersizliği için tedavi almayan hastalarda normal maksimal egzersiz testi ile kalp yetersizliği tanısı dışlanabilmektedir. Egzersiz testinin kalp yetersizliği olan hastalarda esas uygulama alanı fonksiyonel kapasite tayini, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve prognoz açısından sınıflandırma yapılabilmesidir (2). ESC Kardiyak Rehabilitasyon alışma Grubu önerisine göre kalp yetersizliği hastalarında egzersiz testi kullanılabilir (24). ACC/AHA'nın kılavuzunda solunumsal analizi yapılarak ya da yapılmadan maksimal egzersiz testinin hastaların prognoz ve tedaviye yanıtın değerlendirmesinde kullanılmasını önermektedir (Sınıf IIa ve kanıt düzeyi C). Altı dakikalık submaksimal yürüme testinde 300 metrenin altında mesafe alınması kötü prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir. Egzersiz testi ile fonksiyonel kapasite tayini kardiyak olay gelişimi için de güvenli bir belirleyici olarak kabul edilmektedir (25).

### **1.7.6. Ekokardiyografi**

Ekokardiyografik inceleme kalp yetersizliğinin teşhisinde ve takibinde yaygınlığı, kullanım kolaylığı, efektifliği ve zararsız ultrason dalgası teknolojisinden temel alması nedeniyle şüphesiz en faydalı laboratuvar incelemesidir. İki boyutlu, M-mod, spektral ve renkli Doppler, 3 boyutlu ve doku Doppler incelemeler sonucunda kalp yetersizliğinin 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 yetersizliğinin teşhisi ve takibinde ekokardiyografik inceleme önemlidir. Dobutamin stres ekokardiyografi, hibernasyon ve bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonunun eşlik ettiği aort darlığının tanısı ve tedavi planlamasında faydalı bir tetkiktir (26).

### **1.7.7. Koroner Anjiyografi ve Kateterizasyon**

Koroner arter hastalığı, kalp yetersizliğinin en sık sebebidir. Etiyolojik faktörler arasında iskeminin tespiti önemlidir. Ventriklografik incelemeyle

ejeksiyon fraksiyonu tespiti ve kalp kateterizasyonu ile elde edilecek basınç ölçümleri ventrikül performansını ortaya koymaya yardımcı olur. Ayrıca akut miyokard infarktüsü komplikasyonlarının değerlendirilmesinde ve intrakardiyak şantların belirlenmesinde de ventrikülografi önemlidir. Kapak hastalarının teşhisinde hemodinamik inceleme ve transplantasyon düşünülen hastaların tespitinde koroner anjiyografi ve sağ/sol kalp kateterizasyonu önemlidir. Konjenital kalp hastalıklarında elde edilen hemodinamik veriler, şant oranları ve ek patoloji varlığının tespiti de bu hasta grubunda önemlidir.

#### **1.7.8. Elektrofizyolojik Monitörizasyon**

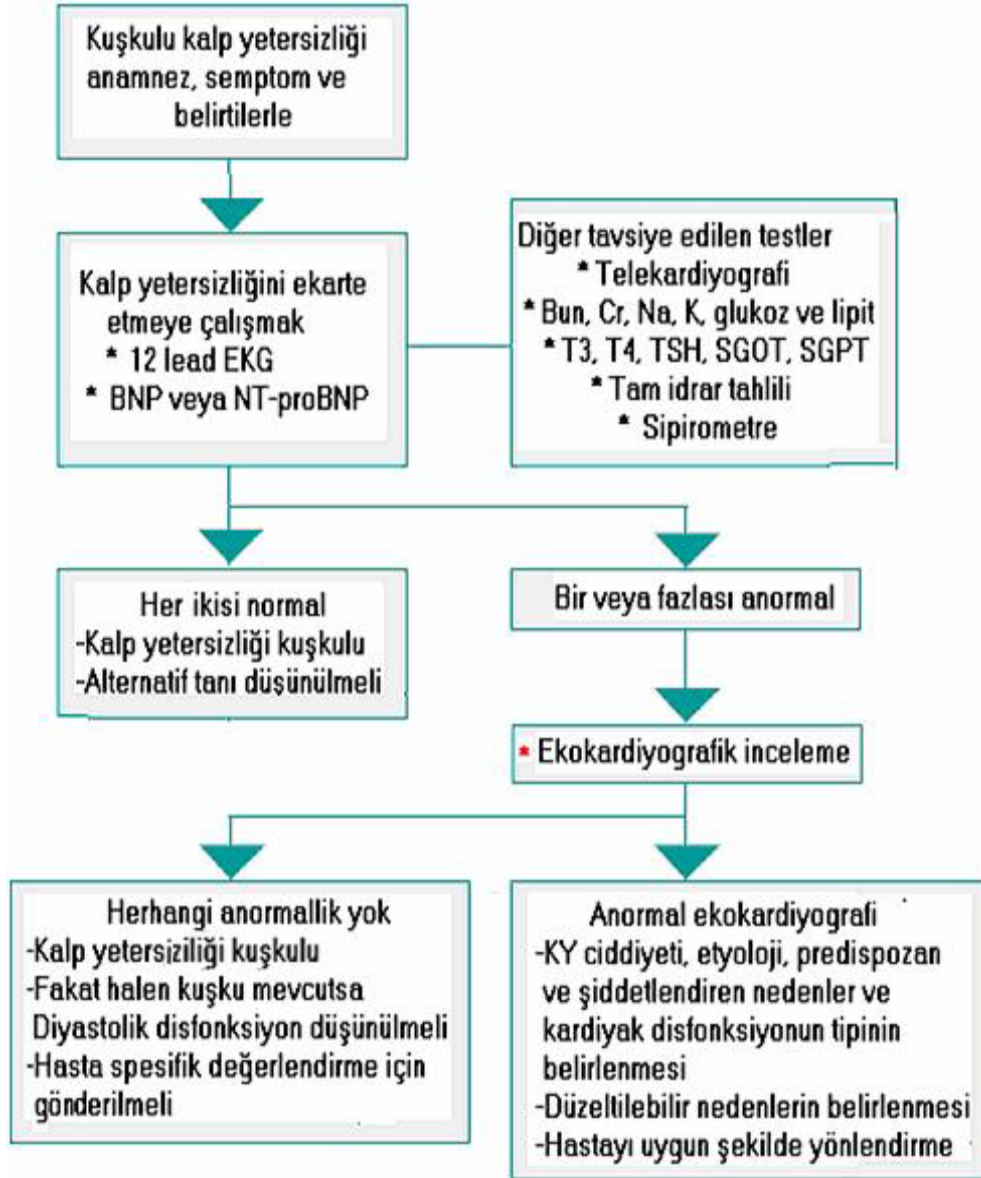
Senkop, presenkop ve resüsitasyondan geçen hasta grubunda aritmi tespiti açısından elektrofizyolojik tetkikler önemlidir. Kalp yetersizliği hastalarında ventriküler aritmiler çok sık olmakta ve bu hastaların %50'sinde ani kardiyak ölüm meydana gelmektedir. Özellikle holter monitörizasyonu ve elektrofizyolojik inceleme ile saptanan ventriküler aritmilerin tedavisinde intrakardiyak defibrilatör (ICD) kullanılmasıyla prognozda sağlanan iyileşme ayrıca antiaritmik medikasyonun seçimi ve medikal tedavi altındaki hastaların takibi bu tür ileri incelemelerin önemini artırmaktadır.

#### **1.7.9. Endomiyokardiyal Biyopsi**

Sistemik hastalık nedenli kardiyomiyopatiden şüphelenilen hasta grubunda faydalıdır. Miyokarditte düşük tanısal değeri nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir. Aritmi ve perforasyon gibi komplikasyonlara yol açabilir.

Kalp yetersizliği tanısı kılavuzlarda belirtildiği gibi uygun bir algoritma ile özetlenmektedir (2) (Şekil 3).





**Şekil-3:** Kalp yetersizliği tanısında önerilen algoritma

Bun: Kan üre azotu, Cr: Kreatinin, Na: Sodyum, K: Potasyum, T3: Triiyodotironin, T4: Tiroksin  
TSH: Tiroid stimulan hormon, SGOT: Aspartat Aminotransferaz, SGPT: Alanin Aminotransferaz

### 1.8. Prognoz

Tüm kalp yetersizliği hastalarının 5 yıllık yaşam beklentisi yaklaşık % 50 civarındadır. İleri dönem kalp yetersizliğinde ise yıllık mortalite % 30-40 oranındadır. Kalp yetersizliğinde ölümün %90'dan fazla sebebi kardiyovasküler kaynaklıdır. En önde gelen ölüm sebepleri ise kötüleşen kalp yetersizliği (dekompanseasyon) ve ani kardiyak ölümdür. MERIT-HF çalışmasında fonksiyonel sınıfı NYHA sınıf II olan hastalar daha çok (%64)

ani ölüm ile kaybedilirken fonksiyonel olarak NYHA sınıf IV olan hastaların ölüm nedeni daha çok (%33) pompa yetersizliğidir (10).

Koroner arter hastalığının kalp yetersizliğinin en sık sebebi olduğu düşünüldüğünde koroner arter hastalığı için yapılacak primer ve sekonder koruma kalp yetersizliğinin gelişme sıklığını azaltacaktır. Bu amaçla kullanılan aspirin, statinler, ACE-I, beta blokerler gibi ilaçlar, diyet ve yaşam tarzı değişikliği kalp yetersizliği görülme sıklığını azaltacaktır. Akut romatizmal ateş profilaksisi ve infektif endokardit profilaksisi gelişebilecek kapak disfonksiyonuna bağlı kalp yetersizliği ve akut mekanik komplikasyonları önlemede önemlidir (26).

### 1.8.1. Mortalite ile ilgili faktörler

Kötü prognoz ile ilişkili olarak; klinik faktörler, hemodinamik faktörler, biyokimyasal faktörler ve elektrofizyolojik faktörler tanımlanmıştır (Tablo 8) (1,2).

**Tablo-8:** ESC'ye göre kalp yetersizliğinde kötü prognoz kriterleri

<b>Klinik faktörler</b>	Erkek cinsiyet, koroner arter hastalığı varlığı, yüksek NYHA fonksiyonel sınıfı, düşük egzersiz kapasitesi, yüksek istirahat kalp hızı, düşük sistolik arteriyel basınç, daralmış nabız basıncı, persistan S3 varlığı, Cheyne-Stokes solunumu, kardiyak kaşeksi, istirahatte kullanılan oksijen miktarında azalma.
<b>Hemodinamik faktörler</b>	Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, düşük sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, yüksek sol ventrikül dolum basıncı, yüksek sağ atriyal basınç, düşük sol ventrikül sistolik basıncı, düşük ortalama arteriyel basınç, düşük kardiyak indeks, azalmış egzersiz kardiyak output, artmış sistemik vasküler rezistans.
<b>Biyokimyasal faktörler</b>	Artmış plazma norepinefrin, renin, arginin vazopressin, atriyal ve brain natriüretik peptid, endotelin-1, interlökin1, interlökin 6, TNF-alfa; azalmış serum sodyum, potasyum ve total potasyum deposu, magnezyum.
<b>Elektrofizyolojik faktörler</b>	Sık ventriküler ekstrasistol varlığı, nonsustained ventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon olarak belirlenmiştir.

## **1.9. Kalp Yetersizliğinin Tedavisi**

Geçen 10 yıl boyunca kalp yetersizliğine yaklaşımda önemli değişiklikler olmuştur. Güncel tedaviler ile semptomatik düzelme, asemptomatik kardiyak disfonksiyonun semptomatik kalp yetersizliğine ilerlemesini önleme, kalp yetersizliğinin progresyonunu düzenleme ve mortalitede azalma sağlamıştır (2).

### **1.9.1. Tedavinin temelleri:**

- 1.Hastanın kalp yetersizliği olduğunu saptamak,
- 2.Hastanın başvuru özelliklerini saptamak (pulmoner ödem, egzersiz dispnesi, yorgunluk, periferik ödem gibi),
- 3.Semptomların şiddetini değerlendirmek,
- 4.Kalp yetersizliğinin etiyolojisini belirlemeye çalışmak,
- 5.Semptomları alevlendiren faktörleri ve diğer hastalıkları saptamak,
- 6.Prognozu tahmin etmek,
- 7.Komplikasyonlar için önlem almak,
- 8.Hasta ve ailesine tavsiyeler,
- 9.Uygun tedaviyi seçmek,
- 10.Progresyonu izlemek olmalıdır.

Miyokard disfonksiyonu tesbit edildiğinde ilk amaç mümkün ise altta yatan ventriküler disfonksiyonuna neden olabilecek durumları düzeltmek olmalıdır (iskemi, toksik maddeler, alkol, ilaçlar, tiroid hastalığı v.b). İkinci amaç asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunda kalp yetersizliğine progresyonu engellenmelidir (2).

### **1.9.2. Tedavi seçenekleri:**

Genel tavsiye ve önlemler, egzersiz ve egzersiz eğitimi, farmakolojik tedavi, cihaz tedavisi ve cerrahi tedavilerdir.

#### **1.9.2.1. Non-farmakolojik tedavi**

- Kalp yetersizliğinin ne olduğu açıklanmalı ve semptomlar hakkında bilgi verilmeli.
- Semptomlar karşısında yapılması gerekenler anlatılmalı.
- Farmakolojik ve nonfarmakolojik önerilerin bir araya getirilmesinin önemi anlatılır.

- Prognoz hakkında bilgi verilmeli.
- Günlük fiziksel aktivite önerilmeli ve beslenme ile sosyal alışkanlıklar hakkında bilgi verilmeli.
- Sodyum alımının kontrolü ve aşırı sıvı alımından kaçınılmalı. Günlük kilo takibi önerilir. Daha öncesinde içiyorsa sigaranın bırakılması önerilir.

#### **1.9.2.2. Farmakolojik tedavi**

Konjestif kalp yetersizliğinin tedavisi semptomları iyileştirme ve hayat beklentisini artırmaya yönelik olmalıdır (28). Aterosklerotik koroner arter hastalığı kalp yetersizliğinin en sık sebebidir. Birincil ve ikincil korunmada koroner arter hastalığına karşı alınan önlemler önem kazanır. Kalp yetersizliğinde mortalite ve morbidite üzerindeki etkileri kanıtlanmış tedavi yöntemlerinin daha yaygın olarak kullanılması gerekmektedir. Yapılan araştırmalarda kalp yetersizliği olan hasta grubunun 1/3'ü ACE-I (anjiotensin converting enzim inhibitörü), 2/3'ü ise beta bloker kullanmamaktadır. ACE-I'leri semptomatik ve asemptomatik hastalarda ilk seçenektir. Anjiyotensin reseptör blokerleri ACE-I'lerine üstünlüğü yoktur ancak ACE-I lerinin kullanılmadığı durumda tercih edilebilir (26). Spesifik kontrendikasyon yoksa tüm hastalara özellikle NYHA sınıf-II-III hastalarına ve konjesyon olmayan sınıf IV hastalara beta-bloker tedavi önerilmektedir (29, 30). Beta-1 selektif antagonistlerin (metoprolol, bisoprolol) veya vazodilatör etkili non-selektif antagonistleri (karvedilol) tedavide seçilmelidir.

Özellikle BNP seviyelerini azaltan ve diüretik etkisi olan intravenöz ajan olan nesiritid seçilmiş vakalarda kullanılabilir (26).

Yine intraselüler kalsiyum duyarlılığını artıran levosimendan akut dekompanseasyon durumunda kullanılacak yeni kuşak ilaçlardır.

Digoksin oral kullanılan tek inotropik ajandır. Beta adreno reseptör agonistleri (ksamaterol, pirbüterol ve devamlı dobutamin infüzyonu) ve fosfodiesteraz inhibitörleri (milrinon, amrinon, enoksimone, pimabendan, flosekinon) düzenli kullanımda olmayan ilaçlardır. Bu ilaçlar siklik adenoze monofosfat (c-AMP) artışıyla hücre içi kalsiyumu artırıp kontraktıl cevaba sebep olurlar. Ancak bütün bu ajanlarla yapılan çalışmalarda ani kardiyak ölüm riskinde artış gözlenmiştir. Ayrıca bu ajanlarla akut hemodinamik

düzelme gözlenmesine rağmen uzun dönemde olumlu etkiler görülmemiştir. Uzun dönemli tedavilerde edinilen olumsuz deneyimler klinisyenleri kısa dönemli aralıklı inotropik tedavi uygulamaya yöneltmiştir. Bu uygulama özellikle dekompanse kalp yetersizliğinde ve düşük kardiyak output nedeniyle renal fonksiyonları bozulan kardiyorenal sendromlu hasta grubunda faydalı olabilir. Ancak bu tedavi şeklinin de mortaliteyi artırdığına dair veriler bildirilmiştir (28).

Antikoagülasyon kronik ve paroksizmal atriyal fibrilasyon hastalarında rutin olarak önerilse de sinüs ritmindeki hastalarda bunu destekleyen bilgi bulunmamaktadır. Bu yüzden kronik antikoagülasyon atriyal fibrilasyon veya flutter olan, geçirilmiş embolik olay öyküsü bulunan ve trombüs varlığı tespit edilen hasta grubunda önerilebilir (26-28).

Nörohormonal mediyatörler, sitokinler ve oksidatif stres blokerlerinin geliştirilmesi ve tedavide kullanıma girmeleri ile ek faydalar sağlanacaktır. İleri dönem kalp yetersizliğinde mekanik destek tedavisi yönündeki araştırmaların sonuçları prognoz üzerine olumlu etkiler getirebilir.

### **1.9.2.3. Cihaz tedavisi ve cerrahi**

Koroner arter hastalığı olan hastalarda koroner arterlere revaskülarizasyon (kateter girişim ve cerrahi) tedavisi uygulanabilir.

Ani kardiyak ölüm riski olan hastalarda intrakardiyak defibrilatör (ICD) uygulanabilir.

Son dönem kalp yetersizliğinde kalp transplantasyonu, ventriküler destek aletleri, yapay kalp uygulamaları yapılabilir (11).

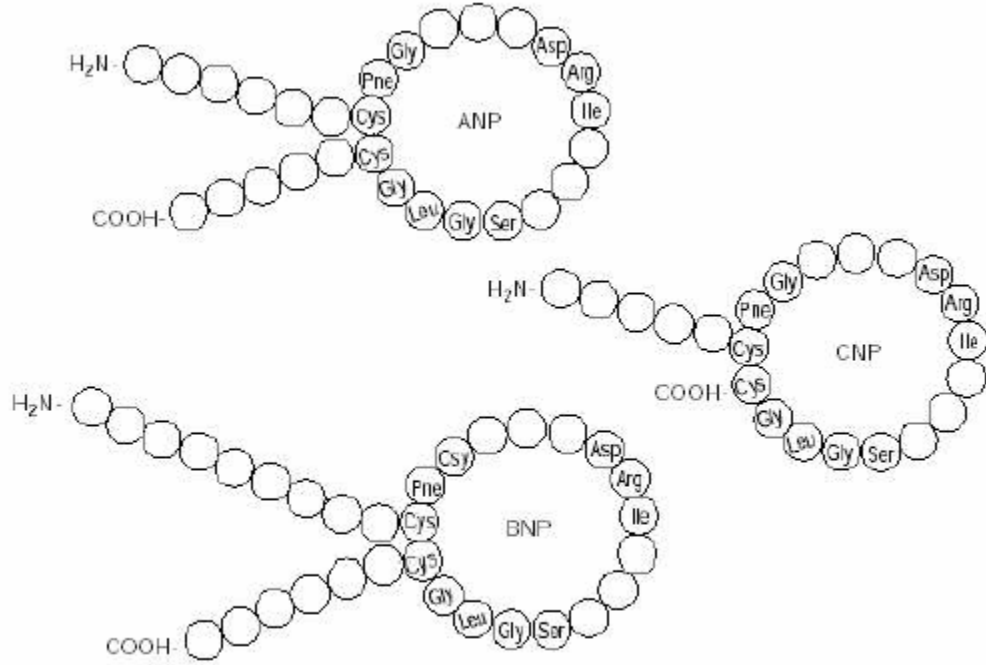
Yapay kalp ve ksenotransplantasyon çalışmaları, irreversibl kalp yetersizliğinde, uzun dönemde çözüm olabilecek bir yöntem olarak görülmektedir. Kardiyak resenkronizasyon için biventriküler kalp pili hem semptomlar hem de “remodeling” ve mortalite üzerine faydalı etkileri nedeniyle uygun hasta grubuna kullanılabilir. Miyosit ve gen replasman tedavisi ufuktaki umut verici tedavi yöntemleridir (11).

## 2. Brain Natriüretik Peptid (BNP)

Kalbin bir endokrin fonksiyona sahip olabileceği fikri yaklaşık olarak 50 yıl önce atriyumların dilatasyonu ile natriürez olduğunun gösterilmesiyle başlamıştır (31). Atriyal kas hücrelerinde elektron mikroskobu ile endokrin hücrelerdekine benzer intraselüler granüllerin gösterilmesi bu fikri desteklemiştir (32). Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. B tip natriüretik peptid (BNP), atrial natriüretik peptid (ANP), C tip natriüretik peptid (CNP) ve dendroapsis natriüretik peptid (DNP) natriüretik peptidler ailesine mensuptur (32). 1988 yılında Sudoh ve ark. (33) ANP benzeri bir natriüretik peptidin domuz beyinde varlığını göstererek beyin (brain) natriüretik peptid adını vermiştir. Oysa takip eden araştırmalarda BNP'nin kardiyak kökenli olduğu ve yüksek konsantrasyonlarda miyokarda bulunduğu, ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (34). Bir diğer natriüretik peptid olan CNP'nin kardiyak fonksiyonlara olan etkisinin ise minimal olduğu ve farklı bir mekanizma ile etki gösterdiği düşünülmektedir (35). Natriüretik peptid ailesinin yapısı Şekil 4'de gösterilmiştir.

Atriyal natriüretik peptid 28 aminoasit (aa) içeren bir polipeptid olup esas olarak atriyal kas hücrelerinde üretilmektedir (36). Az miktarda da olsa ANP ventrikül kas hücreleri tarafından da oluşturulmaktadır (36). Brain natriüretik peptid bütün natriüretik peptidlerde ortak 17 aa halka yapısını içeren 32 aminoasitlik bir polipeptiddir (36). Temel depolanma yeri atriyum olan ANP'nin aksine temel kaynağı kalp ventrikülleridir. Bu nedenle diğer natriüretik peptidlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgül bir göstergedir. Sol ventrikül duvarındaki gerilme ve hacim yükü ile BNP sekresyonu uyarılır. Dolaşımdan endopeptidazlar veya toplayıcı reseptörler tarafından endositoz yolu ile uzaklaştırılır. Natriüretik klirens reseptörü olarak bilinen C-tip reseptörler BNP ile kompleks oluşturur ve hücre içine reseptör-peptid kompleksi fagosite edilir. İkinci bir mekanizma olarak içerisinde çinko içeren, daha çok böbrek tubüllerinde ve damar endotel hücrelerinde bulunan endopeptidazlar aracılığıyla parçalanırlar (36). BNP'nin

plazma seviyesi ANP'den daha fazla ve yarılanma ömrü daha uzundur (20 dk). NT-ANP de olduğu gibi BNP sentez yan ürünü olan NT pro-BNP, BNP'den daha kararlı ve uzun yarı ömürlüdür (60-120 dk) (36). C-tip natriüretik peptid orijinal olarak domuz beyninden izole edilmekle beraber esas olarak endotel hücreleri ile ilişkilidir (37). Vazodilatatör özelliği gösterilmiş olmakla beraber esas etkisinin ne olduğu net olarak bilinmemektedir. Yakın zamanda yılan zehrinde D-tip (Dendroaspis) natriüretik peptid olarak isimlendirilen bir natriüretik peptid bulunmuştur. İnsanlardaki etkisi tam olarak bilinmemektedir (38).

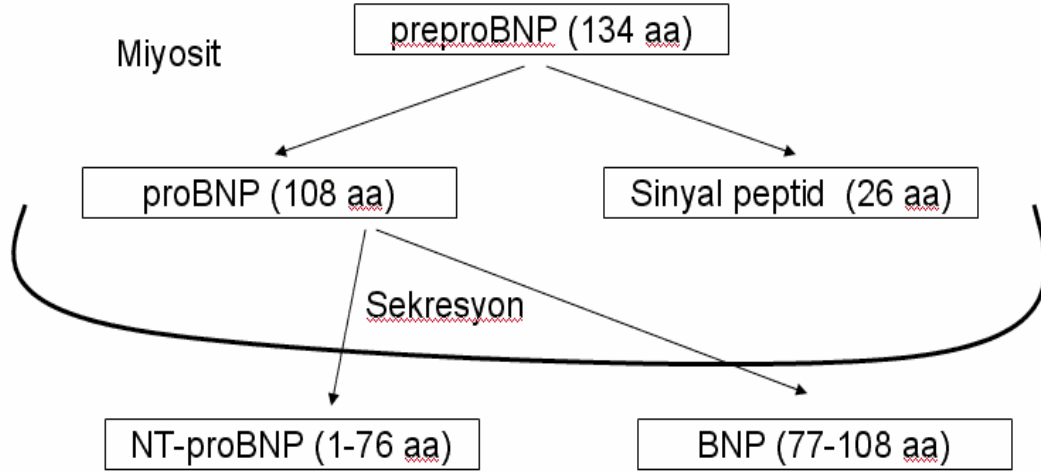


**Şekil-4:** Kardiyak natriüretik peptidlerin yapısı. Belirtilen aminoasitler her üç peptidde ortak olarak bulunmaktadır. ANP= Atrial natriüretik peptid, BNP= Brain natriüretik peptid, CNP= C tipi natriüretik peptid.

## 2.1. Moleküler Özellikler

BNP kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP (pro-BNP) şeklinde patlamalar şeklinde üretilir. Daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif 32 aminoasit içeren BNP molekülü salınır. Bu fragman BNP öncüsünün C-terminal zincirine tekabül ederken, geriye kalan 76 aminoasitten oluşan

fragman N-terminal fragmandır (NT-proBNP). Biyolojik olarak aktif BNP, intakt 108 aminoasit proBNP ve prohormonun geri kalan kısmı NT-proBNP üçü birden plazmada dolaşımda bulunurlar. Bu moleküller immünoassay yöntemler ile ölçülebilirler (39) (Şekil-5).



**Şekil-5:** BNP'nin kalp kası hücresinden sekresyonu. aa= aminoasit

## 2.2. BNP sekresyonu

BNP'nin majör kaynağı kardiyak miyositler olmakla beraber kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Ancak fibroblastların ürettiği bu BNP'nin önemi ve katkısı bilinmemektedir. Hem BNP hem de ANP kalpte artan duvar gerilimi ve stresine yanıt olarak salınır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı ile salınımı artar (40).

Pro-BNP sekretuar granüller içinde paketlenmez veya az miktarda depolanır ve peptid sekresyonunun artışı BNP geninin aktivasyonuna bağlıdır. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda proBNP kana salınır. Fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metaboliti olan N terminal BNP'ye parçalanır. Normal kişilerde NT-proBNP ve BNP plazma konsantrasyonları benzerdir. Her ikisi de devamlı şekilde kalpten salınırlar ve pikomolar konsantrasyonlarda sağlıklı insanların venöz kanlarında saptanırlar. Yaklaşık olarak 22 dakikalık yarılanma ömrü ile BNP pulmoner kapiller kama basıncındaki değişiklikleri her iki saatte bir doğrulukla



yansıtır. İnaktif form olan NT pro-BNP'nin plazma yarı ömrü BNP'den daha uzundur ve bu sebeple kanda miktarının tesbiti daha kolaydır (41).

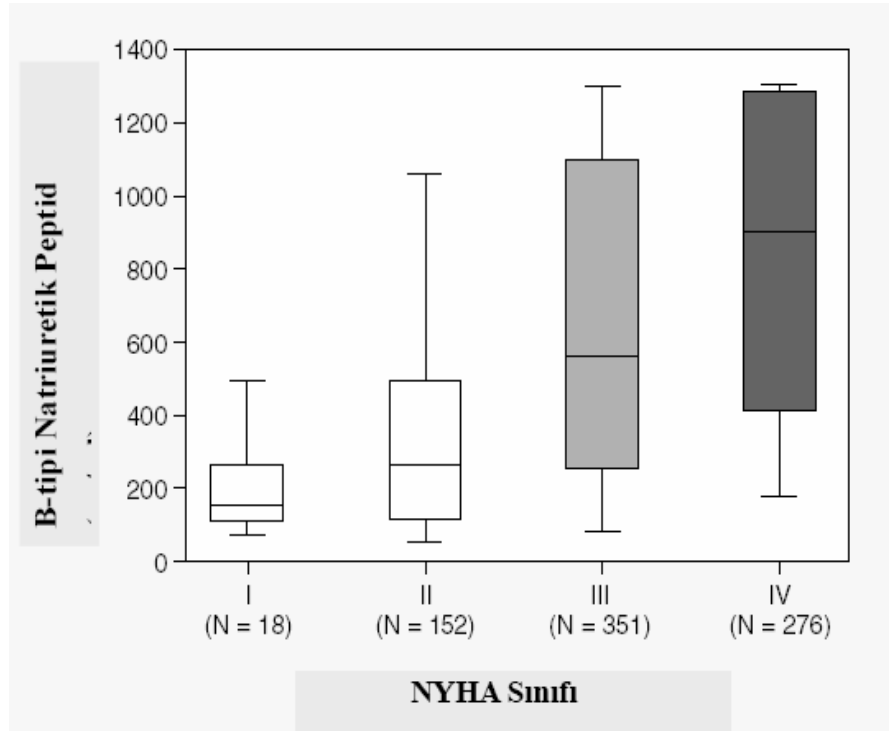
### **2.3. BNP Fizyolojik Etkileri**

Natriüretik peptidler Natriüretik peptid reseptörü (NPR) A ve NPR B adı verilen hücre yüzey reseptörlerine bağlanıp cGMP'yi ikincil mesajcı olarak kullanarak biyolojik etkilerini meydana getirirler. BNP ve ANP daha çok NPR A'ya bağlanırken CNP NPR B'ye bağlanır (34). NPR C ise BNP ve ANP için bir yıkım (klirens) reseptörüdür (42). Dolaşımdaki natriüretik peptidler 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). Böbrekte glomerüler filtrasyonu artırıp, sodyum geri emilimini azaltarak diürez ve natriüreze sebep olurlar (45). Natriüretik peptidler damar duvarındaki düz kasları gevşeterek arter ve venlerde dilatasyona sebep olarak kan basıncı ve ventriküler ön yükü azaltırlar. Merkezi ve periferik sempatoinhibitör etkileri vardır ve kardiyak sempatik aktivite blokajı ile kardiyak dolum basıncını azaltırlar (46). Renin, anjiyotensin, aldosteron sistemini inhibe ederler (47, 48). BNP ayrıca kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif, antifibrotik etkileri de mevcuttur (49).

### **2.4. Kalp Yetersizliğinde BNP**

BNP'nin ana kaynağı ventriküllerdir. Bu da BNP'yi ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptidlere göre daha duyarlı ve özgül kılmaktadır. Ventrikülden salınan BNP miktarının volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (50). Randomize bir çalışmada sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olup asemptomatik seyreden hastalarda renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu olmaksızın natriüretik peptid yükselmesiyle karakterize nörohumoral aktivasyon artışının olduğu gösterilmiştir (51). Kalp yetersizliğinin erken tanı ve tedavisi, bu hastalığa sahip hastaların mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önemli bir role sahiptir. Altı dakikalık yürüyüş testinde, yürünen mesafe ve pulmoner arter basıncı ile BNP konsantrasyonları arasında anlamlı bir kolerasyon olduğu yapılan

çalışmalarda gösterilmiştir. (52). Sol ventrikül sistolik disfonksiyonun derecesi ile yakın bir ilişki söz konusudur. Acil servise nefes darlığı şikayeti ile başvuran 250 hastada yapılmış bir çalışmada, hastaların yatak başı hızlı BNP düzeyleri ölçölmüş. Klinik ve laboratuvar bulguları ile kalp yetersizliği tanısı konan hastalarda BNP düzeyi 1076 pg/ml, kalp yetersizliği olmayanlarda 38 pg/ml, kalp yetersizliği alevlenmesi olmayan ancak ventrikül disfonksiyonu gelişmiş hastalarda 141 pg/ml, kronik obströktif akciğer hastalığı (KOA) tanısı alanlarda ise 86 pg/ml saptamıştır (53). Ayrıca aynı çalışmada NYHA sınıflamasında sınıf 1'den sınıf 4'e doğru gidildikçe BNP düzeyleri yükselmektedir. Birden fazla araştırma merkezinin katıldığı bir çalışmada, BNP seviyeleri, ortalama olarak sınıf 1'de 71.1, sınıf 2'de 204, sınıf 3'te 349 ve sınıf 4'te 1022 pg/ml bulunmuştur (54) (şekil-6).



**şekil-6:** NYHA sınıfı ile BNP düzeyi arasındaki ilişki. NYHA: New York Heart Association

Yapılan tüm çalışmalar göz önüne alındığında serum BNP düzeyi 400 pg/ml üstünde ise genellikle kalp yetersizliği var, 100 pg/ml altında ise yoktur denilebilmektedir. BNP, ekokardiyografi ve klinik olarak saptanan kalp yetersizliği ile yüksek derecede korelasyon göstermesi üzerine,

ACC/AHA ve ESC kılavuzlarında kalp yetersizliği tanısında değerli bir yöntem olarak yerini almıştır (1, 2).

### **2.5. Kalp Yetersizliğinin İzlenmesi ve Yönetiminde BNP**

BNP düzeyinin kalp yetersizliği tedavisi ile hızla düşmesi, dekompanse kalp yetersizliğinde hemodinamik izlem yerine ardışık BNP düzeyi takibinin kullanılabileceğini akla getirmektedir. Sol ventrikül yükü uygun bir tedavi ile düşürülürse, duvar gerilimi azalır ve sonuç olarak BNP düzeyleri de düşer (55). Tedavi başarısının izlenmesinde BNP'nin yararlı olabileceği gösterilmiştir (56).

### **2.6. Kalp Yetersizliği Prognozunda BNP**

Yapılan çalışmalarla uzun dönem prognozun öngörülmesinde de BNP düzeylerinin değerli bir gösterge olduğu bulunmuştur (2). Hastaların BNP ya da semptom varlığı kılavuzluğunda tedavi etmek üzere randomize edildiği bir araştırmada BNP kılavuzluğundaki tedavi grubunda daha düşük BNP seviyesine ulaşılmış, bu grupta kardiyovasküler ölüm, tekrar hastaneye yatış ve kalp yetersizliğinin kötüleşmesi ataklarının azaldığı gözlenmiştir (57). Berger ve ark.'nın (58) EF %35 ve altında olan 452 hastanın 3 yıllık izleminde BNP düzeyinin ani ölümün tek bağımsız belirleyicisi olduğunu bulmuşlardır.

### **2.7. Kalp Yetersizliği Tedavisinde BNP**

Sistemik vasküler rezistansı azaltması, diüretik etkisi, kardiyak debi üzerine yararlı etkileri, katekolamin ve anjiyotensin salınışını sınırlandırması ile beraber aritmik ölümleri azaltabilmesi dikkate alındığında vücuda dışarıdan verilen BNP'nin kalp yetersizliği tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmüştür. Rekombinant BNP analogu olan "nesiritide" hacim yüklenmesi ve dekompanzasyonu iyileştirmede kullanılmak üzere Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (59). Hemodinamik olarak bu etkiler tolerans olmaksızın dengeli vazodilatasyon yaparak sistemik vasküler rezistans ve santral venöz basıncın düşmesini ve düşük doluş basıncıyla daha iyi ileri kardiyak debinin sağlanmasına katkıda bulunduğu belirtilmiştir (2). Ek olarak ventrikül doluş basıncının azaltılması ile özellikle koroner arter hastalığı olanlarda miyokardiyal perfüzyonu düzelterek sol ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonlarını iyileştirdiği bildirilmiştir (59). Nesiritide tüm bu

olumlu etkileri yaparken kalp hızını etkilemediğinden miyokard oksijen tüketimini artırmamaktadır. Bu özelliklerine rağmen nesiritide tedavisinin klinik önemi halen sınırlıdır. Bazı hastalarda ciddi hipotansiyona neden olurken bazen tedaviden yanıt alınmamaktadır. Ayrıca hastalara verilen tedavi ile prognoz açısından faydalı etkileri gözlenmemiştir (1).

## **2.8. Natriüretik Peptid Normal Değerleri ve Ölçüm Sistemleri**

Serum BNP düzeyinin normal kabul edilen değerleri, ölçülen natriüretik peptid türü ve seçilen hasta grubuna göre değişmektedir. Kronik kalp yetersizliği olmadığı halde BNP'nin yüksek olduğu bazı durumlar vardır. Bunlar ileri yaş, kadın cinsiyet, böbrek yetersizliği, akut miyokard infarktüsü, sağ kalp fonksiyonlarını etkileyen akciğer hastalıkları ve pulmoner embolidir. Ancak bazen kalp yetersizliği olduğu halde serum BNP düzeyi normal bulunmaktadır. Bu durumlar ise, akut akciğer ödemi, EF düşük olduğu halde NYHA sınıf I olan hastalar ve ventrikül fonksiyon bozukluğu olmadan kalp yetersizliğine sebep olan mitral stenoz, atriyal miksoma ve akut mitral yetersizliğidir (55). Halen FDA tarafından kalp yetersizliği tanısında önerilen üç farklı laboratuvar incelemesi vardır. Birincisi 2000 yılında kullanıma giren insan plazmasında BNP konsantrasyonunu tayin eden Triage BNP testidir (Biosite Diagnostics, San Diego, CA). Florosan yöntemiyle 15 dakikada sonuç elde edilmektedir. Yeni yapılan bazı çalışmalarda bu inceleme kullanılmaktadır. İkinci test Shionogi BNP testidir. Önceki yapılan çalışmalarda bu test kullanılmıştır ancak analiz zamanı 20 saat gibi uzun bir süre alır. 2003 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Bayer Diagnostics) (60). FDA 2002 yılında BNP'nin N-terminal parçasını ölçümleyen yeni bir testi onaylamıştır (Elecsys® proBNP, Roche Diagnostics). Bu ölçüm sistemi ile NTproBNP ölçümü yapılmaktadır (60). Yapılan çalışmalarda NT-proBNP ölçümü ile BNP ölçümü benzer sonuçlar vermiştir. NT-proBNP ise daha uzun ömürlü ve kararlı bir serum düzeyine sahiptir, gece ve gündüz varyasyon göstermez. Ancak bu testin en önemli sıkıntısı NT-proBNP'nin daha çok renal yol ile atılmasından dolayı böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda BNP'ye göre daha kullanışsız olmasıdır (60).

### 3. Serum Lektin-Like Okside LDL Reseptörü

Aterosklerozun patogenezini açıklamaya yönelik birçok çalışma yapılmış ve çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bunlardan, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol oksidasyonu hipotezine göre; aterosklerozda plak oluşumu ve gelişiminden lipit ve protein oksidasyon ürünleri sorumludur. İn vitro koşullarda oksitlenmiş LDL kolesterol molekülünün proaterojenik olduğu saptanmıştır. Okside LDL kolesterol molekülü kemotaksisin uyarılması, makrofajlarda kolesterol birikimine, endotel hücrelerinde adezyon molekülü ekspresyonuna neden olur (61). Oksitlenmiş LDL kolesterolünün hücre içine alınması çöpçül reseptörleri (scavenger reseptör, SR) aracılığı ile olmaktadır. Bu reseptörler hücre içindeki kolesterol düzeyi tarafından regüle edilmez ve subendotelial yerleşimli makrofajlar, okside LDL kolesterolü kontrolsüz bir biçimde hücre içine alarak aterogenezde kilit rol oynayan köpük hücreleri meydana getirirler (62). Okside LDL kolesterolünün makrofaj ve düz kas hücreleri (DKH) tarafından alınımına SR-AI/II, CD 36, ve SR-BI gibi çöpçül reseptörler aracılık etmektedir. Ancak bu reseptörlerin endotel hücrelerinde olmadığı ya da çok az olduğu belirlenmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, okside LDL kolesterol için en önemli çöpçül reseptörün Lektin like okside LDL reseptör-1 (LOX-1, OLR1) olduğu gösterilmiştir (63). LOX-1 başlıca endotel hücreleri, olmak üzere beraber akciğer, plesanta, böbrek gibi damarlanmanın yüksek olduğu organlarda da tesbit edilmiştir. LOX-1 ayrıca düz kas hücreleri, trombositler ve makrofajlarda saptanmıştır.

#### 3.1. LDL Kolesterol Oksidasyonu

Kronik hiperlipidemide dolaşımdaki LDL kolesterol endotel hücreleri tarafından oluşturulan engeli geçerek, endotel altında birikmeye başlar. Buradaki matrikste bulunan proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlarla etkileşirler. LDL kolesterolünün matrikste miktarı ve kalış süresi de uzar. Bu da LDL kolesterolünün endotel, düz kas hücreleri (DKH) ve makrofajlar tarafından oksidasyonuna neden olur. Makrofajlardaki LDL kolesterol reseptör sayısı az olduğundan okside olmamış LDL kolesterolünün fagosite edilme hızı düşüktür. İntimada matrikse bağlı olarak tutulmakta olan LDL

kolesterolü endotel, DKH ve makrofajlar tarafından okside edilirler. Oksidasyonun tamamlanması ile LDL kolesteroldeki apolipoprotein (apo) B-100 değişmektedir. Apo B-100'deki bu değişiklik, immünolojik olayların başlamasını tetiklemektedir. Okside LDL kolesterolünün makrofajlar tarafından fagosite edilmesi çöpçül reseptörler aracılığı ile olmaktadır. Bu şekilde makrofajlar içine alınan LDL kolesterol esterlerine dönüşerek birikir ve köpük hücre oluşumunu başlatır (64).

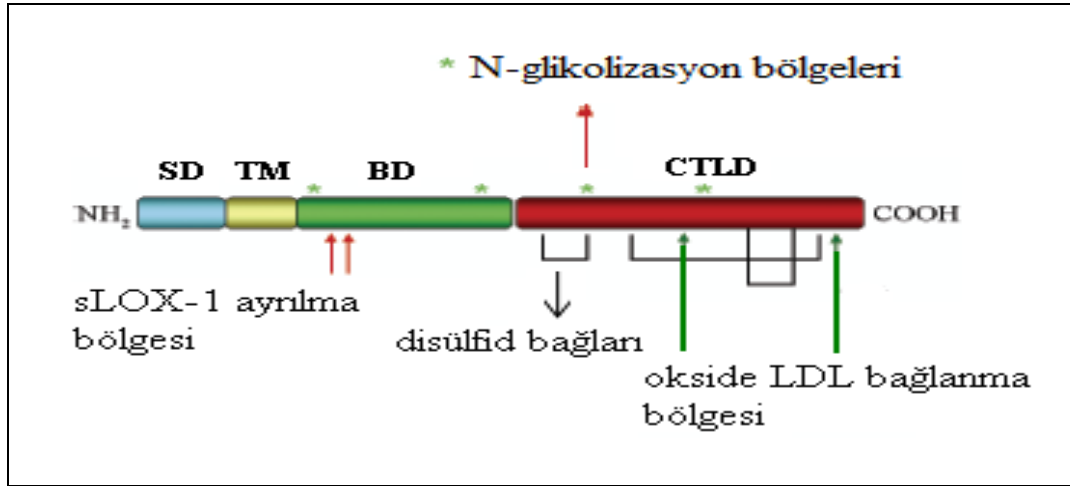
### **3.2. Çöpçül Reseptörler/Lektin like okside LDL reseptörü-1**

Aterosklerotik lezyonlar olan köpük hücreler monosit/makrofajların subendotelial alanda lipoproteinleri aşırı biriktirmesi ile oluşmaktadır. Modifiye LDL kolesterol çöpçül reseptör olarak adlandırılan bir grup transmembran reseptör ile hücre içerisine alınmaktadır. Bu çöpçül reseptörler makrofajlar kolesterol esterleri ile dolana kadar okside LDL kolesterol alımını sürdürmektedirler. LDL kolesterol çöpçül reseptörler SR-AI/II, CD 36, ve SR-BI'dir. Okside LDL kolesterolünün makrofaj ve DKH'leri tarafından alınımı çeşitli çöpçül reseptörler aracılık etmektedir. Yapılan çalışmalarda, okside LDL kolesterol için majör çöpçül reseptörün LOX-1 olduğu ve okside LDL kolesterolünün toksisitesine aracılık ettiği belirlenmiştir (63).

### **3.3. LOX-1 (OLR1) Tanımlanması ve Yapısı**

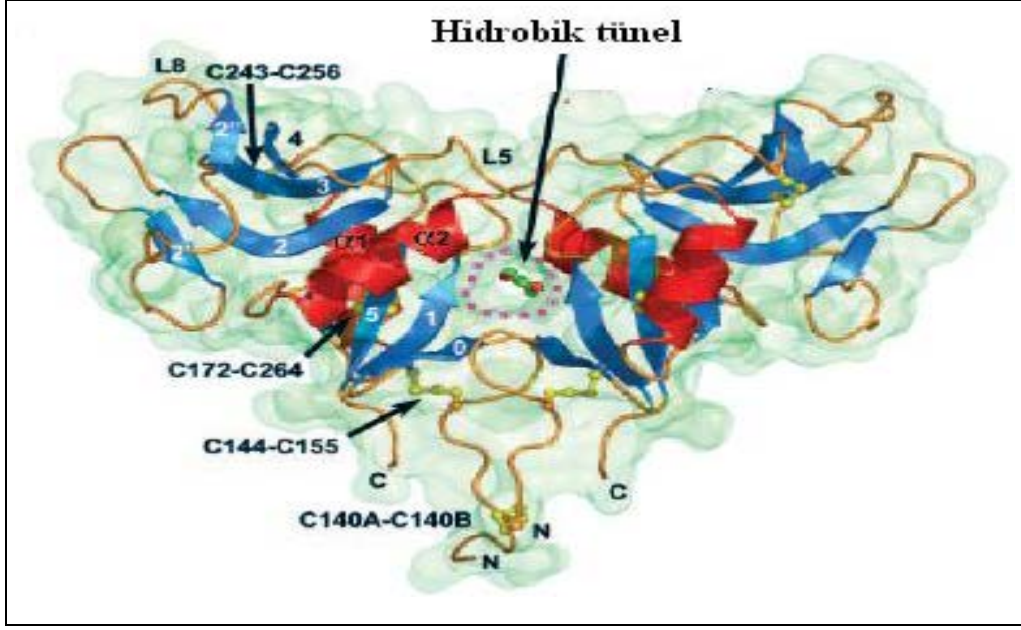
İlk kez 1997'de Sawamura ve ark. (65) LOX-1'i yeni bir okside LDL kolesterol reseptörü olarak sığır aort endotel hücrelerinde tanımladılar. Bu araştırmacılar, LOX-1'in endotel hücrelerinde okside LDL kolesterolünün bağlanması, hücre içine alınması ve yıkılmasından sorumlu olduğunu göstermişlerdir. İzleyen çalışmalarda Mehta ve ark. (66) insan koroner arter endotel hücrelerinde LOX-1'in ekspresyonunu radyoligand başlama çalışması ile belirlediler. Daha sonraki çalışmalarda, endotel hücreleri yanı sıra makrofajlar, trombositler ve azda olsa DKH'inde LOX-1 ekspresyonunu gözlemladiler (67, 68). Chen ve ark.nın (69) in vitro olarak yaptıkları çalışmada, kalp fibroblastlarında çok düşük miktarda eksprese olduğunu belirlediler. Aynı zamanda in vivo çalışmalarda insan, tavşan ve fare damarlarında LOX-1 varlığı gösterildi (70). LOX-1, OLR1 geni tarafından kodlanmaktadır. LOX-1 başlıca, dört domainden oluşmaktadır. Kısa bir N-

terminal sitoplazmik domain (SD), bir transmembran domain (TM), birleştirici bir boyun domaini (BD) ve bir de C terminalde okside LDL kolesterolünün başlayan C-terminal lektin like domainden (CTLD) oluşmaktadır. LOX-1 aynı zamanda iki potansiyel N-glikozilasyon bölgesi, üç disülfid bağlanma bölgesi ve iki tanede soluble LOX-1 (sLOX-1) salınımı için membrana bağlı LOX-1'in ayrılma bölgelerini içermekte olup Şekil-7'de LOX-1 yapısı gösterilmiştir (71).



**Şekil-7:** LOX-1 proteininin yapısı

Park ve ark (72) ekstraselüler LOX-1 lektin-like domainin 1.4 angstronlük kristal yapı analizi sonucunda, LOX-1'in kalp şeklinde bir homodimer olduğunu ve merkezden molekülün içine doğru genişleyen hidrofobik bir tünele sahip olduğunu belirlediler. LOX-1'in homodimer yapısı içindeki bu hidrofobik tünel kolesterol molekülünün, bir yağ asidi zincirin ya da altı aminoasitli non-polar peptidin başlanarak tanınmasına ve yerleşmesi için yeterince geniş olduğunu gözlemlediler. Bu durum bu yapıları taşıyan ekstraselüler ligandların tanınmasında rol oynanabileceğini göstermektedir. Okside LDL kolesterolünün yanı sıra LOX-1 multiple ligand bağlanma aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir. Şekil-8'de LOX-1'in homodimer ve hidrofobik tünel yapısı gösterilmiştir (72).

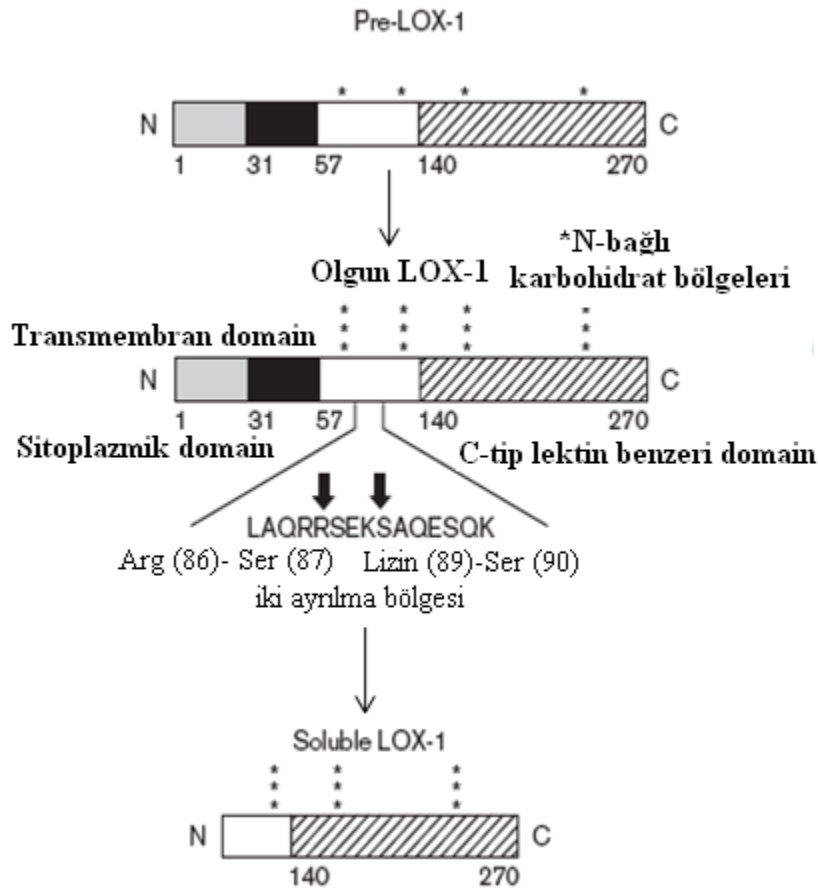


**Şekil-8:** LOX-1' in homodimer yapısı ve okside LDL kolesterol geçişi için hidrofobik tünel

#### 3.4.1. Soluble LOX-1 Protein Sentezi

Murase ve ark. (73) olgun LOX-1 proteinin bilinmeyen bazı proteazlar tarafından ekstraselüler domainin jukstamembran bölgesinden bölerek, dolaşıma sLOX-1 formu olarak salgılandığını belirlediler. LOX-1, yüksek mannoz rezidüleri içeren glikoz ile 40 kilo dalton (kDa)'luk bir prekürsör protein olarak sentezlenmektedir. Sonrasında daha fazla glikolizlenerek 40 dakika içinde 48 kDa olgun forma dönüşmektedir. Şeker zincirleri ko-translasyonel ve post-translasyonel işlemlerden sorumludur. Karbonhidrat modifikasyonları LOX-1'in hücre yüzeyine taşınmasını ve okside LDL kolesterolünün bağlanma affinitesini etkilemektedir (74). Olgun LOX-1 iki farklı bölgeden bölünerek 35 kDa ağırlığında sLOX-1 protein forma dönüşmektedir. sLOX-1 oluşumu Şekil-9'de gösterilmiştir (75).





**Şekil-9:** sLOX-1 oluşumu.

### 3.5. İnsan LOX-1 (OLR1) geninin yapısı, gen ekspresyonu ve düzenlenmesi

Okside LDL reseptör-1'in yapısal analizi sonucunda bu reseptörün diğer çöpçül reseptörlere benzemediği saptanmıştır. Yamanaka ve ark. (76) OLR1 geninin "natural killer" hücrelerle ilişki reseptörleri kodlayan natural killer gen kompleksi içinde yerleşik olduğunu belirlediler. Aoyama ve ark. (77) insan OLR1 geninin analizi sonucunda tek kopya gen olduğunu ve insan kromozom 12'nin kısa kolu üzerindeki p12.2-p13.2 bölgesinde bulunduğunu saptadılar.

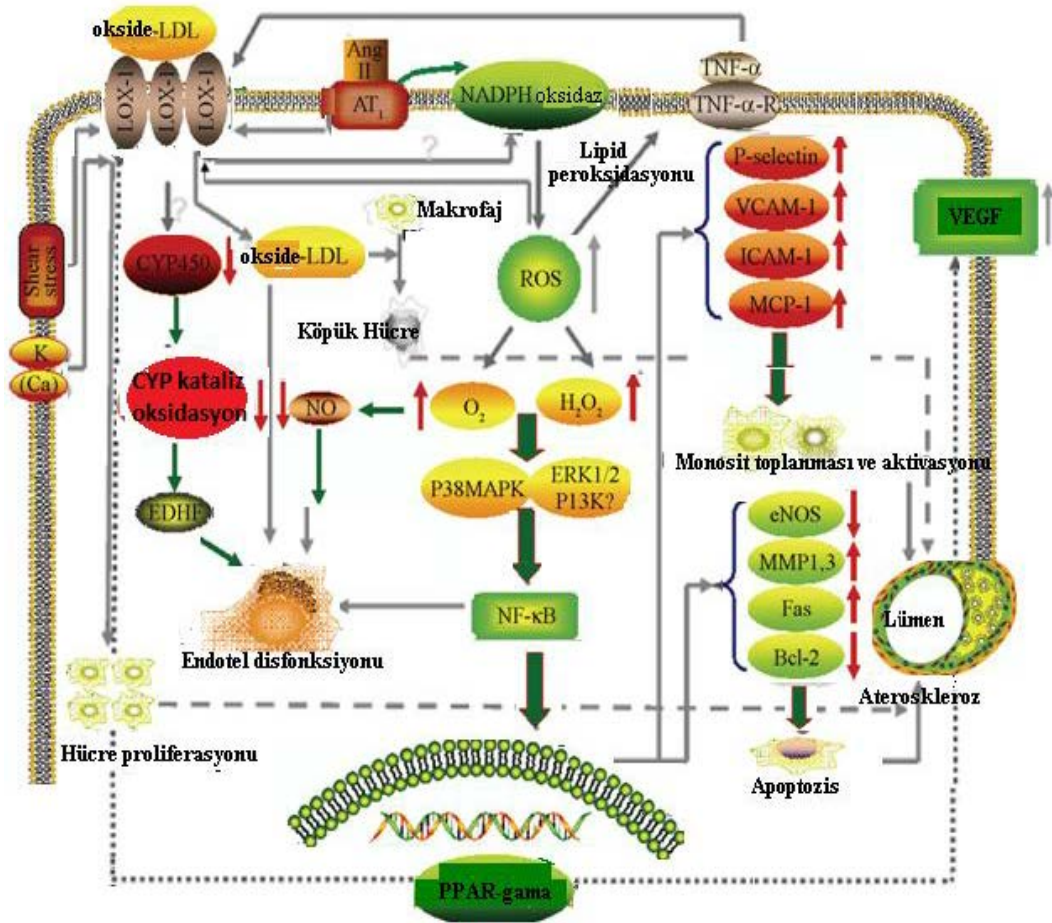
Yamanaka ve ark. (76) yaptıkları çalışma sonucunda insan LOX-1 ekspresyon paternlerini ortaya çıkarmışlardır. LOX-1'in in vivo olarak plasenta, akciğer, kemik iliği ve spinal korda yüksek düzeyde, hipokampus ve testislerde orta düzeyde, kalp, iskelet kası, overlerde ise çok az miktarda

eksprese olduğunu gözlemlemişlerdir (78). Hücre özgüllüğünde ise LOX-1'in makrofaj, monosit, DKH, endotel hücrelerinde, insan ve farelerde kültüre kontrodisitlerinde eksprese olduğu bildirilmiştir (78). Endotelial hücrelerde LOX-1 bazal ekspresyonun düzeylerinin in vitro olarak çok düşük olduğu belirlenmiştir. Ancak AT-II, TNF- $\alpha$  ve "shear" stres gibi proinflatuvar, prooksidan ve mekanik uyarıcılar tarafından hızlı bir şekilde indüklendiği gözlenmiştir. Tüm bunlar ateroskleroz bölgelerinde ve diğer vasküler hasar formlarında rol oynamaktadır (79). İn vivo koşullarda bazal LOX-1 ekspresyonunun düşük olmasına rağmen, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi çeşitli patolojik koşullarda arttığını belirlediler (70, 80, 81). Bu patolojik koşulların birçoğu direk ya da indirek olarak aterogenezis ile ilişkilidir ve bunların varlığı LOX-1 gen ekspresyonu regülasyonu için artırıcı etkiye sahiptir (79).

### **3.6. LOX-1 ve Ateroskleroz İlişkisi**

LOX-1 keşfedildiğinden beri, fizyolojik ve patolojik önemi yoğun bir şekilde çalışılmıştır. LOX-1 yapısı, ekspresyonu, proinflatuvar ve oksidatif etkileri çalışılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda, artmış olan LOX-1'in endotel hücrelerinin aktivasyonuna, DKH'lerin transformasyonuna ve makrofajlarda lipit birikimine yol açtığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda, okside LDL kolesterolünün TNF- $\alpha$ , "shear" stress, retikuloendotelial sistem endotelin-1 (ET-1) ve AT-II'nin LOX-1 ekspresyonunu artırdığı belirlenmiştir (82). LOX-1'in hücre membranındaki Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidazı aktive etmektedir. Bu da hücre içi süperoksit anyonu (O<sup>-2</sup>) ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> içeren ROS artışı ile sonuçlanmaktadır. Artmış O<sup>-2</sup>'nin intraselüler NO ile reaksiyonu sonucu NO düzeyleri azalmaktadır. LOX-1 aynı zamanda sitokrom P450 (CYP450) aktivitesini düşürerek CYP katalizli endotel bağımlı hiperpolarize edici faktörün (EDHF) azalmasına neden olmaktadır. Hücre içi NO ve EDHF'deki azalma endotel hücrelerinin disfonksiyonu ile sonuçlanmaktadır. Aynı zamanda LOX-1, NF- $\kappa$ B aktivasyon yolağı sonucu, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve B cell lenfoma gen-2 (Bcl-2) ekspresyonunu azaltırken, matriks metalloproteinaz (MMP)-1,3 ve Fas ekspresyonunu arttırmakta, bu da endotelial hücre apoptozu ve hasarı ile

sonuçlanmaktadır. LOX-1 tarafından alınan okside LDL kolesterolünün makrofajlar tarafından fagosite edilmesi köpük hücre oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Okside LDL kolesterolünün LOX-1'e bağlanması PPAR- $\gamma$  aktivasyonuna neden olmakta, aktif PPAR- $\gamma$  da vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu artırmaktadır. LOX-1 aynı zamanda hücre proliferasyonuna neden olmaktadır (82). Tüm bu süreçler ateroskleroz gelişimini kolaylaştıran hücre hasarı ve apoptozis ile sonuçlanmaktadır. Bu süreçteki LOX-1'in potansiyel rolü şekil-10'da özetlenmiştir (82).



**Şekil-10:** LOX-1 sinyal transdüksiyon yolağı ve endotel hücrelerinde LOX-1'in potansiyel rolü

Ayrıca okside LDL kolesterol metalloproteinaz doku inhibitörlerinden etkilenmeksizin matriks metalloproteinazların salınımına neden olmaktadır (83). Bu akut koroner sendromlu hastalardaki plak rüptürünün temeli olabilir.

### **3.7. LOX-1 ekspresyonu ve aterosklerotik lezyonlarla ilişkisi**

İn vivo olarak, LOX-1'in başlıca büyük arterlerde (aortik, karotid, torasik, koroner) ve venlerde yüksek düzeyde eksprese olduğu belirlenmiştir (65, 71). Ayrıca LOX-1 makrofaj, vasküler DKH ve endotel hücrelerinde de yüksek düzeyde eksprese olmaktadır (82). LOX-1 plateletlerde belirlenmiş ve platelet aktivasyon ve trombüs oluşumunda önemli rol oynadığı gözlemlenmiştir (68). Ateroskleroz olmayan aortlarda LOX-1 ekspresyonun olmadığı, aksine erken ateroskleroz lezyonlarındaki karotid arter endotel hücrelerinde LOX-1 ekspresyonunun daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca ilerlemiş aterosklerotik plakların intimadaki DKH ve makrofajlarında LOX-1 bulunduğu, LOX-1'in aterosklerozun erken safhasında rol oynayabileceği düşünülmektedir (71).

İn vitro olarak LOX-1 ekspresyonunun, kimyasal, inflamatuvar sitokinler, oksidatif stres, ve patolojik koşullar gibi birçok faktör tarafından indüklendiği ya da inhibe olduğu gözlemlenmiştir. Proinflamatuvar sitokin olan TNF- $\alpha$ 'nın plak zedelenebilirliği ile ilişkisi bulunmuştur (84, 85). TNF- $\alpha$ 'nın, sığır aortik endotel hücrelerinde konsantrasyona-bağımlı tarzda LOX-1 ekspresyonunu arttırdığı görülmüştür. Zaman planlı deneylerde ise LOX-1 mRNA düzeylerinin 2 saatte pik yaptığı ve 21 saat artmış olarak kaldığını gözlenmiştir. Aynı zamanda TNF- $\alpha$ 'nın LOX-1 transkripsiyonunu aktive ettiği saptanmıştır. Renin-anjiyotensin sisteminin aterogenezde önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Renin-anjiyotensinin, anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri tarafından inhibisyonu anti-aterojeniktir. AT-II'nin çoğu etkilerine AT-II tip 1 reseptör aktivasyonunun aracılık ettiği düşünülmektedir. Kültüre karotid arter ve insan umbilikal ven endotel hücrelerinde AT-II'nin belirgin şekilde LOX-1 messenger ribonükleik asid (mRNA) protein ekspresyonunu artırdığı belirlenmiştir. Aynı zamanda AT-II insan DKH'lerinde lipooksijenaz-bağımlı yol ile LOX-1 ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur (86).

### **3.8. Kardiyovasküler hastalıklarda artmış LOX-1 proteini**

LOX-1'in aterosklerozdaki rolü için birçok kanıt ortaya konmuştur (87). Hayashida ve ark. (88) koroner arter hastalarında, serum sLOX-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu

belirlediler. Koroner kalp hastalarında özellikle akut koroner sendromlu hastalarda sLOX-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı bulunmuştur.

LOX-1 düzeyinin, hassas hale gelmiş plağın rüptüre olmasına ve sonuç olarak akut koroner sendroma neden olduğu saptanmıştır (4). LOX-1'in akut koroner sendromların tanısında oldukça yararlı bir biyobelirteç olduğu ortaya konulmuştur. LOX-1 düzeyinin koroner arter hastalığında prognozu göstermede oldukça değerli bulunmuştur (5).

Yapılan çalışmalarda LOX-1'in miyokard hücreleri tarafından salındığı ve apoptozisi kontrol ettiği gösterilmiştir. Elde edilen kanıtlara göre miyokardiyal hücrelerde LOX-1'in p-38 mitojen protein kinazı aktive ederek, apoptozise neden olduğu ve kalp yetersizliğine yol açtığı düşünülmektedir (6). Bir başka çalışmada ise sol ventrikül hipertrofisi olan kalp yetersizliği hastalarında, LOX-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (7).

Çalışmamızda sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun değerlendirilmesinde sLOX-1 düzeyinin yeri ve pro-BNP ile olan ilişkisi araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Ekim 2011 ile Nisan 2012 tarihleri arasında Kardiyoloji polikliniği, Acil servis ve Koroner yoğun bakım ünitesine başvuran, sistolik kalp yetersizliği olan 55 kişi hasta grubu ve sistolik kalp yetersizliği olmayan 25 kişi kontrol grubu olarak, kabul edilme ve dışlama kriterleri doğrultusunda, Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.12.2011 tarihli, 2011-2/3 karar numaralı onayı ile çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1- Kalp yetersizliği tanısı almış hastalar (Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < % 50)

2-Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve yapılan rutin laboratuvar tetkikleri ve ekokardiyografi sonrası kalp yetersizliği saptanmayan hastalar

3- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan gönüllü hastalardı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

1- 18 yaş altında olmak,

2- Akut veya kronik böbrek yetersizliği,

3- Son 3 ay içinde miyokard enfarktüsü öyküsü,

4- Diyabetes mellitus,

5- Kronik enflamatuvar hastalık,

6- Malignite varlığı,

7-Akut enfeksiyon varlığıydı.

Çalışmaya alınan hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, tıbbi özgeçmişi (koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi varlığı), alışkanlıkları, ailede kalp hastalığı öyküsü ve kullandığı ilaçlar sorgulandı. Hastaların boy ve kiloları sorgulanarak beden kitle indeksi (BKİ) hesaplandı. Tüm hastalara EKG çekildi ve temel ritim değerlendirildi (sinüs ritmi, atriyal fibrilasyon, pacemaker ritmi gibi).

Kalp yetersizliği ve kontrol grubunda değerlendirme için aŐađıdaki parametreler bakıldı ve iki grup arasında karŐılaŐtırıldı:

Demografik zellikler (yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, BKİ, obezite varlığı (BKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), sigara kullanımı, ailede kalp hastalığı öyküsü, kullandığı ilaçlar) belirlendi. Hastaların fonksiyonel kapasitesi NYHA'ya göre belirlendi.

Kalp yetersizliği olan hastalar iskemik kardiyomiyopati ve noniskemik kardiyomiyopati (dilate kardiyomiyopati) olarak 2 grupta incelendi.

Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben venöz kan örnekleri alındı. Kan rnekleri uygun tüplere konularak 5000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlardan Uludağ niversitesi merkez biyokimya laboratuvarında; hemogram (tam kan sayımı), açlık kan Şekeri, re, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), rik asit, kreatin kinaz, lipid profili [total kolesterol, yüksek ve düşük dansiteli lipoprotein (HDL, LDL) kolesterol, trigliserid], CRP, pro-BNP ve LOX-1 düzeyleri çalışıldı.

Total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, serum glukoz, üre, kreatinin, Na, K, Ca, rik asit ve kreatin kinaz düzeyleri Abbott marka kitler kullanılarak Aeroset cihazında ölçüldü. Hemogram lm Sysmex XT-1800i marka hemogram cihazı ile yapıldı. Pro-BNP lm "Roche Cobas E 411" pro BNP kiti ile çalışıldı. Tüm hastalarda GFR, "modification diet of renal disease" (MDRD) formülü kullanılarak hesaplandı.

LOX-1 analizi yapıłana kadar alınan kan rnekleri -20°C'de saklandı ve -60°C'de muhafaza edilen "Human Lectin Like Oxidized Low Dansity Lipoprotein Receptor 1 (LOX-1) enzyme-linked immunosorbent assay kiti" (China) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ng/ml cinsinden ölçülerek kaydedildi.

Hastaların ve kontrol grubunun ekokardiyografisi Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ekokardiyografi laboratuvarında Vivid 3 model ekokardiyografi cihazı (General Electrics, Vivid 3 echocardiography, Milwaukee, WI, USA ) ile yapıldı. Ekokardiyografik inceleme, Amerikan Kalp Cemiyeti nerilerine uygun olarak; hasta sırt üstü yatar veya sol yan dekübitis

pozisyonunda, uygun ekokardiyografik pencereler kullanılarak M-mod, iki boyutlu, renkli Doppler, nabız dalgalı Doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak yapıldı. Ölçümlerde standart ekokardiyografi pozisyonları olan parasternal uzun ve kısa aks, apikal dört ve iki odacık görüntüleri kullanıldı. Standart transtorasik pencerelerden diyastol sonu çapı, sistol sonu çapı, interventriküler septum kalınlığı ve posteriyor duvar kalınlığı, sol ventrikül EF ölçümleri diyastol ve sistolde alındı. İki boyutlu ekokardiyografik inceleme ile her iki ventrikül duvar hareketleri, kapak yapı ve fonksiyonları, perikardiyal yapılar incelendi. Hastaların çoğunluğunda sol ventrikül duvar hareket kusuru olması sebebiyle sistolik fonksiyon iki boyutlu ekokardiyografi yöntemi ile elde edilen ejeksiyon fraksiyonu ile belirlendi. Sol ventrikülün sistol ve diyastol sırasında EKG de R dalgasının tepe noktası ve T dalgasının sonu esas alınarak görüntüler saptandı. Daha sonra ekokardiyografi cihazındaki mevcut program ile modifiye Simpson kuralına göre otomatik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı.

## **1.İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS) 13.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (ort  $\pm$  SS) ve medyan, minimum, maksimum (medyan,min,maks) ile belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenlerin dağılımlarına göre parametrik testlerden bağımsız gruplarda t testi, parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde parametrik veya parametrik olmayan (Pearson ve Spearman) korelasyon analizi yapıldı. Kalp yetersizliği tanısını bağımsız olarak belirleyen parametrelerin “cut-off” (kestirim) değerlerinin belirlenmesi için ROC analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak belirlendi.



## BULGULAR

Çalışmaya 80 olgu alınmıştır. Bunlardan sistolik kalp yetersizliği olan 55 hasta ve sistolik kalp yetersizliği olmayan 25 kişi alındı.

Çalışmaya alınan kalp yetersizliği ve kontrol grubunun demografik ve temel klinik özellikleri Tablo-9a ve 9b'de gösterilmektedir.

Kalp yetersizliği grubu 42 erkek, 13 kadından (sırasıyla %76,4 %23,6) kontrol grubu 13 erkek, 12 kadından (sırasıyla %52, %48) oluşmaktaydı. Kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla erkek vardı ( $p=0,029$ ).

Kalp yetersizliği grubunun yaş ortalaması  $62,03\pm 14,49$  yıl, median yaş değeri 64 (22-83) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması  $61,52\pm 6,78$  yıl, median yaş değeri 62 (50-78) yıl olup İki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

BKİ kalp yetersizliği olan grupta  $26,4$  (16-42,6)  $\text{kg/m}^2$ , kontrol grubunda ise  $26,9$  (20,9-37,4)  $\text{kg/m}^2$  olup iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Obezite sıklığı kalp yetersizliği grubunda %25,4 iken, kontrol grubunda ise %24 olup İki grup arasında açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ).

Çalışmaya alınan olguların EKG'sinde kalp yetersizliği grubundaki hastaların %67,3'ünde sinüs ritmi, %29,1'inde atriyal fibrilasyon, % 3,6'sında "pacemaker" ritmi olup, kontrol grubundaki tüm hastalar ise sinüs ritminde idi.

Kalp yetersizliği olan grupta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %27 (18-44) kontrol grubunda ise %65 (54-73) idi.

Kalp yetersizliği grubunda NYHA'ya göre fonksiyonel kapasitesi sınıf I-II olan hastalar 19 kişi, fonksiyonel kapasitesi sınıf III-IV olan hastalar 36 kişi idi.

Kalp yetersizliği olan grupta hastaların %54,5'inde hipertansiyon, %38,2'sinde hiperlipidemi, %16,4'ünde sigara içiciliği, %20'sinde aile

anamnezi mevcut olup kontrol grubuna göre anlamlı bir fark yoktu. Kalp yetersizliği olan grupta koroner arter hastalığı %56,4 idi.

İlaç kullanımı açısından kontrol grubuna göre kalp yetersizliği grubunda ACE inhibitörleri/anjiyotensin reseptör blokeri, beta blokerler, aldosteron antagonisti furosemid, digoksin, aspirin ve nitrat kullanımı anlamlı olarak daha fazla idi. Gruplar arasında, kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ve statin kullanımı açısından anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo-9b).

**Tablo-9a:** Çalışmaya alınan tüm olguların demografik ve temel klinik özellikleri

	Kalp yetersizliği n:55	Kontrol grubu n:25	p değeri
Cinsiyet (erkek/kadın)	42/13	13/12	0,029*
Yaş (yıl) (ort ± SS) (medyan, min, maks)	62,03±14,49 64 (22-83)	61,52±6,78 62(50-78)	0,306
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,4(16-42,6)	26,9(20,9-37,4)	0,503
Obezite (n,%)	14 (%25,5)	6 (%24)	0,889
Hipertansiyon (n,%)	30 (%54,5)	14 (%56)	1,000
Hiperlipidemi (n, %)	21 (%38,2)	6 (%24)	0,323
Sigara (n,%)	9 (%16,4)	2 (%8)	0,511
Koroner arter hastalığı (n, %)	31 (%56,4)	0 (%0)	<0,001**
Aile anemnezi (n,%)	11 (%20)	2 (%8)	0,212
Fonksiyonel kapasite			
Sınıf I-II	19(%34,5)	25(%100)	<0,001**
Sınıf III-IV	36(%65,5)	0(%0)	<0,001**

BKİ: beden kitle indeksi, \* istatistiksel olarak anlamlı p<0,05 \*\* istatistiksel olarak anlamlı p<0,001.

**Tablo-9b:** Çalışmaya alınan tüm olguların demografik ve temel klinik özellikleri

	Kalp yetersizliği n:55	Kontrol grubu n:25	p değeri
EKG			
Sinüs ritmi	%67,3	%100	0,031*
Atriyal fibrilasyon	%29,1	%0	<0,001**
“Pacemaker” ritmi	% 3,6	%0	<0,001**
Ejeksiyon fraksiyonu	%27(18-44)	%65(54-73).	<0,001**
İlaç kullanımı			
ACEİ/ARB (n,%)	39 (%70,9)	11 (%44)	0,021*
Beta bloker (n,%)	36 (%65,5)	8(%32)	0,011*
Spiranolakton (n,%)	29 (%52,7)	0 (%0)	<0,001**
Furosemid (n,%)	37 (%67,3)	0(%0)	<0,001**
Digoksin (n,%)	24 (%43,6)	0 (%0)	<0,001**
Aspirin (n,%)	32 (%58,2)	6 (%24)	0,009*
Nitrat (n,%)	14 (%25,5)	0 (%0)	0,004*
KKB (n,%)	20 (%30,3)	0 (%0)	0,177
Statin (n,%)	16 (%29,1)	3 (%12)	0,167
Diğerleri (n,%)	24 (%43,6)	1 (%4)	0,001*

ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, KKB: Kalsiyum kanal blokleri, \* istatistiksel olarak anlamlı p<0,05 \*\* istatistiksel olarak anlamlı p<0,001.

Çalışmaya alınan kalp yetersizliği ve kontrol grubunun laboratuvar verileri Tablo-10’da gösterilmektedir.

Serum LOX-1, pro-BNP, CRP, üre, kreatinin ve ürik asit düzeyleri kontrol grubuna göre kalp yetersizliği grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,001).

GFR, sodyum, kalsiyum, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve hemoglobin değerleri kontrol grubuna göre kalp yetersizliği grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı. İki grup arasında

AST, ALT, kreatin kinaz, potasyum ve açlık kan şekeri değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo-10:** Çalışmaya alınan kalp yetersizliği ve kontrol grubunun laboratuvar verileri

	Kalp yetersizliği n:55	Kontrol grubu n:25	p değeri
Açlık kan şekeri	91,4±17	90,9±12	0,882
Üre (mg/dl)	45 (21-99)	32 (19-44)	<0,001**
Kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,6-1,4)	0,7 (0,6-1,1)	<0,001**
MDRD GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	84 (44-148)	96 (65-144)	0,012*
Sodyum (mg/dl)	137 (125-144)	141(138-144)	<0,001*
Potasyum(mg/dl)	4,3±0,51	4,4 ±0,44	0,602
Kalsiyum (mg/dl)	9 (6,3-10,5)	9,5 (8,6-11,2)	0,001*
AST (mg/dl)	20 (9-120)	19(11-48)	0,344
ALT (mg/dl)	16(6-181)	17(9-93)	0,655
Ürik asit (mg/dl)	6,9 (2,8-13)	4,9 (2,3-7,0)	<0,001**
Kreatin kinaz (mg/dl)	56(4-320)	75(20-211)	0,364
Total kolesterol (mg/dl)	142 (69-255)	214 (152-287)	<0,001**
HDL kolesterol (mg/dl)	32 (7-134)	52 (29-65)	<0,001**
LDL kolesterol (mg/dl)	98,1±32,4	136,3±29,7	0,001*
Trigliserid ( mg/dl)	94 (34-502)	138(59-378)	0,024*
Hemoglobin (g/dl)	12,7±1,97	14,3 ±0,86	<0,001**
LOX-1(ng/ml)	1,46 (0,56-4,09)	0,99 (0,58-1,7)	<0,001**
Pro-BNP (µg/ml)	3560 (211-20806)	97 (18-184)	<0,001**
CRP (mg/L)	0,8 (0,3-5,5)	0,33 (0-0,5)	<0,001**

MDRD: Modification diet of renal disease, GFR: Glomerular filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL kolesterol: Düşük dansiteli lipoprotein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LOX-1: Lektin like okside LDL reseptör-1 \* istatistiksel olarak anlamlı  $p<0,05$  \*\* istatistiksel olarak anlamlı  $p<0,001$ .

Serum LOX-1 düzeyi kalp yetersizliği grubunda 1,46 (0,56-4,09) ng/ml, kontrol grubunda 0,99 (0,58-1,70) ng/ml idi. Serum LOX-1 düzeyi kontrol grubuna göre, kalp yetersizliği grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ( $p<0,001$ ) (Tablo-10).

Çalışmaya alınan olgular sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (EF) göre  $< \%35$  altında olanlar grup 1 (31 kişi),  $\%35-50$  arası olanlar grup 2 (24 kişi) ve  $\%50$ 'nin üstünde olanlar kontrol grubu (25 kişi) olarak 3 gruba ayrıldı.

Çalışmaya alınan olguların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre karşılaştırılması Tablo-11 te gösterilmiştir.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre ayrılan bu üç grup arasında yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içiciliği, aile anemnezi açısından anlamlı bir fark izlenmedi ( $p>0,05$ ).

Grup 2'ye göre Grup 1'de BKİ anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Grup 1 ve grup 2 arasında koroner arter hastalığı açısından farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ).

Grup 1'de hastaların etiolojisinde 15 kişide ( $\%48,4$ ) iskemik kardiyomiyopati (İKMP), 16 kişide ( $\%51,6$ ) dilate kardiyomiyopati (DKMP) tanısı mevcuttu. Grup 2'de ise 8 kişide ( $\%33,3$ ) İKMP, 16 kişide ( $\%66,76$ ) DKMP tanısı mevcuttu. Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

NYHA sınıflamasına göre fonksiyonel kapasitesi sınıf III-IV olan olguların oranı grup 1'de  $\%80,6$  olup, grup 2 de ise  $\%45,8$ 'idi. Grup 2'ye göre grup 1'de sınıf III-IV olan hastalar anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p<0,001$ ) (Tablo-11).

**Tablo-11: Çalışmaya alınan olguların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre grupların karşılaştırılması**

	Grup 1, n:31	Grup 2, n:24	Kontrol grubu n:25	Grup 1-2	Grup 1-K	Grup 2-K
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	26/5	16/8	13/12	0,037*	0,037*	0,037*
Yaş (yıl) (medyan,min,maks) (ort±SS)	64(22-88) 60,1±15,3	66,5(30-83) 64,5±13,1	61,52±6,78 62(50-78)	0,357	0,357	0,357
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25 (18-37)	23 (18-30)	26,9(20,9- 37,4)	0,001*	0,029*	0,173
Obezite (n,%)	4(%12,9)	10(%41,7)	6 (%24)	0,050	0,050	0,050
Ejeksiyon fraksiyonu %	23 (18-30)	37,5 (35-44)	65 (54-73).	0,031*	<0,001**	<0,001**
EKG (n,%)						
Sinüs ritmi	21(%67,7)	16 %66,7)	25 (%100)	0,822	0,031	0,029
Atriyal fibrilasyon	8 (%25,8)	8 (%33,3)	0	0,304	-	-
Pacemaker ritmi	2 (%6,5)	0 (%0)	0	-	-	-
Hipertansiyon (n,%)	16 (%45)	20 (%64)	14 (%56)	0,280	0,280	0,280
Hiperlipidemi (n,%)	9(%29)	12(%24)	6 (%24)	0,122	0,122	0,122
Aile anemnezi	6(%19,4)	5(20,8)	2 (%8)	0,866	0,034	0,032
Koroner arter hastalığı	15(%48,4)	16(%66,7)	0	0,122	<0,001**	<0,001**
Sigara (n,%)	5 (%16,1)	4 (%16,7)	2 (%8)	0,808	0,601	0,650
Fonksiyonel kapasite						
NYHA sınıf I-II	6 (%19,4)	13 %54,2)	25(%100)	<0,001**	<0,001**	<0,001**
NYHA sınıf III-IV	25 %80,6)	11 %45,8)	0(%0)	<0,001**	<0,001**	<0,001**
Kalp yetersizliği etiolojisi (İKMP/ DKMP)	15/16	8/16	0(%0)	0,265	-	-

BKİ: Beden kitle indeksi, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, İKMP:iskemik kardiyomiyopati, DKMP:Dilate kardiyomiyopati, K: Kontrol grubu

\* istatistiksel olarak anlamlı p<0,05 \*\* istatistiksel olarak anlamlı p<0,001

Çalışmaya alınan olguların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre ayrılan grupların laboratuvar verileri Tablo-12a ve 12b'de gösterilmiştir.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna ayrılan bu üç grup arasında açlık kan şekeri, potasyum, AST, ALT ve kreatin kinaz açısından anlamlı bir fark izlenmedi ( $p>0,05$ ).

Grup 1 ve grup 2 arasında pro-BNP, LOX-1, CRP, üre, kreatinin, GFR, kalsiyum, ürik asit, total kolesterol, LDL kolesterol, Hb, HDL kolesterol ve trigliserid anlamlı bir fark izlenmedi ( $p>0,05$ ).

Grup 2'ye göre Grup 1'in sodyum değeri anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p=0,027$ ) (Tablo-12b).

Üre, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri açısından kontrol grubuna göre grup 1 ve 2'de anlamlı daha yüksek saptanmış olup GFR, kalsiyum ve hemoglobin değerleri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Grup 1 ve grup 2 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GFR değerleri açısından grup 2'nin anlamlılık derecesi daha yüksek saptanmıştır.

**Tablo-12a:** Çalışmaya alınan olguların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre grupların laboratuvar verileri

	Grup 1 n: 31	Grup 2 n: 24	Kontrol grubu n:25	Grup 1-2	Grup 1-K	Grup 2-K
AKŞ (mg/dl)	88,±15,08	95,9±19,08	90,9±12	0,125	0,805	0,342
Üre (mg/dl)	45 (27-88)	44 (21-99)	32 (19-44)	0,741	<0,001**	0,001*
Kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,7-1,2)	1,05 (0,6-1,4)	0,7(0,6-1,1)	0,603	<0,001**	0,001*
MDRD GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	85(44-121)	68 (44-148)	96 (65-144)	0,368	0,043*	0,018*

MDRD: Modification diet of renal disease, GFR: Glomerular filtrasyon hızı, K:Kontrol grubu  
\* istatistiksel olarak anlamlı  $p<0,05$  \*\* istatistiksel olarak anlamlı  $p<0,001$ .

**Tablo-12b:** Çalışmaya alınan olguların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre grupların laboratuvar verileri

	Grup 1 n: 31	Grup 2 n: 24	Kontrol grubu n:25	Grup 1-2	Grup 1-K	Grup 2-K
Sodyum	136 (125-142)	138,5 (127-144)	141 (138-144)	0,027*	<0,001**	0,001*
Potasyum	4,3 ± 0,56	4,3±0,43	4,4 ±0,44	0,823	0,841	0,853
Kalsiyum	8,9 (7,2-9,7)	9(6,3-10,5)	9,5 (8,6-11,2)	0,139	<0,001**	0.040*
AST (mg/dl)	20 (10-109)	19,5 (9-120)	19 (11-48)	0,583	0,583	0,583
ALT (mg/dl)	16 (7-91)	16,5 (6-181)	17 (9-93)	868	0,868	0,868
Hemoglobin (g/dl)	13,5 (9,3-16,3)	12,1 (8,5-17,3)	14,3 ±0,86	0,052	0.013*	<0,001**
Ürik asit	6,4 (3,6-13)	7(2,8-11)	4,9 (2,3-7,0)	0,605	0,002*	0,003*
Kreatin kinaz	55 (17-218)	63,5 (4-320)	75 (20-211)	0,563	0,563	0,563
Total kolesterol (mg/dl)	152,7±44,1	159±47,7	214 (152-287)	1,000	<0,001**	<0,001**
HDL (mg/dl)	33 (7-134)	31,5 (17-56)	52 (29-65)	0,628	<0,001**	<0,001**
LDL kolesterol (mg/dl)	96,9±31,13	99,8±34,74	136,3±29,7	1,000	<0,001**	<0,001**
Trigliserit ( mg/dl)	91(50-267)	98(34-502)	138(59-378)	0,296	0,013*	0,183
Pro-BNP (µg/ml)	4994 (350-7277)	2044 (211-20806)	97 (18-184)	0,125	<0,001**	<0,001**
LOX-1 (ng/ml)	1,29 (0,61-284)	1,52 (0,56-4,09)	0,99 (0,58-1,7)	0,156	0,006*	<0,001**
CRP (mg/L)	0,8(0,3-4,48)	0,86 (0,3-,54)	0,33 (0-0,5)	0,980	<0,001**	<0,001**

CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL I: Düşük dansiteli lipoprotein. LOX-1: Lektin like okside LDL reseptör-1, K:Kontrol grubu \* istatistiksel olarak anlamlı p<0,05 \*\* istatistiksel olarak anlamlı p<0,001.



Hastaların kalp yetersizliği etiolojisine göre karşılaştırılması Tablo-13'te gösterilmiştir.

Kalp yetersizliği olan hastaların %56,4'ü İKMP, %43,6'sını DKMP oluşturmaktaydı.

Yaş ortalaması DKMP'li hastalara göre, İKMP hastaların anlamlı olarak daha yüksek idi (p=0,001).

LOX-1 ve pro-BNP düzeyleri DKMP'li hastalara göre İKMP'li hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla p=0,027, p=0,044). CRP düzeyleri DKMP ve İKMP'li hasta gruplarında anlamlı farklı saptanmadı (Tablo-13).

**Tablo-13:** Kalp yetersizliği etiolojisine göre hastaların karşılaştırılması

	DKMP (n: 24)	İKMP (n: 31)	p değeri
Yaş (yıl) (ort±SS), (medyan, min,maks)	54(±16,47) 57(22-80)	67,8±9,45 68(46-83)	0,001*
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	18/6	24/7	0,834
Ejeksiyon fraksiyonu	%25(18-44)	%30(19-44)	0,165
LOX-1 (ng/ml)	1,16(0,56-2,84)	1,65(0,64-4,09)	0,027*
Pro-BNP (µg/ml)	2806(211-17277)	5200(248-20806)	0,044*
CRP (mg/L)	0,52(0,3-3,5)	1,3(0,3-5,54)	0,058

CRP: C-reaktif protein, LOX-1: Lektin like okside LDL reseptör-1

\* istatistiksel olarak anlamlı p<0,05 \*\* istatistiksel olarak anlamlı p<0,001

NYHA fonksiyonel kapasitesi sınıflamasına göre LOX-1 ve Pro-BNP değerlerinin karşılaştırılması tablo-14'te gösterilmiştir.

Kalp yetersizliği grubunda NYHA'ya göre fonksiyonel kapasitesi sınıf I-II olan hastalar 19, sınıf III-IV olan hastalar 36 kişi idi.

Pro-BNP değeri, fonksiyonel kapasitesi sınıf I-II olan hastalarda 1182 (211-4804) µg/ml iken, sınıf III-IV olan hastalarda ise 5766 (597-20806) µg/ml idi. ProBNP değeri sınıf I-II olanlara göre, sınıf III-IV olan hastalarda anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

LOX-1 düzeyi, fonksiyonel kapasitesi sınıf I-II olan hastalarda 1,46 (0,56-2,84 ) ng/ml iken, fonksiyonel kapasitesi sınıf III-IV olan hastalarda ise 1,46 (0,61-4,09) ng/ml olup, iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo-14).

**Tablo-14:** NYHA fonksiyonel kapasitesi sınıflandırmasına göre LOX-1 ve Pro-BNP değerlerinin karşılaştırılması

	Fonksiyonel kapasitesi sınıf I-II	Fonksiyonel kapasitesi sınıf III-IV	p değeri
LOX-1 (ng/ml)	1,46 (0,56-2,84 )	1,46(0,61-4,09)	0,868
Pro-BNP (µg/ml)	1182(211-4804)	5766(597-20806)	<0,001**

\*istatistiksel olarak anlamlı p<0,05 \*\* istatistiksel olarak anlamlı p<0,001

Serum pro-BNP düzeyi ile çalışmaya alınan olguların klinik özellikleri arasındaki korelasyon Tablo-15 ve 16'de gösterilmektedir.

Pro-BNP; re, kreatinin, CRP ile pozitif korelasyon gösterirken, ejeksiyon fraksiyonu, GFR, sodyum düzeyi, kalsiyum, hemoglobin, total kolesterol LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid ile negatif korelasyon göstermektedir. Pro-BNP düzeyi; LOX-1, yaş, BKİ, açlık kan şekeri, potasyum, AST, ALT, rik asit ve kreatin kinaz ile korele değildi (Tablo 15-16).

**Tablo-15:** Serum pro-BNP düzeyi ile tüm olguların klinik özellikleri arasındaki pozitif korelasyon

Pro-BNP	Üre	Kreatinin	CRP
<b>p değeri</b>	<0,001*	<0,001*	0,001*
<b>r değeri</b>	0,525	0,399	0,376

\* İstatistiksel olarak anlamlı p<0,05

**Tablo-16:** Serum pro-BNP düzeyi ile olguların klinik özellikleri arasındaki negatif korelasyon.

Pro-BNP	EF	GFR	Na	Ca	Hb	T.Kol.	LDL-K	HDL-K	TG
<b>p değeri</b>	<0,001*	<0,001*	0,003*	0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,002*
<b>r değeri</b>	-0,509	-0,326	-0,327	-0,369	-0,564	-0,600	-0,502	-0,391	-0,337

\*İstatistiksel olarak anlamlı p<0,05

Serum LOX-1 düzeyi ile çalışmaya alınan olguların klinik özellikleri arasındaki korelasyon Tablo-17 ve 18'da gösterilmektedir

LOX-1 düzeyi; yaş, üre, kreatinin ve CRP ile pozitif korelasyon gösterirken, ejeksiyon fraksiyonu, GFR, sodyum düzeyi ve hemoglobinin ile negatif korelasyon göstermektedir. LOX-1 düzeyi BKİ, pro-BNP, açlık kan şekeri, potasyum, kalsiyum, ast, alt, ürik asit, kreatin kinaz, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid ile korele değildi (Tablo 17 ve 18).

**Tablo-17:** Serum LOX-1 düzeyi ile olguların klinik özellikleri arasındaki pozitif korelasyon.

LOX-1	Yaş	Üre	Kreatinin	CRP
<b>p değeri</b>	0,015*	0,034*	0,006*	<0,001*
<b>r değeri</b>	0,270	0,238	0,304	0,478

\*İstatistiksel olarak anlamlı p<0,05

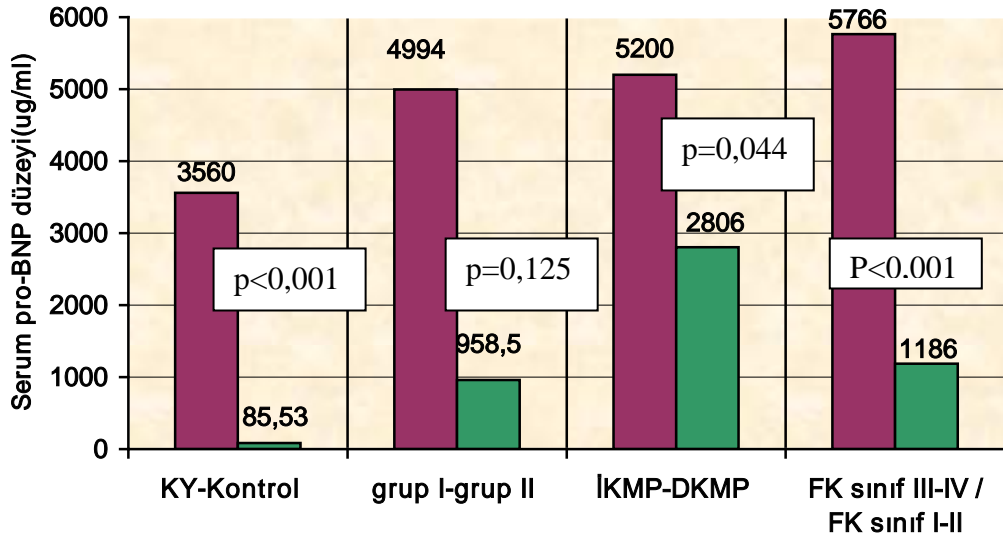
**Tablo-18:** Serum LOX-1 düzeyi ile olguların klinik özellikleri arasındaki negatif korelasyon.

LOX-1	EF	GFR	Na	Hb
<b>p değeri</b>	0,005*	0,006*	0,012*	<0,001*
<b>r değeri</b>	-0,314	-0,238	-0,278	-0,412

\*İstatistiksel olarak anlamlı p<0,05

Olguların pro-BNP düzeylerinin karşılaştırılması Şekil-11’de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan olgularda pro-BNP düzeyi kontrol grubuna göre kalp yetersizliği olan hastalarda, DKMP hasta grubuna göre İKMP’li hasta grubunda, fonksiyonel kapasitesi klas I-II olan gruba göre klas III-IV olan grupta ve grup II’ye göre grup 1’de anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Şekil-11).

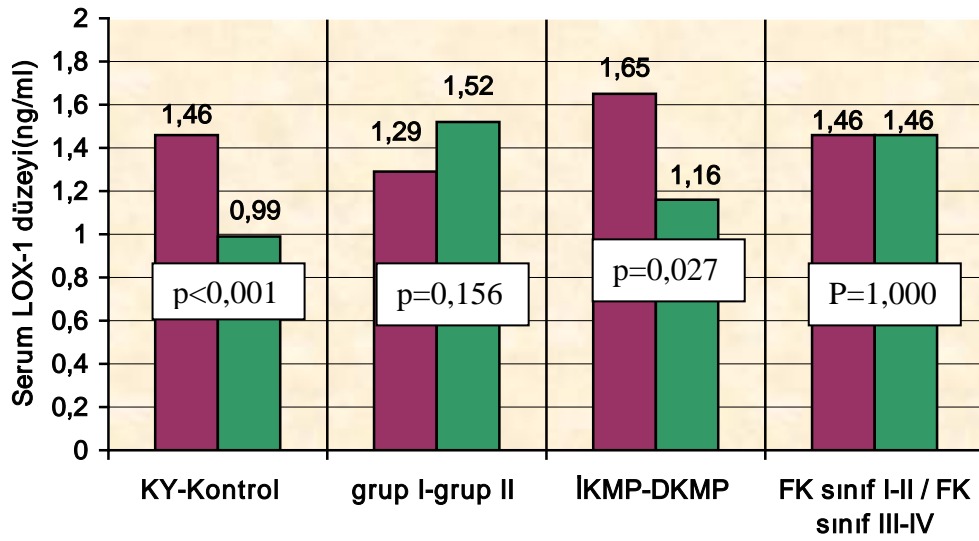


**Şekil-11:** Olguların pro-BNP düzeylerinin karşılaştırılması

\*İstatistiksel olarak anlamlı p<0,05, FK: fonksiyonel kapasite

Olguların serum LOX-1 düzeylerinin karşılaştırılması şekil-12’de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan olgularda LOX-1 düzeyi kontrol grubuna göre kalp yetersizliği olan hastalarda, DKMP hasta grubuna göre İKMP'li hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup fonksiyonel kapasitesi sınıf I-II ile sınıf III-IV olan grupta ve grup 1 ile grup II arasında farklılık saptanmadı (Şekil-12).

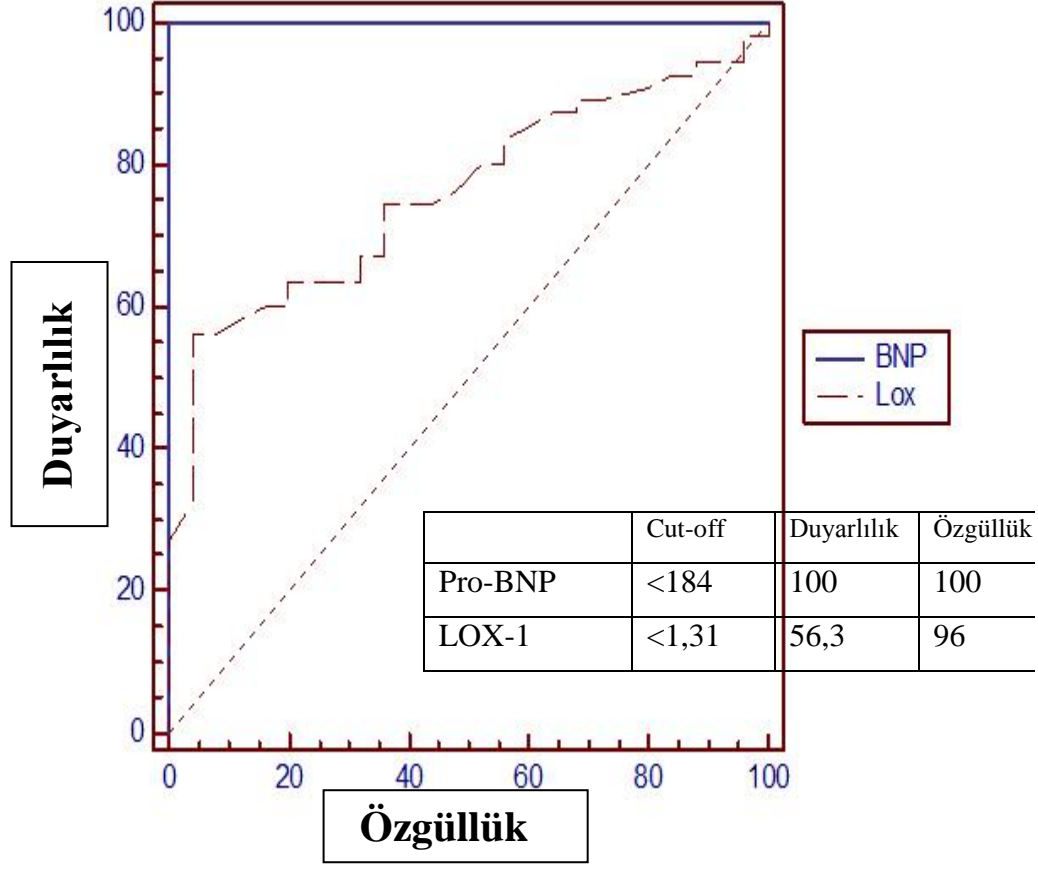


**Şekil-12:** Olguların serum LOX-1 düzeylerinin karşılaştırılması

İstatistiksel olarak anlamlı p<0,05  
FK: fonksiyonel kapasite

Kalp yetersizliği grubunda pro-BNP ve LOX-1 düzeyi için “cut-off” değerleri Şekil-13 gösterilmiştir

Serum pro-BNP için ROC analizi yapıldığında ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın %100 olduğu ve 184 µg/ml pro-BNP değeri “cut off” olarak alındığında %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu öngördüğü saptandı (p<0,001). Serum LOX-1 için ROC analizi yapıldığında ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın %76,1 olduğu ve 1,31 ng/ml LOX-1 değeri “cut off” olarak alındığında %56,36 duyarlılık ve %96 özgüllük ile sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu öngördüğü saptandı (p<0,001) (Şekil-13).



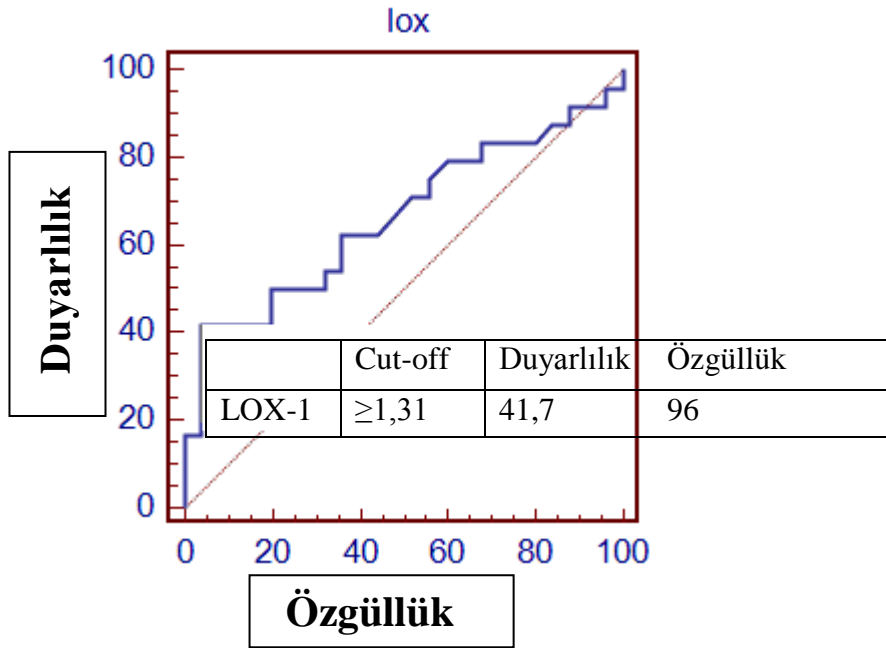
**Şekil-13:** Kalp yetersizliği grubunda pro-BNP ve LOX-1 düzeyi için “cut-off” değerler

DKMP’li hasta grubunda LOX-1 düzeyi için ROC analizi ve “cut-off” değeri Şekil-14 de gösterilmiştir.

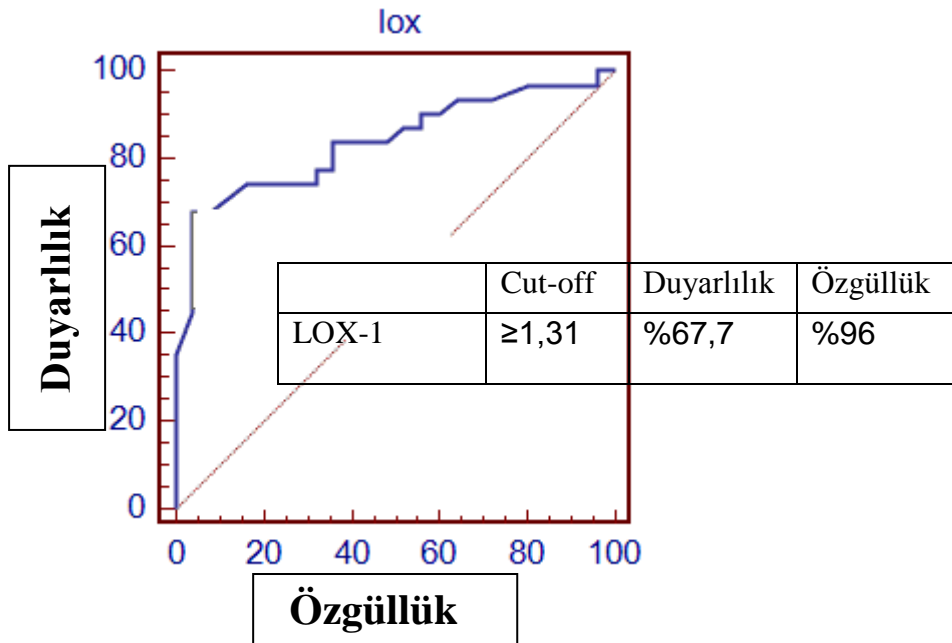
DKMP’li hastaları için serum LOX-1 ROC analizi yapıldığında ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın %49 olduğu ve 1,31 ng/ml LOX-1 değeri “cut off” olarak alındığında %41,67 duyarlılık ve %96 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (p=0,038) (Şekil-14).

İKMP’li hasta grubunda LOX-1 düzeyi için ROC analizi ve “cut-off” değeri Şekil-15 de gösterilmiştir

İKMP’li hastaları için serum LOX-1 ROC analizi yapıldığında ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın %55,4 olduğu ve 1,31 ng/ml LOX-1 değeri “cut off” olarak alındığında %67,7 duyarlılık ve %96 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (p=0,001) (Şekil-15).



Şekil-14: DKMP'li hasta grubunda LOX-1 düzeyi için "cut-off" değer



Şekil-15: İKMP' hasta grubunda LOX-1 düzeyi için "cut-off" değerler

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Kalp yetersizliği sıklığı giderek artan, önemli morbidite ve mortaliteye neden olan ciddi bir sağlık problemidir. Toplumdaki yaşı nüfus oranının artması ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki gelişmeler sonucu kalp yetersizliği sıklığı artmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavi imkanlarının artması ile hayatta kalan hasta sayısı artmakta ve bu hastaların bir kısmı kronik kalp yetersizliği olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle kalp yetersizliği fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması hem tanı, hem de tedavi açısından önemlidir. Kalp yetersizliği tanısının erken dönemde saptanması ve tedaviye başlanması morbidite ve mortalitenin azaltılmasını sağlayacaktır. Kalp yetersizliğinde ortaya çıkan semptomlar, başta kronik obstruktif akciğer hastalığı olmak üzere birçok hastalıkta bulunabilmekte ve tanıyı güçleştirmektedir. Özellikle acil servise nefes darlığı şikayeti ile başvuran hastaların ayrıntılı tanısı oldukça önemlidir. Bu nedenle kalp yetersizliği tanısı için ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve ekokardiyografinin yanında bazı tanısal testler kullanılmaktadır. Bu tanısal testler içerisinde son yıllarda üzerinde en çok çalışılan molekül pro-BNP'dir (1, 2). Ayrıca kalp yetersizliğinin tanısında faydalı olabileceği düşünölen birçok molekül üzerinde de çalışılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda kalp yetersizliği insidansı erkeklerde daha yüksek olmasına rağmen, genel prevalans her iki cinsiyette benzerdir (89). Çalışmamıza alınan kalp yetersizliği hastalarının büyük çoğunluğu erkek idi. Bunun nedeni çalışmaya alınan kalp yetersizliği hastalarında İKMP'nin daha fazla olması ve erkek hastalarda koroner arter hastalığının daha sık görülmesi neden olmuş olabilir. Framingham kalp çalışması verileri, kalp yetersizliğinin yaşla birlikte arttığını göstermektedir. Kalp yetersizliği prevalansı 50-60 yaş arası kişilerde %1-2 iken, 75 yaş üzerinde %10'a ulaşmaktadır (1). Çalışmamızda kalp yetersizliği grubundaki hastaların yaş ortalaması 62±14,4 yıl olarak saptanmıştır.



Kalp yetersizliği olan hastalarda daha önce yapılan çalışmalarda hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara içiciliği sırası ile %30,1, %30,6, %40 bulunmuştur (90). Çalışmamızda da kalp yetersizliği olan hasta grubunda hipertansiyon %38,2, hiperlipidemi %16,4, sigara içiciliği %20 oranında bulunmuş olup kontrol grubu ile anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kalp yetersizliği olan hastalarda atriyal fibrilasyon (AF) morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir ritim bozukluğudur. AF sıklığı fonksiyonel kapasitesi sınıf I olan hastalarda %10 civarında görülürken fonksiyonel kapasitesi sınıf IV olan hastalarda %50 civarında görülebilmektedir (91). Çalışmamızda atriyal fibrilasyon sıklığı %29,1 olarak saptanmıştır. Ejeksiyon farksiyonuna göre AF sıklığı açısından farklılık saptanmadı.

Yapılan çalışmalarda kalp yetersizliği olan hastalarda serum hemoglobin, GFR, sodyum ve kolesterol düzeylerinin düşük, üre, kreatinin, ürik asit seviyelerinin ise yüksek olduğu saptanmıştır (92-95). Kalp yetersizliği hastalarında anemi % 4-55 arasında görülür. Anemi sıklığı kalp yetersizliği ciddiyetinin artmasıyla paralellik göstermektedir. Aneminin nedeninin ise artmış TNF alfa, hemodilüsyon, ACE inhibitörü kullanımı, eşlik eden böbrek fonksiyon bozukluğu, yetersiz beslenme ve kemik iliği fonksiyonlarında baskılanma olduğu bildirilmiştir (96,97). Kalp yetersizliği hastalarında üre ve kreatinin yüksek olması, kardiyak atım volümünün azalması nedeniyle renal perfüzyonun bozulması; hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıkların böbrek üzerinde benzer olumsuz etkilerinin olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (2). Hastaların sıvı ve tuz alımının kısıtlanması, aşırı diüretik kullanımı, ACE inhibitörleri ve potasyum tutucu diüretikler; üre ve kreatinin yükselmesine, sodyum düzeylerinin düşmesine neden olur. Kalp yetersizliğinde düşük sodyum düzeyinin diğer bir nedeni, vücuttaki volüm yükü nedeniyle sodyumun dilüsyona uğramasıdır. Bu volüm yükünün en önemli nedeni de kardiyak atım volümü ve sistemik kan basıncında azalmanın yol açtığı renin, antidiüretik hormon ve norepinefrin salgılanmasındaki artıştır (98-100). Kalp yetersizliği hastalarında kolesterol düzeylerinin düşük olması beslenme bozukluğu ve kardiyak kaşeksiye bağlı olduğu bildirilmiştir (96). Kalp yetersizliğinde ksantin oksidaz yolunun

aktivasyonu ile ürik asit düzeyi yükselmektedir. Artmış ürik asit düzeylerinin kalp yetersizliğinde kötü prognozun göstergesi olduğu saptanmıştır (95,101). Çalışmamızda da kalp yetersizliği hastalarında hemoglobin, GFR, sodyum ve kolesterol düzeyleri düşük, üre, kreatinin ve ürik asit seviyelerinin ise yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda bulduğumuz bu sonuçların nedeni yukarıda bahsedilen mekanizmalara bağlanmıştır.

Kalp yetersizliğinde enflamasyon belirteçlerin serum düzeylerinin arttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (102). TNF- $\alpha$  , soluble TNF reseptör 1 ve 2 veya IL-6'nın kalp yetersizliğinin olan hastalarda arttığı ve kalp yetmezliğinin şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca artmış enflamasyon belirteçlerinin kalp yetersizliğinde kötü prognozu gösterdiği saptanmıştır (103, 104). Fakat bu sonuçlara rağmen bu belirteçler kalp yetersizliği olan hastalarında risk belirlemede rutin olarak kullanılamamaktadır. CRP'nin inflamasyon belirteci olarak kullanımı daha basit olduğundan kalp yetersizliğinde tercih edilmektedir (105). CRP'nin kalp yetersizliğinde inflamatuvar sürecin varlığı ve hastalığın progresyonunun mekanizmalarından biri olabileceğine dair kanıtlar arttığı için potansiyel tedavi hedefini de gösterir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak serum CRP düzeyleri kontrol grubuna göre kalp yetersizliği olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Ayrıca CRP değerleri ile pro-BNP ve LOX-1 düzeyleri arasında da anlamlı olarak pozitif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda kalp yetersizliği tanı ve değerlendirilmesinde pro-BNP'nin yeri değerlendirildi. Pro-BNP'nin temel kaynağı kalp kası hücreleridir. Pro-BNP esas olarak ventriküllerde (büyük oranda sol ventrikülde) sentez edilir ve depolanır (3). Pro-BNP kalp yetersizliğinde ventrikül içi volüm artışı, duvar gerginliği, diyastol sonu basınç artışı gibi nedenlerle plazmaya salınan bir diüretik peptitdir (3). Kalp yetersizliğini teşhisindeki özgüllük ve duyarlılığı % 95 civarında olduğu ACC/AHA'nın 2001 pratik kılavuzunda belirtilmiştir. BNP'nin kalp yetersizliğinin tanısında güvenle kullanılabilecek bir test olduğu vurgulanmıştır. BNP ayrıca nefes darlığı ile acile başvuran hastaların ayırıcı tanısında, kalp yetersizliği olan hastaların

takip ve tedavisinde de kullanılmaktadır (8). Ayrıca kardiyak mortalite ve morbiditenin öngörülmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir (3).

Acil servise nefes darlığı şikayeti ile başvuran 250 hastada yapılmış bir çalışmada, hastaların yatak başı hızlı BNP düzeyleri ölçülmüş, klinik ve laboratuvar bulguları ile kalp yetersizliği tanısı konan hastalarda BNP düzeyi 1076 pg/ml, kalp yetersizliği olmayanlarda 38 pg/ml, kalp yetersizliği alevlenmesi olmayan ancak ventrikül disfonksiyonu gelişmiş hastalarda 141 pg/ml, KOAH tanısı alanlarda ise 86 pg/ml saptamıştır (53). Yapılan başka bir çalışmada sol ventrikül sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için ekokardiyografik inceleme yanında eş zamanlı pro-BNP düzeyi bakılmıştı. Normal sol ventrikül sistolik fonksiyonuna sahip hastalara göre sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmış hastalarda pro-BNP düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (30 pg/ml'ye karşılık 328 pg/ml) (106). Çalışmamızda da Pro-BNP düzeyi kontrol grubuna göre kalp yetersizliği olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (97 µg/ml'ye karşılık 3560 µg/ml). Ayrıca Pro-BNP düzeyi sol ventrikül EF ile negatif korelasyon göstermekteydi. EF düştükçe pro-BNP değeri artmaktaydı. Çalışmamızda da serum pro-BNP için ROC analizi yapıldığında ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın %100 olduğu ve 184 µg/ml pro-BNP değeri "cut off" olarak alındığında %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu öngördüğü saptandı. Çalışmaya alınan hastaların ileri derece kalp yetersizliğine sahip ve fonksiyonel kapasitelerinin çoğunlukla NYHA'ya göre sınıf III-IV olması pro-BNP nin duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek bulunmasına neden olmuş olabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda, proBNP'nin NYHA evresi ile korele olduğu gösterilmiştir (53, 107, 108). NYHA sınıflamasında sınıf I'den sınıf IV'e doğru gidildikçe pro-BNP düzeyleri yükselmektedir. Çok merkezli yapılan bir çalışmada, BNP seviyeleri, ortalama olarak sınıf I'de 71.1, sınıf II'de 204, sınıf III'te 349 ve sınıf IV'te 1022 pg/ml bulunmuştur (54). Çalışmamızda da proBNP düzeyleri ile NYHA evresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak fonksiyonel kapasite ne kadar ileri ise pro-BNP düzeyleri de o kadar yüksek bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada benzer klinik özelliklere sahip DKMP'li hasta grubuna göre İKMP'li hastalarda pro-BNP düzeyinde, anlamlılık düzeyine ulaşmayan bir yükseklik olduğu saptanmıştır. İKMP'li hastalarda; değişen koroner dolaşımın, miyokard iskemisine bağlı apoptoz ve nekroz sonucu oluşan ventriküler “remodeling” sürecinin ve volüm yüklenmesinin daha fazla pro-BNP salınmasını sağladığı düşünülmüştür (109). Çalışmamızda da pro-BNP düzeyi DKMP'li hasta grubuna göre İKMP'li hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak pro-BNP kalp yetersizliğinin tanı ve değerlendirmesinde, fonksiyonel kapasitelerinin belirlenmesinde güvenle kullanılacak pratik bir yöntem olduğu çalışmamızda da gösterilmiştir.

Kalp yetersizliği tanı ve değerlendirilmesinde LOX-1'in yeri de değerlendirilmiştir. Lektin-like okside LDL reseptörü-1; başlıca endotel hücrelerinden salınmakla beraber akciğer, plesanta, böbrek gibi damarlanmanın yüksek olduğu organlarda da salınmaktadır. LOX-1 aterosklerozun etiyopatogenezinde önemli bir yere sahiptir. Damar endotelinde oluşmakta olan plakta; monosit adezyonu, makrofajların köpük hücrelerine dönüşümü, düz kas hücrelerinin apoptozisi ve ekstraselüler matriksin parçalanmasında görev almaktadır. Artmış LOX-1'in aterom plağının hassas hale gelerek rüptüre olmasına ve sonuç olarak akut koroner sendroma neden olduğu saptanmıştır (4). Yapılan deneysel çalışmalarda LOX-1'in miyokard hücreleri tarafından da salındığı ve apoptozisi kontrol ettiği düşünülmektedir. Elde edilen kanıtlara göre miyokardiyal hücrelerde LOX-1'in p-38 mitojen protein kinazı aktive ederek, apoptozise neden olduğu ve kalp yetersizliğine yol açtığı düşünülmektedir (6).

LOX-1'in akut koroner sendromların tanısında “heart type fatty asid binding protein” (Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, H-FABP), miyogloblin, troponin T ve kreatin kinaz-MB kadar yararlı bir biyobelirteç olduğu ortaya konulmuştur (5). Hiromichi ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmada kontrol grubuna göre sol ventrikül hipertrofisi olan kalp yetersizliği hastalarında, LOX-1 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalar ışığında

LOX-1 düzeyinin sistolik kalp yetersizliği olan hasta grubunda faydalı olabileceği düşünölmüştür.

Takaya ve ark.'nın (110) yaptığı çalışmada sağlıklı fare grubuna göre kalp yetersizliği olan farelerde LOX-1 mRNA düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Yine aynı çalışmada LOX-1 mRNA düzeyleri ile EF arasında anlamlı olarak negatif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda da LOX-1 düzeyi kontrol grubuna göre kalp yetersizliği olan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. LOX-1 düzeyi EF ile negatif korelasyon göstermekteydi. EF düştükçe LOX-1 düzeyi artmaktaydı. LOX-1 için cut off değereri 1.31 ng/ml alındığında %56,3 duyarlılık, %96 özgülölük ile kalp yetersizliğini öngördüdüğü saptanmıştır.

Çalışmamızda ayrıca kalp yetersizliği etiyolojisi olarak DKMP'li ve İKMP'li hastalarda LOX-1 düzeyi değerlendirilmiştir. LOX-1 düzeyi kontrol grubuna göre hem DKMP'li hem de İKMP'li hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca LOX-1 düzeyi DKMP'li hasta grubuna göre İKMP'li hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. LOX-1 düzeyi 1,31 ng/ml cut off değerinde DKMP'li hastaları göstermede %41,7 duyarlılık, %96 özgülölüğe sahipken, İKMP'li hastaları göstermede %67,7 duyarlılık, %96 özgülölüğe sahipti. İKMP'li hasta grubunda etyolojide koroner arter hastalığının bulunması ve LOX-1'in aterosklerozda önemli bir yerinin olması bu anlamlı farklılığı açıklayabilir.

Çalışmamızda LOX-1 düzeyi ile yaş, üre ve kreatinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon; GFR, Na ve Hb değerleri arasında negatif korelasyon saptandı. Kalp yetersizliği olan hastalarda zaman içerisinde üre ve kreatinin değerlerinin artış göstermesi, GFR, Na ve Hb değerlerinin düşmesi bu ilişkiyi açıklayabilir. Grup 1 ve grup 2 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GFR değerleri açısından grup 2'nin anlamlılık derecesi daha yüksek saptanmıştır. Bu farklılık grup 2 deki hastaların yaş ortalamasının yüksek olması ile açıklanabilir.

LOX-1 düzeyi, hastaların fonksiyonel kapasite sınıflamasına göre değerlendirildiğinde sınıf I-II ile III-IV arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Ishino ve ark.'nın (4) hiperkolesterolemisi olan farelerde yaptıkları çalışmada, LOX-1'in özellikle matriks metalloproteinaz-9 ile etkileşime girerek aterosklerotik plağın hassas hale gelmesine neden olduğunu göstermişlerdir. Kamezaki ve ark. (111) stabil koroner arter hastalığında LOX-1 ile oksidatif stres ile olan ilişkisini araştırmışlardır. LOX-1 düzeyi ile damar duvarında oksidatif stres gösteren yüksek duyarlıklı CRP, üriner 8-isoprostan arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Inoue ve ark. (112) Japonya'da yaptıkları toplum kökenli çalışmada 2437 kişiyi 11 yıl takip etmişlerdir. Çalışmada LOX indeksi (LOX-1 seviyesi x apolipoprotein B) yüksek olan kişilerde daha fazla koroner arter hastalığı ve iskemik inme saptanmışlardır. LOX-1'in akut koroner sendromlardaki yeri ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. LOX-1'in H-FABP, miyogloblin, troponin T ve kreatin kinaz-MB gibi akut koroner sendromların erken tanısında kullanılan bu moleküller kadar yararlı bir biyobelirteç olduğu ortaya konulmuştur (113-118). Ayrıca LOX-1'in Kume ve ark.'nın (119) yaptığı çalışmada akut koroner sendrom sonrası prognozu göstermede de yararlı olduğu ortaya konulmuştur (119). Hipertansiyon ile ilgili yapılan çalışmalarda, endotel hücrelerinde oluşan oksidatif stres sonucu LOX-1'in özellikle renin anjiyotensin sistemiyle etkileşime girerek hipertansiyona yol açtığı saptanmıştır (120). Son yapılan çalışmalarda obez kişilerde LOX-1 düzeyi yüksek bulunmuştur. Yine tip 2 diabetes Mellitusu olan hastalarda LOX-1 düzeyi yüksek saptanmış olup, insülin direncinin oluşumunda rol aldığı gösterilmiştir. Ayrıca diabetes mellitusta oksidatif stres ile oluşan enflamatuvar süreçte ve vasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında kritik rol aldığı saptanmıştır (121-123).

Koroner arter hastalığı, akut koroner sendrom hipertansiyon, obezite, diyabetes Mellitus etiyolojisi ve oksidatif strese önemli bir rol oynayan LOX-1 molekülü, çalışmamızda kalp yetersizliği olan hasta grubunda araştırılmıştır ve yukarıda sayılan hastalıklar açısından değerlendirilmemiştir.

Serum LOX-1 düzeylerinin ölçümü, kalp yetersizliği hastalarının mortalite ve morbidite öngördürücüsü olabilir; ancak çalışmamızda mortalite

ve morbidite değerlendirilmesi yapılmamıştır. Bunun için randomize, prospektif uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamız tek bir merkezde, sınırlı sayıda hastada ve sınırlı bir sürede yapılmıştır. LOX-1'in maliyet analizinin yapılp klinik pratikte, kalp yetersizliğinin hangi durumlarında kullanılması gerektiği konusu çalışmalar ile belirlenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız sistolik kalp yetersizliği olan hastaların tanısında serum LOX-1 düzeyinin kullanılabileceğini gösteren ilk çalışmadır. LOX-1'in özellikle İKMP'li hastaların tanısında önemli bir yeri olabileceği gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *JACC* 2005;46:1-82.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29:2388-442.
3. 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;164:1978-84.
4. Ishino S, Mukai T, Kume N, et al. Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression is associated with atherosclerotic plaque instability. *Atherosclerosis* 2007;195:48-56.
5. Kume N, Mitsuoka H, Hayashida K, et al. Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) as a sensitive and specific biomarker for acute coronary syndrome comparison with other biomarkers. *J Cardiol* 2010;56:159-65.
6. Iwai-Kanai E, Hasegawa K, Sawamura T, et al. Activation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 induces apoptosis in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Circulation* 2001;104:2948-54.
7. Hiromichi W, Tomohide T, Tatsuya M, et al. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 is increased in sera of chronic heart failure patients with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009;120:825.
8. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104:2996-3007.
9. Sanderson JE, Yip GW. Heart failure with a normal ejection fraction. *BMJ* 2009;338:52.
10. Hjalmarson A, Fagerberg B. MERIT-HF mortality and morbidity data. *Basic Res Cardiol* 2000;95:98-103.



11. Braunwald E. Congestive Heart Failure: a half century perspective. *Eur Heart J* 2001;22:825-36.
12. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991;69:1185-95.
13. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992;85:790-804.
14. McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, Dargie HJ, Morton JJ. Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85:1374-9.
15. Drexler H, Coats AJ. Explaining fatigue in congestive heart failure. *Annu Rev Med* 1996;47:241-56.
16. Mann DL, Spinale FG. Activation of matrix metalloproteinases in the failing human heart: breaking the tie that binds. *Circulation* 1998;98:1699-702.
17. Mulieri LA, Hasenfuss G, Leavitt BJ, Allen PD, Alpert NR. Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure. *Circulation* 1992;85:1743-50.
18. Francis GS. Changing the remodeling process in heart failure: basic mechanisms and laboratory results. *Curr Opin Cardiol* 1998;13:156-61.
19. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-25.
20. Kossman CE. Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis. 6th edition. Boston: Little, Brown; 1964.
21. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995;75:220-3.
22. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, et al. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;75:460-4.
23. Wheeldon NM, McDevitt DG, Lipworth BJ. Investigation of putative cardiac beta 3-adrenoceptors in man. *Q J Med* 1993;86:255-61.
24. Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001;22:37-45.
25. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity. *Am J Cardiol* 1989;64:651-4.
26. Topol EJ (eds). *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2004.
27. Good CB, McDermott L, McCloskey B. Diet and serum potassium in patients on ACE inhibitors. *JAMA* 1995;274:538.
28. Crawford ME, DiMarco JP, Paulus WJ. *Cardiology*. 2nd edition. Philadelphia: Mosby; 2001.
29. CIBIS-II investigators and committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.

30. MERIT-HF Study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet* 1999;353:2001-7.
31. Han B, Hasin Y. Cardiovascular effect of natriuretic peptides and their interrelation with endothelin-1. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:41-52.
32. Kisch B. Electron microscopy of the capillary wall. *Exp Med Surg* 1956;14:113-21.
33. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
34. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130:229-39.
35. Pandit K, Mukhopadhyay P, Ghosh S, Chowdhury S. Natriuretic peptides: Diagnostic and therapeutic use. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15:345-53.
36. Stenner E, Buiatti A, Barbati G, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide and mid-regional pro-A-type natriuretic peptide changes from admission to discharge in prognosis of acute decompensated heart failure patients. *Clin Lab* 2012;58:585-9.
37. Chen HH, Burnett JC Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:22-8.
38. Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 1992;267:13928-32.
39. Yandle T. Biochemistry of natriuretic peptides. *Intern Medi* 1994;135:561-76.
40. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
41. Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993;88:1004-9.
42. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87:1402-12.
43. Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Clearance receptors and endopeptidase 24.11: equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep. *Am J Physiol* 1996;271:373-80.
44. Roques BP, Noble F, Dauge V, Fournie-Zaluski MC, Beaumont A. Neutral endopeptidase 24.11: structure, inhibition and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 1993;45:87-146.
45. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986;324:473-6.

46. Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *JACC* 2001;37:1221-7.
47. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco-Saenz R. Effect of atrial peptides on aldosterone production. *J Clin Invest* 1985;76:1807-11.
48. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effect of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984;247:863-6.
49. Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG. Bioactivity and metabolism of C type natriuretic in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1428-35.
50. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP cardiocyte hypertrophy. Evidence for BNP as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995;96:1280-7.
51. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724-9.
52. Peacock WF. The B type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002;69:243-51.
53. Maisel A. B type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clin* 2001;19:557-71.
54. Wiecek SJ, Bailly KR, Thomas P, et al. 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.
55. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *JACC* 2001;38:436-42.
56. Murdock DR, McDonagh TA, Byrne J, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999;138:1126-32.
57. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
58. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-7.
59. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:53-60.
60. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:707-69.

61. Jessup W, Kritharides L, Stocker R. Lipid oxidation in atherogenesis: an overview. *Biochem Soc Trans* 2004;32:134-8.
62. Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2005. 462-85.
63. Steinbrecher UP. Receptors for oxidized low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1999;1436:279-98.
64. Steinberg D, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997;95:1062-71.
65. Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 1997;386:73-7.
66. Mehta JL, Li DY. Identification and autoregulation of receptor for Ox-LDL in cultured human coronary artery endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;248:511-4.
67. Yoshida H, Kondratenko N, Green S, Steinberg D, Quehenberger O. Identification of the lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein in human macrophages and its potential role as a scavenger receptor. *Biochem J* 1998;334:9-13.
68. Chen M, Kakutani M, Naruko T, et al. Activation-dependent surface expression of LOX-1 in human platelets. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;282:153-8.
69. Chen K, Chen J, Liu Y, et al. Adhesion molecule expression in fibroblasts: alteration in fibroblast biology after transfection with LOX-1 plasmids. *Hypertension* 2005;46:622-7.
70. Nagase M, Hirose S, Sawamura T, Masaki T, Fujita T. Enhanced expression of endothelial oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) in hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;237:496-8.
71. Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, et al. Expression of lectin like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation* 1999;99:3110-7.
72. Park H, Adsit FG, Boyington JC. The 1.4 Å crystal structure of the human oxidized low density lipoprotein receptor Lox-1. *J Biol Chem* 2005;280:13593-9.
73. Murase, T, Kume, N, Kataoka H, et al. Identification of soluble forms of lectin-like oxidized LDL receptor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:715-20.
74. Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, et al. Biosynthesis and post-translational processing of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1). N-linked glycosylation affects cell-surface expression and ligand binding. *J Biol Chem* 2000;275:6573-9.
75. Kume N, Kita T. Roles of lectin-like oxidized LDL receptor-1 and its soluble forms in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:419-23.
76. Yamanaka S, Zhang XY, Miura K, Kim S, Iwao H. The human gene encoding the lectin-type oxidized LDL receptor (OLR1) is a novel member of the natural killer gene complex with a unique expression profile. *Genomics* 1998;54:191-9.

77. Aoyama T, Sawamura T, Furutani Y, et al. Structure and chromosomal assignment of the human lectin-like oxidized low-density-lipoprotein receptor-1 (LOX-1) gene. *Biochem J* 1999;339:177-84.
78. Kita T, Kume N, Minami M, et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001;947:199-205.
79. Mehta JL, Chen J, Hermonat PL, Romeo F, Novelli G. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a critical player in the development of atherosclerosis and related disorders. *Cardiovasc Res* 2006;69:36-45.
80. Chen M, Nagase M, Fujita T, et al. Diabetes enhances lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in the vascular endothelium: possible role of LOX-1 ligand and age. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;287:962-8.
81. Kita T, Kume N, Ishii K, Arai H, Yokode M. Oxidized LDL and expression of monocyte adhesion molecules. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;45:123-6.
82. Chen XP, Du GH. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: Protein, ligands, expression and pathophysiological significance. *Chin Med J* 2007;120:421-6.
83. Li D, Liu L, Chen H, et al. LOX-1 mediates oxidized low-density lipoprotein-induced expression of matrix metalloproteinases in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2003;107:612-7.
84. Barath P, Fishbein MC, Cao J, et al. Tumor necrosis factor gene expression in human vascular intimal smooth muscle cells detected by in situ hybridization. *Am J Pathol* 1990;137:503-9.
85. Tipping PG, Hancock WW. Production of tumor necrosis factor and interleukin-1 by macrophages from human atheromatous plaques. *Am J Pathol* 1993;142:1721-8.
86. Morawietz H, Rueckschloss U, Niemann B, et al. Angiotensin II induces LOX-1, the human endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Circulation* 1999;100:899-902.
87. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955-60.
88. Hayashida K, Kume N, Murase T, et al. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome: a novel marker for early diagnosis. *Circulation* 2005;112:812-8.
89. Strömberg A, Martensson J. Gender differences in patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2003;2:7-18.
90. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161(7):996-1002
91. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2003;91:2-8

92. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003;90:303–8.
93. Kalra PR, Collier T, Cowie MR, et al. Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure. *Lancet* 2003;362:211–2.
94. Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, et al. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1106–13.
95. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. UA and survival in chronic heart: failure validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circ* 2003;107:1991-7.
96. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *JACC* 2004; 44:959-62.
97. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1780-6.
98. Leier CV, Dei Cas L, Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: Hyponatremia; hypokalemia, and hypomagnesemia. *Am Heart J* 1994; 128:564-70.
99. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: A report from the registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1410-30.
100. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, et al. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 1984; 310:347-52.
101. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, et al. UA as a predictor of all-cause mortality in HF: a meta-analysis. *Congest Heart Fail* 2011;17:25-30.
102. Von EM, Hamann A, Twardella D, et al. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. *Clin Chem* 2006;52: 853-9.
103. Tsutamato T, Hisanaga T, Wada A. Interlukin-6 in the peripheral circulation increas with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:391-8.
104. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M. plasma cytokin parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060-7.
105. Ricker PM. clinical application of c-reaktive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.
106. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for

- decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:386-91.
107. Yoshimura M, Yasue H, Okumara K, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-9.
  108. Del RS, Giannessi D, Clerico A, et al. Plasma brain natriuretic peptide measured by fully-automated immunoassay and by immunoradiometric assay compared. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:446-50.
  109. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Burnett JC Jr, Jaffe AS. Troponin, B-type natriuretic peptides and outcomes in severe heart failure: differences between ischemic and dilated cardiomyopathies. *Clin Cardiol* 2007;30:245-50.
  110. Takaya T, Wada H, Morimoto T, et al. left ventricular expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in failing rat hearts. *Circ J* 2010;74:723-9.
  111. Kamezaki F, Yamashita K, Tasaki H et al. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 correlates with oxidative stress markers in stable coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2009;134:285-7.
  112. Inoue N, Tomonori Okamura T, Yoshihiro Kokubo Y et al. LOX-1 index, a novel predictive biochemical marker for coronary heart disease and stroke. *Clin Chem* 2010;56:550-8.
  113. Hayashida K, Kume N, Murase T, et al. serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome a novel marker for early diagnosis. *Circ* 2005;112:812-8.
  114. Kume N, Mitsuoka H, Hayashida K, et al. Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) as a sensitive and specific biomarker for acute coronary syndrome-Comparison with other biomarkers. *Journal of Cardiol* 2010;56:159-65.
  115. Kobayashi N, Hata N, Seino Y, et al. plasma soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels measurement for the early diagnosis of st elevation myocardial infarction: comparative study with myocardial necroses markers. *Circ J* 2011;75:1433-9
  116. Hayashida K, Kume N, Murase T et al. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome: a novel marker for early diagnosis. *Circ* 2005;112:812-8.
  117. Ueda A, Kume N, Hayashida K, et al. ELISA for soluble form of lectin-like oxidized LDL receptor-1, a novel marker of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2006;52:1210-1.
  118. Kobayashi N, Hata N, Kume N, et al. Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 and high-sensitivity troponin T as diagnostic biomarkers for acute coronary syndrome. Improved values with combination usage in emergency rooms. *Circ J* 2011;75:2862-71.

119. Kume N, Mitsuoka H, Hayashida K, Tanaka M, Kita T. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 predicts prognosis after acute coronary syndrome-a pilot study. *Circ J* 2010;74:1399-404.
120. Luo P, Yan M, Frohlich ED, Mehta JL, Hu C. Novel concepts in the genesis of hypertension: role of LOX-1. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011;25:441-9.
121. Yan M, Mehta JL, Hu C. LOX-1 and obesity. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011;25:469-76.
122. Yan M, Mehta JL, Zhang W, Hu C. LOX-1, oxidative stress and inflammation: a novel mechanism for diabetic cardiovascular complications. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011;25:451-9.
123. Shiu SW, Tan KC, Wong Y, Leng L, Bucala R. Glycoxidized LDL increases lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2009;203:522-7.



## KISALTMALAR

ACC/AHA: Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği  
ACE-I: Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü  
AKŞ: Açlık kan şekeri  
ALTS/GPT: Alanin Aminotransferaz  
ANP: Atrial natriüretik peptid  
Apo-B: Apolipoprotein-B  
ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri  
AST/SGOT: Aspartat Aminotransferaz  
Bcl-2: B cell lenfoma gen-2  
ATP: Adenozin trifosfat  
BD: Boyun domain  
BKİ: Beden kitle indeksi  
BNP: B tipi natriüretik peptid  
Bun: Kan üre azotu  
Ca: Kalsiyum  
c-AMP Siklik adenosine monofosfat  
CD: Cluster of Differentiation  
cGMP: Siklik guanilat monofosfat  
CNP: C tip natriüretik peptid  
CP: Kreatinin fosfat  
Cr: Kreatinin  
CRP: C reaktif protein  
CTLD: C-terminal lektin like domain  
CYP450: Sitokrom P450  
DKH: Düz kas hücreleri  
DKMP: Dilate kardiyomiyopati  
DNP: Dendroapsis natriüretik peptid  
DSV: Diyastol sonu volüm  
EDHF: Endotel bağımlı hiperpolarize edici faktör

EF: Ejeksiyon fraksiyonu  
EKG: Elektrokardiyografi  
eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentaz  
ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği  
ET-1: Endotelin-1  
FDA: Gıda ve İlaç Dairesi  
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı  
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein  
H-FABP: Heart type fatty asid binding protein  
İKMP: İskemik kardiyomiyopati  
IL: İnterlökin  
K:Potasyum  
Kg: Kilogram  
KKB: Kalsiyum kanal blokerleri  
KMP: Kardiyomiyopati  
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı  
KY: Kalp yetersizliği  
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein  
Maks: Maksimum  
LOX-1: Lectin-like okside LDL reseptörü-1  
MDRD: Modification diet of renal disease  
Min: Minimum  
MMP: Matriks metalloproteinaz  
ml: Mililitre  
MR: Manyetik rezonans  
mRNA: Messenger ribonükleik asid  
m<sup>2</sup>: Metrekare  
Na: Sodyum  
NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat  
µg: mikrogram  
NEP: Nötral endopeptidaz  
NF kB: Nükleer faktör kapa B

Ng: Nanogram  
NO: Nitrik oksit  
NPR: Natriüretik peptid reseptörü  
NYHA New York Heart Association  
Ort: Ortalama  
O-2: Süperoksit anyonu  
PPAR- $\gamma$ : Peroksizom proliferator aktive edici reseptör *gamma*  
pg: Pikogram  
RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi  
SD: Sitoplazmik domain  
SPSS: Social Scienses for Windows  
SR. Scavenger reseptör  
SS: Standart sapma  
TM: Transmembran domain  
TNF: Tümör nekrozis faktör  
TSH: Tiroid stimülan hormon  
T3:Triiyodotironin  
T4:Tiroksin  
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca ve tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım; başta tez danışmanım Prof. Dr. N. Sümeyye GÜLLÜLÜ olmak üzere, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali AYDINLAR, Prof. Dr. Ethem KUMBAY, Prof. Dr. Ali Rıza KAZAZOĞLU, Prof. Dr. Osman Akın SERDAR, Prof. Dr. Dilek YEŞİLBURSA, Prof. Dr. İbrahim BARAN, Doç. Dr. Bülent ÖZDEMİR, Doç. Dr. Aysel Aydın KADERLİ ve Doç. Dr. Tunay ŞENTÜRK'e

Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN nezdinde tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Prof. Dr. Ercüment EGE nezdinde tüm Göğüs Hastalıkları öğretim üyelerine,

Tezime yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Emre Sarandöl'e ve Dr. Ebru AÇIKGÖZ'e,

Beraber çalışmaktan büyük onur duyduğum öncelikle Araştırma Görevlisi Dr. Mehmet Fethi ALIŞİR ve Dr. Mesut KEÇEBAŞ olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Kardiyoloji Anabilim Dalında çalışan tüm hemşire, personel ve sekreterlere,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim sırasında da benden maddi manevi desteklerini esirgemeyen anne ve babama ve her zaman yanımda olan can sevdama sonsuz teşekkürler.

## ÖZGEÇMİŞ

10.06.1984 tarihinde Şanlıurfa'da doğdum. İlkokulu ve ortaokul öğrenimimi Cengiz Topel İlköğretim Okulunda, liseyi Ceylanpınar Lisesi'nde tamamladım. 2001 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. Temmuz 2007 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. 2007 yılında Ceylanpınar Sağlık Ocağında 3 ay kadar pratisyen hekim olarak çalıştım. Eylül 2007 tarihinde girdiğim Tıpta Uzmanlık Sınavı sonucunda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. Halen bu bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.