



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK KALP YETERSİZLİĞİNİN TANISI VE
DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM FETUİN-A DÜZEYİNİN YERİ

Dr. Mesut KEÇEBAŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK KALP YETERSİZLİĞİNİN TANISI VE
DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM FETUİN-A DÜZEYİNİN YERİ

Dr. Mesut KEÇEBAŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. N. Sümeyye GÜLLÜLÜ

BURSA-2012

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet (Summary).....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	28
Bulgular.....	31
Tartışma ve Sonuç.....	42
Kaynaklar.....	51
Kısaltmalar.....	62
Teşekkür.....	64
Özgeçmiş.....	65

ÖZET

Kalp yetersizliği, miyokardın sistolik ve/veya diyastolik fonksiyonlarında bozulma ve nörohormonal aktivite artışı ile karakterize klinik bir sendromdur. Etkin tedavisi yapılmazsa ilerleyici olup kardiyovasküler hastalıkların başlıca morbidite ve mortalite nedenini oluşturmaktadır. Son yıllarda koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, kronik renal yetersizlik ve obezite gibi kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilecek hastalıkların etiolojisinde karaciğerden salınan negatif akut faz reaktanı ve sistemik kalsifikasyon inhibitörü olan fetuin-A'nın (α 2-Heremans Schmid glikoprotein) etkisinin olduğu saptanmıştır. Fetuin-A'dan yoksun fare kalplerinde yapılan bir çalışmada kardiyak fibrozis ve kalsifikasyonun arttığı, kalpte diyastolik ve sistolik fonksiyonların bozulmasına neden olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda sol ventrikül sistolik kalp yetersizliğinin tanısı ve değerlendirmesinde serum fetuin-A düzeyinin önemini saptamak ve serum pro-BNP düzeyi ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na Temmuz 2011 ile Ocak 2012 tarihleri arasında kalp yetersizliği tanısı ile başvuran 66 hasta kalp yetersizliği grubunu ve kalp yetersizliği tanısı olmayan 31 olgu kontrol grubunu oluşturdu. Biyokimyasal tetkikler için aydınlatılmış onam alındıktan sonra kontrol ve kalp yetersizliği hastalarından venöz kan örnekleri alındı ve hemogram, üre, kreatinin, sodyum (Na), Lipid profili [total kolesterol, yüksek ve düşük dansiteli lipoprotein (HDL, LDL), trigliserid], açlık kan şekeri, CRP, proBNP ve fetuin-A çalışıldı. Ekokardiyografik incelemeleri ayrıntılı olarak yapıldı.

Serum fetuin-A düzeyi kontrol grubuna göre kalp yetersizliği grubunda anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla 526,36 (282,98-726,58)'a 72,94(14,11-648,88) μ g/ml, $p<0,001$). Serum CRP ve pro-BNP düzeyleri kontrol grubuna göre kalp yetersizliği grubunda anlamlı olarak daha yüksek ($p<0,001$) saptandı. Serum pro-BNP ve CRP değerleri fonksiyonel kapasitesi sınıf I-II olanlara göre sınıf III-IV olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek

saptandı ($p<0,001$). Serum fetuin-A düzeyi fonksiyonel kapasitesi sınıf I-II olanlara göre sınıf III-IV olan hastalarda daha düşük saptanmasına rağmen iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Tüm olgular değerlendirildiğinde fetuin-A düzeyi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında pozitif korelasyon; pro-BNP ve CRP arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r: 0,732$ $p<0,001$; $r: -0,542$ $p<0,001$; $r: -0,352$ $p<0,001$). Çalışmaya alınan olgularda serum fetuin-A düzeyi kontrol grubuna göre kalp yetersizliği olan hastalarda, dilate kardiyomiyopati hasta grubuna göre iskemik kardiyomiyopati hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı. Çalışılan örnekleme serum pro-BNP için ROC analizi yapıldığında ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın %96,9 olduğu ve 184,1 pg/ml pro-BNP değeri “cut off” olarak alındığında %95,45 duyarlılık ve %96,77 özgüllük ile sol ventrikül sistolik kalp yetersizliğini öngördüğü saptandı ($p<0,001$). Serum fetuin-A düzeyi için ROC analizi yapıldığında ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın %96 olduğu ve 270,45 $\mu\text{g/ml}$ fetuin-A değeri “cut off” olarak alındığında %86,36 duyarlılık ve %96,77 özgüllük ile sol ventrikül sistolik kalp yetersizliğini öngördüğü saptandı ($p<0,001$).

Sonuç olarak, çalışmamız sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda serum fetuin-A düzeyinin azaldığını gösteren ilk çalışmadır. Sol ventrikül sistolik kalp yetersizliğini öngörmeye fetuin-A'nın “cut off” değeri 270,45 pg/ml olarak saptandı. Serum fetuin-A düzeyinin sistolik kalp yetersizliği olan hastaları yüksek duyarlılık ve özgüllük ile saptayabildiğini ve pro-BNP kadar güçlü tanısal belirteç olduğu gösterildi. Ancak serum fetuin-A çok fonksiyonlu bir protein olması nedeniyle birçok olaydan etkilenmektedir. Serum fetuin-A ile kalp yetersizliğini değerlendirmek için hasta gruplarının iyi irdelendiği ve örneklem sayısının fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kalp yetersizliği, sistolik kalp yetersizliği, ejeksiyon fraksiyonu, serum pro-BNP, serum fetuin-A

SUMMARY

The Importance of Serum Fetuin-A Levels for the Detection and Evaluation of the Left Ventricular Systolic Heart Failure

Heart failure is a clinical syndrome characterized by the increased neurohormonal activity and systolic and/or diastolic dysfunction of the myocardium and without effective treatment, it is progressive and constitutes the major cause of morbidity and mortality of the cardiovascular diseases. In recent years, the effect of the fetuin-A (α 2-*Heremans Schmid* glycoprotein) ,a negative acute phase reactant released by the liver, was found to be the etiology of diseases that can cause cardiovascular complications, such as coronary artery disease, obesity and diabetes mellitus. In a study of the hearts of mice lacking fetuin-A, it was noted that cardiac fibrosis and calcification was increased, diastolic and systolic functions of the heart was deteriorated. In our study, it was aimed to evaluate the importance of serum fetuin-A levels in the diagnosis and assessment of left ventricular systolic heart failure and to compare with the level of serum pro-BNP.

We enrolled 66 patients with a diagnosis of heart failure and 31 patients without a diagnosis of heart failure forming a control group who admitted to the Department of Cardiology at Uludag University Medical Faculty, Bursa, between July 2011 to January 2012. After informed consent for biochemical examinations had been obtained, venous blood samples were collected from the controls and the patients with chronic heart failure. In seperated sera; hemogram, urea, creatinine, sodium (Na), lipid profile [total cholesterol, high and low density lipoprotein (HDL, LDL), triglycerides], fasting blood glucose, CRP, pro-BNP and fetuin-A were studied. Both study and control group patients had detailed echocardiographic examination.

Median serum fetuin-A levels of the heart failure group was significantly lower than the control group ($p < 0,001$) [respectively 72.94 (14.11 to 648.88) μ g/ml, 526.36 (282.98 to 726.58) μ g/ml]. Serum CRP and pro-

BNP levels in the heart failure group was detected significantly higher than the control group ($p < 0.001$). Serum pro-BNP and CRP levels of the patients with functional capacity class III-IV was significantly higher according to those with functional capacity class I-II ($p < 0.001$). Serum fetuin-A level of the patients with functional capacity class III-IV was detected lower than those with class I-II. However, there was no significant differences between the two groups. In all cases, fetuin-A levels positively correlated with left ventricular ejection fraction (EF) and negatively correlated with pro-BNP and CRP (respectively, $r: 0.732$ $p < 0.001$, $r: -0.542$ $p < 0.001$, $r: -0.352$ $p < 0.001$). Serum fetuin-A levels in patients with heart failure compared with control group and patients with ischemic cardiomyopathy according to patients with dilated cardiomyopathy was revealed significantly lower. ROC analysis was done for the studied sample of serum pro-BNP, the area under the ROC curve was 96,9% and the 'cut off' level was determined as 184.1 pg / ml for pro-BNP giving a sensitivity of 95,45% and specificity of 96,77% for the diagnosis of the left ventricular heart failure ($p < 0,001$). ROC analysis was done for the serum fetuin-A, the area under the ROC curve was 96% and the 'cut off' level was determined as 270,45 ug / ml for fetuin-A giving a sensitivity of 86,36% and specificity of 96,77% for the diagnosis of the left ventricular heart failure ($p < 0,001$).

In conclusion, our study was the first study showing decreased serum fetuin-A levels in patients with left ventricular systolic heart failure. For the diagnosis of the left ventricular heart failure, the 'cut off' level of the serum fetuin-A was determined as 270,45 ug/ml ($p < 0,001$). Serum fetuin-A was a diagnostic marker with high sensitivity and specificity for the patients with systolic heart failure and showed that it was as powerful marker as serum pro-BNP. However, due to a multifunctional protein, serum fetuin-A is affected by many factors. Well-designed and more sample sized studies are needed to elucidate the relationship between serum fetuin-A level and heart failure.

Keywords: Heart failure, systolic heart failure, ejection fraction, serum pro-BNP, serum fetuin-A

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik kalp yetersizliği sıklığı her geçen gün artan önemli bir sağlık sorunudur (1). Kalp yetersizliği, miyokardın sistolik ve/veya diyastolik fonksiyonlarında bozulma ve nörohormonal aktivite artışı ile karakterize klinik bir sendromdur ve ilerleyici olup kardiyovasküler hastalıkların başlıca morbidite ve mortalite nedenini oluşturmaktadır. Kalp yetersizliği tedavisi için ACC/AHA kılavuzları semptomatik kalp yetersizliği ve asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu veya kalp yetersizliği gelişebilecek yüksek riskli hastalar için erken tanı ve tedavi gerekliliğini vurgulamaktadır. Erken tanı ve tedavi için ekokardiyografi ile birlikte birkaç tanısal test kullanılmaktadır. Bu tanısal testlerden bir tanesi de günlük pratikte kullanılan natriüretik peptitlerdir. B tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-BNP esas olarak kalp ventriküllerinden miyokardiyal duvar stresindeki herhangi bir artışa bağlı olarak salgılanan, sıvı ve elektrolit dengesini düzenleyen kardiyak bir nörohormondur ve plazma düzeyleri kalp yetersizliği tanısında ve kesinleşmiş kronik kalp yetersizliği hastalarının tedavisinde yararlı biyolojik göstergeleri oluşturmaktadır. Serum pro-BNP düzeyi kalp yetersizliğinin tanısı yanında mortalite ve morbidite ile sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun saptanmasında kullanışlı bir parametre olduğu bildirilmiştir (2). Son yıllarda koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, kronik renal yetersizlik ve obezite gibi kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilecek hastalıkların etiolojisinde karaciğerden salınan negatif akut faz reaktanı ve sistemik kalsifikasyon inhibitörü olan fetuin-A'nın (α 2-Heremans Schmid glikoprotein) etkisinin olduğu saptanmıştır. Düşük fetuin-A düzeyi son dönem böbrek yetersizliği hastalarında artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur (3, 4). Fetuin-A'dan yoksun fare kalplerinde yapılan bir çalışmada kardiyak fibrozis ve kalsifikasyonun arttığı, kalpte diyastolik ve sistolik fonksiyonların bozulmasına neden olduğu saptanmıştır (5). ST yükselmeli miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda fetuin-A ile yapılan bir çalışmada fetuin-A konsantrasyonunun miyokard enfarktüsünde düşük

olduğu, fetuin-A ile pro-BNP arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu ve fetuin-A düzeyinin kalp yetersizliği ile başvuranlarda, sol ventrikül EF düşük olanlarda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (6). Bu çalışmalardan yola çıkarak biz de kalp yetersizliği hastalarında serum fetuin-A düzeyinin düşük olabileceği ve tanıda kullanılabileceği hipotezini öne sürdük. Çalışmamızda sol ventrikül sistolik kalp yetersizliğinin tanısı ve değerlendirmesinde serum fetuin-A düzeyinin önemini saptamak ve serum pro-BNP düzeyi ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

1. Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliğinin tanımı ve sınıflandırılmasında pek çok karışıklık olmuş ve halen olmaktadır. Kalp yetersizliği, hastalarda tipik olarak dinlenme ya da egzersiz sırasında nefes darlığı ve/veya halsizlik gibi kalp yetersizliği semptomları; pulmoner konjesyon ya da ayak bileklerinde şişme gibi sıvı retansiyon bulguları ve dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel bir anormalliğe işaret eden objektif bir kanıt gibi özelliklerin görüldüğu karmaşık bir klinik sendrom olarak tanımlanmıştır (7). Kalp yetersizliği kalbin yapısal veya fonksiyonel hastalıklarından kaynaklanan, vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeyde yeterli kan pompalayamadığı bir durumdur (8). Kalp yetersizliğinin en sık nedeni miyokard kasılmasındaki bozukluktur ve bu durum sistolik kalp yetersizliği olarak isimlendirilir (9). Bununla beraber hastaların bazılarında korunmuş miyokard kontraksiyonuna rağmen kalp yetersizliği semptom ve bulguları mevcuttur. Bu hastalar çoğunlukla bozulmuş ventriküler doluma veya artmış volüm yüküne sahiptir ve diyastolik kalp yetersizliği olarak bilinir (8). Asemptomatik yapısal ya da işlevsel kalp anormallikleri semptomatik kalp yetersizliğinin öncülü sayılmaktadır ve yüksek mortaliteyle bağlantılıdır (10, 11). Tanı konulduğunda bu gibi durumların tedavisi mümkündür.

Gelişmiş ülkelerde, özellikle Avrupa'da semptomatik kalp yetersizliğinin epidemiyolojisi konusunda yeterli bilgi mevcuttur (12-14). Avrupa Kardiyoloji Birliğinin (ESC) temsil ettiği 51 ülkede kalp yetersizliği olan

en az 15 milyon hasta bulunmaktadır ve nüfusun yaklaşık %4'ünde kalp yetersizliği ya da asemptomatik ventriküler işlev bozukluğu vardır. Kalp yetersizliği prevalansı %2 ile 3 arasında değişmekte ve 65 yaşın üzerindeki popülasyonda %6-10 oranında görülmektedir (15-17). Framingham kalp çalışması verileri, kalp yetersizliğinin yaşla birlikte arttığını göstermektedir (18). ESC gelişmiş ülkelerde kalp yetersizliğinin ortalama görülme yaşınının 75 olduğunu ve yaşlanan nüfus ile kalp yetersizliği sıklığında artış olacağını belirtmektedir (7).

Kalp yetersizliği tedavisindeki gelişmelere rağmen mortalite ve morbidite oranları halen yüksektir. Kalp yetersizliği tanısı alan hastaların %50'si 4 yıl içinde ölmektedir. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılanların %40'ı bir yıl içinde ölmekte veya hastaneye yeniden yatırılmaktadır (12, 19-21). Akut kalp yetersizliği hastaneye yatışların %5'ini oluşturmaktadır, hastanede yatanların %10'unda vardır ve ulusal sağlık harcamalarının %2'sinden sorumludur (22).

1.1. Tanımlayıcı terimler

1.1.1. Akut ve kronik kalp yetersizliği

Kalp yetersizliğinin klinik olarak ortaya çıkışına göre akut veya kronik olarak ayrılır. Fakat akut sözcüğü kimi hekimlerce tablonun ağırlık derecesi kimilerine göre dekompanse ve/veya yakın geçmişte başlamış olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle ESC 2008 yılı kılavuzunda kalp yetersizliğini yeni başlangıçlı, geçici ve kronik olarak tanımlamıştır (7). Yeni sınıflandırmada yeni başlayan kalp yetersizliği ilk kalp yetersizliği atağına, geçici kalp yetersizliği belli bir zaman diliminde sınırlı semptomatik kalp yetersizliğine verilen isimdir. Kronik kalp yetersizliğinde bulunan hastalarda kalp yetersizliğinin ağırlaşması (dekompanseasyon) hastaneye yatışı gerektiren en yaygın kalp yetersizliği formudur.

1.1.2. Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği

Kalp yetersizliği genellikle fonksiyon bozukluğunun tipine göre sistolik ve diyastolik olmak üzere gruplandırılır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu tek başına diyastolik kalp yetersizliği anlamında değildir. Diyastolik disfonksiyon, ventrikülün pasif genişleyebilme özelliğinin, doluş veya relaksasyonun

bozulması anlamındadır. Diyastolik kalp yetersizliği veya sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş kalp yetersizliği için kalp yetersizliğinin semptomlarıyla beraber ekokardiyografik objektif kanıtların olması şarttır (7, 23). Diyastolik kalp yetersizliği hastalarında kalp yetersizliği semptom ve/veya bulguları vardır ve sol ventrikül EF >%40-50 dolaylarında korunmaktadır (24). Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun bozulmasına miyokard fibrozu, hipertrofi, iskemi ve artmış ard yük katkıda bulunmaktadır. Kalp yetersizliği olan hastalarda sistolik ve diyastolik disfonksiyon sıklıkla bir arada bulunur ve sistolik olaylar diyastolik fonksiyonları da etkiler (25). Sol ventrikül fonksiyonlarının korunduğu diyastolik kalp yetersizliği özellikle yaşlı, sistemik hipertansiyonlu, diyabetes mellituslu ve sol ventrikül hipertrofisi olan yaşlı kadınlarda sıkça gözlenmektedir (26). Mortalite hem sistolik hem diyastolik kalp yetersizliğinde (sistolik KY %12, diyastolik KY %10) yüksek bulunmuştur (27). Bununla birlikte birçok hastada sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği birlikte bulunur ve her iki kalp yetersizliği birbirinden ayrı ele alınmamalıdır (28).

1.1.3. Sağ ve sol kalp yetersizliği

Hastalarda mevcut olan konjesyon bulguların pulmoner veya sistemik venlerde oluşuna göre sol veya sağ kalp yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. (29) Sağ kalp yetersizliği juguler venöz distansiyon, periferik ödem, asit ve abdominal organlarda şişme gibi doku konjesyonu bulguları ile karakterize bir klinik sendromdur. Sağ ventrikül yetersizliğinin en sık sebebi sol ventrikül yetersizliğinin neden olduğu pulmoner arter basıncın yükselmesi, yetersiz böbrek perfüzyonu, su ve tuz retansiyonu ve dolaşımda sıvı birikmesidir (7). İzole sağ kalp yetersizliği majör pulmoner emboli, kronik hipoksemi ve pulmoner hipertansiyon bulunan şiddetli akciğer hastalıklarında, sağ ventrikül miyokard enfarktüsü, primer pulmoner hipertansiyon veya pulmoner stenoza bağlı olarak ortaya çıkabilir (29).

1.1.4. Yüksek ve düşük debili kalp yetersizliği

Düşük debili kalp yetersizliği olgularında azalmış kardiyak debi ve buna bağlı periferik hipoperfüzyon bulguları mevcuttur. Yüksek debili kalp yetersizliğinde pulmoner konjesyon ya da ventriküler diyastolik basınçta

anormal yükselişten dolayı sekonder pulmoner ödem gelişebilir. Bu durum total kardiyak output ve sol ventrikül EF normal hatta yüksek olabilir veya anormal artmış venöz dönüş ya da düşük periferel rezistan nedeniyle olabilir. Arteriovenöz fistül, beriberi, hipertiroidi, siroz, ciddi anemi, büyük vasküler tümörlerde olduğu gibi böyle şartlar altında ventriküller üzerine kronik volüm ya da fazla basınç yüklenmesi sonunda miyokardiyal ve ventriküler sistolik fonksiyon bozukluğuna ya da yetmezliğine götürür (30, 31). Kardiyak debi normal düzeydeyken veya artmışken, artmış diyastolik basınçlara sekonder olarak taşikardi, pulmoner konjesyon, sıcak ve kızarık ekstremiteler, genişlemiş nabız basıncı ile seyreden semptomların varlığına yüksek debili yetersizlik denir.

1.2. Kalp yetersizliği etiyolojisi

Kronik kalp yetersizliği herhangi bir kalp hastalığının son tanısı değil bir sendromlar bütünüdür. Temel nedenin ve tabloyu şiddetlendiren hastalıkların saptanması özellikle tedavinin planlanmasında ve izlemde önemli yer tutmaktadır. Kalp yetersizliğinin nedenleri miyokard hastalıkları, kalbin iş yükü artışı, iyatrojenik miyokard hasarı, ventrikül doluşunun etkilenmesi ve aritmilerin varlığıdır (Tablo-1) (32). Akut pulmoner ödem ve kardiyogenik şok nedenleri kronik kalp yetersizliği nedenleri ile benzerdir (32). Son 50 yılda kronik kalp yetersizliğinin etiyolojisinde önemli değişiklikler izlenmiştir. Geçmiş yıllarda en sık neden sistemik hipertansiyon iken son zamanlarda iskemik kalp hastalığıdır. Avrupa'da 75 yaş altında kalp yetersizliğinin en sık nedeni koroner arter hastalığıdır (33).

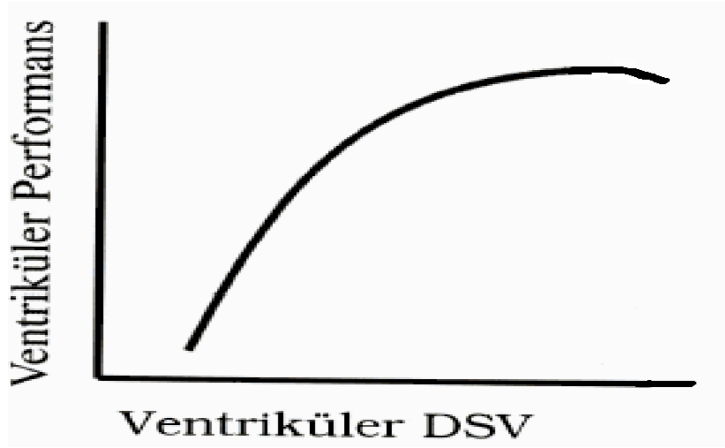
Tablo-1: Kalp yetersizliği etiyojisi

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

1.3. Kalp yetersizliği patofizyolojisi

Miyokard fonksiyonlarını belirleyen birçok faktör tanımlanmıştır. Bunlar *preload* (ön yük), *afterload* (ard yük), kontraktilite, kalp hızı ve ritimdir. Ön yük kalbin ileriye doğru atmak zorunda olduğu diyastol sonu hacim olarak tanımlanır. Diyastol sonu hacimde artma Frank-Starling yasasına göre belli bir noktaya kadar kalbin kasılma gücünü ve atım hacmini artırır. Diyastol sonu hacim artışı devam ederse, kasılma gücü azalır. Ard yük ventrikül ejeksiyonuna karşı koyan dirençtir. Sarkomerlerin kısalarak yenmesi gereken ventrikül duvar gerilimi sistolik kan basıncı ve Laplace kanuna göre sol ventrikül boyutlarıyla ilgilidir. Kalp yetersizliğinde sol ventrikül Frank-Starling mekanizmasını maksimum kullandığı için ard yükte artış atım hacminde düşmeye neden olur (34). Kalp hızının belirli sınırlarda artırılması, miyoflamentlere gelen kalsiyum miktarını artıracığından inotropik durumu da artıracaktır. Fakat yetersizliği olan kalpte yüksek hızlarda diyastol süresi kısalması ile ventrikül doluşunun azalması kalp debisinde bir azalmaya neden olacaktır (35).

Miyokard kontraktilesinde bir primer bozukluğun veya ventrikül üzerine binmiş bir aşırı hemodinamik yükün veya her ikisinin varlığında kalp pompalama fonksiyonunu devam ettirebilmesi çeşitli adaptasyon mekanizmalarına bağlıdır. Bunların en önemlileri: artmış ön yükün kardiyak performansın sürdürülmesine yardımcı olduğu Frank-Starling mekanizması, nörohumoral sistemlerin aktivasyonu ve miyokard yeniden biçimlenmesidir (36). Frank-Starling mekanizması, kalp dokusu hasar gördüğünde atım hacmini korumaya çalışan ve kronik kalp yetersizliğinde kompensatuvar intrinsek bir mekanizmadır (37). Ventrikül atım hacminin ani olarak düşmesi, sol ventrikül diyastol sonu basıncını ve hacmini yükseltir. Frank-Starling mekanizması sayesinde ön yükteki bu artış kasılma gücünü artırır ve bu sayede ventriküler performansta bir artış oluşturur. İleri derecede kalp yetersizliğinde bu mekanizma yetersiz kalır, kalp dilate oldukça Laplace ilişkisinden artan duvar gerilimi ard yükü artırır ve kardiyak debide düşüğe neden olur. Ventriküler dilatasyon başlangıçta kardiyak debiyi koruyan bir adaptif mekanizma iken sonraları dezavantaj haline gelir (Şekil-1) (36, 38).



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

DSV: diyastol sonu hacim

Nörohumoral aktivite artışı, kalp yetersizliği hastalığının prognozuna katkıda bulunan major bir patofizyolojik bileşen olarak kabul edilmektedir (39). Kalp debisi ve periferik arteriyel direnç renal sodyum ve su atılımını

belirleyen esas faktörlerdir. Kalp debisinde bir azalma veya arteryal vazodilatasyon arteryal dolaşımında bir azalmaya neden olur. Bu da, nörohormonal refleksleri; sempatik sistem aktivasyonu, renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) ve sitokinleri aktive ederek vücutta sodyum ve su tutulmasına yol açar (40). Sempatik sinir sisteminin uyarılması, miyokardiyal kontraktileteyi artırır, taşikardi, arteryal vazokontraksiyon ile ard yük artışı ve venokonstriksiyon ile de ön yük artışı meydana getirir. Kalp yetersizliğinde sempatik sinir sistemi aktivasyonu plazma noradrenalin düzeyinin artmasına ve kardiyak dokuda noradrenalin düzeyi azalmasına neden olur (41) ve plazma noradrenalin düzeyinin artması yüksek bir mortalite ile ilişkilidir (42). Sempatik sinir sistem aktivasyonun uzun dönemde kronik adrenerjik aktivasyon nedeniyle olumsuz etkileri vardır: ard yükü artırır, RAAS sistemini aktive eder, ventriküler aritmileri tetikler ve artmış katekolamin düzeylerinin miyositler üzerine toksik etkisi mevcuttur (43). RAAS sisteminin aktivitesinin artmasının kardiyovasküler sistem, diğer organlar üzerinde olumsuz etkileri vardır ve kalp yetersizliğinde kötü prognoz ile ilişkilidir (44). Kalp yetersizliğinde RAAS sisteminin plazmadaki elemanları sıklıkla artar. Böbreklerin jukstaglomerüler apparatusun sempatik sinir sisteminin uyarılması, renal kan akımındaki bir azalma, kalp yetersizliğindeki tuz kısıtlaması ve diüretik tedavisi renin salınımının artmasına neden olur. Renin sekresyonu kalp yetersizliğinde olumsuz etkileri olan anjiyotensin II üretimini artırır. Anjiyotensin II; anjiyotensin 1 (AT1) reseptörlerine bağlandıktan sonra arteryel vazokonstriksiyon, hücre büyümesi, ekstrasellüler matrikste artış, miyosit apoptozu, polidipsi, noradrenalin salınımı, arjinin vazopressin (AVP) ve aldosteron salınımında artışa neden olur (45). Bu etkiler kalp yetersizliğinde miyokard fonksiyonu kaybının ilerlemesine katkıda bulunur. Aldosteron, sodyum ve su tutulumuna neden olur, potasyumu atar ve kalp yetersizliğinde miyokard ve damar fibrozuna, otonomik disfonksiyona ve diğer anormalliklere neden olur.

Sistolik duvar stresini normal sınırlarda tutmak için ventriküler hipertrofi gelişir. Basınç aşırı yüklenmesi konsantrik hipertrofiye neden olurken hacim aşırı yüklenmesi ventrikül dilatasyonuna neden olur (46, 47).

Miyokard performansı ve ejeksiyon fraksiyonunda progresif azalma ile sistol ve diyastol sonu hacimde artış meydana gelir. Ventrikül hacimlerindeki artış ise ventrikülün koniden küresel bir geometriye gidişine neden olur ve bu ventriküler remodeling (yeniden şekillenme) olarak adlandırılır. Kompense yeniden biçimlenmede, ventrikül boyutları, şekli, fonksiyonu ve duvar kalınlıklarında değişiklik olur. Fakat bu mekanizma, pompa fonksiyonunu ancak kısıtlı bir süre koruyabilir ve uzun süreler aşırı yüke maruz kalan ventrikülün tükenmesi kaçınılmazdır (46). Ventrikül dilatasyonu ile birlikte yeniden şekillenme papiller kasların pozisyonunda değişiklik, atriyoventriküler halkada genişleme ve kapak yetersizliklerinde artışa neden olarak kötü prognoz ve kardiyak performansta ileri derecede azalmaya neden olur (36).

1.4. Kalp yetersizliği sınıflandırması ve Fonksiyonel kapasite

Kalp yetersizliğini belirlemede yaygın olarak iki sınıflandırma kullanılmaktadır (Tablo-2). Bunların birinde hastalığın prognozu hakkında bilginin alındığı, semptomlar ve egzersiz kapasitesinin temel alındığı *New York Heart Association* (NYHA: New York Kalp Birliği) işlevsel sınıflandırmasıdır (48, 49). Buna göre hastalar semptom oluşana kadar yapabildikleri efor düzeyine göre sınıf I'den sınıf IV'e kadar olan sınıflara ayrılır (50). Diğer Amerikan Kalp Cemiyetinin (AHA/ACC) tanımladığı sınıflandırmada kalp yetersizliğini yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayırmaktadır. Bu yeni sınıflandırma büyük ölçüde hastaların kliniğine dayalıdır ve hekimlerin tedavilerini spesifik hasta alt gruplarına odaklanmış biçimde yönlendirmesine izin vermektedir (Tablo-3).

Tablo-2: New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflaması ve spesifik aktivite skalası

Sınıf I	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite kısıtlılığı olmayan hastalardır. Sıradan bir fiziksel aktiviteyle nefes darlığı ya da yorgunluk oluşmamaktadır.	Hastalar ≤ 7 metabolik equivalents (METS) enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar Basketbol, kayak, hentbol, 5 mph yürüme gibi
Sınıf II	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından hafif bir kısıtlılığı olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatikler. Ancak sıradan bir fiziksel aktivite nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar ≤ 5 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar Dans, bahçe işi, cinsel aktivite, 4mph yürüme Hastalar ≥ 7 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz
Sınıf III	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından belirgin derecede kısıtlanmış olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatikler. Ancak sıradan bir fiziksel aktiviteden daha az aktivite bile nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar ≤ 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar Durmaksızın duş alma ve giyinebilme, basit ev işleri, golf oynama ve 2,5 mph yürüme Hastalar ≥ 5 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz
Sınıf IV	Kalp hastalığı olup herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık hissetmeden sürdüremeyen hastalardır. Kalp yetersizliği semptomları dinlenme sırasında da mevcuttur.	Hastalar ≥ 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz Hastalar sınıf III kalp yetersizliğinde belirtilen hiçbir aktiviteyi gerçekleştirmez

METS: metabolik equivalents, metabolik eş değer, mph: saatte mil

Tablo-3: ACC/AHA kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi

ACC/AHA kalp yetersizliği evreleri

Kalp kasının yapısı ya da hasan temelinde kalp yetersizliği evreleri

Evre A Kalp yetersizliği gelişme riski yüksek. Saptanan herhangi bir yapısal ya da işlevsel anormallik yok; herhangi bir bulgu ya da semptom yok.

Evre B Kalp yetersizliği gelişmesiyle yakından bağlantılı gelişmiş yapısal kalp hastalığı var, ancak herhangi bir bulgu ya da semptom yok.

Evre C Semptomatik kalp hastalığı ve altta yatan yapısal kalp hastalığı var.

Evre D Maksimum tıbbi tedaviye rağmen gelişmiş yapısal kalp hastalığı ve dinlenme halinde saptanmış kalp yetersizliği semptomları var.

1.5. Kalp yetersizliği tanı yöntemleri

Kalp yetersizliği tanısı tek başına yeterli değildir. Altta yatan kardiyak hastalık, hastalığın ciddiyeti, etiyolojisi, tedaviyi etkileyebilecek eşlik eden diğer hastalıklar ve hastalığın prognozunun da değerlendirilmesi gerekmektedir.

1.5.1. Öykü ve fizik muayene

Kalp yetersizliği semptom ve bulguları hastaların hekime başvurma nedeni olduğu için erken tanıda önemlidir. Kalp yetersizliği tanısı dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile konur ve yardımcı laboratuvar yöntemleri ile desteklenir. Ayrıca kalp yetersizliği nedeninin yanında risk faktörleri, şiddetlendirici etmenler ve eşlik eden hastalıkların belirlenmesi mümkün olabilir.

Kalp yetersizliği semptomlarının kökeni tam olarak anlaşılamamıştır (51, 52). Nefes darlığı, ayak bileği ödemi, halsizlik ve yorgunluk kalp yetersizliğinin tipik belirtileridir fakat özellikle yaşlılarda bunları değerlendirmek zordur (53, 54). Halsizlik ve yorgunluk sık görülen ancak birden çok nedeni olabilen özgül olmayan semptomlardır. Egzersiz dispnesi kalp yetersizliği hastalarında en sık görülen semptomlardan biridir (55). Paroksizmal noktürnal dispne (hastanın yatışından birkaç dakika sonra nefes darlığı ve sıkıntı nedeni ile oturmak istemesi) ise kalp yetersizliği için daha özgül bir semptomdur. Ortopne sol ventrikül diyastol sonu basıncı artışıyla pulmoner konjesyonun gelişmesi ve buna bağlı olarak hastanın sırtüstü yatamaması, yastık sayısını artırmasıdır (55). Kalp yetersizliği olan hastalarda görülen öksürüğün sebebi pulmoner konjesyondur ve eforla gelişen kuru öksürük, nefes darlığının eşdeğeri olarak kabul edilir (55).

Pulmoner konjesyonun başlıca bulgusu akciğerin bazallerinde rallerin duyulmasıdır. Raller sıvının damar içinden alveol içine sızması sonucunda olur. Periferik ödem, artmış venöz basınç ve hepatomegali sistemik venöz konjesyonun karakteristik bulgularıdır fakat kalp yetersizliği için özgül değildirler. Konjestif semptomlar iyi tedavi edilmiş hastalarda genelde bulunmamaktadır. Ekstrasellüler sıvı artışına bağlıdır ve kilo artışı şeklinde kendini gösterir. Juguler venöz distansiyon internal juguler venlerin

incelenmesiyle belirlenir, yüksek sağ atriyum ve sol atriyum basınçları ile saptanabilir. Taşikardi kalp yetersizliği için özgül olmayan bir bulgudur ve sempatik aktivitenin artmasından kaynaklanır. İleri derecede kalp yetersizliği olan ve hız kısıtlayıcı tedavi alan hastalarda bulunmayabilir. Üçüncü kalp sesi (S3) genellikle sol ventrikül dilatasyonun ve sistolik disfonksiyon olduğunda duyulur. Ciddi kalp yetersizliğinde daha sık duyulur ve kötü prognozla ilişkilidir (56). Kardiyak muayenede duyulan üfürümlerin kaynağı ve tanıdaki yeri araştırılmalıdır. Fizik muayene bulguları tanıya yardımcı olmakla beraber genellikle duyarlılığı düşüktür ve yetersizlik bulgularının olmayışı ile tanı dışlanamaz (57). Bu nedenle genellikle kalp yetersizliği olduğu düşünülen hastalarda kesin tanıyı koymak için ek tetkikler önerilmektedir.

Tablo-4: Kalp yetersizliğinde yaygın klinik semptom ve bulgular

Semptom	Bulgu
-Nefes darlığı (efor dispnesi, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne)	-Akciğer dinleme bulguları (raller, ronkus)
-Yorgunluk, halsizlik	-Periferik ödem
-Ayak bileği ödemi	-Boyun ven dolgunluğu
-Öksürük	-Asit, hepatomegali, hepatojuguler reflü
-İştahsızlık	-Taşikardi, taşipne
-Çarpıntı	-Kalp üfürümleri
-Nörolojik şikayetler (baş dönmesi, uykusuzluk, senkop, konfüzyon)	-Galo ritmi, S3, S4
	-Ekstremitelerde soğukluk
	-Kalp büyümesi
	-Pulsus alternans
	-Santral venöz basınçta yükselme

S3:üçüncü kalp sesi, S4:dördüncü kalp sesi

1.5.2. Elektrokardiyografi

Kalp yetersizliğinden kuşku edilen tüm hastalara 12 derivasyonlu elektrokardiyografi çekilmelidir (7). Kalp yetersizliğinde elektrokardiyografik değişiklikler sık görülmekte ve normal elektrokardiyografi durumunda sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu görülme olasılığı % 10'un altındadır (58). Elektrokardiyografi altta yatan iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül hipertrofisi, intraventriküler ileti anomalileri ve taşiaritmileri belirlemede faydalıdır. Dal blokları, intraventriküler ileti gecikmeleri, QRS süresi ve QT süresi kalp yetersizliği hastalarında sık görülür ve kötü prognozla ilişkilidir (59). Atriyal fibrilasyon, flutter ve bazen ventriküler aritmi saptanması kalp yetersizliği tedavisi seçiminde önemlidir.

1.5.3. Toraks grafisi

Kalp yetersizliğinde tanısal testlerden yapılması gereken bir incelemede toraks grafisidir. Toraks grafisi ancak klinik bulgular ve elektrokardiyografik anormalliklerle birleştirildiğinde tanısal değer taşır (60). Toraks grafisi kardiyomegali, pulmoner konjesyon ve plevrada mayi saptanmasında yararlıdır ve dispneye katkı yapan akciğer hastalıkları ya da enfeksiyonları da gösterebilir. Kardiyomegali akut kalp yetersizliği ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen kalp yetersizliğinde sıklıkla bulunmamaktadır (32). İnterstisyel ve alveolar ödem ciddi sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun önemli ve güvenilir bir işaretidir.

1.5.4. Laboratuvar testleri

Kalp yetersizliğinden şüphelenen hastalarda rutin tanısal değerlendirilmede tam kan sayımı, idrar tahlili, açlık kan şekeri, serum elektrolitleri (kalsiyum ve magnezyum dahil), serum kreatinin, tahmini glomerül filtrasyon hızı (GFR) ve karaciğer fonksiyon testleri yapılır (7). Anemi kalp yetersizliğini şiddetlendirebilmektedir. Artmış serum kreatinin primer böbrek hastalığından kaynaklanabilir ve kalp yetersizliğinin tüm semptom ve bulgularını gösterebilmektedir. Kalp yetersizliği ve böbrek yetersizliği sıklıkla beraber bulunmamaktadır. İdrar analizi altta yatan diyabetes mellitus ve renal problemlere yardımcı olurken glomerül filtrasyon hızı hastanın böbrek fonksiyonları için prognostik öneme sahiptir. Hiponatremi ve

renal fonksiyon bozukluğu kalp yetersizliğinde kötü prognoza işaret eder (32). Karaciğer enzimlerinde artış kalp yetersizliğinde hepatik konjesyonla ilişkilidir. Özellikle kalp yetersizliği tedavisi alan hastalarda hafif anemi, hiponatremi, hiperkalemi ve böbrek işlevinde azalma sıktır. Kalp yetersizliği için ilaç tedavisi gören hastalarda tedavinin başlatılması, doz ayarlanması ve izlemde laboratuvar incelemeleri önemlidir. Kalp yetersizliği hastasında klinik tablo akut koroner sendromu düşündürüyorsa miyokarda spesifik enzim analizi yapılmalıdır (7). Kalp yetersizliğinde eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanları ve nörohormonal belirteçlerde (ANP (atriyal natriüretik peptid), BNP, CNP (C tipi natriüretik peptid), endotelin-1, TNF-alfa, IL-6, noradrenalin, renin, aldosteron, anjiyotensin-II) artış izlenmektedir.

1.5.5. Natriüretik peptidler

Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı hacmini regüle eden bir hormon sınıfıdır ve kalpten salgılanabilmektedir (61). Biyolojik olarak aktif BNP, intakt 108 aminoasit proBNP ve prohormonun geri kalan kısmı NT-proBNP üçü birden plazmada dolaşımda bulunurlar ve immünoassay yöntemler ile ölçülebilirler (32). Hem BNP hem de ANP kalpte artan duvar gerilimi ve stresine yanıt olarak salınır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı ile salınımı artar (62). BNP'nin biyolojik etkileri şöyledir: böbrekte glomerüler filtrasyonu arttırıp, sodyum geri emilimini azaltarak diürez ve natriüreze sebep olurlar (63). 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 (64). Renin, anjiyotensin, aldosteron sistemini inhibe ederler (65). BNP'nin miyokard üzerindeki doğrudan gevşetici etkisinin yanında kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri de mevcuttur (66). Ventrikülden salınan BNP miktarının volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (62). Kalp yetersizliğinin erken tanı ve tedavisi, bu hastalığa sahip hastaların mortalite ve morbidite yüzdelerinin azaltılmasında önemli bir role sahiptir. Asemptomatik evrede ve kalp

yetersizliği gelişiminin başlangıç evrelerinde BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptidin erken tanıda duyarlılığını göstermektedir. Sol ventrikül sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için ekokardiyografik inceleme planlanmış olan olgularda eş zamanlı BNP düzeyine bakıldığında olguların yarısında sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmış ve BNP düzeyi bu hastalarda normal sistolik fonksiyonlu hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (328 pg/ml karşılık 30 pg/ml, $p < 0.001$) (67). Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu daha önceden gösterilmiş olan gruptaki hastaların hepsinde ise anormal ekokardiyografik bulgular saptanmış ve bu grupta BNP düzeyi çok daha yüksek bulunmuştur (545 pg/ml). Kalp yetersizliğinin sınıflandırılmasında rutin olarak kullanılan New York Kalp Cemiyetinin (NYHA) sınıflandırması ile BNP arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. BNP, ekokardiyografi ve klinik olarak saptanan kalp yetersizliği ile yüksek derecede ilişki göstermesi üzerine, ACC/AHA ve Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında kalp yetersizliği tanısında değerli bir yöntem olarak yerini almıştır (68, 69). Bu ve benzeri çalışmalar, BNP'nin kalp yetersizliğine sahip hastaların değerlendirilmesinde kullanılabileceğini göstermektedir (70). Rekombinant BNP 'nesiritid' hacim yüklenmesi ve dekompanseasyonunun iyileştirilmesinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır. Hemodinamik olarak bu etkiler tolerans olmaksızın dengeli vazodilatasyon yaparak sistemik vasküler rezistans ve santral venöz basıncın düşmesini sağlar ve daha iyi ileri kardiyak debinin sağlanmasına katkıda bulunur. Nesiritid tüm bu olumlu etkileri yaparken kan basıncı, ya da kalp atım hızını etkilemediğinden miyokardiyal oksijen tüketimini arttırmamaktadır.

Sonuç olarak natriüretik peptidlerin serum düzeylerinin ölçülmesi özellikle tedavi edilmemiş hastalarda kalp yetersizliği tanısında faydalı bir incelemedir (32). BNP ve NT-proBNP kalp yetersizliği prognozu hakkında bilgi verdiği gibi hastaların yönetimlerinde de kullanılabilir (32).

1.5.6. Ekokardiyografi

Kalp yetersizliği tanısının ekokardiyografiyle doğrulanması zorunludur ve KY tanısından kuşku kullanıldığında bu inceleme yapılmalıdır (7). Ekokardiyografi kolayca erişilebilen, invaziv olmayan, hızlı ve güvenli bir

yöntemdir. Kalp anatomisi, duvar hareketleri, duvar kalınlıkları ve kapak yapılarını değerlendirmek amacıyla iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi yapılmalıdır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül sistolik fonksiyonunun önemli bir ölçütüdür. İstirahatte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %45-50'nin üzerinde ise korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu olarak kabul edilir (32). Sol ventrikül EF'nin doğru ölçümü için en fazla önerilen yöntem modifiye Simpson metodudur (71). Kalp yetersizliği bulunan hastalarda ventriküler dolum paterni değerlendirilmesi, diyastolik işlev ve dolum anormalliklerinin saptanması açısından önemlidir. Doppler ekokardiyografi ile kardiyak dolum karakteri ile ilgili bilgi edinilir. Doppler incelemede çeşitli yöntemler vardır ve bunlar *pulsed-wave* Doppler, devamlı dalgalı Doppler, doku Doppler ve renkli Doppler ekokardiyografidir. Doppler ekokardiyografi ile yavaşlamış sol ventrikül gevşemesi veya azalmış sol ventrikül diyastolik fonksiyonu saptanabilmektedir. Doku Doppler ekokardiyografi diyastolik fonksiyonların belirlenmesine ek olarak her iki ventrikül global ve bölgesel sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilen bir incelemedir (72).

Stres ekokardiyografi (dobutamin ya da egzersiz) iskemiye bağlı ventrikül işlev bozukluğunu saptamak, belirgin hipokinezi ya da akinezi durumunda miyokardın canlılığını değerlendirmek ve kalp yetersizliği semptomları ile kapak anormallikleri arasında ilişki kurmak için kullanılmaktadır.

1.5.7. Radyonüklid ventrikülografi

Radyonüklid ventrikülografi sağ ve sol ventrikül EF ve kardiyak hacimleri belirlemede kullanılan bir yöntemdir ve EF'nin daha doğru ve güvenilir olarak ölçülebilmesini sağlar (32). Miyokardiyal perfüzyon görüntülemesi canlılık ve iskemi hakkında bilgi sağlamaktadır (7).

1.5.8. Egzersiz testi

Egzersiz testi, egzersiz kapasitesinin ve nefes darlığı ve halsizlik gibi egzersize bağlı semptomların objektif olarak değerlendirilmesinde yararlıdır (7). Egzersiz testinin kalp yetersizliği olan hastalarda ana uygulama alanı fonksiyonel kapasite tayini, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve prognoz

açısından sınıflandırma yapılabilmesidir (32). ACC/AHA'nın kılavuzunda solunumsal gaz analizi yapılarak ya da yapılmadan maksimal egzersiz testinin hastaların prognoz ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmasını önermektedir (1). Egzersiz toleransını belirlemede oksijen kullanımı egzersiz süresinden daha kararlı ve güvenilir bir incelemedir. Zirve oksijen ihtiyacı 14 ml/kg/dak altında olan veya yaşa göre beklenen egzersiz kapasitesi %50'nin altında olan hasta grubunda prognoz kötüdür ve kalp nakli için belirleyici olarak düşünülebilir (73). Altı dakikalık submaksimal yürüme testinde 300 metrenin altında mesafe alınması kötü prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir (74).

1.5.9. Holter elektrokardiyografi

Ayaktan elektrokardiyografi izlenmesi kalp yetersizliği tanısında değeri yoktur fakat semptomları aritmiyi düşündüren hastaların değerlendirilmesinde ve atriyal fibrilasyonlu hastaların ventrikül hızının monitorizasyonunda değerli bir yöntemdir (32).

1.5.10. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme

Kardiyak MR kardiyak hacimleri, bölgesel duvar hareketleri, miyokard kalınlığı, miyokardın kitle ve tümörleri, kalp kapakları, konjenital defektler ve perikard hastalığı değerlendirilmesinde kullanılan, çok amaçlı, tekrarlanabilir, doğruluk düzeyi yüksek, invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir (75). Maliyet, erişim güçlüğü, disritmi veya implante cihaz bulunan kişiler ve hastanın tolere edememesi kısıtlayıcı öğeleri oluşturmaktadır.

1.5.11. Girişimsel tanı yöntemleri

Kalp yetersizliği hastalarının rutin tanı ve tedavisinde invaziv incelemeler gerekli değildir. Ancak kalp yetersizliğine neden olan hastalıkların açıklamasında veya prognostik bilgi edinmek amacıyla invaziv işlemler uygulanabilmektedir (32).

Koroner anjiyografi kalp yetersizliği ve anginası olan ve revaskülarizasyon düşünülen miyokard iskemisi bulgusu olan hastalarda yapılmalıdır (76). İskemik neden düşünülen akut dekompanzasyon ve kardiyojenik şok gibi klinik durumlarda medikal tedavi yetersiz ise koroner anjiyografi uygulanmalıdır (32). Ventrikülografi ile ejeksiyon fraksiyonu tespiti,

kalp kateterizasyonu ile elde edilecek basınç ölçümleri ventrikül performansını ortaya koymada yardımcıdır. Ayrıca akut miyokard enfarktüsü komplikasyonlarının değerlendirilmesinde ve intrakardiyak şantların saptanmasında ventrikülografi önemlidir.

Sağ kalp kateterizasyonu ile dolum basınçları, vasküler direnç ve kalp debisine ilişkin yararlı hemodinamik bilgiler sağlanır. Klinik uygulamada rolü sınırlı olsa da tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ve kalp nakli öncesinde hemodinamik değerlendirilmeler için en doğru yöntemdir (7).

Endomiyokardiyal biyopsi bazı miyokard hastalıklarının tanısında kullanılabilir. AHA/ACC/ESC tarafından yayımlanan bildiride, bu girişimin etiyojisi bilinmeyen ve durumu hızla kötüleşen akut ya da fulminan kalp yetersizliği hastalarında veya geleneksel kalp yetersizliği tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır. (77).

1.6. Kalp yetersizliğinde tedavi

Kalp yetersizliği tedavisi genel öneriler, farmakolojik olmayan, farmakolojik, mekanik destek ve cerrahi tedavi olarak sınıflandırılabilir. Hastalığın evresine veya hastaların fonksiyonel kapasitelerine göre tedavi düzenlenebilir. Güncel tedavide semptomatik düzelme, asemptomatik kardiyak disfonksiyonun semptomatik kalp yetersizliğine ilerlemesini önleme, kalp yetersizliğinin progresyonunu düzenleme ve mortaliteyi azaltma amaçlanmaktadır.

1.6.1. Farmakolojik olmayan tedavi

Hastalara kalp yetersizliği nedenleri, şikayetlerin nasıl oluştuğu, tedavide dikkat edilmesi gerekenler ve hastalığın seyri ile ilgili bilgi verilmelidir (32). Öz bakım başarılı kalp yetersizliği tedavisinin bir parçasıdır. Öz bakım fiziksel stabiliteyi sürdürme, tabloyu ağırlaştıracak davranışlardan kaçınma ve ağırlaşmayı gösteren erken semptomları tanıma hedefinde olan eylemler olarak tanımlanır (78). Tedaviye uyumun mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (79). Hastalar tıbbi tedavilerine ilişkin, özellikle tedavinin etkileri, yan etkileri, ilaçların nasıl alınacağı ve dozun nasıl yükseltileceği konularında yeterli bilgi sahibi olmalıdırlar. Hastaların düzenli aralıklarla kilo takibi yapmaları ve 3 gün içinde aniden 2 kg'ın üzerinde kilo almaları durumunda

hekimleri bilgilendirmeleri ve diüretik tedavisinin düzenlenmesiyle ilgili önerilerde bulunulmalıdır (7). Semptomatik kalp yetersizliğinde sıvı retansiyonunu önlemek için sodyum kısıtlanması önerilmektedir. İleri kalp yetersizliği hastalarında günlük sıvı alımı 1,5-2 litre/gün ile sınırlandırılmalıdır. Alkol tüketimi negatif inotropik etki ve kan basıncında artış nedeniyle günde 10-20 gram ile sınırlandırılmalıdır (7). Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, sınıf I anti-aritmikler, kalsiyum kanal blokerleri, trisiklik antidepresanlar ve kortikosteroidler önerilmeyen ve kaçınılması gereken ilaçlardır. Hastaya bu tür ilaçların kullanılması durumunda kalp yetersizliğinin kötüleşebileceği bilgisi verilmelidir.

Kalp yetersizliği olan obez hastalar diyet ve gerekirse medikal tedavi ile beden kitle indeksi (BMI) 25-30 arasında olacak şekilde tedavi edilmelidir. Sigara içimi kesinlikle yasaklanmalıdır. Gözlem çalışmaları, sigarayı bırakmayla morbidite ve mortalite azalması arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (80). Semptomatik kalp yetersizliği hastalarında herhangi bir kontrendikasyon yoksa pnömokok ve yılda bir kez grip aşısı önerilmektedir (81). NYHA fonksiyonel kapasitesi III-IV olan kalp yetersizliği hastalarında cinsel aktivite kardiyak dekompansementasyon için yüksek risk oluşturmaktadır (7). NYHA sınıf II-III kalp yetersizliği olan hastalarda egzersizin güvenli bir şekilde yapılabileceği ve semptomlarda gerileme ile fonksiyonel kapasitede %15-20 artış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle NYHA sınıf II-III hastalarına egzersiz önerilmektedir. Kalp yetersizliği hastaları zorlu izometrik egzersizler, yarışmacı, zor sporlardan uzak durmalıdır.

1.6.2. Farmakolojik tedavi

1.6.2.1. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Avrupa kardiyoloji derneğinin 2008 kılavuzu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerini (ACE inhibitörleri) kalp yetersizliği bulunan ve sol ventrikül EF \leq % 40 olan bütün hastalara uygulanmasını önermektedir (7). ACE inhibitörleri kalp yetersizliği hastalarında yaşam süresini uzatır ve hastaneye yatışları azaltır (82). ACE inhibitörlerinin sol ventrikül EF'den bağımsız olarak kalp yetersizliği olan ve olmayan hastalarda miyokard enfarktüsü riskini azalttığı gösterilmiştir. ACE inhibitörleri zaman zaman

böbrek işlevlerinde bozulma, hiperpotasemi, semptomatik hipotansiyon, öksürük ve nadir olarak da anjiyoödeme neden olabilmektedir (7).

1.6.2.2. Beta blokerler

Beta blokerler semptomatik kalp yetersizliği olan sol ventrikül EF'si \leq %40 olan tüm hastalarda kontrendikasyon veya tolerans sorunu yoksa verilmelidir (7). Beta bloker tedavisi ventrikül işlevini düzeltir, hastaneye yatışları azaltır ve sağkalımı olumlu etkiler. Miyokard enfarktüsü sonrası sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda beta blokerler mortalitede belirgin azalma sağlamaktadır (82). Kalp yetersizliğinde önerilen beta blokerler bisoprolol, karvedilol, metoprolol süksinat ve nebivololdur (82). Beta blokerler dekompanse kalp yetersizliği, astım, ikinci ya da üçüncü derece kalp bloğu, hasta sinüs sendromu, sinüs bradikardisi (<50 vuru/dakika) olanlarda verilmemelidir (7).

1.6.2.3. Aldosteron reseptör blokerleri

Aldosteron reseptör blokerleri 2008 ESC kılavuzunda semptomatik kalp yetersizliği (NYHA sınıf III-IV) bulunan ve sol ventrikül EF \leq %35 olan hastalarda kontrendikasyon yoksa önerilmektedir (7). ACE inhibitörü ve diüretiklere eklenen spironolakton tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (82). Spironolakton ve eplerenonun sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunda faydalı olduğu gösterilmiştir (83). Bu ilaçlar hiperpotasemi ve böbrek işlevinde bozulmaya neden olabilmektedir.

1.6.2.4. Diüretikler

Kalp yetersizliği ve klinik konjesyon bulgu ve semptomları olan hastalarda diüretikler önerilmektedir (7). Kalp yetersizliği hastalarında pulmoner ve sistemik venöz konjesyon bulgularının giderilmesini sağlar (84). Bu ilaçların yaşam süresine olan etkileri ile ilgili yapılan çalışma olmamakla beraber ACE inhibitörü ve beta bloker kullanan hastalara tolere edilebildiği ölçüde ilave edilmelidir. Diüretik tedavisi sırasında potasyum, sodyum ve kreatinin düzeyleri izlenmelidir.

1.6.2.5. Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler)

Anjiyotensin II reseptör blokerlerinin (ARB) sol ventrikül EF \leq % 40 olan ve ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda alternatif tedavi olarak

veya ACE inhibitörü ya da beta bloker tedavisine rağmen semptomları devam eden hastalarda mortalite ve morbidite azaltıcı özelliklerinin olması nedeniyle önerilmektedir (7). Anjiyotensin reseptör blokerleri ve ACE inhibitörleri miyokard infarktüsü sonrası gelişen kalp yetersizliği ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonda mortaliteyi azaltmada benzer etkilere sahiptir (82). ARB'ler ACE inhibitörleriyle benzer bir insidansla böbrek işlevi, hiperpotasemi ve semptomatik hipotansiyonun ağırlaşmasına neden olabilir. Öksürüğe yol açmazlar.

1.6.2.6. Hidralazin ve izosorbid dinitrat

Sol ventrikül EF \leq %40 olan semptomatik hastalarda ACE inhibitörü ve ARB kullanılmayan durumlarda alternatif olarak hidralazin/ izosorbid dinitrat kombinasyonu kullanılabilir (7). ACE inhibitörü, beta bloker ve ARB ya da aldosteron antagonisti tedavisine rağmen semptomların devam ettiği hastalarda tedaviye eklenebilir. Hidralazin ve izosorbid dinitrat tedavisinin en sık görülen yan etkileri baş ağrısı, sersemlik hali, hipotansiyon ve bulantıdır.

1.6.2.7. Kardiyak glikozidler

Semptomatik kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyon bulunan hastalarda ventrikül hızındaki artışı yavaşlatmak için kullanılabilir. Atriyal fibrilasyon bulunan sol ventrikül EF \leq %40 olan hastalarda beta blokere ek olarak kullanılabilir. Sinüs ritmi olan semptomatik kalp yetersizliği ve sol ventrikül EF \leq %40 olan hastalarda digoksin tedavisi hastaneye yatışları azaltmakta fakat sağkalım üzerinde etki yapmamaktadır (7). İkinci veya üçüncü derece kalp bloğu, hasta sinüs sendromu ve pre-eksitasyon sendromlarında dikkatli kullanılmalıdır. Yaşlılarda ve böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda düşük dozlarda kullanılmalıdır.

1.6.2.8. Pozitif inotropik tedavi

Düşük debili, semptomları azaltmak için vazodilatatör ve/veya diüretik uygulanmasına rağmen hipoperfüzyon ya da konjesyon bulguları saptanan hastalarda inotropik ilaçların kullanılması faydalıdır. İnotropik ilaçlar sistolik kan basıncını düşük olduğu ya da ölçülen kardiyak indeksin düşük olduğu hastalarda hipoperfüzyon ya da konjesyon bulguları olması durumunda uygulanmalıdır (85-87). Hipoperfüzyon bulguları soğuk ve nemli

deri, vazokonstriksiyon, asidoz, böbrek ve karaciğer işlev bozukluğu ya da mental durum bozukluğudur. İnotropik ilaçlarla tedavi yeterli organ perfüzyonu yeniden sağlandığında ve/veya konjesyon azaldığında hemen kesilmelidir. İnotropik ilaçlar kalp yetersizliğinde kısa ve uzun dönem mortaliteyi artırabilmektedir (7). İnotropiklerin uygulanmasında atriyal veya ventriküler aritmi insidansı yükselmektedir. Başlıca inotropik ilaçlar dobutamin, dopamin, milrinon ve levosimendandır. Dobutamin β 1-reseptörlerini uyararak doza bağımlı pozitif inotropik ve kronotropik etkiler yapan pozitif bir inotropik ilaçtır. Dopamin de doğrudan ya da dolaylı yoldan yine β -adrenerjik reseptörleri uyararak miyokard kontraktilitesinde ve kalp debisinde artışa yol açan bir başka inotropik ilaçtır. Tip III fosfodiesteraz inhibitörü olan milrinon inotropik etki ve periferik vazodilatasyon sağlayarak kalp debisini ve atım hacmini artırmakta, pulmoner ve sistemik vasküler dirençte azalma sağlamaktadır. Etkisini kalsiyum duyarlaştırıcı özelliği ile gösteren levosimendan kalp yetersizliğinin akut dekompanseasyonunda kullanılır. Levosimendan kalp debisini ve atım hacmini artırır ve sistemik ve pulmoner vasküler direnci düşürür. Levosimendan tedavisi sistolik disfonksiyona bağlı semptomatik kalp yetersizliği olan ve hipotansiyonu olmayan hastalara önerilmektedir (7).

1.6.2.9. Antikoagülan ve anti-aritmik tedavi

Kalp yetersizliği ile birlikte atriyal fibrilasyon bulunan hastalarda, antikoagülasyon kontrendike değilse varfarin (ya da alternatif bir oral antikoagülan) uygulanması önerilmektedir (7). Ayarlanmış dozda antikoagülasyon, inme dahil tromboembolik komplikasyon riskini azaltmaktadır. Görüntülemeyle intrakardiyak trombüs saptanan ya da sistemik emboli kanıtı olan hastalarda antikoagülasyon önerilmektedir. İnme riski yüksek olan kalp yetersizliği hastalarında varfarin inme riskini düşürmekte antitrombotik tedaviden daha etkilidir (88).

Kalp yetersizliğinde atriyal fibrilasyon, sürekli veya süreksiz ventriküler taşikardi gibi durumlarda anti-aritmik tedaviye gereksinim olabilir. Sınıf I anti-aritmik ilaçlar mortaliteyi artırması, hemodinamik bozukluğa ve yeni aritmilere neden olabildiğinden önerilmemektedir (7). Sınıf II antiaritmik

olan beta blokerler, ani ölümü azaltması nedeniyle tek başına veya amiodarone ile birlikte kullanılması önerilmektedir (82). Sınıf III antiaritmik olan amiodarone, atriyal fibrilasyonda sinüs ritminin sağlanması ve devamlı veya devamsız ventriküler taşiaritmilerde kullanılabilir (7). Ancak kalp yetersizliğinde aritmi yoksa amiodaron tedavisi önerilmemektedir (82).

1.6.3. Mekanik destek ve cerrahi tedavi

Kalp yetersizliği semptomları varsa, cerrahi girişimle düzeltilebilir durumlar saptanmalı ve endikasyon varsa düzeltilmelidir. Koroner arter hastalığı bulunan bazı kalp yetersizliği hastalarında revaskülarizasyon üzerinde durulmalıdır (7). Kalp kapak hastalığı kalp yetersizliğinin altında yatan etiyoloji olabileceği gibi, özgül tedavi gerektiren ağırlaştırıcı bir faktör olabilir. Kapak hastalıklarında ejeksiyon fraksiyonu bozukluğu perioperatif ve postoperatif mortalite açısından önemli bir risk faktörü olsa da, sol ventrikül işlevi yetersiz olan semptomatik hastalarda cerrahi girişim düşünülmelidir (7).

İnternal kardiyak defibrilatör (ICD) ile biventriküler *pacemaker* ileri derecede semptomatik NYHA sınıf III-IV kalp yetersizliği olan, $EF \leq \%35$ ve QRS süresi ≥ 120 ms olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla önerilmektedir (7). ICD tek başına ani kardiyak ölüm öyküsü olan veya devamlı ventriküler taşikardi ile beraber sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozuk olan hastalara önerilmektedir (7). Kardiyak transplantasyon ise uygun koşul ve verici varlığında son dönem kalp yetersizliğinde optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalara önerilmektedir (32). Sol ventrikül destek cihazları ve yapay kalplerle ilgili güncel endikasyonlar kalp nakline köprüleme amaçlı yaklaşım ve akut şiddetli miyokardit bulunan hastaların tedavisidir (7).

Ultrafiltrasyon bazı hastalarda aşırı sıvı yüklenmesini ve diüretiklere yanıt vermeyen semptomatik hastalarda hiponatremiyi düzeltmede düşünülmelidir (7).

1.7. Kalp yetersizliğinde prognoz

Tüm kalp yetersizliği hastalarının 5 yıllık mortalitesi yaklaşık % 50 iken, son dönem kalp yetersizliğinde 1 yıllık mortalite % 75'e çıkmaktadır (14, 89). Kalp yetersizliği hastalarında mortalite ile ilişkili birçok önemli faktör (

linik, ventrikül fonksiyonları, hemodinamik, biyokimyasal (nörohormonal), elektrofizyolojik ve tedavi ile ilişkili faktörler bulunmaktadır (90). Orta ve ileri derecede kalp yetersizliği olan hastalarda metabolik egzersiz performansı göstergesi olan maksimum O₂ kullanımı (VO₂max) 10 -12 mL /kg/dk altında olması, NYHA fonksiyonel sınıfı III-IV olması kötü prognoz ile ilişkilidir. İskemik kardiyomiyopati gelişen hastaların prognozu, iskemik olmayan dilate kardiyomiyopatiye göre daha kötüdür. İleri yaş yaşam süresi tayininde güçlü bir belirleyicidir (91). Kalp yetersizliğinde yaşam süresini belirleyen en önemli tek parametrenin sol ventrikül EF olduğu gösterilmiştir (90). Hiponatremi ve nörohormonal parametrelerden kardiyak norepinefrin düzeyi, BNP ve NT-proBNP'nin yaşam süresini belirleyen önemli belirteçler olduğu bildirilmiştir (7, 90, 92). Kalp yetersizliğinde beta blokerler, ACE inhibitörleri, ARB ve aldosteron reseptör blokerlerinin birçok çalışmada prognoz üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Yeni çalışmalarda semptomatik ventriküler aritmisi olan hastalarda ICD tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Kalp nakli yaşam süresini uzatan önemli bir tedavidir (90).

2. Serum Fetuin-A (α 2-Heremans-Schmid Glikoprotein)

Fetuin-A (α 2-heremans-schmid glikoprotein), 59 KDa ağırlığında çok fonksiyonlu bir serum glikoproteinidir. Serum albumine benzer biçimde fetuin-A da pre-dominant olarak karaciğer orijinlidir. Karaciğer dışı fetuin-A böbreklerde, koroid pleksus ve bütün büyük organlarda fetal gelişim süresince sentezlenebilir. Fetuin-A serum elektroforezinin α -2 bandında görülür. Serum konsantrasyonu 0,4 ile 1,0 g/L seviyelerinde seyrederek. Serum fetuin-A ard arda dizilen sistatin, prolin ve glisinden zengin 3 zincire sahip sistein proteaz inhibitörlerinin süperfamilyasının bir üyesidir. Fetuin-A genleri kromozom 3q27'de yerleşir. Fetuin-B, fetuin-A'ya benzer boyutta olup fetuin-A'dan farklı olarak cinsiyet bağımlı ve serum düzeyi daha düşüktür. Ayrıca fetuin-B'nin kalsifikasyon inhibitör etkisi henüz anlaşılamamış olup muhtemelen rolü daha azdır (93).

Fetuin-A embriyonik gelişimde önemli rol oynar ve embriyogenezde kalp, karaciğer, böbrek ve sinir sistemi gibi organlarda sentezlendiği gösterilmiştir (94). İmmüno histokimyasal çalışmalar gestasyon döneminde insan pitüiter bezde fetuin-A'nın bulunduğunu göstermiştir ve gelişim boyunca fetuin-A'nın homeostatik sistemlerin bir bölümü olabileceğini düşündürmüştür (95).

Fetuin-A negatif akut faz reaktanı ve akut inflamasyon göstergesidir. Fetuin-A proinflamator sitokin sentezinin katyonik inhibitörlerin hücre sel alımını artırarak vücudun kendisine karşı inflamatuvar cevabın artışını engeller. Serum konsantrasyonu yaralanma, enfeksiyon, inflamasyon, malignensi, travma, multiple myelom, romatoid artrit, akut alkolik hepatit, hepatosteatoz, siroz, Crohn hastalığında azalır (96). Fetuin-A seviyesinin proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α kan düzeyleri ile ters yönlü ilişkili olduğunu gösterilmiştir (97). Stabil hemodiyalize giren kronik renal yetmezlikli hastalarda düşük saptanan fetuin-A düzeyinin, bir inflamasyon göstergesi olan CRP düzeyi ile zıt ilişkili olduğunu saptamış olup tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalitede inflamasyonun öncüsü olarak görülmüştür (3, 98).

Fetuin-A oldukça etkili sistemik kalsifikasyon inhibitörüdür. Kalsiyum fosfata yüksek affinitesi olması nedeniyle fetuin-A mineralize kemik matrikste, aterosklerotik plaklarda ve patolojik mineralize dokularda birikir (99, 100). Fetuin-A'dan yoksun farelerde yaygın yumuşak doku ve intravasküler kalsifikasyon gösterilmiştir. Serum fetuin-A, kalsiyum, fosfat içeren kalsiprotein ile kollaidal yapı oluşturarak spontan kalsiyum fosfat birikimini inhibe eder (101, 102). İn vivo, fetuin-A eksikliği sıçanlarda özellikle böbrek, akciğer ve kalp gibi organlarda spontan yaygın distrofik yumuşak doku kalsifikasyonu ile ilişkilidir (103). Hemodiyaliz hastalarının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı çalışmada fetuin-A düzeyi düşük saptanmıştır.

Fetuin-A'nın diğer bir önemli özelliği de insülin direncini artırmasıdır. Bunu insülin tirozin kinaz aktivitesi ve insülin reseptör otofosforilasyonunu inhibe ederek sağlar (104). Fetuin-A'dan yoksun farelerde insülin sensitivitesinin ve diyetle indüklenen obezitenin düzeldiği gösterilmiştir (105).

İnsülin direnci olup serum fetuin-A düzeyi yüksek olan hastalarda ayrıca karaciğerde yağ birikimi oluşur ve bu durum fetuin-A'nın hepatosteatoz ile birlikte insülin direncinde anahtar rol oynadığını gösterir (106). Diyabetik olmayan metabolik sendromlu koroner arter hastalarında metabolik sendrom ile serum fetuin-A arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada; kan şekeri yüksekliği ve kan basıncı hariç metabolik sendromun her bir kriteri ve aterojenik lipid profili serum fetuin-A düzeyi yüksek olan olgularda daha sık izlenmiştir (107). Buna bağlı olarak geniş kapsamlı yapılan bir çalışmada fetuin-A yüksekliği tip 2 diyabetes mellitusta bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (108). İnsanlarda yapılmış kesitsel çalışmalarda; yüksek fetuin-A düzeyleri insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (106, 109). Fetuin-A'nın tip 2 diyabetes mellitus patofizyolojisinde yeni bir mekanizmada rolü olabileceği düşünülmektedir (108).

Serum fetuin-A ile ateroskleroz arasındaki ilişki çalışmalarla gösterilmiştir. Son çalışmalar fetuin-A'nın renal yetmezlikli hastaların kalsifiye damar lezyonlarında biriktiğini, serum seviyelerinin düştüğünü ve aktivitesinin azaldığını göstermektedir. Diyaliz hastalarında bu proteinin serum düzeyi ile tüm nedenli ölüm ve kardiyovasküler ölüm oranları arasında ters yönlü ilişki vardır (110). Diyaliz hastalarında düşük fetuin-A düzeyi ile artmış vasküler kalsifikasyon ve inflamasyon arasında belirgin bir ilişki mevcuttur (111). Koroner arter hastalığı olan diyalize girmeyen diyabetik nefropatili hastalarda koroner kalsiyum skorlaması ile serum fetuin-A arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Yüksek serum fetuin-A düzeyinin insülin direnci üzerinden gerçekleşen proaterojenik etkisini göstermektedir (112). Ayrıca yüksek fetuin-A düzeyi ile iskemik inme ve miyokard infarktüsü arasında da pozitif ilişki gösterilmiştir (113). Diyabetik ve böbrek hastalığı olmayan koroner arter hastalarında üç damar hastalığı veya koroner kalsifikasyonu olanlar ile fetuin-A arasında negatif ilişki görülmüştür (114). Tip 2 diyabetes mellitus'u olan periferik arter hastalarında da fetuin-A'nın düşük olduğu izlenmiştir (115). Koroner arter hastalığı olan ve renal hastalığı olmayan hastalarda fetuin-A düşüklüğü ile mitral ve aort kapak kalsifikasyonu arasında ilişki saptanması fetuin-A'nın sadece son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda değil, koroner

kalp hastalığı olanlarda da bir distrofik kalsifikasyon inhibitörü olarak görev yaptığını göstermektedir (116). ST yükselmeli miyokard enfarktüsünde, fetuin-A'nın kardiyomiyositlerde iskemiye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Düşük fetuin-A konsantrasyonu, miyokardiyal fonksiyonlar üzerine direkt kötüleştirici etkiye sahiptir. Fetuin-A'dan yoksun farelerin kalplerinde katekolamin rezistansının olduğunu ve iskemi toleransı ile diyastolik fonksiyonların bozulduğunu bildirmişlerdir (5).

Merx ve arkadaşları (5) fetuin-A'dan yoksun fare kalplerinde kardiyak fibrozis ve kalsifikasyonun arttığını, özellikle diyastolik fonksiyonların ve iskemiye toleransın bozulduğunu, katekolamin resistansının oluştuğunu göstermişlerdir. Bu durum kalpte diyastolik ve sistolik fonksiyonların bozulmasına neden olur. ST yükselmeli miyokard enfarktüsünde, fetuin-A'nın kardiyomiyositlerde iskemiye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Düşük serum fetuin-A düzeyi, miyokardiyal fonksiyonlar üzerine direkt kötüleştirici etkiye sahiptir. ST yükselmeli miyokard enfarktüslü hastalarda fetuin-A ile yapılan bir çalışmada miyokard enfarktüsünün 3. gününde kontrol grubuna göre serum fetuin-A düzeyinin düşük olduğu ve fetuin-A ile CRP ve pro-BNP arasında anlamlı negatif ilişki olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada fetuin-A düzeyinin kalp yetersizliği ile başvuranlarda, sol ventrikül EF ve kreatinin klirensi düşük olanlarda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (6). Kalp yetersizliği ve *remodeling* durumlarında immün sistem ile ilgili genlerin rolünü araştıran bir çalışmada stres altındaki kalpte fetuin-A mRNA ekspresyonunun arttığı ve stres durumunda fetuin-A üretildiği izlenmiştir (117).

Biz de çalışmamızda sol ventrikül sistolik kalp yetersizliğinin tanısı ve değerlendirmesinde serum fetuin-A düzeyinin önemini ve serum pro-BNP düzeyi ile ilişkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na Temmuz 2011 ile Ocak 2012 tarihleri arasında kalp yetersizliği tanısı ile başvuran 66 hasta ve kalp yetersizliği tanısı olmayan kontrol grubunu oluşturan 31 olgu aşağıdaki kabul edilme ve dışlama kriterleri doğrultusunda Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.07.2011 tarihli, 2011-15/3 karar numaralı onayı ile çalışmaya dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; kalp yetersizliği tanısı almış olması (sol ventrikül EF < % 50 olan) ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamasıdır.

Kontrol grubu olarak ise Kardiyoloji Polikliniğine başvuran ve bilinen kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı ve diyabetes mellitusu olmayan ve aşağıdaki araştırmaya dahil edilmeme kriterlerine uyan hastalar alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri; 18 yaş altı olmak, akut veya kronik böbrek yetersizliği, son 1 ay içinde miyokard enfarktüsü öyküsü olması, diyabetes mellitus (DM), kronik enflamatuvar hastalık, malignite varlığı, sol ventrikül EF %50 ve üzerinde olması, travma öyküsü, majör cerrahi geçirmesi, akut enfeksiyon, akut alkolik hepatit, akut toksik hepatit, kronik otoimmün hepatit, yağlı karaciğer, alkolik ve primer biliyer siroz varlığıdır.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, tıbbi geçmişi (DM, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi ek hastalıkları, sigara kullanım öyküsü, ailede iskemik kalp hastalığı öyküsü, kullandığı ilaçlar) sorgulanarak boy, kilo, beden kitle indeksi (BMI), sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve nabız ölçümleri yapıldı. Bu bilgileri içeren formlar düzenlendi. Hastaların fizik muayeneleri aynı doktor tarafından yapıldı.

Kalp yetersizliği ve kontrol grubunda değerlendirme için aşağıdaki parametreler bakıldı. Bakılan parametreler hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı.

- Demografik özellikler (yaş ve cinsiyet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, obezite varlığı, sigara kullanımı, KAH aile öyküsü, kullandığı ilaçlar),
- Sistolik, diyastolik kan basıncı ve nabız ölçümü, BMI,

Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri uygun tüplere konularak 5000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlardan Uludağ Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında;

- Hemogram, üre, kreatinin, sodyum (Na), Lipid profili [total kolesterol, yüksek ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K, LDL-K), trigliserid], açlık kan şekeri, CRP, proBNP ve fetuin-A çalışıldı.

Total kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserid, serum glukoz, kreatinin, üre düzeyleri Abbott marka kitler kullanılarak Aeroset cihazında ölçüldü. Kan sayımı Sysmex XT-1800i marka hemogram cihazı ile yapıldı. Tüm hastalarda glomerular filtrasyon hızı (GFR) modification diet of renal disease (MDRD) formülü kullanılarak hesaplandı.

Fetuin-A analizi için alınan kan örnekleri -80° C'de saklandı ve 4° C'de muhafaza edilen enzyme-linked immunosorbent assay kiti (Biovendor Laboratory Medicine İns) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar µg/ml cinsinden verildi.

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 Ekokardiyografi Cemiyeti'nin kriterlerine uygun olarak hasta sol yana yatar şekilde, uygun ekokardiyografik pencereler kullanılarak M-mod, iki boyutlu, renkli Doppler, nabız dalgalı Doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak yapıldı (118). Ölçümlerde standart ekokardiyografi pozisyonları olan parasternal uzun ve kısa aks, apikal 4 ve 2 boşluk görüntüleri kullanıldı. Standart transtorasik pencerelerden diyastol sonu çapı (LVEDD), sistol sonu çapı (LVESD), interventriküler septum kalınlığı (IVSD) ve posteriyor duvar

kalınlığı (PWT), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçümleri sistol ve diyastolde alındı. İki boyutlu ekokardiyografik inceleme ile her iki ventrikül duvar hareketleri, kapak yapı ve fonksiyonları, perikardiyal patolojiler 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 sırasındaki en küçük ve en geniş olduğu görüntüler saptandı. Daha sonra ekokardiyografi cihazındaki mevcut program ile modifiye Simpson kuralına göre otomatik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı.

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 Kruskall 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 öngörmede proBNP ve fetuin-A'nın "cut-off" değerlerinin belirlenmesi için ROC analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 97 olgunun 66'sında kalp yetersizliği mevcut olup kalan 31'inde ise kalp yetersizliği bulunmamaktaydı. Kalp yetersizliği tanısı olan olgular hasta grubunu, kalp yetersizliği olmayan olgular kontrol grubunu oluşturdu. Aşağıdaki tabloda hasta ve kontrol grubunun temel klinik özellikleri gösterilmektedir.

Tablo-5: Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun temel klinik özellikleri

	Hasta grubu n:66	Kontrol grubu n:31	P değeri
Cinsiyet (Erkek)(n,%)	52 (%78,8)	11 (%35,5)	0,001**
Yaş (yıl) (ort±SS) (medyan, min, maks)	62,27±14,84 64 (22-84)	60,70±6,85 62 (50-78)	0,113
Hipertansiyon (n,%)	36 (%54,5)	19 (%61,3)	0,685
Sigara (n,%)	6 (%9,1)	4 (%12,9)	0,722
Obezite (n,%)	14 (%21,2)	12 (%38,7)	0,117
BMI (kg/m ²)	26,9 (16,35-42,6)	29 (20,9-38,5)	0,039*
AF (n,%)	20 (%30,3)	0 (%0)	0,002**
Sistolik KB (mmHg)	116 (82-160)	126 (100-150)	0,001**
Diastolik KB (mmHg)	68 (40-90)	80 (60-90)	0,001**
Nabız (v/dak)	80,25±14,85	70,64±11,79	0,002**
İlaç kullanımı			
Furosemid (n,%)	36 (%54,5)	0 (%0)	0,001**
Spiranolactone (n,%)	33 (%50,0)	0 (%0)	0,001**
ACEİ (n,%)	34 (%51,5)	7 (%22,6)	0,014*
ARB (n,%)	15 (%22,7)	8 (%25,8)	0,939
Beta bloker (n,%)	45 (%68,2)	8 (%25,8)	0,001**
CaKB (n,%)	7 (%10,6)	8 (%25,8)	0,072
Nitrat (n,%)	19 (%28,8)	0 (%0)	0,002**
Digoksin (n,%)	24 (%36,4)	0 (%0)	0,001**
Statin (n,%)	20 (%30,3)	8 (%25,8)	0,829
ASA (n,%)	41 (%62,1)	7 (%22,6)	0,001**
LV EF	29,5(18-45)	65 (54-73)	0,001**

BMI: beden kitle indeksi, KB: kan basıncı, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin II reseptör blokeri, CaKB: Kalsiyum kanal blokeri, ASA: Asetil salisilik asit. LV EF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu. ort±SS: ortalama±standart sapma
* istatistiksel olarak anlamlı p<0,05 ** istatistiksel olarak anlamlı p<0,001

Hasta grubunda 52 erkek (%78,8), 14 kadın olup yaş ortalaması $62,27 \pm 14,84$ yıl, kontrol grubunda 11 erkek (%35,5), 20 kadın olup yaş ortalaması $60,70 \pm 6,85$ yıl idi. Kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla erkek vardı ($p=0,001$). Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması benzer idi (Tablo-5).

Beden kitle indeksi hasta grubunda $26,9$ ($16,35-42,6$) kg/m^2 iken kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek [29 ($20,9-38,5$) kg/m^2 , $p=0,039$] bulundu (Tablo-5).

Hasta grubunda 36 hipertansif (% 54,5), 6 sigara içen (%9,1), 14 obez (%21,2) hasta vardı ve kontrol grubuna göre anlamlı bir fark yoktu. Kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla atriyal fibrilasyon izlendi ($p=0,002$) (Tablo-5).

Kontrol grubuna göre hasta grubunun başvuru anındaki sistolik ve diyastolik kan basınçları anlamlı olarak daha düşük, nabız sayıları daha yüksekti (Tablo-5).

İlaç kullanımı açısından kontrol grubuna göre hasta grubunda diüretikler, ACE inhibitörleri, beta blokerler, nitratlar, digoksin ve ASA kullanımı anlamlı olarak daha fazlaydı. Gruplar arasında ARB, kalsiyum kanal blokerleri ve statin kullanımı açısından anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo-5).

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri tablo-6'da gösterilmiştir.

Kontrol grubuna göre hasta grubunda serum üre, kreatinin, CRP ve pro-BNP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek; GFR, hemoglobin, sodyum, kolesterol ve fetuin-A değerleri anlamlı olarak daha düşük saptandı (Tablo-6).

Serum fetuin-A düzeyi hasta grubunda $72,94$ ($14,11-648,88$) $\mu\text{g/ml}$, kontrol grubunda $526,36$ ($282,98-726,58$) $\mu\text{g/ml}$ olup kontrol grubuna göre hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0,001$). Serum CRP ve pro-BNP düzeyleri kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek ($p<0,0001$) saptandı (Tablo-6).

Tablo-6: Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri

	Hasta grubu n:66	Kontrol grubu n:31	P değeri
Açlık kan şekeri (mg/dl) (ort±SS)	91,66±16,41	93,22±13,69	0,647
Üre (mg/dl) (medyan,min,maks)	44,5(21-100)	32,0(19-47)	<0,001**
Kreatinin (mg/dl)	0,9(0,6-1,2)	0,7(0,6-1,1)	<0,001**
MDRD GFR (ml/min/1,73 m ²)	73(60-148)	89(65-117)	0,003**
Hemoglobin (g/dl)	12,88±1,96	14,16±0,97	<0,001**
Sodyum (mg/dl)	137(127-144)	141(138-144)	<0,001**
Total kol (mg/dl)	148,5(69-255)	214(152-332)	<0,001**
HDL-K (mg/dl)	34,21±11,11	48,12±10,39	<0,001**
LDL-K (mg/dl)	92,5(39-181)	134(88-196)	<0,001**
Trigliserit (mg/dl)	94(34-502)	145(59-378)	0,003**
CRP (mg/L)	0,7(0,3-19,7)	0,33(0,3-0,68)	<0,001**
Pro-BNP (µg/ml)	3442,5(21,78-20806)	85,53(18,16-184,10)	<0,001**
Fetuin-A (µg/ml)	72,94(14,11-648,88)	526,36(282,98-726,58)	<0,001**

MDRD: Modification diet of renal disease, GFR: Glomerular filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, Total kol: total kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol.

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

Çalışmaya alınan tüm olgular sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre Grup I, Grup II ve kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Sol ventrikül EF %35'in altında olanlar grup I (35 kişi), EF % 35-50 olanlar grup II (31 kişi) ve EF %50'nin üzerinde olanlar kontrol grubu (31 kişi) olarak sınıflandırıldı.

Sol ventrikül EF'ye göre grupların temel klinik özellikleri ve birbirleriyle karşılaştırılması tablo-7'de gösterilmiştir.

Grup I ve grup II'deki olguların 41'inde (%62,1) iskemik kardiyomiyopati (İKMP), 25'inde (%37,9) dilate kardiyomiyopati (DKMP) tanısı mevcuttu. Tüm olguların 58'i (%59,8) NYHA fonksiyonel sınıflamasına göre sınıf I-II iken 39'u (%40,2) sınıf III-IV idi (Tablo-7).

Tablo-7: Kalp yetersizliği olan ve olmayan olgularda sol ventrikül EF'ye göre grupların temel klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup I, n:35, %36,1	Grup II, n:31, %32	Kontrol grubu, n:31,%32	p değ. Grup I-II	p değ. Grup I-K	p değ. grupl I-K
Cinsiyet(E/K)	30/5	22/9	11/20	0,245	0,001**	0,01*
Yaş (yıl) (ort±SS) (medyan,min, mak)	61,1±15,4 64 (22-84)	63,5±14,2 66 (22-83)	60,7±6,85 62 (50-78)	0,217	0,217	0,217
HT (n,%)	16(%45,7)	20(%64,5)	19(%61,3)	0,252	0,252	0,252
Sigara (n,%)	2 (%5,7)	4(%12,9)	4 (%12,9)	0,408	0,408	1,0
Obezite (n,%)	3 (%8,6)	11(%35,5)	12(%38,7)	0,017*	0,008*	1,0
BMI (kg/m ²)	25,3 (19-37,1)	28 (16,3-42,6)	29(20,9- 38,5)	0,001**	0,002**	0,73
Sistolik KB (mmHg)	110 (82-160)	116 (90-153)	126 (100-150)	0,587	0,002**	0,009**
Diyastolik KB (mmHg)	68(40-85)	70(45-90)	80(60-90)	0,418	0,001**	0,002**
Nabız (v/dak)	79 (55-126)	82 (52-111)	70 (50-95)	0,265	0,023*	0,003**
Fonk kapasite sınıf I-II sınıf III-IV	12(%20,7) 23(%48,4)	15(%25,9) 16(%51,6)	31(%53,4) 0 (%0)	0,362 0,362	0,362 0,362	0,362 0,362
KY etiyojisi İKMP/ DKMP	19/16	22/9	-	0,254	-	-
İlaç kullanımı (n,%)					-	-
Furosemid	22(%62,9)	14(%45,2)	0 (%0)	0,233	-	-
Spiranolac.	17(%48,6)	16(%51,6)	0 (%0)	1,0	-	-
ACEİ	19(%54,3)	15(%48,4)	7 (%22,6)	0,817	-	-
ARB	5(%14,3)	10(%32,3)	8 (%25,8)	0,149	-	-
Beta bloker	23(%65,7)	22(%71,0)	8 (%25,8)	0,847	-	-
CaKB	4(%11,4)	3(%9,7)	8 (%25,8)	1,0	-	-
Nitrat	9(%25,7)	10(%32,3)	0 (%0)	0,754	-	-
Digoksin	16(%45,7)	8(%25,8)	0 (%0)	0,155	-	-
Statin	7(%20)	13(%41,9)	8 (%25,8)	0,096	-	-
ASA	19(%54,3)	22(%71)	7 (%22,6)	0,254	-	-

E: erkek, K: kadın, BMI: beden kitle indeksi, HT: hipertansiyon, KB: kan basıncı, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, Spiranolac: spiranolactone, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, CaKB: Kalsiyum kanal blokeri, ASA: Asetil salisilik asit, K: kontrol grubu.

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

Olgular sol ventrikül EF'ye göre sınıflandırıldıklarında her üç grup arasında yaş, hipertansiyon, sigara içiciliği açısından anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$). Grup I ve grup II arasında cinsiyet, başvuru anındaki nabızları, sistolik ve diyastolik kan basıncı, ilaç kullanımı, fonksiyonel kapasite, kalp yetersizliği etiyolojisi açısından anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$). Kontrol grubu ve grup II'ye göre grup I'de obezite (%8.6) ve BMI [25,3 (19-37,1), $p= 0,001$] anlamlı olarak daha düşük saptandı (Tablo-7). Grup I ve II'ye göre kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazla kadın cinsiyet vardı ($p<0,05$). Kontrol grubuna göre grup I ve II'deki hastaların başvuru anındaki nabızları yüksek, sistolik ve diyastolik kan basınçları daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo-7).

Sol ventrikül EF'ye göre grupların laboratuvar verileri karşılaştırılmalı olarak tablo-8'de gösterilmiştir.

Sol ventrikül EF'ye göre gruplar arasında laboratuvar verilerinden açlık kan şekeri her üç grupta benzerdi ($p>0,05$). Kontrol grubunda diğer gruplara göre serum üre, kreatinin, CRP ve pro-BNP daha düşük; GFR, hemoglobin, serum sodyum, total kolesterol, HDL-K, LDL-K ve fetuin-A daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo-8). Grup I ve grup II kendi aralarında karşılaştırıldığında sadece pro-BNP grup I'de anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,036$). Serum fetuin-A düzeyi grup I'e kıyasla grup II'de daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,372$) (Tablo-8).

Tablo-8: Kalp yetersizliği olan ve olmayan olgularda sol ventrikül EF ye göre grupların laboratuvar verileri

	Grup I, n: 35	Grup II, n: 31	Kontrol grubu, n:31	p değ. Grup I-II	p değ. Grup I-K	p değ. Grup II-K
AKŞ (mg/dl) (ort±SS)	89,02 ±16,34	64,6 ±16,2	93,22 ±13,69	0,311	0,518	0,931
Üre (mg/dl)	45 (27-100)	43(21-99)	32(19-47)	0,433	<0,001**	<0,001**
Kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,7-1,2)	0,9 (0,6-1,2)	0,7 (0,6-1,1)	0,911	<0,001**	0,001*
MDRD GFR (ml/min/ 1,73 m ²)	74 (60-121)	72 (60-148)	89 (65-117)	0,872	0,004**	0,028*
Hb (g/dl)	13,4 (9,3-16,3)	12,6 (8,5-17,3)	14,1 (12,6-16)	0,319	0,012*	0,002**
Sodyum (mg/dl)	137 (129-142)	138 (127-144)	141 (138-144)	0,149	<0,001**	<0,001**
Total kol (mg/dl)	153 ±43,35	164,77 ±47,8	219,3 ±38,5	0,516	<0,001**	<0,001*
HDL-K (mg/dl)	32(7-58)	33(17-58)	46(29-65)	0,887	<0,001**	<0,001**
LDL-K (mg/dl)	98,34 ±30,66	103,9 ±37,72	135,9 ±28,5	0,767	<0,001**	0,001**
Trigliseri d (mg/dl)	91 (39-267)	101 (34-502)	145 (59-378)	0,163	0,001**	0,074
CRP (mg/L)	1 (0,3-19,7)	0,6 (0,3-5,5)	0,33 (0,3-0,68)	0,328	<0,001**	0,001**
Pro-BNP (µg/ml)	5309 (28,68- 17277)	2445 (21,78- 20806)	85,53 (18,16- 184,1)	0,036*	<0,001**	<0,001**
Fetuin-A (µg/ml)	90,07 (18,04- 508,24)	57,43 (14,11- 648,88)	526,3 (282,9- 726,58)	0,372	<0,001**	<0,001**

MDRD: Modification diet of renal disease, GFR: Glomerular filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, Hb: hemoglobin, T-kol: total kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, K:kontrol grubu.

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

Serum fetuin-A, pro-BNP ve CRP düzeylerinin NYHA fonksiyonel sınıflamasına göre karşılaştırılması tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-9: NYHA fonksiyonel kapasitesi sınıflandırmasına göre serum fetuin-A, pro-BNP ve CRP değerlerinin karşılaştırılması

	Fonksiyonel kapasitesi sınıf I-II	Fonksiyonel kapasitesi sınıf III-IV	p değeri
Fetuin-A (µg/ml)	151,3(14,42- 648,88)	67,45(14,11-270,45)	0,059
Pro-BNP (µg/ml)	966,6(21,78-7279)	6677(1101-20806)	<0,001**
CRP(mg/L)	0,33(0,3-5,34)	1,47(0,3-19,7)	<0,001**

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

Serum pro-BNP ve CRP değerleri fonksiyonel kapasitesi sınıf I-II olanlara göre sınıf III-IV olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,001). Serum fetuin-A düzeyi fonksiyonel kapasitesi sınıf I-II olanlara göre sınıf III-IV olan hastalarda daha düşük saptanmasına rağmen iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo-9).

Serum fetuin-A düzeyi ile olguların klinik özellikleri arasındaki korelasyon tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo-10: Serum fetuin-A düzeyi ile parametrelerin spearman korelasyon testi ile karşılaştırılması

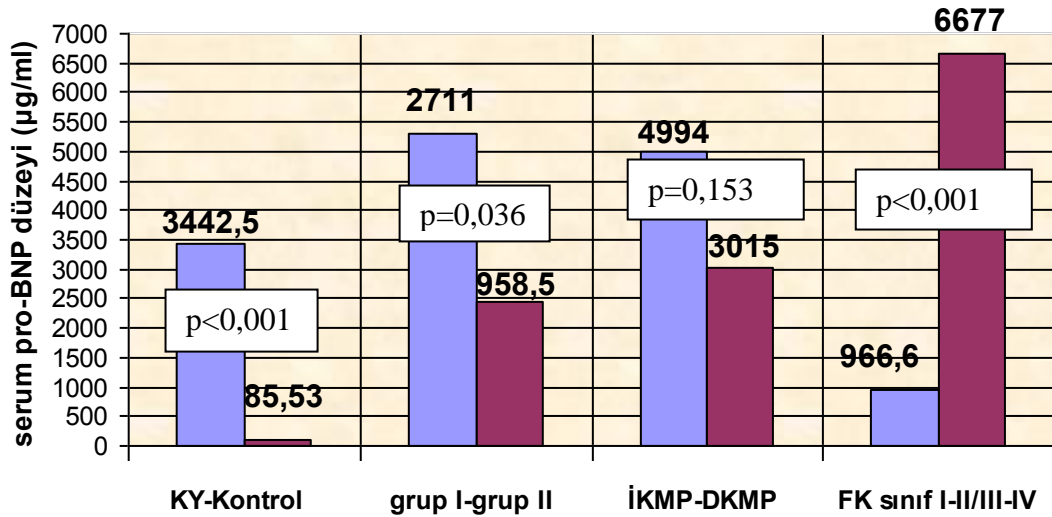
	Kontrol grubu		Hasta grubu		Toplam	
	r	p	r	p	r	p
Sol ventrikül EF	,062	0,739	,05	0,691	,732	<0,001**
Yaş	-,125	0,502	-,411	0,001*	-,269	0,008*
BMI	,421	0,018*	,183	0,14	,297	0,003*
Pro-BNP	,151	0,419	-,300	0,014*	-,542	<0,001**
CRP	,245	0,183	-,245	0,047*	-,352	<0,001**
AKŞ	,289	0,115	,167	0,18	,154	0,132
Üre	-,186	0,317	-,272	0,027*	-,491	<0,001**
Kreatinin	-,108	0,565	-,079	0,529	-,434	<0,001**
GFR	-,137	0,462	,232	0,061	,289	0,004*
Hemoglobin	-,511	0,003*	,246	0,047*	,343	0,001*
Sodyum	,287	0,117	,186	0,135	,512	<0,001**
Total kolesterol	,260	0,157	,030	0,813	,478	<0,001**
LDL-K	,140	0,452	-,056	0,653	,353	<0,001**
HDL-K	,065	0,727	,071	0,571	,446	<0,001**
Trigliserid	-,029	0,876	,173	0,164	,255	0,012*

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, BMI: beden kitle indeksi, GFR: Glomerular filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol.

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

Kontrol grubunda BMI ile fetuin-A arasında pozitif korelasyon; hemoglobin düzeyi ile negatif korelasyon vardır. Hasta grubunda yaş, pro-BNP, CRP, üre ile fetuin-A arasında negatif korelasyon; hemoglobin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. Tüm olgular değerlendirildiğinde fetuin-A düzeyi ile sol ventrikül EF arasında pozitif korelasyon; pro-BNP ve CRP arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo-10).

Çalışmaya alınan olguların serum pro-BNP düzeylerinin farklı gruplarda karşılaştırılması şekil-2'de gösterilmiştir.

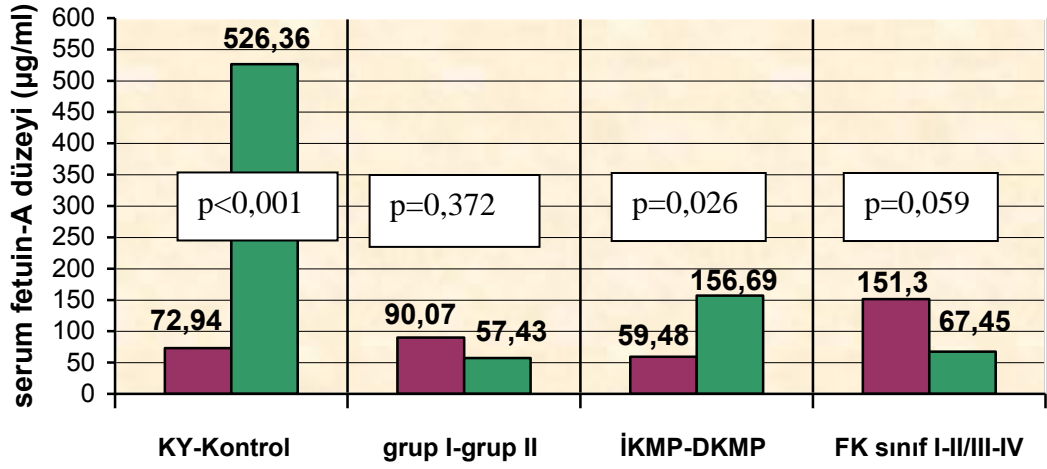


Şekil-2: Olguların serum pro-BNP düzeylerinin karşılaştırılması

KY: kalp yetersizliği, İKMP: iskemik kardiyomiyopati, DKMP: dilate kardiyomiyopati, FK: fonksiyonel kapasite.

Çalışmaya alınan olgularda pro-BNP düzeyi kontrol grubuna göre hasta grubunda, grup II'ye göre grup I'de ve fonksiyonel kapasite sınıflamasına göre sınıf I-II'ye göre sınıf III-IV'te anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Kalp yetersizliği etiyolojisine göre İKMP ve DKMP arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil-2).

Çalışmaya alınan olguların serum fetuin-A düzeylerinin farklı gruplarda karşılaştırılması şekil-3'te gösterilmiştir.

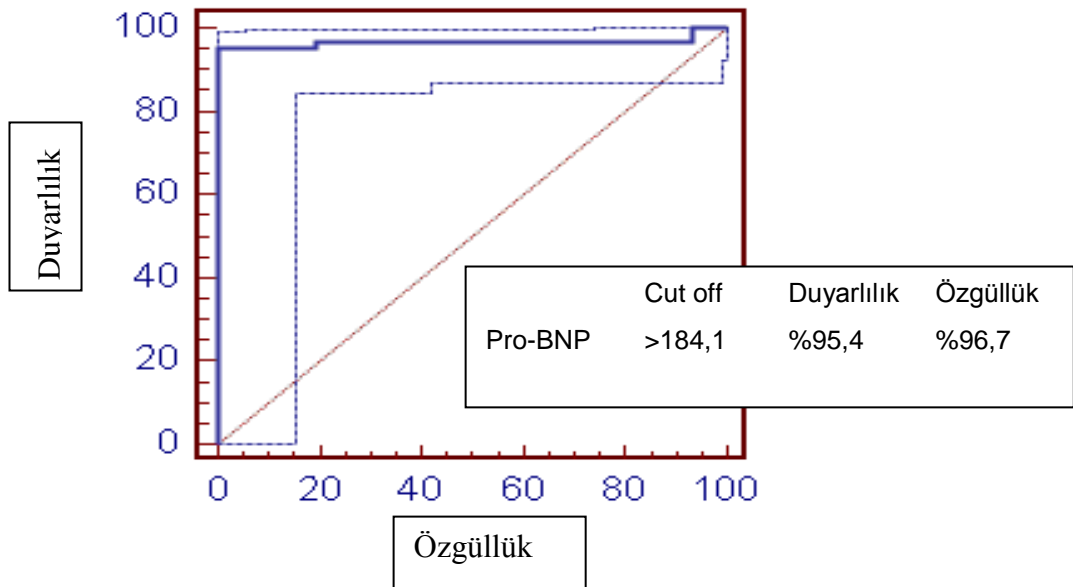


Şekil-3: Olguların serum fetuin-A düzeylerinin karşılaştırılması

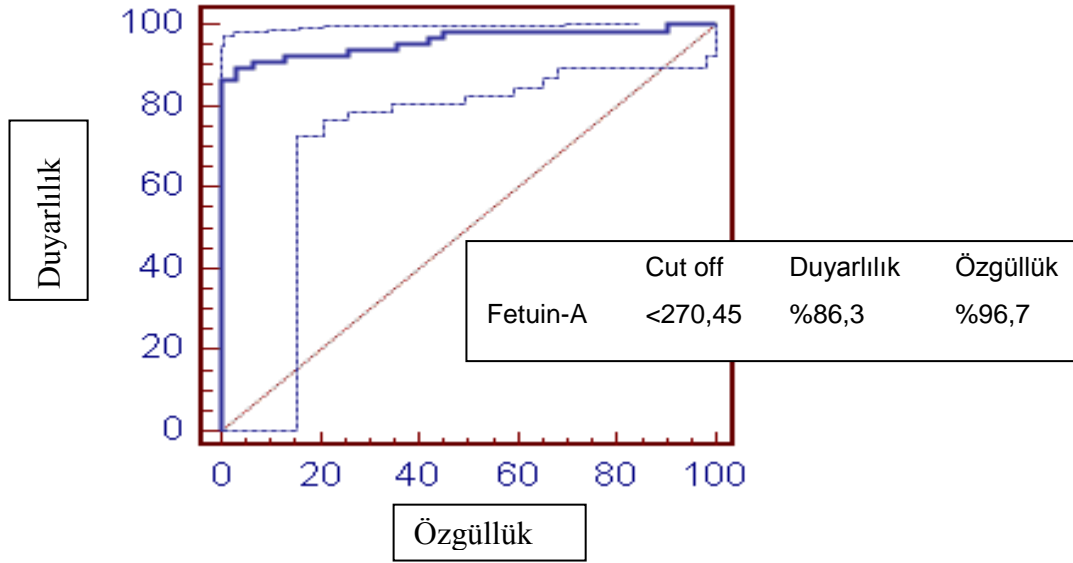
KY: kalp yetersizliği, İKMP: iskemik kardiyomiyopati, DKMP: dilate kardiyomiyopati, FK: fonksiyonel kapasite.

Çalışmaya alınan olgularda serum fetuin-A düzeyi kontrol grubuna göre kalp yetersizliği olan hastalarda, DKMP hasta grubuna göre İKMP'li hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı. Serum fetuin-A düzeyi grup I ile grup II ve fonksiyonel kapasite sınıflamasına göre sınıf I-II ile III-IV arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil-3).

Serum pro-BNP ve fetuin-A için ROC eğrileri şekil-4 ve 5'te gösterilmiştir.



Şekil-4: Sistolik kalp yetersizliği tanısı öngörmede pro-BNP'nin ROC eğrisi



Şekil-5: Sistolik kalp yetersizliği tanısı öngörmeye fetuin-A'nın ROC eğrisi

Çalışılan örneklemede serum pro-BNP için ROC analizi yapıldığında ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın %96,9 olduğu ve 184,1 pg/ml pro-BNP değeri “cut off” olarak alındığında %95,45 duyarlılık ve %96,77 özgüllük ile sol ventrikül sistolik kalp yetersizliğini öngördüğü saptandı ($p < 0,001$) (Şekil-4). Serum fetuin-A düzeyi için ROC analizi yapıldığında ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın %96 olduğu ve 270,45 pg/ml fetuin-A değeri “cut off” olarak alındığında %86,36 duyarlılık ve %96,77 özgüllük ile sol ventrikül sistolik kalp yetersizliğini öngördüğü saptandı ($p < 0,001$) (Şekil-5).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kalp yetersizliği, günümüzde erişkin yaştaki en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu nedenle kalp yetersizliğinin fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması hem tanı hem de tedavi açısından önemlidir. Önceleri izole bir pompa yetersizliği olarak tanımlanan kalp yetersizliği, günümüzde birçok adaptif mekanizmalar ile komplike bir nöroendokrin sendrom olarak tanımlanmaktadır. Gerçekten de çoğu zaman bir pompa yetersizliği ile başlasa da, hastalık daha erken evrelerinden itibaren bu adaptif mekanizmalar ile komplike olmaktadır. Kalbin miyokardiyal hasar sonrası periferik organların perfüzyonunu yeterince sağlayamaması; özellikle beyin, böbrek ve vasküler endotel kaynaklı belirli adaptif mekanizmalarının aktive olmasına neden olur. Sempatik aktivitede artış, RAAS'ın aktivasyonu, endotelden salınan birçok biyolojik aktif molekülün etkisiyle bozulmuş dolaşım düzeltilmeye çalışılır. Başlangıçta dolaşımın düzeltilmesi lehine gibi görünen bu hormonlar zamanla kardiyovasküler sistem üzerine zararlı etkilere ve hastalığın progresyonuna neden olmaktadır. Örneğın plazma katekolamin yüksekliğinin kalp yetersizliği hastalarında artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (39, 42). Kalp yetersizliğindeki nörohormonal aktivasyonun gün geçtikçe daha iyi anlaşılması hastalığın tanısı, prognozu ve tedavisi aşamalarında önemli veriler sağlayacaktır.

Kalp yetersizliğinin erken tanı ve tedavisi için ekokardiyografi ile birlikte birkaç tanısal test kullanılmaktadır. Bu tanısal testlerden bir tanesi de günlük pratikte kullanılan natriüretik peptidlerdir. Kalp yetersizliğinin tanısında kullanılabilecek birçok molekül üzerinde de çalışılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda iskemik kalp hastalığı erkeklerde ve yaşlı kadınlarda en sık kalp yetersizliği nedenidir (119). Çalışmamıza alınan kalp yetersizliği olgularının büyük çoğunluğu erkekti. Bunun nedeni çalışmaya alınan olgularda iskemik kardiyomiyopatinin daha fazla olması olabilir. Çalışmamızda kalp yetersizliği olan hastaların yaş ortalaması $62,27 \pm 14,84$ yıl

olup kontrol grubu ile benzerdi. Sağlıklı çocuklarda serum fetuin-A düzeyini ölçen bir çalışmada yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmamış ve erişkin değerleri ile de korelasyon bulunmuştur (120).

Kalp yetersizliği olan hastalarda serum üre, kreatinin, pro-BNP düzeylerinin yüksek; ortalama serum hemoglobin, sodyum, kolesterol düzeylerinin düşük olduğu bilinmektedir (121-123). Çalışmamızda da kalp yetersizliği hastalarında sodyum, kolesterol düzeylerinin düşük; proBNP, üre ve kreatinin seviyelerinin ise yüksek olduğu bulundu. Aneminin kalp yetersizliği hastalarında % 4-61 arasında görüldüğü ve nedeninin ise artmış TNF-alfa, hemodilüsyon, eşlik eden böbrek fonksiyon bozukluğu, yetersiz beslenme ve kemik iliği perfüzyonundaki azalma olduğu bildirilmiştir (124). Kalp yetersizliği hastalarında üre ve kreatinin yüksekliğinin kardiyak output azalması nedeniyle renal perfüzyonun bozulması ayrıca hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıkların kalp ve böbrek üzerinde benzer olumsuz etkilerinin olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (32). Hastaların sıvı ve tuz alımının kısıtlanması, aşırı diüretik kullanımı, ACE inhibitörleri ve potasyum tutucu diüretikler; üre, kreatinin yükselişi ve sodyum düşüşüne neden olabilmektedir. Kalp yetersizliğinde düşük sodyum düzeyi vücuttan yeterince sıvı atılmamasından kaynaklanır ve bunun en önemli nedeni de kardiyak *output* ve sistemik kan basıncında azalmanın yol açtığı renin, anti-diüretik hormon ve norepinefrin salgılanmasındaki artıştır (125-127).

Kalp yetersizliği tanı ve değerlendirilmesinde pro-BNP'nin önemi bilinmektedir. Biz de çalışmamızda kalp yetersizliği tanısında pro-BNP'nin önemini tekrardan vurguladık. BNP'nin temel kaynağı kalp kası hücreleridir ve salgılanması için asıl uyarıcı ventriküler duvar gerilimidir (61). Pro-BNP ventrikül miyokardında sentezlenen ama sadece ventrikül içi hacimi, duvar gerginliği, diyastol sonu basınç artışı gibi sol kalp yetersizliği hallerinde cevap olarak plazmaya salınan bir diüretik peptiddir. Kalp yetersizliği olan hastaların çoğunda artmış diyastol sonu basınç ve duvar gerilimi olması nedeni ile dolaşımdaki BNP düzeyleri yüksek olarak saptanmaktadır (128-133). Daha önceden yapılan çalışmalarda da pro-BNP'nin semptomatik kalp yetersizliğinin tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir (134-136). Farklı

çalışmalarda pro-BNP'nin NYHA fonksiyonel sınıflama evresi ile kolere olduğu gösterilmiştir (137-139). Ayrıca ekokardiyografi ile BNP düzeyini karşılaştıran bir çalışmada sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi için ekokardiyografi istenen olgularda eş zamanlı plazma BNP düzeyi tayin edilmiştir (140). Kalp yetersizliği olduğu bilinen ya da daha önce sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmış olan gruptaki olguların tümünde anormal ekokardiyografik bulgulara rastlanmış ve bu grubun BNP düzeyi daha da yüksek bulunmuştur. Pro-BNP henüz asemptomatik kalp yetersizliği vakalarını belirlemede bile değerli invaziv olmayan bir yöntemdir. Pro-BNP'nin kalp yetersizliğini teşhisindeki özgüllük ve duyarlılığı % 95 civarında olduğu ACC/AHA'nın 2001 pratik kılavuzunda yayınlanmıştır. BNP ve pro-BNP'nin kalp yetersizliğinin tanısında güvenle kullanılabilir bir test olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular daha önce yapılmış çalışmalarda elde edilen bulgular ile uyumlu idi. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak EF % 50 altında olan olguların pro-BNP değerleri, EF %50 üstünde olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır ve sol ventrikül EF ile pro-BNP değerleri arasında negatif korelasyon vardır. Çalışmamızda pro-BNP düzeyleri ile NYHA fonksiyonel sınıflama evresi arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Evre ne kadar ileri ise pro-BNP düzeyleri de o kadar yüksek idi. Çalışmamızda serum pro-BNP için ROC analizi yapıldığında ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın %96,9 olduğu ve 184,1 µg/ml pro-BNP değerleri "cut off" olarak alındığında %95,45 duyarlılık ve %96,77 özgüllük ile sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu öngördüğu saptandı (şekil-4). Sonuç olarak pro-BNP kalp yetersizliğinin tanı ve değerlendirilmesinde, hastaların fonksiyonel kapasitelerinin belirlenmesinde güvenle kullanılabilir pratik bir yöntem olduğu çalışmamızda da gösterildi.

Fetuin-A yetişkinlerde karaciğerden salgılanan, embriyonik dönemde ise birçok doku tarafından üretilen çok fonksiyonlu bir glikoproteindir. Serum fetuin-A oldukça önemli sistemik kalsifikasyon inhibitörüdür. Kemik matriksinde, aterosklerotik plaklarda ve patolojik mineralize dokularda birikim gösterir. Ektopik kalsifikasyonu önlerken kemik mineralizasyonuna etki etmez. Ayrıca akut inflamasyon göstergesi olarak da tanımlanmaktadır.

İnsülin tirozin kinaz aktivitesi ve insülin reseptör otofosforilasyonunu inhibe ederek insülin direncini arttırır. Bu çalışmada multifonksiyonel özellik gösteren ve en önemlisi sistemik kalsifikasyon inhibitörü ve negatif akut faz reaktanı olan serum fetuin-A düzeyi ile aktif bir süreç olan sistolik kalp yetersizliği arasındaki ilişki incelenmiştir. Ek olarak, bu çalışmada sistolik kalp yetersizliği tanı ve değerlendirilmesinde fetuin-A düzeyi ile CRP ve pro-BNP arasındaki ilişki de irdelenmiştir.

Fetuin-A negatif akut faz reaktanı ve akut inflamasyon göstergesidir. Fetuin-A proinflamator sitokin sentezinin katyonik inhibitörlerin hücrel alımını arttırarak vücudun kendisine karşı inflamatuvar cevabın artışını engeller. Fetuin-A seviyesinin proinflamatuvar sitokinler olan IL-1beta, IL-6 ve TNF-alfa kan düzeyleri ile ters yönlü ilişkili olduğu gösterilmiştir (97). Stabil hemodiyalize giren kronik renal yetmezlikli hastalarda düşük saptanan fetuin-A düzeyinin, bir inflamasyon göstergesi olan CRP düzeyi ile zıt ilişkili olduğu saptanmış olup, tüm nedenlere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalitede inflamasyonun öncüsü olarak görülmüştür (3,98).

Yakın geçmişte IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin de kalp yetersizliği hastalarının prognozunda kullanılmaya başlanması ilgiyi diğer anti-inflamatuvar moleküllere çekmiştir. Daha sonra yapılmış birçok çalışmada da kalp yetersizliğinde artmış TNF-alfa seviyeleri ve bu artış ile kalp yetersizliğinin şiddeti arasında korelasyon gösterilmiştir (141). Kalp yetersizliğinde artmış olan TNF-alfa'nın negatif inotropik etkileri vardır. Bunun dışında TNF-alfa metalloproteinaz inhibisyonu ile matriksin yeniden yapılanmasına neden olur. Ayrıca interlökin büyüme faktör düzeyini azaltır. İnterlökin büyüme faktörünün apoptozis üzerindeki olumlu etkilerini azaltır. TNF-alfa miyokard dışında iskelet kasında da apoptozise neden olur, böylece kalp yetersizlikli hastalarda egzersiz kapasitesinde azalma ve kaşeksiye neden olur (141). IL-1beta ve IL-6 gibi diğer sitokinler de TNF-alfa benzeri etkilere sahiptir. Sitokinler miyositler üzerinde hipertrofi, apoptozis, ekstraselüler matrikste bozulma, fetal gen ekspresyonunda artış ve inotropik fonksiyonlarda bozulma gibi etkilere yol açar (142). Ayrıca sitokinler muhtemelen G proteinleri üzerinden kalp yetersizliğinde adrenerjik yanıtın

bozulmasında rol oynarlar. Benzer olarak da nitrik oksit (NO) sentez aktivasyonunda ve kalsiyum hemostazisinde bozulmaya yol açar. Kalp yetersizliğinde inflamatuvar belirteçlerin serum düzeylerinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (143). Bu çalışmaların birinde, kalp yetersizliği olan 59 hastada, serum CRP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (144). Bizim çalışmamızda da serum CRP düzeyleri hasta grubunda [0,7(0,3-19,7) mg/dl] kontrol grubundan [0,33(0,3-0,68) mg/dl] anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Ayrıca serum CRP düzeyleri, fonksiyonel kapasitesi sınıf I-II olanlara göre sınıf III-IV olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı [sırasıyla 0,33 (0,3-5,34) mg/dl ve 1,47 (0,3-19,7) mg/dl]. Ek olarak fonksiyonel kapasite kötüleştikçe CRP düzeyleri de, tıpkı serum pro-BNP düzeylerinde olduğu gibi artmaktaydı (Tablo 8). Yapılan farklı çalışmalarda da kalp yetersizliği olan hastalarda inflamasyon belirteçlerinin yüksekliği görülmüştür. TNF-alfa, soluble TNF reseptör 1 ve 2 veya IL-6'nın kalp yetersizliği olan hastalarda arttığı ve kalp yetersizliğinin şiddetiyle ilişkili olduğu ve takipte artmış kardiovasküler mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (145, 146). Fakat bu ilginç sonuçlara rağmen sitokin seviyeleri kalp yetersizliği olan hastaların risk belirlemede rutin olarak kullanılamamaktadır. CRP'nin inflamasyon belirteci olarak kullanımı basit olduğundan diğer sitokinlere tercih edilebilir ve rutin klinik kullanımlar için kullanılabilir (147). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak EF % 50'nin altında olan olguların CRP değerleri, EF % 50'nin üstünde olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla idi. Serum CRP ile fetuin-A arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı ($r=-0,352$) (Tablo 9). Fetuin-A bir negatif akut faz reaktanı gibi davranmakta olup akut ve kronik inflamasyonda düzeyi azalmaktadır (148). CRP düzeyleri ile fetuin-A arasında da ters bir ilişki mevcuttur. Bu zıt ilişki fetuin-A ile inflamasyon arasında da mevcuttur (111). Bu çalışmada da kalp yetersizliği olan hastalarda CRP düzeyleri ile fetuin-A arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede negatif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlar fetuin-A'nın bir negatif akut faz reaktanı olduğu görüşünü destekler niteliktedir. Pozitif akut faz reaktanları ile negatif korelasyon göstermesi de bu görüşe uymaktadır.

Fetuin-A'nın kardiyomiyositlerde iskemiyeye karşı koruyucu etkisi olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır (5,149). ST yükselmeli miyokard enfarktüsülü hastalarda yapılan ve 284 hastayı içeren bir çalışmada serum fetuin-A düzeyindeki düşüklük ile 6 aylık mortalite arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Fetuin-A'nın inflamasyondaki rolü çok önemli olup son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda mortalite ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir (4,150). Çalışmamızda da etiyojisi ağırlıklı olarak iskemik olan kalp yetersizliği hastalarında, serum fetuin-A düzeyleri [72,94 (14,11-648,88 µg/ml)] kontrol grubundan [526,36 (282,98-726,58) µg/ml] anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ayrıca, çalışmamızda kalp yetersizliği etiyojisi olarak DKMP'li ve İKMP'li hastalarda fetuin-A düzeyi değerlendirilmiştir. Fetuin-A düzeyi, DKMP'li hasta grubuna göre İKMP'li hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı. Ancak hastaların fonksiyonel kapasite sınıflamasına göre sınıf I-II ile III-IV arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Fonksiyonel kapasite kötüleştikçe serum fetuin-A düzeylerinde azalma olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 8 ve Şekil 3).

Koroner arter hastalığı, diyabeti ya da metabolik sendromu olan hastalarda ve obezlerde serum fetuin-A düzeylerinin arttığı bazı son çalışmalarda gösterilmiştir (3, 106, 107). Ancak paradoksal olarak, akut koroner sendrom olan hastalarda serum fetuin-A düzeylerinin, akut koroner sendrom olmayanlardan anlamlı olarak daha düşük olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuş olmakla birlikte bunun nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (97,151). ST yükselmeli miyokard enfarktüsülü hastalarda inflamasyon, plak rüptür mekanizmasının ana belirleyicisidir. Nekroz sonrası, geri kalan miyokarda inflamasyon devam eder. Bunun sonuçları faydalı (fonksiyonlarda iyileşme, düzelme gibi) olabildiği kadar zararlı (akut kardiyak rüptür, kronik dilatasyon, kalp yetmezliği gibi) da olabilmektedir (152). Fizyolojik olarak inflamasyon sırasında, sentezleri genellikle fetuin-A tarafından inhibe edilen proinflamatuvar sitokinler; karaciğerde fetuin-A sentezini inhibe etmektedirler (97). Dolaşımdaki azalmış fetuin-A konsantrasyonu, çeşitli anti-inflamatuvar moleküllerin aktivitelerini etkileyerek engeller (153). ST yükselmeli miyokard enfarktüsü varlığında ise

düşük serum fetuin-A konsantrasyonu; devam eden inflamatuvar olayları kolaylaştırmakta ve TNF-alfa gibi kardiyotoksik sitokinlerin fazla üretilmesine sebebiyet vermektedir (97,151). Bu da hastaları sol ventrikül yeniden şekillenmesi ve akut koroner sendrom tekrarı için yüksek risk ile karşı karşıya bırakmaktadır.

Periton diyalizine giren hastalarda yapılan bir çalışmada, fetuin-A düzeyi değerlendirilmiş ve valvüler kalsifikasyon, ateroskleroz, inflamasyon ve malnütrisyondun birlikte görüldüğü hastalarda fetuin-A düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur (111). Ayrıca bir başka çalışmada; diyalize giren hastalarda serum fetuin-A düzeyi incelendiğinde düşük fetuin-A düzeyi ile kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı ölüm ilişkili bulunmuştur (110). Çalışmamızda böbrek yetmezliğinin fetuin-A düzeyi üzerine olan etkisini ortadan kaldırmak için böbrek yetmezliği olan hastalar alınmamıştır. Serum kreatinin değerleri kontrol grubunda anlamlı derecede düşük saptanmış olmasına rağmen MDRD formülüne göre GFR 60 ml/min/1,73 m² altındaki olgular alınmamıştır.

Ix ve ark.'nın (107) yaptıkları çalışmada; 711 diyabetik olmayan koroner arter hastalarında National Cholesterol Education Program (NCEP) tanı kriterinin karşıladığı metabolik sendromlu hastalarda fetuin-A düzeyi incelenmiştir. Yüksek fetuin-A düzeyi ile metabolik sendrom arasında ilişki gösterilmiştir. Ayrıca yüksek fetuin-A düzeyi ile aterojenik lipid profili ile bağımsız ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastalar ayrıntılı olarak metabolik sendrom açısından değerlendirilmedi. Ancak BMİ ile serum fetuin-A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı (tablo-10).

Vasküler sistemdeki yapısal değişkenlerden bağımsız olarak izole miyokardiyal kalsifikasyonu değerlendiren deneysel bir çalışmada, fetuin-A'dan yoksun fare kalplerinde kardiyak fibrozis ve kalsifikasyonun arttığını, özellikle diyastolik fonksiyonların ve iskemiye toleransın bozulduğunu, katekolamin resistansının oluştuğunu göstermişlerdir (5). İnsanlarda kalp yetersizliği patogeneğinde kardiyak fibroz ve aşırı kollajen birikimi önemli faktörlerdir (154,155). Fetuin-A'dan yoksun sıçan kalplerinde TGF-beta,

kollajen ve fibronektin gibi fibroz yapan sitokinlerin arttığı saptandı. Kalsifikasyon inhibitör özelliğinin yanında fetuin-A çözünür TGF-beta reseptör rolüyle TGF antagonisti olarak çalışabilir (156). Fetuin-A eksikliğinde TGF ekspresyonu artar ve fibrogeneze neden olur. Fetuin-A eksikliğinde ciddi diyastolik disfonksiyonun gözlenmesinin nedeni kardiyak kalsifikasyon ve fibroz ile tetiklenen artmış ventriküler *remodeling* olabilir. Böylelikle serum fetuin-A düzeylerinin, kalp yetersizliği hastalarında koruyucu bir mekanizma olarak azaldığı ifade edilebilir. Ancak, tıpkı plazma katekolaminlerinde artış olması gibi, başlangıçta faydalı olan bu mekanizmanın uzun dönemde zararlı olup olmadığı ve bu azalışın önlenmesinin gerekip gerekmediği henüz açıklığa kavuşmamıştır. Serum fetuin-A düzeylerinin kalp yetersizliği hastalarında morbidite ve mortalitesinin değerlendirilmesi için randomize, prospektif uzun dönem takip çalışmalarına gereksinim olduğu açıktır.

ST yükselmeli miyokard enfarktüsünde, fetuin-A'nın kardiyomiyositlerde iskemiye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. ST yükselmeli miyokard enfarktüsü hastalarda fetuin-A ile yapılan bir çalışmada miyokard enfarktüsünün 3. gününde kontrol grubuna göre serum fetuin-A düzeyinin düşük olduğu ve fetuin-A ile CRP ve pro-BNP arasında anlamlı negatif ilişki olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada fetuin-A düzeyinin kalp yetersizliği ile başvuranlarda, sol ventrikül EF ve kreatin klirensi düşük olanlarda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (6). Kalp yetersizliği ve *remodeling* durumlarında immün sistem ile ilgili genlerin rolünü araştıran bir çalışmada stres altındaki kalpte fetuin-A mRNA ekspresyonunun arttığı ve stres durumunda fetuin-A üretildiği izlenmiştir (117). Bu çalışmalar ışığında fetuin-A düzeyinin sistolik kalp yetersizliği olan hasta grubunda faydalı olabileceğini düşündürmüştür.

Azalmış sol ventrikül EF'nin, koroner arter hastalarında kötü prognoz belirteçlerinden biri olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir (157). Çalışmamızda, ayrıca serum fetuin-A düzeyi ile sol ventrikül EF arasındaki ilişki de gösterildi; hastalarda serum fetuin-A düzeyi, sol ventrikül EF ile anlamlı bir şekilde pozitif olarak korele idi ($r = 0,732$) (Tablo 9). Bizim çalışmamıza benzer şekilde, başka bir çalışmada kalp yetersizliği ile

başvuranlarda ve sol ventrikül EF'si düşük olanlarda fetuin-A düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (6).

Çalışmamız sol ventrikül sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda serum fetuin-A düzeyinin düştüğünü gösteren ilk çalışmadır. Serum fetuin-A düzeyi için ROC analizi yapıldığında ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın %96 olduğu ve 270,45 pg/ml fetuin-A değeri “cut off” olarak alındığında %86,36 duyarlılık ve %96,77 özgüllük ile sol ventrikül sistolik kalp yetersizliğini öngördüğü saptandı (Şekil 5). Serum pro-BNP için ROC analizi yapıldığında ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın %96,9 olduğu ve 184,1 pg/ml pro-BNP değeri “cut off” olarak alındığında %95,45 duyarlılık ve %96,77 özgüllük ile sol ventrikül sistolik kalp yetersizliğini öngördüğü saptandı (Şekil 4). Böylece çalışmamızda fetuin-A düzeyinin sistolik kalp yetersizliği olan hastaları yüksek duyarlılık ve özgüllük ile saptayabildiğini ve pro-BNP kadar güçlü tanısal belirteç olduğu gösterildi.

Kalp yetersizliği hastalarında serum fetuin-A düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmaktadır. Ayrıca serum fetuin-A düzeyleri sol ventrikül EF ile ilişkilidir ve anlamlı olarak pozitif bir korelasyon göstermektedir. Fetuin-A düzeyinin sistolik kalp yetersizliği olan hastaları yüksek duyarlılık ve özgüllük ile saptayabildiği ve pro-BNP kadar güçlü tanısal belirteç olduğu saptandı. Bu nedenle serum fetuin-A düzeyi kalp yetersizliği tanı ve değerlendirilmesinde kullanılabileceği düşünüldü. Ancak çalışmamızda fetuin-A düzeyinin etkilendiği hastalıklar çalışmaya dahil edilmediği için sistolik kalp yetersizliğini yüksek özgüllük ile saptamış olabiliriz.

Çalışmamız tek merkezde, sınırlı sayıda hasta ile ve sınırlı sürede yapılmıştır. Klinik pratikte kullanılabilmesi için çok merkezli ve toplum kökenli çalışmalara ihtiyaç vardır. Seçilen hastalar çoğunlukla semptomları belirgin olup, asemptomatik veya sınırda semptomları olan hastalarda fetuin-A değerlendirilmemiştir. Fetuin-A'nın maliyet analizinin yapıp klinikte hangi hasta gruplarında ve kalp yetersizliğinin hangi durumlarında kullanılması gerektiği ve bununla ilgili günlük hasta pratiğinde gerekli kılavuzların belirlenmesi gerekmektedir. Serum fetuin-A düzeylerinin ölçümü, kalp

yetersizliği hastalarının mortalite ve morbidite öngördürücüsü olabilir; ancak çalışmamızda mortalite ve morbidite değerlendirilmesi yapılmadı. Bunun için randomize, prospektif uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamız sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda serum fetuin-A düzeyinin azaldığını gösteren ilk çalışmadır. DKMP'li hastalara göre İKMP'li hastalarda serum fetuin-A düzeyinin daha düşük olduğu izlendi. Sol ventrikül sistolik kalp yetersizliğini öngörmede fetuin-A'nın "cut off" değeri 270,45 pg/ml olarak saptandı. Serum fetuin-A düzeyinin sistolik kalp yetersizliği olan hastaları yüksek duyarlılık ve özgüllük ile saptayabildiğini ve pro-BNP kadar güçlü tanısal belirteç olduğu gösterildi. Ancak serum fetuin-A çok fonksiyonlu bir protein olması nedeniyle birçok faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle serum fetuin-A ile kalp yetersizliğini değerlendirmek için hasta gruplarının iyi irdelendiği ve örneklem sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Hunt SA. 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). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1-82.
2. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999;20:1799-807.
3. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003;361:827-33.
4. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005;67:2383-92.
5. Merx MW, Schafer C, Westenfeld R, et al. Myocardial stiffness, cardiac remodeling, and diastolic dysfunction in calcification-prone fetuin-A-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3357-64.
6. Lim P, Collet JP, Moutereau S, et al. Fetuin-A is an independent predictor of death after ST-elevation myocardial infarction. *Clin Chem* 2007;53:1835-40.
7. 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.
8. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. 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); International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Failure Society of America. 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. Houser SR, Margulies KB. Is depressed myocyte contractility centrally involved in heart failure? *Circ Res* 2003;92:350-8.
10. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350:829-33.
11. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977-82.
12. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-6.
13. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46.
14. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of "and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397-402.
15. Gardin JM, Siscovick D, Anton Culver H. Sex, age, and disease affect echocardiographic left ventricular mass and systolic function in the free-living elderly: The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1995;91:1739-48.
16. Kupari M, Lindroos M, Livanainen AM. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *J Intern Med* 1997;241:387-94.
17. Hedberg P, Lonnberg I, Jonasson T. Left ventricular systolic dysfunction in 75-year-old men and women: a population-based study. *Eur Heart J* 2001;22:676-83.
18. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:6A-13A.
19. Senni M, Tribouillois CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999;159:29-34.
20. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-22.
21. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83:505-10.
22. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361-71.
23. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *J Card Fail*. 2007;13:569-76.
24. Walter J, Paulus WJ, Brutsaert DL, Gillebert TC, et al. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998;19:990-1003
25. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1992;117:502-10.

26. Lindenfeld J, Krause-Steinrauf H, Salerno J. Where are all the women with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1417-9.
27. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004;25:1214-20.
28. Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:240-8.
29. Le Jemtel TH, Sonnenblick EH, Frishman WH. Diagnosis and management of heart failure. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V (eds). *Hurst's The Heart* 9th edition. New York: Mc Graw-Hill; 1998. 745-81.
30. Gilvertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure: high-output failure; pulmonary edema. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds). *Heart Disease* 6th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2001. 534-61.
31. Katz AM. Cardiomyopathy of overload: A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990;322:100-10.
32. Cleland J, Dargie H, Drexler H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
33. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J* 1990;120:1538-40.
34. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, et al. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels. *Circulation* 1996;15(94):683-9.
35. Just H. Pathophysiological targets for beta-blocker therapy in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1996;17 Suppl B:2-7.
36. Cohn JN. Structural basis for heart failure: Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995;91:2504-7.
37. Sandler H, Dodge HT. Left ventricular tension and stress in man. *Circ Res* 1963;13:91.
38. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):569-82.
39. Stevenson LW. Inotropic therapy for heart failure. *N Eng J Med* 1998;339:1948-50.
40. Soylu K, Şahin M, Dursun İ. Kalp yetersizliğinde nörohormonal aktivasyon. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2006;18:211-21.
41. Francis GS, Goldsmith SR, Emine TB, Olivari MT, Chonn JN. The neurohormonal axis in congestive heart failure *Ann Intern Med* 1984;101:370-7.
42. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23.

43. Hiroka Y, Imaizumi T, Tagawa T, et al. Effects of l-arginine on impaired acetylcholine induced and ischemic vasodilation of the forearm in patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:658-68.
44. Swedberg K. Importance of neuroendocrine activation in chronic heart failure. Impact on treatment strategies. *Eur J Heart Fail* 2000;2:229-33.
45. Packer M. Adaptive and maladaptive actions of angiotensin II in patients with severe congestive heart failure. *Am J Kidney Dis* 1987;10(Suppl 1):66-73.
46. Konstam MA, Udelson JE, Anand IS, Cohn JN. Ventricular remodeling in heart failure: a credible surrogate endpoint. *J Card Fail* 2003;9:350-3.
47. Brilla CG, Maisch B. Regulation of the structural remodelling of the myocardium: from hypertrophy to heart failure. *Eur Heart J* 1994;(Suppl D):45-52.
48. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994;90:644-5.
49. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction—pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999;5:357-82.
50. Kossmann CE. The Criteria Committee of the New York Heart Association. In: Braunwald E (ed). *Disease of the heart and blood vessels, nomenclature and criteria for diagnosis 6th edition*. Boston: Little Brown Company;1964. 114.
51. Poole-Wilson PA. Relation of pathophysiologic mechanisms to outcome in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):22A-29A.
52. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1092-102.
53. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J* 1992;124:1017-25.
54. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1245-55.
55. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure; pulmonary edema, high-output failure. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (eds). *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company;2005. 539-68.

56. Lok CE, Morgan CD, Ranganathan N. The accuracy and interobserver agreement in detecting the 'gallop sounds' by cardiac auscultation. *Chest* 1998;114:1283-8.
57. Mattleman SJ, Hakki AH, Iskandrian AS, et al. Reliability of bedside evaluation in determining left ventricular function: correlation with left ventricular ejection fraction determined by radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol*, 1983;1:417-20.
58. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, et al. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995;75:220-3.
59. 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.
60. Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, et al. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. *BMJ* 1997;314:936-40.
61. Magga J, Marttila M, Mäntymaa P, et al. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology* 1994;134:2505-15.
62. Lee Im, Rexrode KM, Cook NR, et al. Physical activity and coronary heart disease in women. *Jama* 2001;285:1447-54.
63. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombotic leading to infarct on and of sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vasoocclusion. *Circulation* 1985;71: 699-708.
64. İliçin G, Ünal S, Biberoylu K, Akalın S, Süleymanlar G. Hiperlipoproteinemiler. In: Özata M (ed). *Temel İç Hastalıkları*. İstanbul: Güneş Kitabevi; 1996. 1500-9.
65. Rosenberg L, Miller D.R, Kaufman D.W, et al. Myocardial infarction in women under 50 years of age. *Jama* 1983;250:2801-6.
66. Jonas M.A, Qates J.A, Ockene J.K, et al. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *Circulation* 1992; 86:1664.
67. Kültürsay H, Kardiyoloji ve Laboratuvar Etkileşimi. *Ulusal Biyokimya Kongresi Marmar S*:2004;19.
68. Jaffe AS, Davidenko J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction. In: Crawford MH, Dimarco JP (eds). *Cardiology*, 1st edition. London: Mosby; 2001. 137-8.
69. Unstable Angina And Non ST Elevation Myocardial Infarction: ACC/AHA 2002. Guideline Update For Management Of Patient With JACC 2002;40:366-74.
70. Mc Cullough P.A, Omland T, Maisel AS. B-Type Natriuretic Peptides: A Diagnostic Breakthrough For Clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:72-80.
71. Otterstad JE, Froeland G, Sutton STM, et al. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic

- measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J* 1997;18:507-13.
72. Alam M, Wardell J, Andersson E, et al. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:343-52.
 73. Working Group on cardiac rehabilitation and 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.
 74. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985;132:919-23.
 75. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004;6:727-65.
 76. Cleland JC, Pennell DJ, Ray SG Coats AJ, et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:14-21.
 77. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076-93.
 78. Jaarsma T, Strömberg A, Mårtensson J, et al. Development and testing of the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale. *Eur J Heart Fail* 2003;5:363-70.
 79. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005;366:2005-11.
 80. Suskin N, Sheth T, Negassa A, et al. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1677-82.
 81. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:1322-32.
 82. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
 83. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.

84. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149-58.
85. Bayram M, De Luca L, Massie MB, et al. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:47G-58G.
86. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997-1003.
87. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297:1883-91.
88. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004;148:157-64.
89. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 345:1490-3.
90. Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med* 2001;110:14-36.
91. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, et al. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:301-6.
92. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509-16.
93. Denecke B, Gräber S, Schäfer C, et al. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-b and fetuin-a. *Biochem J* 2003;376:135-45.
94. Yang F, Chen ZI, Bergeron JM, et al. Human alpha 2-HS glycoprotein/ bovine fetuin homologue in mice: identification and developmental regulation of the gene, *Biochim. Biophys Acta* 1992;1130:149-56.
95. Ishikawa Y, Wu LN, Valhmu WB, et al. Fetuin and alpha 2-HS-glycoprotein induce alkaline phosphatase in epiphyseal growth plate chondrocytes. *J. Cell Physiol* 1991;149:222-3.
96. Kalabay L, Cseh K, Jakab L, et al. Diagnostic value of the determination of serum alpha2-HS-glycoprotein. *Orv Hetil* 1992;133:1553-4;9-60.
97. Kelly RA, Smith TW. Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation* 1997;95:778-81.
98. Ketteler M. Fetuin-A and extraosseous calcification in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:337-42.

99. Triffitt JT, Gebauer U, Ashton BA, et al. Origin of plasma alpha2HS-glycoprotein and its accumulation in bone. *Nature* 1976;262:226-7.
100. Keeley KW, Sitarz EE. Identification and quantitation of alpha 2-HS-glycoprotein in the mineralized matrix of calcified plaques of atherosclerotic human aorta. *Atherosclerosis* 1985;55:63-9.
101. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem* 2003;278:13333-41.
102. Price PA, Lim JE. The inhibition of calcium phosphate precipitation by fetuin is accompanied by the formation of a fetuin-mineral complex. *J Biol Chem* 2003;278:22144-52.
103. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/ fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003;112:357-66.
104. Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, et al. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes* 2002;51:2450-8.
105. Mathews ST, Rakhade S, Zhou XH, et al. Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;350:437-43.
106. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, et al. Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes care* 2006;29:853-7.
107. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, et al. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2006;113:1760-7.
108. Stefan N, Fritsche A, Weikert C, et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:2762-7.
109. Mori K, Emoto M, Yokoyama H, et al. Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care. Letters* 2006;29:468.
110. Hermans MMH, Brandenburg V, Ketteler M, et al. Association of serum fetuin-A levels with mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:2295-304.
111. Wang AY, Woo J, Lam CW, et al. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1676-85.
112. Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, et al. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int* 2005;67:1070-7.
113. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, et al. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 2008;118:2555-62.
114. Mori K, Ikari Y, Jono S, et al. Fetuin-A is associated with calcified coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2010;21:281-5.

115. Eraso LH, Ginwala N, Qasim AN, et al. Association of lower plasma fetuin-a levels with peripheral arterial disease in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2010;33:408-10.
116. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, et al. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease. *Circulation* 2007;119:2533-9.
117. Akavia UD, Benayahu D. Meta-analysis and profiling of cardiac expression modules. *Physiol Genomics* 2008; 35:305-15.
118. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
119. Adams KF, Dunlap SH, Sueta CA, et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Cardiol* 1996;28:1781-8.
120. Wigger M, Schaible J, Muscheites J, et al. Fetuin-A serum concentrations in healthy children. *Ann Clin Biochem* 2009;46:511-3
121. 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.
122. Kalra PR, Collier T, Cowie MR, et al. Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure. *Lancet*. 2003;362:211-2.
123. Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, Starling RC 3rd, Young JB, Lauer MS. 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.
124. Yi-Da Tang, Stuart D. Katz. Anemia in Chronic Heart Failure: Prevalence, Etiology, Clinical Correlates and Treatment Options. *Circulation* 2006;113:2454-61.
125. 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.
126. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, et al for the SOLVD Investigators. 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.
127. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, Hollenberg NK, Williams GH. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 1984;310:347-52.
128. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:707-69.

129. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003;24:341-56.
130. Peacock WF 4th. The B-type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleve Clin J Med*. 2002;69:243-51.
131. 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.
132. Maisel A. B-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clin* 2001;19:557-71.
133. Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet*. 1994;343:440-4.
134. Doust J.A, Glasziou P.P, Pietrzak E, Dobson A.J. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;164:1978-84.
135. Maisel A. B type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clinics* 2001;19:557-71.
136. Remme W.J, Swedberg K. Guidelines for diagnosis and treatment of heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
137. 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.
138. Wieczorek S.J, Bailly K.R, 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;46:77A.
139. Maisel A.S, Krishnaswamy P, Nowak R.M, et al. Rapid measurement of B type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Eng J Med* 2002; 347:161-7.
140. Kaan J, Hope J, Garcia A, et al. A rapid bedside test for brain natriuretic peptide accurately predicts cardiac function in patients referred for echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000; 135:419A.
141. Adams V, Jiang H, Jiangtao Y, et al. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 1999;33: 959-65.
142. Yokoham T, Vaca L, Rosen RD, et al. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumour necrosis factor alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993;92: 2303-12.
143. Von Eynatten M, 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.
144. Sánchez-Lázaro IJ, Almenar L, Reganon E, et al. Inflammatory markers in stable heart failure and their relationship with functional class. *Int J Cardiol* 2008;129:388-93.
145. Tsutamato T, Hisanaga T, Wada A. Interlukin-6 in the peripheral circulation increase 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.
146. Rauchhaus M, Doehner W, Francis D.P, Davos C, Kemp M. Plasma cytokin parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060-7.
 147. Ricker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.
 148. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, et al. Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest* 1979;64:1118-29.
 149. Ren J, Davidoff AJ. Alpha2-Heremans Schmid glycoprotein, a putative inhibitor of tyrosine kinase, prevents glucose toxicity associated with cardiomyocyte dysfunction. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:305-10.
 150. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389-97.
 151. Krown KA, Yasui K, Brooker MJ, et al. TNF alpha receptor expression in rat cardiac myocytes: TNF alpha inhibition of L-type Ca²⁺ current and Ca²⁺ transients. *FEBS Lett* 1995;376:24-30.
 152. Abbate A, Bonanno E, Mauriello A, et al. Widespread myocardial inflammation and infarct related artery patency. *Circulation* 2004;110:46-50.
 153. Ombrellino M, Wang H, Yang H, et al. Fetuin, a negative acute phase protein, attenuates TNF synthesis and the innate inflammatory response to carrageenan. *Shock* 2001;15:181-5.
 154. Heeneman S, Cleutjens JP, Faber BC, et al. The dynamic extracellular matrix: Intervention strategies during heart failure and atherosclerosis. *J Pathol* 2003;200:516-25.
 155. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res* 2004;94:1533-42.
 156. Demetriou M, Binkert C, Sukhu B, Tenenbaum HC, Dennis JW. Fetuin/ alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist. *J Biol Chem* 1996;271:12755-61.
 157. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:17-23.

KISALTMALAR

ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

ACEİ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

AF: Atriyal Fibrilasyon

ANP: Atriyal Natriüretik Peptid

ARB: Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri

ASA: Asetil Salisilik Asit

AT1: Anjiyotensin 1

AVP: Arjinin Vazopressin

BMI: Beden Kitle İndeksi

BNP: B tipi Natriüretik Peptid

CaKB: Kalsiyum Kanal Blokeri

CNP: C tipi Natriüretik Peptid

CRP: C-Reaktif Protein

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

DKMP: Dilate Kardiyomiyopati

DM: Diyabetes Mellitus

DSV: Diyastol Sonu Volüm

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

ESC: Avrupa Kardiyoloji Birliği

FDA: Food and Drug Administration, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FK: Fonksiyonel Kapasite

GFR: Glomerular Filtrasyon Hızı

Hb: Hemoglobin

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HT: Hipertansiyon

ICD: İnternal Kardiyak Defibrilatör

IL-1 β : İnterlökin 1Beta

IL-6: İnterlökin 6
IVSD: İnterventriküler Septum Kalınlığı
İKMP: İskemik Kardiyomiyopati
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KB: Kan Basıncı
KY: Kalp Yetersizliği
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LVEDD: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LV EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVESD: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
MDRD: Modification Diet of Renal Disease
METS: Metabolik Equivalents
MR: Manyetik Rezonans
mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit
Na: Sodyum
NCEP: National Cholesterol Education Program
NO: Nitrik Oksit
NYHA: New York Heart Association, New York Kalp Birliği
PWT: Posteriyor Duvar Kalınlığı
RAAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
S3: Üçüncü Kalp Sesi
S4: Dördüncü Kalp Sesi
SKB: Sistolik Kan Basıncı
TGF-beta: Transforming growth factor-beta
TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör-alfa

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli katkılarından dolayı sayın hocalarıma; öncelikle tez danışmanım Prof. Dr. N.Sümeyye GÜLLÜLÜ ve yardımcı tez danışmanım Prof. Dr. Emre SARANDÖL olmak üzere Uludağ Üniversitesi 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,

Dahiliye Anabilim Dalı Başkanı Prof Dr Mustafa YURTKURAN başta olmak üzere tüm hocalarıma,

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof Dr Ercüment EGE başta olmak üzere tüm hocalarıma,

Serum fetuin-a düzeylerinin çalışılması için bana her türlü kolaylığı sağlayan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Emre SARANDÖL'e ve Dr Ebru Açıkgöz'e,

Beş yıllık uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan gurur duyduğum öncelikle Uzm. Dr. M. Fethi ALİŞİR ve Dr. Feyzullah BEŞLİ olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

Ayrıca bugünlere gelmemde bana olağanüstü gayretiyle her zaman her konuda destek olan ve her şeyimi boçlu olduğum annem, babam, kardeşim, eşim Dr. Merve YAPAR KEÇEBAŞ ve oğullarıma en içten duygularla teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

03.05.1982 tarihinde Fethiye'de doğdum. İlkokulu Akyaka İlkokulu'nda, orta öğrenimimi Muğla Anadolu Lisesi'nde, liseyi Bucak Adem Tolunay Fen Lisesi'nde tamamladım.

2000 yılında tıp lisans eğitimim için Marmara Üniversitesi İngilizce Tıp Fakültesi'ne başladım. 2007 yılında fakülteyi tamamladıktan sonra 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. Evliyim ve iki erkek çocuğum var.