



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

KALP YETMEZLİĞİNDE ARİTMİ SIKLIĞI İLE TENASKİN-C VE NT-PROBNP ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Çağlar ÖZMEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet KANADAŞI

Bu çalışma TF2012LTP36 proje numarası ile Çukurova Üniversitesi bilimsel araştırma projesi fonu ile desteklenmiştir.

ADANA - 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleki gelişimime katkıda bulunan Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Prof. Dr. Mustafa Demirtaş, Prof. Dr. Ayhan Usal, Prof. Dr. Abdi Bozkurt, Prof. Dr. Mesut Demir, Prof. Dr. Mehmet Kanadaşı ve Doç. Dr. Ali Deniz’e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince büyük emeği geçen, her koşulda desteğini hissettiğim ve meslek hayatım boyunca da hissedeceğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Kanadaşı’na ve Doç. Dr. Ali Deniz’e katkılarından dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, personel arkadaşlarıma da ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında bana destek olan ve üzerimde sonsuz emekleri olan annem Tülin Özmen’e, babam Dr. Hüseyin Özmen’e, ablam Dr. Pınar Özmen Yıldız’a ve eniştem Dr. İbrahim Yıldız’a teşekkür etmekten mutluluk duyarım.

Dr. Çağlar ÖZMEN
ADANA, 2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER	XI
ABSTRACT and KEY WORDS	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp Yetmezliği	3
2.1.1. Tanım	3
2.2. Etiyoloji.....	3
2.3. Patofizyoloji	5
2.4. Klinik ve Epidemiyoloji.....	6
2.5. Belirti ve Bulgular.....	6
2.6. Kalp Yetmezliğinin Gelişim Süreci ve Semptomatik Şiddetinin Sınıflaması	8
2.7. Kalp Yetmezliğinin Risk Faktörleri	9
2.8. Kalp Yetmezliğinde Komorbidite	10
2.9. Kalp Yetmezliğinde Mortalite ve Ölüm Nedenleri	10
2.10. Kalp Yetmezliği Prognozunda Belirleyici Faktörler.....	11
2.11. Kalp Yetmezliği Tanısı	13
2.11.1. Klinik Tanı	13
2.11.2. Ekokardiyografi	14
2.11.3. Laboratuvar Testleri.....	15
2.11.4. Natriüretik Peptidler.....	15
2.11.5. Koroner Anjiyografi ve Kalp Kateterizasyonu	16
2.11.6. Kardiyak Manyetik Rezonans	17
2.11.7. Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi ve Radyonüklit Ventrikülografi	17

2.11.8. Pozitron Emisyon Tomografi Görüntüleme ve Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi.....	17
2.12. Kalp Yetmezliği ve Aritmi.....	17
2.12.1. Alta Yatan Yapısal Kalp Hastalığı.....	18
2.12.2. Mekanik Faktörler.....	18
2.12.3. Nörohormonal Faktörler	19
2.12.4. Elektrolit Bozuklukları.....	19
2.12.5. İskemi.....	19
2.12.6. İlaçlar	20
2.13. Ventriküler Aritmiler	20
2.14. Atriyal Fibrilasyon	21
2.15. Aritmi Tanısı	22
2.15.1. Elektrokardiyografi	22
2.15.2. Holter Elektrokardiyografi.....	22
2.16. Kalp Hızı Değişkenliği (KHD)	24
2.17. Natriüretik Peptidler (NP)	29
2.18. Brain Natriüretik Peptid'in (BNP) Etkileri	30
2.19. B Tipi Natriüretik Peptidin Aminoterminal Fragmanı ve Brain Natriüretik Peptid	31
2.20. Natriüretik Peptidlerin Tanıdaki Kullanım Alanları	32
2.20.1. Dispne	32
2.20.2. Asemptomatik Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonunu Taramada Brain Natriüretik Peptidin Önemi	33
2.20.3. Diyastolik Kalp Yetmezliği Tanısında Brain Natriüretik Peptid	33
2.20.4. Kalp Yetmezliği Öyküsü Olan Hastalarda Brain Natriüretik Peptid	34
2.20.5. Akut Koroner Sendrom Hastalarında Brain Natriüretik Peptid	34
2.20.6. Pulmoner Hastalıklarda Brain Natriüretik Peptid	34
2.20.7. Yüksek Kardiyak Output Durumlarında Brain Natriüretik Peptid	35
2.20.8. Atrial Fibrilasyonda Brain Natriüretik Peptid.....	35
2.21. Natriüretik Peptid Seviyelerini Yükselten Diğer Durumlar	35
2.21.1. İleri Yaş.....	35
2.21.2. Cinsiyet	35

2.21.3. Renal Hastalık	36
2.22. Natriüretik Peptid Düzeylerinin Düşük Olduğu Durumlar	36
2.22.1. Obezite	36
2.22.2. Akut Pulmoner Ödem	36
2.23. Natriüretik Peptidlerin Prognoz Öngörücüsü Olarak Kullanımı.....	37
2.23.1. Konjestif Kalp Yetmezliği	37
2.23.2. Ani Kardiyak Ölüm.....	37
2.23.3. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi.....	37
2.23.4. Kapak Hastalıkları.....	37
2.23.4.1. Mitral Kapak.....	38
2.23.4.2. Aort Kapak.....	38
2.23.4.3. Pulmoner Embolizm	38
2.24. Tedavi Takibinde Natriüretik Peptidin Rolü.....	38
2.25. Tenaskin Ailesi.....	40
2.25.1. Tenaskin-C	40
2.25.2. Tenaskin-C Ekspresyonu	43
2.25.3. Tenaskin-C ve Kardiyak Hasar	44
2.25.4. Kalpte Tenaskin-C Ekspresyonunun Düzenlenmesi.....	48
3. GEREÇ ve YÖNTEM	49
3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Protokolü.....	49
3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	49
3.3. Ekokardiyografi.....	49
3.4. 24 Saatlik Holter İzlemi	50
3.5. Serum Tenaskin-C Düzeyi Tayini.....	51
3.6. Serum B Tipi Natriüretik Peptidin Aminoterminal Fragmanı Düzeyi Tayini	51
3.7. İstatistiksel Analiz.....	52
4. BULGULAR.....	53
5. TARTIŞMA	72
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	79
7. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	80
KAYNAKLAR	81
ÖZGEÇMİŞ	94

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Tipik Kalp Yetmezliği Belirti ve Bulguları.....	7
Tablo 2. New York Kalp Cemiyeti İşlevsel Sınıflaması ve Özgöl Aktivite Ölçeği.....	9
Tablo 3. Belli Aktiviteler İçin Gereken Metabolik Enerji İhtiyacı.....	9
Tablo 4. Kalp Yetmezliği Evrelerinin Mortalite İle İlişkisi.....	11
Tablo 5. Framingham Kalp Yetmezliği Tanı Kriterleri.....	13
Tablo 6. Boston Kalp Yetmezliği Tanı Kriterleri.....	14
Tablo 7. Kalp Hızı Değişkenliği Zaman Bağımlı Parametreleri.....	26
Tablo 8. Kalp Hızı Değişkenliği Frekans Bağımlı Parametreleri.....	27
Tablo 9. BNP ve NT-proBNP Arasındaki Farklılıklar.....	31
Tablo 10. Kap Yetersizliği Dışında Natriüretik Peptid Düzeyini Yükselten Durumlar.....	34
Tablo 11. Kardiyak Patolojilerde Tenaskin-C Ekspresyonu.....	45
Tablo 12. Tüm hastaların Demografik Özellikleri.....	53
Tablo 13. Tüm Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	54
Tablo 14. Tüm Hastaların Ekokardiyografi Parametreleri.....	54
Tablo 15. Tüm Hastaların Holter parametreleri.....	55
Tablo 16. Lown Sınıflamasına Göre Malign Aritmisi Olan ve Olmayan Hastaların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması.....	60
Tablo 17. Lown Sınıflamasına Göre Malign Aritmisi Olan ve Olmayan Hastaların Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	61
Tablo 18. Lown Sınıflamasına Göre Malign Aritmisi Olan ve Olmayan Hastaların Holter Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	62
Tablo 19. Lown Sınıflamasına Göre Malign Aritmisi Olan ve Olmayan Hastaların Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması.....	63
Tablo 20. Paroksizmal Atrial Fibrilasyon Görülen Ve Görülmeyen Hastaların NT-ProBNP ve TN-C Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması.....	66
Tablo 21. Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri ile NT-proBNP ve TN-C Düzeyi Arasındaki İlişki.....	68
Tablo 22. SDNN 50 ms Altında ve Üstünde Olan Hastaların NT-proBNP ve TN-C Düzeyi Açısından Karşılaştırılması.....	69

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1.	Tenaskin-C'nin yapısı.....	41
Şekil 2.	Tenaskin-C'nin bağlanma bölgeleri ve etkileştiği moleküller.....	42
Şekil 3.	NT-proBNP düzeyi ile VEV sayısı arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,741$, $p<0,001$).	56
Şekil 4.	NT-proBNP düzeyi ile SVEV sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,559$, $p<0,001$).	57
Şekil 5.	TN-C düzeyi ile VEV sayısı arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,347$, $p<0,001$).	58
Şekil 6.	TN-C düzeyi ile SVEV sayısı arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,464$, $p<0,001$).	59
Şekil 7.	Lown sınıflamasına göre malign aritmisi olan ve olmayan grupların NT-proBNP düzeyleri.....	64
Şekil 8.	Lown sınıflamasına göre malign aritmisi olan ve olmayan grupların TN-C düzeyleri	65
Şekil 9.	NT-proBNP düzeyi ile SDNN arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r= -0,535$, $p<0,001$).	67
Şekil 10.	SDNN eşik değeri 50 ms için hastaların NT-proBNP düzeyleri.....	69
Şekil 11.	SDNN eşik değeri 50 ms için hastaların TN-C düzeyleri.....	70
Şekil 12.	NT-proBNP ve TN-C düzeyleri arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır. ($r=0,291$, $p=0,002$)	71

KISALTMALAR LİSTESİ

ACC/AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti
ACEİ	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
AİVR	: Akselere idiyoventriküler ritm
AKS	: Akut koroner sendrom
ANP	: Atriyal natriüretik peptid
ARB	: Anjiotensin reseptör blokeri
ARDS	: Akut respiratuvar distres sendromu
BMI	: Vücut kitle indeksi
BNP	: Brain natriüretik peptid
B	: Bilgisayarlı tomografi
Ca	: Kalsiyum
CNP	: C-tipi natriüretik peptid
Cr	: Kreatin
CRP	: C-reaktif protein
DEF-KY	: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DKMP	: Dilate kardiyomiyopati
DM	: Diyabetes mellitus
DNP	: Dendroaspis natriüretik peptid
DŞÇ	: Diyastol sonu çapı
DZ	: Deselerasyon zamanı
EGFL	: Epidermal büyüme faktörü benzeri
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESM	: Ekstrasellüler matriks
FN	: Fibronektin
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
hGFH	: Hesaplanmış glomerül filtrasyon hızı

HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HF power	: Yüksek frekans değerleri
HKMP	: Hipertrofik kardiyomiyopati
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
ICD	: İmplant edilebilir kardiyoverter-defibrilatör
IL-6	: İnterlökin 6
IVRT	: İzovolümetrik relaksasyon zamanı
K	: Potasyum
KABG	: Koroner arter baypas greftleme
KAG	: Koroner anjiyografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KEF-KY	: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
KHD	: Kalp hızı değişkenliği
KKB	: Kalsiyum kanal blokeri
KMR	: Kardiyak manyetik rezonans
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
KY	: Kalp yetmezliği
LAA	: Sol atriyum alanı
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LF power	: Düşük frekans değerleri
MAPK	: Mitojenle aktive edilen protein kinaz
ME	: Miyokard enfarktüsü
METS	: Metabolik eşdeğer
Mg	: Magnezyum
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MPI	: Miyokard performans indeksi
MPIP	: Multicentre Post-Infarction program
MRB	: Mineralokortikoid reseptör blokeri
NO	: Nitrik oksit
NP	: Natriüretik peptid

NPR-C	: Natriüretik peptid reseptör
NSAİİ	: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
NT-proBNP	: B tipi natriüretik peptidin aminoterminal fragmanı
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
PAF	: Paroksizmal atriyal fibrilasyon
PCWB	: Pulmoner kapiller kama basıncı
PET	: Pozitron emisyon tomografi
pNN50	: 50 milisaniyeden daha fazla değişim gösteren R-R aralıklarının yüzdesi
PRIDE	: ProBNP Investigation of Dyspnea in the ED
RAAS	: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
REDHOT	: Rapid ED Heart Failure Outpatient Trial
RMMSD	: Komşu normal-normal R-R aralıkları arasındaki farklarının karesinin ortalamalarının karekökü
SA	: Sol atriyum
SDANN	: Ardışık 5 dakikalık normal-normal R-R aralıklarının ortalamalarının standart sapması
SDNN	: Normal-normal R-R aralıklarının tümünün milisaniye olarak standart sapması
SKB	: Sistolik kan basıncı
SOLVD	: Studies of Left Ventricular Dysfunction
SPECT	: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi
SSÇ	: Sistol sonu çapı
SV	: Sol ventrikül
SVEV	: Supraventriküler erken vuru
TGFβ-1	: Transforming büyüme faktörü beta 1
TNF-α	: Tümör nekrozu faktörü alfa
TN-C	: Tenaskin-C
TSH	: Tiroid stimulan hormon
Val-HeFT	: Valsartan Heart Failure Trial
VEV	: Ventriküler erken vuru
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VLF power	: Çok düşük frekans değerleri

VT : Ventriküler taşikardi
VF : Ventriküler fibrilasyon



ÖZET

Kalp Yetmezliğinde Aritmi Sıklığı İle Tenaskin-C ve NT-proBNP Arasındaki İlişki

Amaç: Tenaskin-C (TN-C) ve B tipi natriüretik peptidin aminoterminal fragmanı (NT-proBNP), kalp yetmezliği (KY) prognozunda önemli belirleyicilerdir. KY’de NT-proBNP, büyük oranda ventrikül içi basınç ve gerilim artışına cevap olarak ventrikülden salgılanmaktadır. Kardiyak patolojilerde TN-C, uzamış makrofaj infiltrasyonu ve inflamatuvar odaklar ile ilişkilidir. KY hastalarında aritmi sık görülmekte ve prognozu kötüleştirmektedir. Bu çalışmada, KY hastalarında TN-C ve NT-proBNP düzeyleri ile aritmi sıklığı arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza EF < %45 olan 107 KY hastası alındı. Yirmi dört saatlik Holter incelemesi yapıldı. Holter analizinde Lown sınıf 4a ve 4b aritmisi gözlenen hastalar malign (n=29), Lown sınıf 0-3b aritmisi gözlenen hastalar ise benign aritmi grubu (n=78) olarak ikiye ayrıldı. Ayrıca Holter kayıtlarında paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) varlığı incelendi. Hastalar PAF olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar TN-C ve NT-proBNP düzeyleri açısından karşılaştırıldı. NT-proBNP ve TN-C düzeyleri ile ventriküler erken vuru (VEV), supraventriküler erken vuru (SVEV) sıklığı ve kalp hızı değişkenliği (KHD) parametreleri arasındaki ilişki de incelendi.

Bulgular: Malign aritmisi olan grupta NT-proBNP (5042,1±1626’ya karşı 1417,1±1711,6 pg/ml) ve TN-C (1089±348,6’ya karşı 758,5±423,9 ng/ml) düzeyleri benign aritmisi olan gruba göre belirgin yüksekti (p<0,001). PAF atağı gözlenen ve gözlenmeyenler hastalar arasında NT-proBNP düzeyleri açısından fark gözlenmezken (2903,6±2440,8’e karşı 2164,8±2261,1 pg/ml), TN-C düzeyleri (1089±419,9’a karşı 735,9±388 ng/ml) açısından anlamlı fark gözlenmiştir (p=0,128, p<0,001, sırasıyla). Hastaların NT-proBNP düzeyi ile VEV sayısı arasında anlamlı kuvvetli pozitif korelasyon (r=0,741, p<0,001), SVEV sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,559, p<0,001). Hastaların TN-C düzeyleri ile VEV ve SVEV sayıları arasında anlamlı zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,347, p<0,001 ve r=0,464, p<0,001, sırasıyla). NT-proBNP düzeyi ile SDNN ve SDANN arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (r=-0,535, p<0,001 ve r=-0,562, p<0,001 sırasıyla). NT-proBNP düzeyi ile RMSSD ve pNN50 arasında korelasyon saptanmamıştır. NT-proBNP düzeyi ile frekans bağımlı parametreler arasında anlamlı zayıf negatif korelasyon saptanmıştır. Tüm hastalar ele alındığında TN-C düzeyi ile hiçbir kalp hızı değişkenliği parametresi arasında korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç: NT-proBNP ve TN-C ölçümü, KY hastalarında aritmi sıklığının belirlenmesinde yararlıdır. NT-proBNP düzeyi otonomik fonksiyonlar ile ilişkili iken TN-C düzeyi ile bu ilişki saptanmamıştır. TN-C, KY hastalarında PAF oluşumu ile ilişkili bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Aritmi, B tipi natriüretik peptidin aminoterminal fragmanı, tenaskin-C.

ABSTRACT

The Association Between Tenascin-C and NT-proBNP Levels and Arrhythmia Prevalence in Heart Failure

Aim: Tenascin-C (TN-C) and the amino terminal fragment of B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) are important determinants for prognosis in patients with heart failure (HF). In HF, NT-proBNP is secreted from the ventricles largely in response to the increase in ventricular pressure and stretch. In cardiac pathologies, TN-C is associated with prolonged macrophage infiltration and inflammatory foci. In this study, we aimed to investigate the relationship between arrhythmia prevalence and TN-C and NT-proBNP levels in patients with HF.

Materials and methods: In our study, 107 HF patients with EF < 45% were enrolled. In the Holter analysis, the patients were classified into malignant arrhythmia group (n = 29) that observed Lown class 4a and 4b and benign arrhythmia group (n = 78) that observed Lown class 0-3b arrhythmia. Holter recordings were also analyzed in terms of paroxysmal atrial fibrillation (PAF). Patients were also categorized into two groups according presence of PAF. The groups were compared in terms of TN-C and NT-proBNP levels. The relationships between the levels of NT-proBNP and TN-C, and ventricular premature complexes (VPCs), supraventricular premature complexes (SVPCs) and heart rate variability (HRV) were also examined.

Results: In the malignant arrhythmia group, NT-proBNP (5042.1 ± 1626 versus 1417.1 ± 1711.6 pg/ml) and TN-C (1089 ± 348.6 versus 758.5 ± 423.9 ng/ml) levels were significantly higher than benign arrhythmia group ($p < 0.001$). Between the patients with and without PAF, only TN-C was found to be significantly different (for NT-proBNP: 2903.6 ± 2440.8 versus 2164.8 ± 2261.1 pg/ml, $p = 0.128$), (for TN-C: 1089 ± 419.9 versus 735.9 ± 388 ng/ml, $p < 0.001$). There was significant strong positive correlation between NT-proBNP levels and the number of VPCs ($r = 0.741$, $p < 0.001$), significant positive correlation between NT-proBNP levels and the number SVPCs ($r = 0.559$, $p < 0.001$). There was significant weak positive correlation between TN-C levels and the number of VPCs and SVPCs ($r = 0.347$, $p < 0.001$ and $r = 0.464$, $p < 0.001$, respectively). A significant correlation was found between SDNN, SDANN and NT-proBNP levels ($r = -0.535$, $p < 0.001$ and $r = -0.562$, $p < 0.001$, respectively). There was no correlation between RMSSD, pNN50 and NT-proBNP levels. There was significant weak negative correlation between frequency domain parameters and NT-proBNP levels. There was no correlation between TN-C levels and any heart rate variability.

Conclusion: In patients with HF, NT-proBNP and TN-C measurements are useful in determining arrhythmia prevalence. While there was a relationship between NT-proBNP levels and autonomic function, this relationship was not established for TN-C levels. TN-C was found to be related to PAF in HF patients.

Key Words: Arrhythmia, aminoterminal fragment of B-type natriuretic peptide, tenascin-C.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kalp yetmezliği (KY) temelde miyokardiyal bir hastalıktır. Kalbin pompa fonksiyonunun bozularak atım hacminin düşmesi sonucunda periferik dokuların ihtiyacını karşılayabilecek kadar oksijenlenmiş kanın periferik dokulara gönderilememesi ile gelişen “sistemik hipoperfüzyon” ve yükselmiş ventriküler dolum basınçlarına bağlı oluşan “pulmoner ve/veya sistemik konjesyonun” eşlik ettiği kompleks bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Altta yatan etiyolojiden bağımsız olarak KY hastalarında atriyal ve ventriküler aritmiler sıklıkla gözükmektedir. Aritmiler semptomlara yol açmak ile birlikte ani kardiyak ölümden sorumlu olabilmekte ve atriyal fibrilasyona bağlı embolizasyona yol açabilmektedirler.

Son birkaç yıldır kardiyak olaylar için yüksek risk taşıyan hastaların tespitinde serum belirteçlerinin ölçümü önem kazanmaktadır. Özellikle konjestif KY hastalarında serum B tipi natriüretik peptidin aminoterminal fragmanı (NT-proBNP) seviyelerinin prognostik önemi vardır. Artmış serum natriüretik peptid (NP) seviyeleri ani ölüm ile ilişkili bulunmuştur. Dilate kardiyomiyopati (DKMP) hastalarında tenaskin-C (TN-C) ve NT-proBNP düzeyleri birlikte kullanıldığında KY’nin prognozunu daha iyi gösterdiği bildirilmiştir. KY’de NT-proBNP büyük oranda ventrikül içi basınç ve miyokardiyal gerilim artışına cevap olarak ventrikülden salgılanmaktadır. Ventrikül içi basınç ve gerilim artışı, intraventriküler ileti yavaşlaması, after depolarizasyon, ventriküler ektopik atımları tetikleme gibi elektrofizyolojik bozukluklara ve bunun sonucunda artmış aritmojeniteye neden olmaktadır. Kardiyak patolojilerde TN-C uzamış makrofaj infiltrasyonu ve inflamatuvar odaklar ile ilişkilidir. KY hastalarında miyokardın büyük kısmı değişen derecelerde inflamasyon göstermekte olup, bu hasta grubunda TN-C ekspresyonu artmıştır. Çalışmalarda miyokardiyal fibrozis ve inflamasyon alanlarının aritmi oluşumunda rol oynayabileceği ve ani kardiyak ölüme neden olabilecek re-entri için ideal bir substrat oluşturabileceği bildirilmiştir.

Bu çalışmada KY hastalarında artmış ventrikül içi basıncın, miyokardiyal gerilimin ve inflamasyonun serum belirteçleri olan NT-proBNP ve TN-C düzeylerindeki artışın, aritmi oluşumunu da artıracığı düşünülerek, KY hastalarında bu serum belirteçlerinin aritmi sıklığı ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada kardiyak otonomik fonksiyonun bir göstergesi olan ve ölümcül ventriküler

aritmiler ile ilişkili bulunan kalp hızı değışkenliğı'nin (KHD), NT-proBNP ve TN-C düzeyi ile ilişkisi de incelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetmezliği

2.1.1. Tanım

Klinik olarak kalp yetmezliği (KY), kalbin yapısal veya işlevsel bozukluklarından kaynaklanan tipik semptom (nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi) ve bulguların (artmış juguler ven basıncı, akciğerde krepitasyon ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi) görüldüğü klinik bir sendromdur. KY belirtilerinin çoğu ayırt ettirici değildir, bu yüzden bunların tanısal değeri sınırlıdır.⁽¹⁻⁵⁾ KY belirtileri genelde su ve sodyum tutulumuna bağlıdır ve konjesyon diüretik tedaviyle hızla çözülebileceğinden bu ilaçları almakta olan hastalarda konjesyonun belirtileri görülemeyebilir. Bu yüzden, KY tanısında altta yatan kardiyak nedenin gösterilmesi esastır. Altta yatan kardiyak sorunun belirlenmesi, tedavi stratejisinin planlanması ve seçiminde büyük önem taşır çünkü nedeni bilinen bir patolojide semptomatik tedavinin ötesinde daha radikal tedavi yöntemleri de gerekebilir (örneğin; kapak hastalıklarında kapak cerrahisi ve miyokardiyal iskemide revaskülarizasyon).

2.2. Etiyoloji

KY etiyojisinde rol oynayan birçok etken kalpte hasar oluşturarak miyokard hücrelerinin işlevinde ve yapısında çoğunlukla geri dönüşümsüz değişiklik ve kayba yol açarak kalp yetmezliği kliniğinin ortaya çıkmasına neden olur. Başlıca faktörler perikardiyal, miyokardiyal, endokardiyal, valvüler, vasküler ve konjenital hastalıklardır. Etiyolojik etkenler dünyanın farklı bölgelerinde değişiklik gösterebilirler. Gelişmiş ülkelerde koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyon daha sık görülürken, az gelişmiş ülkelerde ise romatizmal kapak hastalığı, enfeksiyonlar ve beslenme bozuklukları en sık görülen nedenler arasında sayılabilir. Sistolik KY'nin tüm dünyada en sık nedeni KAH olarak bilinmektedir.⁽⁶⁾ Diyastolik KY, sistolik KY'ye göre daha farklı etiyojik ve epidemiyolojik görünüş sergilemektedir. Diyastolik KY ile yapılmış çalışmalarda hastalar daha yaşlı, sıklıkla kadın cinsiyette ve daha yüksek vücut kitle indeksine sahip bulunmuştur. Bu grup hastalarda KAH daha az, hipertansiyon, atriyal fibrilasyon ve anemi daha sık rastlanmıştır.^(7,8)

Etiyolojik etkenler aşağıda gösterilmiştir:

A- İntrinsik miyokart hastalıkları

- 1- İskemik kalp hastalığı
- 2- Miyokardit
- 3- Kardiyomiyopati
- 4- İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz, hemakromatoz)

B- Kalbin iş yükü artışı

- 1- Basınç yükü artışı
 - a- Sistemik hipertansiyon
 - b- Pulmoner hipertansiyon
 - c- Aort veya pulmoner kapak darlıkları
 - d- Aort koarktasyonu
 - e- Hipertrofik kardiyomiyopati
- 2- Hacim yükü artışı
 - a- Mitral veya aort kapak yetersizliği
 - b- Triküspit yetersizliği
 - c- Konjenital sol-sağ şant (atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriozus)
- 3- Yüksek debili kalp yetmezliği
 - a- Tirotoksikoz
 - b- Ağır kansızlık
 - c- Gebelik
 - d- Arteriyovenöz fistül
 - e- Beriberi
 - f- Paget hastalığı

C- Ventrikül doluşunun engellenmesi

- 1- Kapak akımının engellenmesi: Mitral darlığı, triküspit darlığı
- 2- Miyokart ve perikart kompliyansının azalması: Konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati, kalp tamponadı

D- İyatrojenik miyokart hasarının gelişmesi

- 1- İlaçlar: Adriamisin, disopiramid
- 2- Mediastinal radyoterapi

E- Aritmiler

2.3. Patofizyoloji

KY birçok nedene bağılı geliştiği için patogenezi tam olarak açıklamak zordur. Temel sorun, kardiyak atım hacminin doku ihtiyaçlarını karşılayamayacak kadar azalmasıdır. Birçok patofizyolojik süreç sonucunda en sık KY şekli olan miyokardın kasılma bozukluğu veya pompa yetersizliği meydana gelmektedir. Bununla birlikte gevşeme kusuru, kapaklar ve diğer yapıların yapısal ve işlevsel bozukluğu, KY nedeni olabilir. Vücudun her organında olduğu gibi öncelikle yapısal ve işlevsel bozukluğa adaptasyon süreci başlamaktadır. Bu adaptasyon mekanizmaları kalbin atım hacmini normal sınırlar içinde tutmaya çalışmaktadır. Akut olarak gelişen ön yük veya ard yük artışına Frank Starling mekanizması ile kasılabilirlik artarak, atım hacminin düşmesi önlenmektedir. Kronik süreçte basınç artışına maruz kalan sol ventrikülde önce hipertrofi, sonra dilatasyon meydana gelmektedir. Kronik hacim artışı durumunda ise önce dilatasyon, sonra basınç artışı başlar ve kompensasyon amacıyla hipertrofi gelişir. Bu süreç başlangıçta kalbin kasılabilirliğini artırır, ancak zamanla kardiyak işlevlerde azalma ve sonucunda KY belirtileri ortaya çıkmaktadır.⁽⁹⁾ Ventrikül hacimlerindeki artış sol ventrikül kütle, şekil ve hücresel içeriğinde değişikliğe neden olur ve bu ventriküler yeniden şekillenme (remodeling) olarak isimlendirilmektedir. Sol ventriküler yeniden şekillenme, KY'nin ilerlemesinden bağımsız olarak prognozu etkileyebilmektedir. Sol ventrikülün şeklinin koniden küresel bir geometriye dönüşmesi, sol ventrikülde meridyen eğrisi gibi basınç artışı meydana getirmekte ve bu KY prognozunu ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Giderek artan diyastol sonu hacim ve basınç artışı subendokardiyumda hipoperfüzyona ve oksidatif strese yol açan serbest radikallerin oluşumuna katkıda bulunan tümör nekrozu faktörü alfa (TNF- α), interlekin 6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin aktifleşmesine neden olmaktadır. Sol ventrikül dilatasyonu ile birlikte yeniden şekillenme süreci papiller kasların anatomik lokalizasyonunda değişiklik, atrioventriküler halkada dilatasyon ve işlevsel mitral yetersizliğine yol açarak kardiyak işlevlerde ileri derecede azalmaya neden olmaktadır.⁽¹⁰⁾ Sistolik işlevleri korunmuş KY'de ise miyositlerde artmış hipertrofik cevap ve gelişen fibrozis sonucu kalp boşluklarında genişleme olmaksızın konsantrik ventrikül yeniden şekillenmesi gelişmektedir.⁽¹¹⁾ Kalp dışı kronik adaptasyon mekanizmalarının etkin intravasküler hacmi dengede tutmaya yönelik aktiviteleri olmaktadır. Sempatoadrenal sistem, renin anjiyotensin aldosteron sistemi

(RAAS), natriüretik peptidler, arjinin vazopresin, prostaglandinler, nitrik oksit (NO), endotelin ve birçok sitokin bu patofizyolojik süreçte önemli rol oynamaktadırlar.⁽¹²⁾ Özellikle RAAS ve sempatik sinir sistemi, kronik süreçte aktive olarak kalp üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır. Miyokard hasarına ek olarak, kan damarları, böbrekler, kaslar, kemik iliği, akciğerler ve karaciğere zarar vermektedirler. Miyokardın elektriksel kararlılığının bozulmasının da dahil olduğu KY ile ilişkili birçok klinik durumdan sorumlu olan patofizyolojik kısır döngüyü oluştururlar.⁽¹³⁾

2.4. Klinik ve Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun yaklaşık % 1-2'sinde KY rastlanmakta ve insidansı yılda 5-10/1000 kişi olarak belirtilmektedir.⁽¹⁴⁾ Elli yaşından önce KY nadir görülürken 50 yaşından sonra yaşın ilerlemesi ile birlikte KY prevalansı artmaktadır. Türkiye'de toplum bazlı 'Türkiye'deki kalp yetersizliği prevalansı ve öngördürücüleri' HAPPY çalışmasında, erişkinlerde KY prevalansı % 2,9 saptanmıştır.⁽¹⁵⁾ Elli beş yaş üstü 2267 hastanın katıldığı Rotterdam çalışmasında sol ventrikül işlev bozukluğunun erkeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır.⁽¹⁶⁾ Bu bulgulara ek olarak diğer epidemiyolojik çalışmalarda sol ventrikül işlev bozukluğu olan hastalarda çoğu KY ile ilgili herhangi bir belirti veya bulgu olmadığı saptanmıştır.⁽¹⁷⁾ Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliğinde bilindiği gibi diyastolik işlev bozukluğu sıklıkla eşlik etmektedir. Yirmi beş ile 75 yaş arası 1274 hastanın katıldığı bir Monica Ausburg çalışmasında diyastolik işlev bozukluğu oranının yaş ile birlikte arttığı ve 65 yaş üstünde bu oranının % 15,8'e yükseldiği saptanmıştır ⁽¹⁸⁾. İlginç olarak bu çalışmada KAH, hipertansiyon, diyabet ve sol ventrikül hipertrofisi olmayan hastalarda diyastolik işlev bozukluğu bulgularının olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda diyastolik işlev bozukluğu için bu risk faktörlerin önemi vurgulanmıştır.

2.5. Belirti ve Bulgular

KY tanısı, özellikle erken evrelerde zor olabilmektedir. Çünkü KY belirtilerinin (Tablo 1) birçoğu özgül değildir ve bu nedenle KY ve diğer sorunlar arasında ayırıcı tanı yapmak kolay olmayabilir. KY için daha özgül olan belirtiler (örn. ortopne, paroksizmal nokturnal dispne) özellikle hafif belirtileri olan hastalarda daha az sıklıkta görülür ve bu yüzden de duyarlılığı düşüktür.⁽¹⁻⁵⁾

KY'nin pek çok bulgusu, sodyum ve su tutulumundan (ödem) kaynaklanır, bu yüzden de özgül değildir. Çevresel (periferik) ödemin de başka birçok nedeni vardır ve özellikle özgüllüğü olmayan bir bulgudur. Ödemden kaynaklanan bulgular diüretik tedavi ile hızla gerileyeceğinden, bu tedaviyi almakta olan hastalarda saptanmayabilir. Bu durumda tedavi alan hastaları değerlendirmek daha da güçleşir. Yüksek jugüler ven basıncı ve kalp tepe vurusunun yer değiştirmesi gibi daha özgül bulguları tespit etmek daha da zordur ve bu yüzden tekrarlanabilirliği daha azdır (aynı hastayı muayene eden farklı hekimler arasında görüş birliği zayıftır).⁽¹⁻⁵⁾ Belirti ve bulguların saptanması ve yorumlanması, obez bireylerde, yaşlılarda ve kronik akciğer hastalığı olanlarda özellikle zor olabilir.^(19,20)

Tablo 1. Tipik Kalp Yetmezliği Belirti ve Bulguları

Tipik Belirtiler	Daha özgül Bulgular
Nefes darlığı	Jugüler ven basıncında artış
Ortopne	Hepatojugüler reflü
Paroksizmal nokturnal dispne	Üçüncü kalp sesi (gallop ritmi)
Egzersiz toleransında azalma	Kalp tepe vurusunun sola kayması
Halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması	Kalp seslerinde üfürüm
Ayak bileği şişliği	
Daha az tipik	Daha az özgül
Gece gelen öksürük	Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal)
Hışıltı (wheezing)	Akciğerlerde krepitasyon
Kilo artışı (>2kg/hafta)	Akciğerlerde havalanma azlığı ve akciğer bazallerinde perküsyonla matite alınması (plevral efüzyon)
Kilo kaybı (ileri kalp yetmezliğinde)	Taşikardi
Şişkinlik hissi	Düzensiz nabız
İştahsızlık	Taşipne (>16 solunum/dk)
Konfüzyon (özellikle yaşlılarda)	Hepatomegali
Depresyon	Asit
Çarpıntı	Zayıflama (kaşeksi)
Senkop	

Bir kez KY tanısı konduğunda, nedenini ortaya çıkarmak, özellikle düzeltilebilir nedenler olabileceği için çok önemlidir. Belirti ve bulgular, hastanın tedaviye yanıtının ve zaman içindeki kararlılığının gözlenmesinde önem taşır. Tedaviye rağmen belirtilerin devam etmesi genellikle ek tedavilere gereksinim olduğunu gösterirken, belirtilerin kötüleşmesi ciddi bir gelişmedir ve hızlı tıbbi müdahale gerektirir.

2.6. Kalp Yetmezliğinin Gelişim Süreci ve Semptomatik Şiddetinin Sınıflaması

KY, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) işlevsel sınıflamasına göre derecelendirilen, semptomatik bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Amerikan Kalp Birliği, KY'nin risk faktörlerini, hastaların işlevsel kapasitesini ve KY klinik ciddiyetini gösteren, aynı zamanda mevcut klinik ciddiyetine göre hekimlerin tedaviyi yönlendirmesine yardımcı olabilecek bir sınıflandırma tanımlamıştır.⁽²¹⁾ (Tablo 2). KY hastasının fiziksel aktivite ölçütünde daha nesnel olan belirli (kesin) metabolik eşdeğere özgül aktiviteleri tanımlamak daha uygun olmaktadır.⁽²²⁾ (Tablo 2). KY'de gelişen belirti ve fizik muayene bulguları akciğer ödemine, sistemik venöz konjesyona ve düşük kalp atım hacmine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. DEF-KY tanılı hastaların % 20'sinde klinik belirti ve bulgularının olmadığı bildirilmiştir. Diğer yönden etkinliği kanıtlanmış farmakolojik tedaviye rağmen yaklaşık %20'sinde klinik belirti ve bulgular devam etmektedir ve bu hastalarda yıllık mortalite oranı %50'ye kadar çıkmaktadır.⁽²³⁾

Tipik KY belirti ve bulgularını hiçbir zaman sergilememiş olan bir hasta, asemptomatik SV sistolik işlev bozukluğu (ya da altta yatan kardiyak anomali) ile tanımlanmaktadır. Bir süredir KY olan hastalar sıklıkla 'kronik KY' olarak tanımlanır. Belirti ve bulguları tedavi ile en az bir aydır kontrol altında olan hastalar için kararlı (stabil) terimi kullanılmaktadır. Eğer kronik kararlı KY kötüleşirse, hasta dekompanse olarak tanımlanabilir ve bu durum hastaneye başvuruyu gerektirecek şekilde akut olarak gelişebilir. Dekompanse KY'nin ciddi prognostik önemi vardır. Yeni gelişen KY, örneğin akut miyokart enfarktüsünün sonucu olarak akut bir şekilde ya da bilinmeyen bir süredir asemptomatik kardiyak işlev bozukluğu olan bir kişide subakut olarak karşımıza çıkabilir. Hastaların belirti ve bulguları gerilese de, altta yatan kardiyak işlev bozukluğu düzelmeyebilir ve bu durumda hastalar tekrarlayan dekompensasyon için risk altına girerler. Nadiren bazı hastalarda KY tamamen iyileşebilecek bir nedene bağlı (örn. akut viral miyoperikardit) gelişir. Bazı hastalarda da, özellikle idiyopatik dilate kardiyomiyopati (DKMP) hastalarında, hastalığın seyrini değiştiren modern tedavilerle SV sistolik işlevlerinde tama yakın iyileşme sağlanabilir. Konjestif KY terimi, günümüzde de kullanılmakta ve konjesyonun kanıtları bulunan akut ya da kronik KY'yi tanımlamaktadır. Konjesyon, bazı diğer KY belirtilerinin aksine (örn. halsizlik) diüretik

tedavisi ile gerileyebilir. Bu terimlerin çoğu veya tümü, hastalığın evresine göre aynı hasta için farklı zamanlarda kullanılabilir.

Tablo 2. New York Kalp Cemiyeti İşlevsel Sınıflaması ve Özgül Aktivite Ölçeği

Sınıf I	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite kısıtlılığı olmayan hastalardır. Sıradan bir fiziksel aktiviteyle nefes darlığı ya da yorgunluk oluşmamaktadır.	Hastalar < 7 metabolik eşdeğer (METS) enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar.
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. Hastalar >7 METS enerji gerektiren aktiviteleri yapamazlar.
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. Hastalar >5 METS enerji gerektiren aktiviteleri yapamazlar.
Sınıf IV	Kalp hastalığı olup herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık hissetmeden sürdüremeyen hastalardır. Kalp yetmezliği semptomları dinlenme sırasında da vardır.	Hastalar >2 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamazlar.

METS: Metabolik eşdeğer

Tablo 3. Belli Aktiviteler İçin Gereken Metabolik Enerji İhtiyacı

METS 1	Kedine bakabilmek.
METS 2	Yemek yiyebilmek, giyinebilmek.
METS 3	Evde veya mahallede düz yerde dolaşmak.
METS 4	Evde bulaşık yıkamak veya temizlik gibi hafif işler yapmak.
>METS 4	Merdivenleri çıkmak, koşmak, evde eşyaları kaldırmak gibi ağır iş yapmak.
>METS 10	Yüzme, tenis, futbol veya basketbol gibi ağır sporlar yapmak.

METS: Metabolik eşdeğer

2.7. Kalp Yetmezliğinin Risk Faktörleri

Çeşitli toplum bazı çalışmalarda KY için risk faktörleri araştırılmıştır.⁽²⁴⁻²⁶⁾ En sık risk faktörü olarak bilinen KAH'na baktığımızda miyokard enfarktüsü (ME) ile gelen ve sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu saptanan hastalarda 8 senede KY gelişme riskinin % 36'ya kadar yükseldiği saptanmıştır.⁽²⁷⁾ Diğer risk faktörleri olarak bilinen

hipertansiyon, valvüler hastalıklar, obezite (vücut kitle indeksi>30), aile öyküsü, sigara kullanımı, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve böbrek yetmezliği, KY gelişimi için önemli rol oynamaktadır.

2.8. Kalp Yetmezliğinde Komorbidite

İleri yaşta daha sık görülen KY, sıklıkla diğer komorbid hastalıklarla birliktelik göstermektedir. İleri yaşta anemi, kaşeksi, böbrek yetmezliği, KOA, uyku apne sendromu ve diyabet sık eşlik eden hastalıklardır. Bu hastalıkların eşlik etmesi kalp yetmezliği prognozu ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz yönde etki göstermektedir.⁽²⁸⁾ Bilindiği gibi kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda KY dahil olmak üzere tüm kardiyovasküler hastalıkların gelişme riski yüksek bulunmaktadır.⁽²⁹⁾ En sık olarak KOA, uzun süreli hipertansiyonun neden olduğu sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül yeniden şekillenmesi sonucunda KY ortaya çıkmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azalmasına paralel olarak KY mortalitesinin arttığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda GFH<30 olan hastaların %20'sinde KY olduğu saptanmıştır.⁽³⁰⁾ Kalp yetmezliğinin KOA ile birlikteliği de sık görülmektedir. Hollanda'da yapılan bir toplum bazlı çalışmada, KOA tanılı >65 yaş 405 hastanın %20,5'inde yeni tanı KY olduğu saptanmıştır.⁽³¹⁾

2.9. Kalp Yetmezliğinde Mortalite ve Ölüm Nedenleri

Kalp yetmezliğinde mortalite ve ölüm nedenlerini değerlendirmek için birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda hastane içi mortalite oranı %10-20 olarak saptanmıştır. Framingham kalp çalışmasında 1 yıllık hayatta kalma oranı % 70 iken, 5 yıllık mortalite oranı % 50 olarak bulunmuştur. Rotterdam çalışmasında ise KY'nin 1, 2 ve 5 yıllık hayatta kalım oranı sırasıyla % 63, % 51 ve % 35 olarak bulunmuştur. Anemi, KOA, böbrek yetmezliği, kaşeksi ve diyabetin prognozu daha da kötüleştirdikleri bulunmuştur.⁽²⁸⁾ Birçok yandaş hastalık olması nedeniyle KY'de ölüm nedenini açıklamak genelde zor olmaktadır. Yapılan çalışmalarda hastalar en sık olarak (% 50 - % 90 oranında) kardiyovasküler nedenlerle ölmektedirler. Kardiyovasküler nedenler, ani ölüm, KY'nin ilerlemesine bağlı ölüm ve diğer nedenlere bağlı ölüm olarak sınıflandırılmaktadır. ATLAS çalışmasına göre KY tanılı ölen 1381 hastada ölüm

sebebi olarak % 43'ünün ani ölüm, % 32'sinin KY progresyonuna bağlı ölüm ve % 25'inin diğer nedenlere bağlı ölüm olduğu saptanmıştır.⁽³²⁾

Bazı çalışmalarda erken evre KY olan hastalar kardiyak aritmilere bağlı ani kardiyak ölüme daha yatkın olup, daha ileri evre KY olan hastaların ölüm nedeninin KY ilerlemesine bağlı olduğu dikkat çekilmiştir. MERİT-HF çalışmasında NYHA sınıf 2 olan hastalar daha çok ani kardiyak ölüm (% 64) nedeniyle kaybedilirken, NYHA sınıf 4 olan hastaların daha çok KY ilerlemesine bağlı ölüm (% 56) nedeniyle kaybedildiği saptanmıştır⁽³³⁾ (Tablo 4).

Tablo 4. Kalp Yetmezliği Evrelerinin Mortalite İle İlişkisi

ACC/AHA Evre	NYHA Evre	Yıllık mortalite	Yıllık hastaneye yatış
A	I-II	% 2-5	<0,25
B	II-III	% 5-15	0,25-0,75
C	III-IV	% 15-25	0,75-2
D	IV	>% 25	>2

ACC: American College of Cardiology; **AHA:** American Heart Association; **NYHA:** New York Heart Association

2.10. Kalp Yetmezliği Prognozunda Belirleyici Faktörler

Kalp yetmezliği prognozunda birçok belirleyici faktör tanımlanmıştır.

- 1) Hasta özellikleri ve komorbidite
- 2) Laboratuvar ölçümleri
- 3) İşlevsel parametreler ve ventrikül işlevleri
- 4) Tedavi seçenekleri olarak sınıflandırmak mümkündür.⁽³⁴⁾

Yaşın yanında NYHA sınıflaması, KY ciddiyeti ve hayatta kalım süresi için önemli bir belirleyici faktör olarak uzun zamandır bilinmektedir. KY'nin etiyojisi, kalp yetmezliği prognozu için çok önemlidir. Örneğin viral miyokardite bağlı gelişen KY tamamen iyileşebilirken, ME'ye bağlı gelişen KY'nin prognozu daha kötü ve 1 yıllık mortalite oranı % 50'yi geçebilmektedir. İleri yaş faktörü mortalite için önemli bir risk faktörüdür. Framingham kalp çalışmasında yaşın, yaşam süresi için güçlü bir belirleyici faktör olduğu saptanmıştır. CHARM ve OPTIMIZE-HF çalışmalarında, yaş faktörünün mortalite için en önemli 3 parametreden biri olduğu saptanmıştır.^(35,36) Sistolik kan basıncının mortalite ile ilişkisi iyi bilinmektedir. DIG kohort çalışmasında,

sistolik kan basıncı < 100 mmHg olan hastalarda, mortalite % 50 oranında daha yüksek saptanmıştır.⁽⁵⁵⁾ CHARM çalışmasında daha düşük diyastolik kan basıncının mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır.⁽⁵⁶⁾ Azalmış işlevsel kapasitenin de mortaliteyi öngörmeye önemli bir belirleyici faktör olduğu bilinmektedir. İşlevsel kabiliyeti değerlendirmede invaziv olmayan bir test olması, basit ve kolay uygulanabilirliği bakımından, 6 dakika yürüme testinin önemi büyüktür. Yürüme mesafesinin < 300 metre olması ileri KY prognozu öngörmeye güçlü bir belirteç olup, zirve oksijen tüketimi ile doğrudan bir ilişki göstermektedir.⁽⁵⁷⁾ Hipertansiyon, diyabet, ME, obezite, böbrek yetmezliği, anemi ve depresyonun, KY mortalitesi için önemli belirleyici faktörler olduğu bilinmektedir. Elektrokardiyografik (EKG) parametrelerden QRS genişliği, sol dal bloğu ve özellikle QTc uzunluğu (> 450 ms) mortalite ile ilişkili bulunmuştur.^(40,41) Hiponatremi KY'nin mortalitesini öngörmeye önemli bir risk faktörüdür. ESCAPE çalışmasında hiponatreminin bir mortalite belirleyicisi olduğu bulunmuştur.⁽⁶⁰⁾ Dolaşımdaki ürik asid seviyesinin yüksek olmasının da KY prognozu üzerinde olumsuz etki gösterdiği saptanmıştır. Anker SD ve ark. yaptığı bir çalışmada ürik asidin, KY prognozunda güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir.⁽⁴³⁾ Tedavide yer alan beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), mineralokortikoid reseptör blokerlerinin (MRB), KY ilerlemesini ve mortalitesini anlamlı ve etkin olarak azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir.⁽¹³⁾ Pozitif inotrop tedavi belirgin bir şekilde uzun dönem hayatta kalım oranı üzerinde olumsuz etki göstermektedir. İntrakardiyak defibrilatör özellikli cihaz takılması uygun olan hastalarda bu cihaz ile % 25-30 oranında tüm nedenlere bağlı mortalite azalması sağlandığı saptanmıştır.⁽⁴⁴⁾ Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile NYHA sınıf III-IV olan hastaların yaklaşık % 80'inde NYHA sınıfında en az bir sınıf düzelme ve mortalite azalması gösterilmiştir.⁽⁴⁵⁾ Literatürde kalp yetmezliğinin yaşam süresini belirleyen en önemli belirleyici faktörün sol ventrikül EF olduğu görülmektedir.⁽⁴⁶⁾ CHARM çalışmasında EF <% 35 olan hastalarda EF'de her 10 birim düşüşün mortaliteyi % 39 oranında artırdığı saptanmıştır.⁽³⁸⁾ Sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları, mitral ve trikuspid yetersizlikleri ve diyastolik işlev bozukluğu bulguları mortalite ile ilişkili bulunmuşlardır.^(47,48) Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu da mortalitede önemli bir belirleyici faktördür. Yapılan bir çalışmada sağ ventrikül EF'sinin <% 40 olmasının,

mortalite için bağımsız ve güçlü bir belirleyici faktör olduğu gösterilmiştir.⁽⁴⁹⁾ KY gelişimi için sempatik sinir sistemi aktivasyonu da önemli rol oynamaktadır. Dolaşımda artmış katekolamin düzeylerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Klinik olarak bu durum istirahatte artmış kalp hızı ve holterde azalmış kalp hızı değişkenliği (KHD) ile gösterilmiştir.⁽⁶⁸⁾

2.11. Kalp Yetmezliği Tanısı

2.11.1. Klinik Tanı

KY'nin klinik belirtileri oldukça fazla değişkenlik göstermektedir. Klinik olarak sadece stres sırasında ortaya çıkan semptomların olduğu hafif formundan, eksternal destek olmaksızın yaşamın sürdürülemeyeceği ağır formuna kadar değişen geniş bir spektrumu vardır. Dispne, ödem, yorgunluk, halsizlik gibi semptomlar varlığında KY'den şüphelenildiğinde Framingham ve Boston kriterleri ile KY tanısı konabilir (Tablo 5 ve 6).

Tablo 5. Framingham Kalp Yetmezliği Tanı Kriterleri

Major Kriterler	Minör Kriterler
Paroksizmal noktürnal dispne	Bilateral ayak bileği ödemi
Boyun venlerinde dolgunluk	Gece öksürüğü
Radyografik kardiyomegali	Sıradan eforla dispne
Akut pulmoner ödem	Plevral efüzyon
S3 galo	Hepatomegali
Dolaşım süresi ≥ 25 saniye	Kaydedilen maksimal değer üçte biri oranında vital kapasite azalması
Artmış santral venöz basınç (>16 cm su)	Taşikardi (≥ 120 atım/dak)
Raller	
Hepatojuguler reflü	
Otopside pulmoner ödem veya kardiyomegali	
Kalp yetmezliği tedavisine yanıt olarak kilo kaybı ≥ 4.5 kg	

Bu çalışmada Kalp yetmezliği tanısı, iki majör veya bir majör ve iki minör kriterin aynı anda bulunması ile konulmuştur. **S3:** Üçüncü kalp sesi

Tablo 6. Boston Kalp Yetmezliği Tanı Kriterleri

Semptomlar	Puan
İstirahat dispnesi	4
Ortopne	4
Paroksizmal nokturnal dispne	3
Düz yolda dispne	2
Yokuşta dispne	1
Fizik Muayene	
İstirahat kalp hızı 91-110 atım/dak.	1
İstirahat kalp hızı >110 atım/dak.	2
Jugüler venöz basınç > 6 cm H ₂ O	2
Jugüler venöz basınç > 6 cm H ₂ O ve hepatomegali veya pretibial ödem	3
Ral (sadece bazalde)	1
Ral (>bazal)	2
Wheezing	3
S3 galo	3
Telekardiyografi	
Alveolar pulmoner ödem	4
İnterstisyel pulmoner ödem	3
Bilateral plevral efüzyon	3
KTO>0.5	3
Üst zonlarda redistribüsyon	2

Değerlendirme: 8-12 puan: Kesin KY tanısı; 5-7 puan: Olası KY tanısı; ≤ 4 puan: düşük olasılıklı KY tanısı; **S3:** Üçüncü kalp sesi; **KTO:** Kardiyotorasik oran

2.11.2. Ekokardiyografi

Görüntüleme, KY tanısında ve tedaviyi yönlendirmede başrolü oynamaktadır. Çeşitli görüntüleme yöntemleri mevcut olmakla birlikte, KY'den şüphelenilen hastalarda doğruluk, ulaşılabilirlik, güvenlik ve maliyet nedenleriyle seçilecek yöntem ekokardiyografidir (EKO).^(51,52) EKO, kardiyak anatomi (hacim, geometri, kütle) ve işlevler (SV işlevleri ve duvar hareketleri, sağ ventrikül işlevleri, pulmoner arter basıncı, perikart) ile ilgili bilgiler sağlamaktadır.

KY'yi tanımlamak için kullanılan temel terminoloji sol ventrikül (SV) ejeksiyon fraksiyonunun (EF) ölçümüne dayanır. Matematiksel olarak EF, atım hacminin (diyastol sonu hacimden sistol sonu hacmin çıkarılması) diyastol sonu hacmine bölünmesi ile elde edilir. Sol ventrikül kasılma ve boşalma işlevleri azalmış olan hastalarda, SV atım hacmi ancak diyastol sonu hacmindeki artışla korunabilir. Sistolik işlev bozukluğu ciddiyeti arttıkça EF normale göre azalır ve genellikle diyastol sonu ve sistol sonu hacimler artar. EF düştükçe sağkalımın azalmasının prognostik değeri vardır. EF <% 40-45 olan ve tipik KY semptom ve bulguları olan hastalar düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY) olarak tanımlanmaktadır. Tipik KY semptom ve bulguları ile beraber EF

>% 45 olan hastalar ise korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEF-KY) olarak tanımlanmaktadır.^(53,54) Bu hastaların sıklıkla kalpleri büyümemiştir, çoğunda SV duvar kalınlıkları ile sol atriyum (SA) boyutları artmıştır ve diyastolik işlev bozukluğunun (bu nedenle ‘diyastolik KY’ terimi doğmuştur) kanıtları bulunur.^(53,54) EF değerinin ve normal aralığının belirlenmesinin, uygulanan görüntüleme tekniğine, analiz yöntemine ve uygulayıcıya bağlı olduğu unutulmamalıdır.

2.11.3. Laboratuvar Testleri

Standart biyokimyasal [sodyum, potasyum, kreatinin/hesaplanmış glomerül filtrasyon hızı (hGFH)] ve hematolojik (hemoglobin, hematokrit, ferritin, lökositler ve trombositler) testlere ek olarak, tiroid stimulan hormonun (thyrotropin) ölçülmesi, tiroit hastalığı KY’yi arttıracığından veya taklit edebileceğinden dolayı önemlidir. KY’li hastalarda tanı konmamış diyabet sık olduğu için kan şekeri ölçümü de önem taşır. Karaciğer enzimleri de KY’de bozulabilir.

Tedavi öncesi kontrolü kadar, tedavi sonrası izlemde de biyokimyasal tetkikler önemlidir. RAAS blokerleri başlandığında, dozları artırıldığında ve uzun dönem izlem sırasında, özellikle araya giren su ve sodyum kaybına yol açan hastalıklar olduğunda veya su ve sodyum dengesini ya da böbrek işlevlerini etkileyen bir diğer ilaç başlandığında veya dozu değiştirildiğinde [örn. steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) veya diüretikler] biyokimyasal izlem önem taşır.

2.11.4. Natriüretik Peptidler

KY belirti ve bulgularının özgül olmamasından dolayı, KY şüphesi ile EKO’ya yönlendirilen pek çok hastada önemli bir kardiyak bozukluk saptanmamaktadır. EKO’ya ulaşılabilirliğin kısıtlı olduğu durumlarda, tanıda alternatif bir yaklaşım, kalp hastalandığında veya herhangi bir kalp boşluğundaki yük arttığında (örn. AF, pulmoner emboli veya böbrek yetersizliğini de içeren bazı kalp dışı durumlarda) yüksek miktarlarda salgılanan bir hormon ailesi olan natriüretik peptidlerin kan konsantrasyonunu ölçmektir.⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾ Tedavi almamış hastalarda normal natriüretik peptid seviyeleri belirgin kalp hastalığını hemen hemen dışlar ve EKO yapılmasına gerek kalmayabilir. Natriüretik sistem üyeleri olan atrial natriüretik peptid (ANP) ve beyin natriüretik peptidler (BNP) kardiyak boşlukların gerilmesi sonucu salgılanmaktadırlar.

Dolaşımda düzeylerinin artmasının prognozda belirleyici oldukları gösterilmiştir. BNP’de her 100 birim artışın mortaliteyi % 5 oranında artırdığı saptanmıştır. Mortalite etkisinin yanında tekrar hastane yatış riskini öngördüğü gösterilmiştir.⁽⁵⁸⁾ Çalışmalarda B tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) için, KY’yi dışlayan eşik değerleri araştırmıştır. Akut başlangıçlı veya belirtileri kötüleşen hastalarda, en uygun dışlama değeri, NT-proBNP için 300 pg/mL ve BNP için 100 pg/mL’dir.

2.11.5. Koroner Anjiyografi ve Kalp Kateterizasyonu

Anjina pectoris veya kardiyak arrest öyküsü olan hastalarda, eğer hasta koroner revaskülarizasyon için uygunsa koroner anjiyografi (KAG) düşünülmelidir. İnvaziv olmayan testlerde geri döndürülebilir miyokart iskemisinin kanıtları olan hastalarda, özellikle EF de azalmışsa, KAG düşünülmelidir. KAG öncesi miyokart canlılığı invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilebilir, çünkü bazı gözlemsel veriler belirgin canlılığın olmadığı durumlarda KAG’nin çok az yarar sağladığını ve hatırı sayılır risk taşıdığını göstermiştir. İskemi bölgesinin olmadığı olgularda, fraksiyonel akım rezervi, lezyonun hemodinamik önemi konusunda bilgi verir.⁽⁵⁹⁾

KAG, akut KY olan bazı seçilmiş hastalarda, özellikle bu durum akut koroner sendromla ilişkili ise, acil olarak gereklidir.⁽⁶⁰⁾ KAG, kapak hastalığı olan ve cerrahi düzeltme planlanan hastalarda da endikedir.

Konstriktif veya restriktif kardiyomiyopati şüphesi olan hastalarda, diğer invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri ile birleştirilerek kullanılacak olan kalp kateterizasyonu doğru tanının konmasında yararlıdır. Miyokardit ve infiltratif hastalık (örn.amiloidoz) şüphesi olan hastalarda endomiyokardiyal biyopsi tanıyı doğrulamak için gerekebilir.⁽⁶¹⁾

KY düşük debi ile ilişkilidir. Kardiyak debinin invaziv olarak değerlendirilmesinde Fick denklemi kullanılmaktadır. Bu denklemde kardiyak debi belirlenmesi için, hastanın ağırlığı, arteriyel kan gazındaki sistemik oksijen saturasyonu, pulmoner arter kateterinin distal lümeninden alınan kaz gazındaki oksijen saturasyonu, hastanın hemoglobin değeri ve dakikada tüketilen oksijen hacmi (ortalama kg başına 3 ml) kullanılır.

Fick denklemi: $CO = (\text{kilo (kg)} \times 3 \text{ ml O}_2) / (\text{Hemoglobin düzeyi} \times 13,6 \times (\text{Arteriyel O}_2 \text{ sat \%} - \text{Venöz O}_2 \text{ sat \%}))$

2.11.6. Kardiyak Manyetik Rezonans

Kardiyak manyetik rezonans (KMR), iskemi ve canlılık değerlendirmesi de dahil olmak üzere, EKO ile elde edilen anatomik ve işlevsel bilgilerin çoğunu ve bazı ek değerlendirmeleri sağlayabilen invaziv olmayan bir tekniktir.⁽⁶²⁾ KMR, inflamatuvar ve infiltratif durumların teşhisinde ve bu hastaların prognozunu öngördürmede özellikle kıymetlidir.⁽⁶³⁾ Aynı zamanda KMR, şüpheli kardiyomiyopati, aritmiler, şüpheli kalp tümörleri veya perikardiyal hastalıkları olan hastaların değerlendirilmesinde ve kompleks doğumsal kalp hastalıkları olan hastalarda seçilecek görüntüleme yöntemidir.⁽⁶⁴⁾

2.11.7. Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi ve Radyonüklit Ventrikülografi

Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi [single-photon emission computed tomography (SPECT)], KAH'dan şüphelenildiği durumlarda iskemi ve canlılığın değerlendirilmesinde kullanışlı olabilir ve tanısız olduğu kadar prognostik bilgi de sağlar.⁽⁶⁵⁾ Gated SPECT de, ventrikül hacimleri ve işlevleri hakkında bilgi verir, ancak hastaları iyonize radyasyona maruz bırakır.

2.11.8. Pozitron Emisyon Tomografi Görüntüleme ve Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi

Pozitron emisyon tomografi (PET) [tek başına veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile birlikte] iskemi ve canlılığın değerlendirilmesinde kullanılabilir, ancak akım işaretleyicileri (N-13 amonyum veya O-15 su) cihazın bulunduğu yerde bir siklotronun olmasını gerektirir.⁽⁶⁶⁾ KY olan hastalarda, BT'nin temel kullanım alanı koroner anatomisinin invaziv olmayan bir yöntemle gösterilmesidir.⁽⁶⁷⁾

2.12. Kalp Yetmezliği ve Aritmi

Altta yatan etiyolojiden bağımsız olarak kalp yetmezliği olan hastalarda atriyal ve ventriküler aritmiler sıklıkla gözükmektedir.⁽⁶⁸⁾ Aritmiler semptomlara yol açmanın

yanında ani kardiyak ölümden sorumlu olabilmekte ve atriyal fibrilasyona bağlı embolizasyona neden olmaktadır. Sistolik KY hastalarında ventriküler aritmilerin nedenleri; altta yatan yapısal kalp hastalığı, mekanik faktörler, nörohormonal faktörler, elektrolit bozuklukları, iskemi ve ilaçlar olarak sayılabilir.

2.12.1. Altta Yatan Yapısal Kalp Hastalığı

Miyokard hasarı, fibrozis ve hücreler arası bağlantıların kaybı re-entri mekanizması için bir substrat oluşturmaktadır. Bu re-entri mekanizmasının dışında, erken ve geç after depolarizasyondan kaynaklanan tetiklenmiş aktiviteye bağlı olarak da ventriküler aritmilerin oluştuğu bildirilmiştir.⁽⁶⁹⁾ KMP hastalarında miyokardiyal repolarizasyon sürecinde özellikle potasyum kanallarını ilgilendiren değişiklikler oluşmaktadır. Potasyumun dışarı akışına neden olan kalsiyumdan bağımsız potasyum kanallarındaki down regülasyon, repolarizasyon sürecinden sorumlu tutulmaktadır.⁽⁷⁰⁾ Bir çalışmada potasyum kanallarındaki bu değişimin Kv4.3 genindeki transkripsiyon bozukluğuna bağlı olduğu bildirilmiştir.⁽⁷¹⁾ KY hastalarında ventriküler repolarizasyon sürecindeki bozukluk, EKG'deki QT dispersiyonu artışı ile de gösterilmektedir. Ayrıca repolarizasyonu gösteren QT mesafesinde atımdan atıma olan değişkenliğin, fonksiyonel sınıf kötüleştikçe arttığı saptanmıştır.⁽⁷²⁾ Tüm bu repolarizasyon bozukluğu ile ilişkili durumlar polimorfik ventriküler taşikardi (VT) ve ventriküler fibrilasyon (VF) ile ilişkili olabilir.

2.12.2. Mekanik Faktörler

KY hastalarında ventrikül duvar stresinin artışı ve sol ventrikül dilatasyonu, aritmi oluşumunda miyokardın elektrofizyolojisini değiştirmektedir.⁽⁷³⁾ Normal kalpte miyokardiyal gerilim, ileti hızını değiştirmez fakat spontan otomasiteyi ve tetiklenmiş aktiviteyi artırırken, aksiyon potansiyeli süresi ve membranın refrakter periyodunu kısaltır. Bu etkiler kalp hızı arttıkça daha belirgin görülür. KY hastalarında ise aksiyon potansiyeli süresi ve refrakter periyodun belirgin olarak uzadığı gösterilmiştir. Miyokardda kasılma fonksiyonları farklı olan bölgelerin sayısı arttıkça, aksiyon potansiyeli süresi ve membran repolarizasyon süresi dağılımı artış göstermektedir. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) çalışmasında, sol ventrikül diyastol sonu hacmi ile ventriküler aritmi oluşumu arasında doğrudan bir ilişki saptanmıştır.⁽⁷⁴⁾

2.12.3. Nörohormonal Faktörler

KY hastalarında azalmış kardiyak debiye cevap olarak RAAS ve sempatik sistem aktive olmakta ve parasempatik sistem etkinliği azalmaktadır. Bunun sonucunda kalp hızı artmakta, KHD ve baroreseptör duyarlılığı azalmaktadır. Yüz kırk iki KY hastasının incelendiği bir çalışmada, azalmış baroreseptör duyarlılığı ve pulmoner kapiller kama basıncı (PCWB) ile değerlendirilen SV duvar gerilimindeki artışın, süreksiz VT'yi arttırdığı bildirilmiştir.⁽⁷⁵⁾

Katekolaminler, otomasite ve tetiklenmiş aktivite artışına neden olmakta ve refrakter periyod üzerine etki ederek re-entri oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Anjiyotensin II ise idrarda potasyum ve magnezyum atılımı yaparak aritmi oluşumuna neden olmaktadır. Her iki hormonda vazokonstrüksiyona yol açarak ventrikül duvar gerilimini arttırmakta, bu da önceden bahsedildiği üzere aritmiyi tetiklemektedir. Dilate KMP hastalarında nekroz ve skar alanlarının mevcut olması nedeni ile sempatik liflerin dağılımı değişkenlik göstermektedir, bu da miyokardın katekolamin duyarlılığını bölgesel olarak farklılaştırarak, aritmi oluşumuna neden olmaktadır. Dilate KMP hastalarında beta-1 adrenerjik reseptöre karşı gelişen antikör oluşumunun sempatik aktiviteyi arttırarak VT ve ani kardiyak ölüm gelişimine neden olduğu bildirilmiştir.⁽⁷⁶⁾

2.12.4. Elektrolit Bozuklukları

KY hastalarında diüretik kullanımına ve artmış epinefrin etkisine bağlı olarak hipokalemi ve hipomagnezemi sık gözükmetedir. SOLVD çalışmasında diüretik kullanan KY hastalarında düşük plazma potasyum seviyesine bağlı olarak aritmik ölümlerin arttığı gözlenmiştir.⁽⁷⁴⁾ Düşük plazma magnezyum seviyesi de repolarizasyon sürecini etkileyerek aritmi potansiyelini arttırmaktadır.

2.12.5. İskemi

Hücreseel seviyede, iskemi aksiyon potansiyelini değiştirebilir, hücrelerin refrakterliğini uzatır ve hücreden hücreye depolarizasyonun yayılımını keser. Hücrelerin içinde bulunduğu biyokimyasal çevre, iyon konsantrasyonu ve asit-baz dengesi açısından değişebilir. Aynı zamanda infarktüs hasarı da homojen değildir. Bu yüzden skar dokusu ve fonksiyone doku infarktüs bölgesinde karışmıştır. Re-entran devre fonksiyonel olarak farklı iki yolak gerektirir, birinde tek yönlü blok ve ikincisinde

yavaşlamış iletim vardır. İskemi ile ilişkili değişiklikler re-entri için anatomik substrat sağlar. Tahmin edilebileceği gibi, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bozuklukla sonuçlanan geniş enfarktların VT ile ilişkili olma şansları daha yüksektir. Benzer şekilde, açık arter varlığı VT ve diğer aritmilerin oluşumunu azaltır. İskemik zeminde oluşan VT polimorfik olma eğilimindedir. İskeminin bazı bireylerde QT aralığını uzattığı ve T dalga inversiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İskemi aracılı polimorfik VT’de QT aralığı uzamaz. İskemi, normal QT aralıklı polimorfik VT’nin en sık nedenidir.

2.12.6. İlaçlar

KY hastalarında kullanılan ilaçların aritmi oluşumuna direkt ve indirekt olarak katkı sağladıkları bilinmektedir. Fosfodiesteraz inhibitörleri intrasellüler kalsiyumu artırarak after depolarizasyon oluşumuna ve tetiklenmiş aktiviteye neden olmaktadır. Ayrıca bu ilaçların miyokardiyal iskemiye artırmaları da diğer bir aritmi nedenidir. Dies F ve ark. yaptıkları çalışmalarında semptomimetik ilaç kullanımının aritmi potansiyelini artırıcı etkisi olduğunu saptamışlardır.⁽⁷⁷⁾ DIG çalışmasında 6800 KY hastasında digoksinin etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada aritmiye bağlı ölümlerin digoksin kullanan hastalarda arttığı gösterilmiştir.⁽⁷⁸⁾

2.13. Ventriküler Aritmiler

KY hastalarında görülen ventriküler aritmiler şunlardır: VF, sürekli (sustained) VT, süreksiz (nonsustained) VT, ventriküler erken vuru (VEV) ve akselere idiyoventriküler ritm (AİVR).

Daha önceden ME öyküsü olan hastalarda VEV’lerin ve süreksiz VT’nin artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu bildirilirken, iskemik olmayan dilate KMP hastalarında ise bu ilişki net değildir.⁽⁷⁹⁾

İskemik ve hipertrofik KMP hastalarında süreksiz VT, mortalite ile ilişkili saptanmıştır. Ancak bu ilişki diğer KMP türlerinde gösterilememiştir. Genel olarak süreksiz VT’nin farmakolojik tedavisinin ani kardiyak ölümü azaltmadığı bildirilmiştir. Ancak olası bir implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (ICD) uygulaması için, özellikle iskemik ve hipertrofik KMP hastalarında, elektrofizyolojik çalışma yapılması düşünülebilir.

Yavaş VT olarak da adlandırılan AİVR, kalp hızı 50 ile 120 atım/dakika olarak değişmektedir. AİVR'nin sürekli VT ve VF'ye ilerleyebileceğine ait veriler literatürde saptanmamıştır.

KY hastalarının % 5'inden azında sürekli VT saptanmaktadır. Bu hasta grubu ani kardiyak ölüm için en yüksek riskli olan gruptur. VT, VF'ye bağlı kardiyak arrest öyküsü olan ve sürekli VT saptanan KY hastalarında ICD implantasyonu gereklidir.

2.14. Atriyal Fibrilasyon

AF en sık görülen taşiaritmidir ve artmış kardiyovasküler morbidite, mortalite ve önlenabilir inme ile ilişkilidir. Kardiyak ritm bozuklukları nedeniyle hospitalizasyonların üçte birini oluşturmaktadır. AF insidansı ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır, genel popülasyonda prevalansı % 0,4-1 ve 80 yaş üzerindeki hastaların % 8 gibi yüksek oranda görülmektedir. Amerika'da 2,2 milyon, Avrupa'da 4,5 milyon kişinin AF hastası olduğu tahmin edilmektedir. AF hastalarının mortalite hızı normal sinüs ritminde olan hastaların iki katıdır. KY'nin ciddiyeti ve NYHA fonksiyonel sınıfı arttıkça AF gelişim riski artmaktadır. AF'nin klinik prezentasyonu geniş bir yelpazede değişmektedir. Çarpıntı, yorgunluk, dispne, baş dönmesi, terleme yaygın semptomlarıdır. AF sıklıkla ileri yaş, hipertansiyon, kapak hastalığı, konjestif KY ve KAH ile ilişkilidir. Patofizyolojik olarak sol atriyal fibrozis, pulmoner ven dilatasyonu ve azalmış atriyal kontraktileiteye neden olmaktadır, bu da hücresel düzeyde anormal intrasellüler kalsiyum tutulumu, atriyal miyolizis, konneksinin down regülasyonu ve sempatik uyarımda değişmeyle sonuçlanır. Bu hücresel değişiklikler, atriyal ileti anormalliklerine neden olur, ektopik atriyal aktiviteyi artırır ve AF oluşmasına neden olan mikro-reentran devrelerin gelişmesini sağlar. AF'nin devam etmesinin artmış CRP düzeyi ile korele olması, bu durumda inflamasyonun rolünün olduğu ihtimalini arttırmaktadır. Ayrıca akut AF'si olan hastalarda atriyal natriüretik peptid düzeyi artmış olarak bulunmaktadır. Uzun süre devam eden AF'de atriyal natriüretik peptid düzeyi normal aralıkta kalır ve hastalarda faydalı hemodinamik etkileri gözlenmez. AF'si olan KY hastalarında, AF'nin mortalite üzerine etkisi tartışmalıdır. SOLVD çalışmasında 6517 sol ventrikül disfonksiyonu olan hasta 3 yıl boyunca takip edilmiştir.⁽⁷⁴⁾ AF'si olan grupta tüm nedenlere bağlı ölümler, AF'si olmayan gruba göre daha yüksek oranda saptanmıştır (% 34'e karşı % 23).

2.15. Aritmi Tanısı

2.15.1. Elektrokardiyografi

EKG, KY değerlendirilmesinde önemli bir tanı yöntemidir. EKG’de pek çok anormal bulgu görülebilmektedir. EFICA çalışmasında akut KY ile gelen hastaların % 13’ünde normal, % 29’unda iskemik değişiklikler ve % 25’inde atriyal fibrilasyon saptanmıştır. Kişide normal EKG görülmesi, sol ventrikül sistolik işlev bozukluğunu dışlamada % 90 oranında tanısal değer taşımaktadır.⁽⁸⁰⁾ Geçirilmiş ME ve sol ventrikül hipertrofi bulguları görülmesi, KY etiyojisi ve tedavi planlanmasında bilgi vermektedir.⁽¹³⁾ Anterior derivasyonlarda Q dalgasının ve sol dal bloğunun görülmesi azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu için bir gösterge olabilir. Atriyal fibrilasyon/ flutter, ventriküler aritmiler, QRS genişliği, dal bloğu, atrioventriküler ileti bozukluklarının görülmesi KY tedavi planlanmasında büyük öneme sahiptir.⁽¹³⁾

2.15.2. Holter Elektrokardiyografi

Yirmi dört saatlik Holter monitorizasyonu Amerikan biyofizikçi Norman J. Holter tarafından 1949 yılında keşfedilen elektrofizyolojik teşhis yöntemidir. Klinikte kullanımına 1960’lı yılların başında başlanmıştır. Bu yöntemle 24, 48, 72 saat veya 7 güne kadar sürebilen kesintisiz EKG kayıtları alınabilmektedir. Normal günlük aktiviteler sırasında hastalarda holter EKG kaydı; aritminin sıklığının belirlenmesi, aritmi ile hastanın semptomları arasındaki ilişkinin saptanması ve kendiliğinden ortaya çıkan aritmide antiaritmik tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi açısından en faydalı invaziv olmayan yöntemdir.⁽⁸¹⁾ EKG kayıtları hastanın beline bağlı veya omzunun üzerinden geçirilerek takılmış özel taşınabilir cihaz (recorder/kaydedici) sayesinde alınmaktadır. Bugünlerde kullanılan cihazların büyüklükleri yaklaşık 110x70x30 mm civarındadır. Cihazların çoğu için iki adet AA pili yeterli olmaktadır. Bugüne kadar en çok 2 ve 3 kanallı kaydedici kullanılmıştır. Ekstrasistollerin tanınmasında 3 kanallı kayıt ile 12 kanallı EKG kaydı elde edilerek kullanılabilir. Hastanın vücudu ile temas olabilmesi için tek kullanımlık yapışkan elektrod kullanılmaktadır. Alınan kaydın kaliteli olabilmesi için cilt üzerindeki yağlar temizlenmekte, bazen cilt yüzeyi hafifçe kazınmaktadır. Alkolle sildikten ve kuruttuktan sonra elektrodlar cilt üzerine yapıştırılmaktadır. Kayıt başladıktan sonra hasta günlük aktivitesine devam edebilmektedir (çalışma, yürüme vs.). Kardiyak

semptomların oluşması durumunda, ilaç alımı veya fizik aktivitesinde değişiklik hasta tarafından not edilmelidir. Kaydedilmiş verilerin analizi özel yazılım programı içeren bir bilgisayar tarafından yapılmaktadır. Bilgisayar programı herhangi bir Holter monitorizasyonundaki kaydedilen EKG'yi otomatik olarak değerlendirmek için tek başına yeterli olmamaktadır, bu nedenle her Holter kaydı hekim tarafından mutlaka okunmalı ve gerekli değişiklikler yapılmalıdır. Holter monitorizasyonu sırasında EKG'de ortaya çıkan anormal bulgular basılarak doküman haline getirilmektedir. Holter monitorizasyonu, ritm ve iletim bozukluklarının tanısında ve takibinde önemli bir metoddur. Önemli ektopik aktivite atakları, ventriküler taşikardi (VT) ve asistolik aralıklar gibi EKG anormallikleri ile belirtiler arasında zamansal bağlantıyı kurabilme bu teknikte önemlidir.

Endikasyonlar arasında;

- 1- Göğüs ağrısı, çarpıntı veya senkop gibi semptomlara kardiyak disritmilerin neden olup olmadığını saptamak,
- 2- Disritmiler için uygulanan ilaç tedavisinin yeterliliğini değerlendirmek,
- 3- Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) ve disritmilere yol açtığı bilinen cerrahi tedaviler gibi yüksek riskli hastaların takibinde,
- 4- Oluşabilecek intermittan pacemaker yetersizliğini değerlendirmek,
- 5- Potansiyel olarak hayatı tehdit eden disritmiler üzerine uykunun etkisini saptamaktır.

Holter kayıtları, disritmiyi başlatan veya sonlandıran olaylar kadar, disritmilerin tipleri, sıklığı ve süresini de gösterir. Belirgin disritmiler nadiren çarpıntı, göğüs ağrısı ve senkopa yol açar (% 10'dan az).

Holter yorumunda sırasıyla;

- 1- Asıl ritm ve kalp hızı aralığı belirlenir,
- 2- Saptanan disritminin tipi, süresi ve sıklığı belirlenir,
- 3- Hastanın aktivitesi ve semptomları ile disritmi arasındaki ilişki araştırılır,
- 4- Eğer hastada göğüs ağrısı şikayeti varsa, aktivite ve semptomlarla ST segment değişikliklikleri arasındaki ilişki belirlenir.⁽⁸²⁾

2.16. Kalp Hızı Değişkenliği (KHD)

Kalp hızı zaman içindeki fiziksel, mental ve hemodinamik değişikliklerden etkilenecek düzensizlik gösterir.⁽⁸³⁾ KHD, ardışık gelen kalp atımları arasındaki zamansal değişime verilen isimdir. Kalp hızı normalde sinoatriyal düğümün spontan ve periyodik depolarizasyonları ile oluşur. Düzenlenmesinde ise sempatik ve parasempatik sistemden oluşan otonom sinir sistemi, intrinsek kalp sinir sistemi, solunum ve refleksler birlikte görev alırlar. KHD ölçümü sempatik ve parasempatik sistem arasındaki dengeyi yansıtır.⁽⁸⁴⁾ Bu sistemler kalbin kontraktilite ve ileti sistemini etkilerler.⁽⁸³⁾

Sempatik ve parasempatik sinir lifleri sinüs düğümünü, atriyoventriküler düğümü ve atriyal miyokardı innerve eder. Sempatik ve parasempatik innervasyon arasında fonksiyonel bir birliktelik vardır. Dinlenme sırasında parasempatik aktivite daha baskındır. Pek çok nörotransmitterin kalp üzerinde etkisi bulunmaktadır. Başlıcaları sempatik sinir uçlarından salınan norepinefrin ve parasempatik sinir uçlarından salınan asetilkolindir. Norepinefrin, β -adrenenerjik reseptörler aracılığıyla kalpte kronotropik ve inotropik etki gösterirken, asetilkolin muskarinik reseptörler aracılığıyla kronotropik ve inotropik etkiyi azaltır.

İntrinsik sinir sistemi: Atriyumların arka duvarında 5 noktada ve ventriküllerin üst kısımlarında 5 noktada intrinsek kardiyak ganglionlar tanımlanmıştır. Bu ganglionlar parasempatik, sempatik ve duyuşal nöronları içerir. Kalp hızının düzenlenmesinde otonom sinir sistemi ile birlikte çalışırlar.

Refleks kontrol: Arkus aorta ve karotid sinüste bulunan reseptörler kan basıncını algılar ve böylece kalp hızı değiştirilerek hemodinamik denge sağlanır. Kan basıncı yükseldiğinde baroreseptör aracılığıyla parasempatik aktivasyon sağlanır ve sempatik aktivite azalır. Sonuçta kalp hızı ve periferik vasküler direnç düşer ve kan basıncı normale döner. İntravasküler volümde azalma sonucunda ise, reseptörler aracılığı ile sempatik sistem aktivitesi artar.

Kalp hızını ve atım kuvvetini etkileyen otonom sinir sisteminin etkileri KHD ile ölçülebilmektedir. Kalp hızındaki atımdan atıma olan değişiklikler sempatik sistem, parasempatik sistem (vagus siniri) ve humoral sistemin etkileşimleri ile kontrol edilir.⁽⁸⁵⁾ Birçok hastalıkta bu denge etkilenmekte ve kardiyak otonomik disfonksiyon ortaya çıkmaktadır. Bu da ölümcül ritm bozukluklarının oluşmasına zemin hazırlamaktadır.

KHD klinikte ilk olarak 1965 yılında fetal distresin, fetal kalp atımları arasındaki değişkenlik ile ilişkisinin açıklanması ve böylece kalp hızı etkilenmeden önce, fetal distresin öngörülmesi amacıyla kullanılmıştır. 1970'lerde kısa süreli KHD ölçümü ile diyabetik hastalarda otonom nöropati değerlendirilmeye çalışılmıştır.⁽⁸⁶⁾ 1977'de ilk defa ME geçiren hastalarda enfarktüs sonrası azalan KHD'nin artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁽⁸⁷⁾ ME sonrasında devam eden düşük KHD'nin normal KHD'ye göre mortaliteyi 3 kat artırdığı öne sürülmüştür.

KHD' nin klinikte başlıca kullanım alanları şunlardır;

1. Akut miyokard enfarktüsü sonrası ani ölüm riskinin belirlenmesinde
2. Kardiyomiyopati ve kalp yetmezliğinde aritmik olayların belirlenmesinde
3. Spontan ventriküler ve atriyal aritmilerde KHD parametrelerinin değerlendirilmesinde

4. Diyabetes mellitusu (DM) olan hastalarda otonomik nöropati tanısında

KHD ölçümü Holter EKG kayıtlardan yapılmaktadır. KHD'yi yansıtan parametreler 2 önemli grupta incelenirler:

- 1- Zaman alanı (Time domain)
- 2- Frekans alanı (Frequency domain)

1-Zaman alanı (Time domain) ölçümleri:

Standart bir EKG'de normal bir QRS kompleksinin en yüksek yansıması R dalgasıdır. Ardışık gelen iki R dalgası arasındaki mesafe R-R süresi olarak adlandırılır. R-R süresi kalp hızını değerlendirmede kullanılır. KHD analizi için R dalgalarının sinüs düğümünden çıkmış uyarılarla oluşması gerekir. Bu nedenle sinüs düğümünden çıkmayan uyarılar ihmal edilir. Kalan QRS komplekslerinin R dalgaları normal sinüs düğümünden kaynaklanan uyarılarla oluştuğu için 'normal' adını alır ve R-R mesafesi N-N (normal-normal) olarak belirlenir. KHD'de zaman alanı ölçümleri, N-N aralıklarındaki değişimin hesaplanması ile elde edilir.⁽⁸⁶⁾ Bu değişim EKG kaydının tamamında ya da daha kısa segmentlerde ölçülebilir.

Tablo 7. Kalp Hızı Değişkenliği Zaman Bağımlı Parametreleri

SDNN (msn):	Seçilen bir zamanda N-N aralıklarının standart sapması.
SDANN (msn):	Tüm 5 dakikalık segmentler içindeki N-N aralıklarının ortalamasının standart sapması.
RMSSD (msn):	Ardışık N-N aralıkları arasındaki farkların karelerinin toplamının ortalamasının karekökü.
pNN50(%):	50 ms'den büyük farklılık gösteren ardışık N-N aralığı çiftlerinin sayısının toplam NN aralığı sayısına oranıdır.

SDNN, genel KHD'ni, SDANN KHD'nin uzun dönem bileşenlerini, RMSSD, pNN50 KHD'nin kısa dönem bileşenlerini ifade eder.⁽⁸⁸⁾ Zaman alanı ölçümlerinden SDNN ve SDANN, KHD'deki hem sempatik hem de parasempatik etkileri gösterir. Bu ölçümlerde diüurnal etkileşim söz konusudur ve kalp hızında solunuma bağlı oluşan kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır. RMSSD ve pNN50, vagal yoldan düzenlenen otonom sinir sistemindeki değişikliği yansıtırlar. SDNN ve SDANN R-R aralığının mutlak değeri ile kullanılarak hesaplanan parametreler olduğundan, değerlerin artması KHD'nin arttığını, yani kalpte parasempatik sistem hakimiyetini gösterir. Değerlerin azalması ise KHD'nin azaldığını, yani sempatik sistem hakimiyetini gösterir.⁽⁸⁹⁾ Bütün indekslerde sayısal olarak düşük değerler, azalmış KHD belirticidir.⁽⁸⁵⁾ Azalmış KHD, rölatif olarak daha yüksek hızlı ve gündüz-gece kalp hızı farkının kaybolduğu bir kalp anlamına gelir. Bu da kalbin otonom sisteminin parasempatik tonusunu yitirdiğini ve sempatik tonusunun hakim olduğunu düşündürür.⁽⁸⁹⁾

2-Frekans alanı (Frequency domain) ölçümleri:

Frekans alanı ölçümlerinde, kalp hızı kayıtları spektral bir analiz yöntemi ile frekans değerlerine dönüştürülür. Frekans değerleri bir güç karşılığıdır ve ms^2 olarak değerlendirilir. Kalp hızındaki dalgalanmalar belirli frekanslar içinde sayısal güç olarak belirlenir. Zaman alanı ölçümlerinden farklı olarak ritim, sayısal ölçüm verisine yani frekansa çevrilebilir.⁽⁸³⁾ Yapılan çalışmalarda insan kalbinin güç spektrum yöntemi ile yapılan enerji ölçümleri sonucu 3 ana frekans değeri bulunmuştur.

Tablo 8. Kalp Hızı Değişkenliği Frekans Bağımlı Parametreleri

Yüksek frekans (HF)	Spektrumda 0.15-0.4 Hz arasında yerleşir. Parasempatik aktivasyonu yansıtır. En fazla solunumsal sinüs aritmisi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.
Düşük frekans (LF)	Spektrumda 0.04-0.15 Hz arasındadır. 0.1 Hz’de yoğunlaşır. Sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır. Kan basıncı kontrolü ile ilişkili bulunmuştur.
Çok düşük frekans (VLF)	0.003-0.04 Hz arasındadır. RAAS, termoregülasyon ve vazomotor tonüsle ilişkili olduğu düşünülmektedir.
LF/HF	Sempatik ve parasempatik otonom sistemi arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. Artması sempatik aktivite hakimiyetini, oranın azalması ise parasempatik aktivite hakimiyetini düşündürür. Kalp hızından bağımsız bir veridir.
Total power	Tüm N-N intervallerinin değişimi

Deneysel çalışmalar sonucunda, cerrahi ya da farmakolojik parasempatik blokaj yapılanlarda yüksek frekans güçlerinin ortadan kalktığı belirlenmiştir.⁽⁸⁵⁾ Temel olarak yüksek frekans değerlerini vagal aktivite ortaya çıkarır. Düşük frekans değerleri ise sempatik aktivite ile ilişkili bulunmuştur. Çok düşük frekans değerleri ile ilişkili bir sinirsel aktivite saptanamamıştır.⁽⁹⁰⁾

Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu daha önceki çalışmalarda saptanmıştır.⁽⁹¹⁾ Buna göre SDNN ile total power, pNN50 ve RMSSD ile HF ilişkili bulunmuştur. Ayrıca SDNN’nin SDANN ile ve RMSSD’nin pNN50 ile korelasyonu da gösterilmiştir.

KHD ölçümleri üzerinde farklı araştırmacılar tarafından, çok sayıda değişik zaman birimleri incelendiğinden, bu karmaşayı gidermek amacıyla Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji derneği tarafından 1996 yılında KHD klavuzu yayınlanmıştır. Bu klavuzda önerilen standardizasyona göre zaman ölçümlerinden 4 tanesinin kullanımı önerilmiştir. Bunlar genel KHD’yi yansıtan SDNN ve triangular indeks, uzun dönem komponentleri belirten SDANN ve kısa dönem komponentleri belirten RMSSD’dır.⁽⁸⁸⁾ Ancak diğer zaman bağımlı KHD parametrelerinden SDNN indeks ve pNN50, sık kullanılmakla beraber bu parametrelerin kullanımı için tam bir standardizasyon yoktur.⁽⁸⁷⁾

Normal koşullar altında kalbin innervasyonunda sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki karşılıklı etkileşimler, kalp hızının büyük osilasyonlar halinde değişiklikler göstermesine izin verir. Dengenin sempatik sistem yönüne kayması halinde değişkenlik sınırları daralır. Parasempatik sistemdeki aktivite artışı ise KHD’yi artırır. Parasempatik aktivitenin azalması ve sempatik aktivitenin artması sonucu KHD azalırken ani ölüm riskinin de arttığı öne sürülmektedir.⁽⁸⁸⁾

Otonom sinir sistemi ile doğrudan ilişkisi nedeniyle KHD pek çok faktörden etkilenmektedir.⁽⁹¹⁾

- Yaş
- Cinsiyet
- Genetik farklılıklar
- Sigara içme
- Kafein kullanımı
- Fiziksel ve solunumsal aktivite
- Kan basıncı değişiklikleri (arteriyel baroreflaks yoluyla)
- Emosyonel değişiklik, stres, uyku, uyanıklık(santral mekanizmalar)
- İlaç kullanımı (sempatolitik ajan, dijital, antiaritmikler)

KHD ölçümlerinin diüurnal bir ritmi olduğu ve uyku, uyanıklık dönemlerinde değişiklik gösterdiği bildirilmektedir.⁽⁹²⁾

Kalp hızı değişkenliğinin klinik kullanım alanları:

Değişik KHD ölçümleri, otonomik tonus ve kardiyak innervasyon üzerine birbirini tamamlayan bilgiler sağladığı gibi, çeşitli hastalık durumlarında ani ölüm, kardiyak ve genel mortalite riski konusunda önemli bilgiler verir.⁽⁹³⁾ KHD'de azalma sempatik tonus artışı ve vagal tonus azalmasının bir göstergesi olup, ölümcül ventriküler aritmilerde artış ile ilişkilidir.⁽⁹¹⁾ Multicentre Post-Infarction program (MPIP) çalışmasında, akut ME'den sonra hayatta kalan 800'ü aşkın hastanın SDNN parametreleri değerlendirilmiştir. İzlem sırasında, SDNN<50 ms olan hastalarda AKÖ riski, SDNN>100 ms olanlara göre 5 kat daha yüksek bulunmuştur.⁽⁹⁴⁾ Quintana ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada da ME geçiren bireylerde azalmış KHD'nin mortalite ve aritmik komplikasyonların bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir.⁽⁹⁵⁾ Bir başka çalışmada ise HKMP'de LF/HF oranının yüksek olması ani ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur.⁽⁹⁶⁾ Sadece yapısal değil akut romatizmal ateş gibi inflamatuvar kalp hastalıklarında da KHD azalabilmektedir.⁽⁹⁷⁾ Sepsisli hastalarda da KHD'nin azaldığı bildirilmektedir. Lombardi F'nin yaptığı çalışmada KY olan hastalarda azalmış KHD'nin tedaviye yanıtıslığı ve kötü prognozu gösterdiği saptanmıştır.⁽⁹⁸⁾

KHD, diyabetik otonom nöropati tanısında da değerli bulunmuştur.⁽⁹⁹⁾ KHD'nin azalması, diyabetik otonom nöropatinin en erken belirtisidir ve subklinik dönemde tanı konmasına yardımcı olur. Tip 2 DM'li hastalarda da azalmış KHD kardiyovasküler ölüm riskinin arttığını göstermektedir. Kardiyovasküler morbidite ile ilişkilendirilen obstrüktif uyku apne sendromunda, KHD'de sempatik aktivite lehine değişim görülmektedir. Bu nedenle adenotonsillektomi yapılanlarda sempatik uyarının azaldığı, KHD'nin normale doğru döndüğü belirtilmektedir. KOAH'da KHD'nin azaldığı, geceleri noninvaziv mekanik ventilatör kullanımının KHD parametrelerini düzelttiği gösterilmiştir.⁽¹⁰⁰⁾ Böbrek hastalığının evresi ilerledikçe KHD parametrelerinde azalma olduğu görülmüştür. Böbrek nakli sonrası ise hastalarda KHD parametrelerinin (SDNN, LF, HF) 6-12 ay içerisinde sağlıklı bireylerin seviyesine çıktığı belirtilmektedir.⁽¹⁰¹⁾

2.17. Natriüretik Peptidler (NP)

Domuz beyninden 1980'li yıllarda elde edilen brain natriüretik peptid (BNP), natriüretik peptid ailesinin üyesidir. Diğer üyeler atriyal natriüretik peptid (ANP), C-tipi natriüretik peptid (CNP) ve Dendroaspis natriüretik peptid (DNP)'dir. Her biri prohormon olarak salgılanır. Birçok işlemlerden geçerek sistin köprüsü ile birbirine bağlanan farklı sayı ve dizilimde aminoasit barındıran olgun hormon haline dönüşürler. Yüz sekiz aminoasitten oluşan proBNP'nin proteolizi sonucu 76 aminoasitli B tipi natriüretik peptidin aminoterminal fragmanı (NT-proBNP) elde edilir. NT-proBNP, KY takibindeki ve akut koroner sendrom (AKS) sınıflamasındaki olası rolü nedeniyle son zamanlarda büyük ilgi uyandırmıştır.⁽¹⁰²⁾ Atriyum ve ventriküllerden salgılanabilen ANP'nin tersine, plazma BNP'sinin temel kaynağı ventriküllerdir. Bu nedenle BNP'nin ventrikül hastalıklarında duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksektir.⁽¹⁰³⁾ ANP, depo granülleri içinde depolanır ve egzersiz gibi minör bir uyararla bile kan dolaşımına salgılanır. BNP'nin ise çok azı depo granüllerinde depolanır. Salınım kontrolü ANP'de olduğu gibi depo granüllerinden kana verilme şeklinde değildir. BNP'nin sentezi genler aracılığıyla kontrol edilir. Sentez için en önemli faktör ventrikül içi basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit stresi ve fenotipik değişimdir.⁽¹⁰⁴⁾ Uyarı geldiğinde TATTTAT (T:timin, A: adenin nükleotidi) nükleik asit dizilimine sahip olan gen vasıtasıyla BNP, basınç ve volüm yükü ile orantılı olarak patlamalar şeklinde sentez edilir.⁽¹⁰⁵⁾ Bu nedenle BNP'nin serum düzeyinin artması için belli bir zaman

gerekmektedir. Ayrıca nabız artışı, glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin-I ve anjiyotensin-II de BNP sentezini indüklemektedir. BNP parçalanmaya ANP'den daha dirençli olup, plazma yarılanma zamanı da daha uzundur (yaklaşık 18-22 dk). BNP, reseptör aracılığı ile hücre zarından granüller şeklinde alınıp sitoplazmada parçalanarak (endositoz) veya böbrek ve damar endotelinde bulunan çinko içeren endopeptidazlarla yıkılarak plazmadan uzaklaştırılır. BNP etkilerini natriüretik peptid reseptör-A 'ya bağlanıp siklik GMP sentezini uyararak gösterir. CNP öncelikle endotel hücrelerinde ve daha az oranda miyokardiyal dokularda da sentezlenir. Yapılan bazı çalışmalarda CNP'nin ME sonrası gelişen remodelingi azalttığı saptanmıştır.⁽¹⁰⁶⁾

2.18. Brain Natriüretik Peptid'in (BNP) Etkileri

Volüm yükü ve basınç artışı sonucunda gelişen miyokardiyal duvar gerilimine yanıt olarak ventriküler miyokard hücrelerinde pre-pro BNP olarak salgılanır. Daha sonra önce pro BNP' ye, ardından aktif formu olan BNP ve inaktif terminal aminoasit olan NT-proBNP'ye dönüşür. BNP, santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı-elektrolit dengesini sağlar. Diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez, renal hemodinamiyi etkileyerek veya direkt tübüler etki ile oluşur. Afferent arteriyollerde vazodilatasyon ve efferent arteriyollerde vazokonstrüksiyon ile glomerüler filtrasyonu hızlandırır. Proksimal tübüldeki anjiyotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum geri emilimini, toplayıcı kanalda da vazopressinin etkisini engelleyerek natriürez ve diürezi artırır. Vasküler düz kasta gevşeme yaparak arter ve venlerde dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda ard ve ön yük azalır. Ayrıca miyokardda fibrotik ve proliferatif süreci önler ⁽¹¹²⁾. Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler rezistansı azaltarak kalp debisini artırır, doluş basınçlarını ve PCWB'yi azaltır. Antimitojenik etkileri ile ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar endotelini etkileyen patolojilerde, proliferasyonu modüle edici etkisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca BNP, santral ve periferik sempatik sinir sistemini bloke eder, vagal tonusu artırır, renin salınımını engeller, endotelin-I ve anjiyotensin-II'nin etkilerini inhibe eder ⁽¹⁰⁸⁾.

2.19. B Tipi Natriüretik Peptidin Aminoterminal Fragmanı ve Brain Natriüretik Peptid

Birçok klinik tabloda BNP ve NT-proBNP'nin performans karakterleri birbirine benzemektedir. Genel olarak BNP ve NT-proBNP düzeyleri arasında kolerasyon mevcuttur, ancak hastaları incelerken her iki molekül arasındaki farklılıkları anlamak önemlidir (Tablo 9).

Tablo 9. BNP ve NT-proBNP Arasındaki Farklılıklar

	BNP	NT-proBNP
Amino asit	32	76
Moleküler ağırlık (kd)	3.5	8.5
Yarılanma ömrü (dak)	22	60-120
Klirens		
Primer mekanizma	Nötral endopeptidazlar	Renal
Klirens reseptörü	NPR-C	Renal
Hemodiyaliz	Hayır	Hayır
GFR ile korelasyon	Orta	Güçlü
Biyolojik aktivite	Var	Yok
Klinik aralık (pg/ml)	0-5.000	0-35.000

BNP: B tipi natriüretik peptid (BNP); **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı; **NPR-C:** Natriüretik peptid reseptör; **NT-proBNP:** B tipi natriüretik peptidin aminoterminal fragmanı

BNP yaklaşık 20 dakikada sistemik dolaşımdan hızlıca temizlenmektedir. Buna karşın NT-proBNP'nin yarılanma zamanı 1-2 saat arasındadır. Ek olarak 1:1 sekresyon oranına rağmen NT-proBNP, BNP'ye kıyasla sistemik dolaşımda daha yüksek seviyede bulunur ve yavaş fluktuasyon hızına sahiptir. Sistemik dolaşımdaki her iki peptidin seviyesi de renal fonksiyonlardan etkilenmektedir. NP'lerin normal değerleri semptomatik ileri sol ventrikül yetmezliği ve subklinik sol ventrikül disfonksiyonu gibi farklı klinik özelliklerde değişmektedir. Ayrıca genel popülasyonda ölçmek için kullanılan assay yöntemine bağlı olarak da değişebilir. Kardiyovasküler hastalığı olmayan sağlıklı insanlarda yapılan iki ayrı çalışmada BNP'nin değerleri ileri yaşta ve kadınlarda daha yüksek saptanmıştır.^(109,110) Sonuç olarak NP'lerin normal değerlerinin değişken olabileceği unutulmamalıdır.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2012 akut ve kronik KY tanı ve tedavi kılavuzunda NP'lerin eşik değerlerinin, akut ve kronik başlangıçlı semptomları hastalarda farklılık gösterdiğini belirtilmiştir. Akut başlangıçlı semptomları olan

hastalar için KY dışlanmasındaki eşik değeri NT-proBNP için 300 pg/ml, BNP için 100 pg/ml belirlenmiştir. Kronik başlangıçlı semptomları olan hastalar için ise NT-proBNP için 125 pg/ml, BNP için 35 pg/ml eşik değeri belirlenmiş olup, ancak bu grupta sensitivite ve spesifite daha düşük saptanmıştır.⁽¹³⁾

2.20. Natriüretik Peptidlerin Tanıdaki Kullanım Alanları

BNP ve NT-proBNP uygun maliyetle, doğru ve hızlı bir şekilde ölçülebildiği takdirde değerli tanısal ve prognostik bilgiler sağlar. Plazma BNP seviyesi, sol ventrikül kompliyansının azalması nedeniyle yaşla birlikte artmaktadır. Ortalama BNP düzeyleri 55-64 yaş arasında 26.2 pg/ml, 65-74 yaş arasında 31.0 pg/ml, 75 yaş üzerinde ise 63.7 pg/ml olarak bulunmuştur. KY bulunan kadınlarda BNP seviyeleri aynı yaş grubundaki erkeklerden daha yüksektir.⁽¹¹¹⁾

2.20.1. Dispne

Acil servise akut dispne şikayeti ile başvuran hastanın, doğru ve hızlı bir değerlendirme ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Yanlış tanı ve kaybedilen zaman kişiyi yüksek mortalite ve morbidite ile karşı karşıya bırakabilir. Semptomların özgül olmaması ve fizik muayene bulgularının da fazla duyarlı olmaması nedeniyle KY tanısı her zaman kolay konamayabilir. Özellikle semptomları hafif olan yaşlı, obez ve KOAH tanılı hastalarda KY tanısı koymak oldukça zordur. Rutin laboratuvar tetkikleri, akciğer grafisi ve EKG tanı için yeterli olamayabilir. EKO, SV disfonksiyonu tanısında altın standart olmakla birlikte her yerde bulunmaması, eşlik eden KOAH ve obezite gibi görüntü kalitesini bozan durumların varlığı, dispneik hastanın uzun süre aynı pozisyonda kalamaması ve hipertansif akciğer ödeminde akut durumu her zaman yansıtmaması gibi nedenlerle bu tetkikin kullanımı sınırlıdır. Bu gibi durumlarda yüksek negatif prediktif değere sahip BNP ve NT-proBNP, acil serviste dispnenin ayırıcı tanısında etkili bir silah olarak karşımıza çıkmaktadır. BNP'nin 100 pg/ml olan eşik değeri KY'ye bağlı olan dispnenin ayırıcı tanısında % 90 sensitivite ve % 76 spesifite oranlarına sahiptir.⁽¹⁰⁴⁾ PRIDE (ProBNP Investigation of Dyspnea in the ED) çalışmasında dispne ile başvuran toplam 600 hastada NT-proBNP seviyelerine bakılmış, KY hastasında NT-proBNP değeri ortalama > 4000 pg /ml iken sağlıklı bireylerde 130 pg/ml olarak bulunmuştur.⁽¹¹²⁾ Başka bir klinik çalışmada, acil servise dispneyle

başvuran hastalarda ayırıcı tanı için BNP bakılması % 10 oranında azalmış hastaneye yatış ile birlikte, yatan hastalarda yatış süresinin 3 gün daha az olmasıyla ilişkili bulunmuş, ayrıca mortalite hızında artış olmadan maliyetin 1800 dolar daha az olmasına neden olmuştur.⁽¹¹³⁾

2.20.2. Asemptomatik Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonunu Taramada Brain Natriüretik Peptidin Önemi

Asemptomatik SV disfonksiyonunun erken evrede tespit edilmesi son derece önemlidir. Çünkü beta bloker ve ACEİ gibi erken evrede uygulanan tedavi stratejileri sayesinde semptomatik KY'ye progresyon engellenebilmektedir. DM, geçirilmiş ME, ileri evre böbrek yetersizliği ve antrasiklin kemoterapisi, SV disfonksiyonu için predispoze durumların başında gelir. Bin altıyüz beş olgunun incelendiği bir toplum taramasında sistolik disfonksiyon için 18 pg/ml'nin altındaki BNP düzeyinin negatif prediktif değeri % 97 bulunmuştur.⁽¹¹⁴⁾ Maisel ve ark. BNP seviyesi ile EKO verilerini karşılaştıran çalışmalarında, KY öyküsü olmayan ve önceden SV disfonksiyonu tespit edilmemiş hastaların % 51'inde anormal EKO bulgularına rastlanmıştır. Bu grubun BNP seviyeleri (328 pg/ml), % 49'luk grubu oluşturan KY öyküsü olmayan ve EKO bulguları normal olan hastalara göre (30 pg/ml) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır⁽¹¹⁵⁾. KY öyküsü olan ve önceden SV disfonksiyonu tespit edilen hastaların tamamında anormal EKO bulgularına ve yüksek BNP seviyelerine (545 pg/ml) rastlanmıştır. Ancak BNP, SV disfonksiyonunun hafif olduğu durumlarda normal saptanabilmektedir. Bu sonuç, BNP düzeylerinin NYHA sınıfı, PCWB ve SV diyastol sonu basıncı düşük olan KY hastalarında daha az yükselmesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.⁽¹¹⁶⁾ Bu nedenle BNP seviyeleri normal saptandığında, yüksek riskli kişilerde semptom olmasa bile EKO yapılmalıdır. Diğer taraftan BNP seviyelerinin yüksek saptandığı hastalarda ileri kardiyak incelemelerin yapılması doğru olur. Sonuç olarak BNP'nin SV disfonksiyonu gelişimini ya da tanısı kesinleşmiş hastalığın aşamalı ilerlemesini izlemek için ölçülebileceğini söyleyebiliriz.

2.20.3. Diyastolik Kalp Yetmezliği Tanısında Brain Natriüretik Peptid

BNP, akut KY hastalarında diyastolik disfonksiyonun tanısında değerli bir marker olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyastolik disfonksiyonda doppler ile

değerlendirilen mitral ve pulmoner venöz dolum paterni ile sol ventrikül diyastol sonu duvar stresine paralel olarak BNP seviyeleri yükselmektedir ⁽¹¹⁷⁾. Ek olarak KY dışında da BNP seviyesinin yükselmesi saptanabilir (Tablo 10).

Tablo 10. Kap Yetersizliği Dışında Natriüretik Peptid Düzeyini Yükselten Durumlar

İleri yaş
Renal disfonksiyon
Akut koroner sendrom
Pulmoner hastalıklar (ARDS, sağ kalp yetmezliği ile giden akciğer hastalıkları)
Pulmoner emboli
Yüksek kardiyak output durumları (sepsis, siroz, hipertiroidizm)
Atriyal fibrilasyon
Beklenenden daha düşük NP düzeyleriyle seyreden durumlar
Obezite
Akut pulmoner ödem
Mitral yetersizliği veya stenoz
Kardiyak tamponad, perikardiyal konstrüksiyon

ARDS: Akut respiratuvar distres sendromu; **NP:** Natriüretik peptid

2.20.4. Kalp Yetmezliği Öyküsü Olan Hastalarda Brain Natriüretik Peptid

The Breathing Not Properly çalışmasında akut KY'si olmayan ancak özgeçmişlerinde KY hikayesi olan ve dispne şikayeti ile başvuran hastalarda BNP seviyelerinde yükselme kaydedilmiştir. Ancak bu durumdaki BNP seviyeleri, akut KY ile KY'si olmayan hastalardaki BNP seviyeleri arasındadır. ⁽¹⁰⁴⁾

2.20.5. Akut Koroner Sendrom Hastalarında Brain Natriüretik Peptid

Kalp yetmezliği olmayan AKS hastalarında BNP düzeylerinde artış saptanır ancak BNP düzeyindeki yükselme derecesi sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. ⁽¹¹⁸⁾ Bu nedenle bazı merkezlerde NP seviyeleri sol ventrikül duvar stresini azaltan agresif tedavinin izleminde kullanılmaktadır.

2.20.6. Pulmoner Hastalıklarda Brain Natriüretik Peptid

Bazı akciğer hastalıklarında yüksek NP düzeyleri saptanabilir. Ancak bu durumdaki yükselme, konjestif KY kadar yüksek düzeylerde saptanmaz. KOAH ve astım öyküsü olan KY hastalarında, NP bakılması tanıda da yardımcı olur. Bu hastalardaki BNP seviyesi tek başına pulmoner hastalığın olması durumuna kıyasla

daha yüksek saptanmaktadır. Ani nefes darlığı gelişen hastalarda BNP'nin serum düzeylerinin belirlenmesinin amaçlandığı The Breathing Not Properly çalışmasının subgrup analizinde hem pulmoner hem de KY'si olan 417 hasta incelenmiş olup BNP seviyeleri bu hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır. BNP seviyeleri bu hastalarda ve tek başına pulmoner hastalığı olanlarda sırasıyla 587 ve 109 pg/ml'dir.⁽¹²⁴⁾ İleri akciğer hastalıklarına ikincil olarak gelişen sağ kalp yetmezliğinde ve akut pulmoner embolide de NP seviyeleri yüksek tespit edilir.⁽¹²⁰⁾

2.20.7. Yüksek Kardiyak Output Durumlarında Brain Natriüretik Peptid

Sepsis, siroz ve hipertiroidizm gibi kardiyak outputun arttığı klinik tablolar da NP değerlerinin yükselmesine neden olmaktadır.⁽¹²¹⁻¹²³⁾

2.20.8. Atrial Fibrilasyonda Brain Natriüretik Peptid

Knudsen CW ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre KY'si olmayan AF hastalarında BNP seviyelerinde yükselme saptanmıştır.⁽¹²⁴⁾ AF hastalarında KY tanısı için 200 pg/ml'lik eşik değeri yüksek spesifite ve sensitiviteye sahipken, 100 pg/ml'lik eşik değeri daha düşük sensitiviteye sahiptir.⁽¹²⁵⁾

2.21. Natriüretik Peptid Seviyelerini Yükselten Diğer Durumlar

2.21.1. İleri Yaş

Hem BNP hem NT-proBNP seviyelerinin yaşla orantılı olarak arttığı saptanmıştır. Diyastolik disfonksiyon prevalansında artışa ek olarak yaşla ilişkili renal fonksiyon, üretim, sekresyon, metabolizma değişikliği ve NPR-C reseptör klirensinin yaşla azalması NP düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır.

2.21.2. Cinsiyet

Genel olarak hem BNP hem de NT-proBNP yaş grubuna bakılmaksızın kadınlarda, erkeklere oranla daha yüksek olup, bundan östrojen hormonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir.⁽¹⁰⁹⁾

2.21.3. Renal Hastalık

Natriüretik peptidler ve böbrek fonksiyonları arasında multifaktöriyel ve kompleks bir ilişki mevcuttur. Kronik böbrek hastalığında artmış NP seviyelerinden, yüksek atriyal ve sistemik arteriyel kan basıncı, artmış ventrikül kas kitlesi, renal dokulardaki azalmış NPR-C ve endopeptidaz aracılıklı klirensin azalması gibi faktörler sorumludur. Bununla beraber sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında hemodiyaliz hastalarında BNP düzeylerinin gün içinde daha fazla değişkenlik gösterdiği saptanmıştır.⁽¹²⁶⁾ Bazı çalışmalarda NP seviyelerinin GFH 60 ml/min/1,7 m² değerinin altına düştüğünde yükselmeye başladığı görülmüştür. Yükselme hızı yaklaşık olarak KY'deki yükselme hızına benzemekle birlikte, kronik böbrek hastalığı varlığındaki yükselme, eşlik eden sol ventrikül hipertrofisi ve/veya KAH'nin bir yansıması da olabilir.⁽¹²⁷⁾ Bununla beraber PRIDE çalışmasının subgrup analizinde, böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği KY hastalarında NT-proBNP'nin sensivite ve spesifitesinin azaldığı bildirilmiştir.⁽¹²⁸⁾

2.22. Natriüretik Peptid Düzeylerinin Düşük Olduğu Durumlar

2.22.1. Obezite

Obez hastalar, obez olmayanlara kıyasla daha düşük BNP düzeylerine sahiptir.⁽¹¹⁰⁾ Ayrıca vücut kitle indeksi (BMİ) ve BNP arasındaki ters orantı, KY'si olan ve olmayan obez hastalarda da saptanmıştır. Adipositlerde artmış NPR-C klirens reseptör konsantrasyonu, BNP klirensini artırarak BNP seviyelerinde düşmeye neden olur. NT-proBNP klirensi, NPR-C aracılığı ile gerçekleşmediği halde benzer şekilde BMİ ile negatif korelasyon gösterir.⁽¹²⁹⁾ Buna rağmen NP'ler, obez hastalarda önemli prognostik marker olarak değerlendirilir.

2.22.2. Akut Pulmoner Ödem

KY semptomlarıyla başvuran hastalarda erken dönemde (ilk bir saat) BNP düzeyleri düşük saptanabilir. Bunun nedeni artmış ventrikül duvar stresi ile BNP gen ekspresyonu arasında geçen süredir. Bunun neticesinde, BNP'nin ölçülebilecek seviyeye ulaşması için belirli bir zaman gerektiğinden, akut KY'nin erken evrelerinde tanıda yeterli olmayabilir.

2.23. Natriüretik Peptidlerin Prognoz Öngörücüsü Olarak Kullanımı

2.23.1. Konjestif Kalp Yetmezliği

Hem akut hem de kronik KY'de NP önemli bir prognostik marker olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir klinik çalışmada BNP seviyesinde her 100 pg/ml artışın ölüm riskini % 35 oranında arttırdığı saptanmıştır.⁽⁵⁸⁾ REDHOT (Rapid ED Heart Failure Outpatient Trial) çalışmasında akut KY nedeniyle acile başvuran toplam 464 hasta incelenmiş, bu hastalarda bakılan BNP'nin kardiyovasküler olaylar için önemli bir prognostik marker olduğu saptanmıştır.⁽¹³⁰⁾ Benzer şekilde kronik KY'de NP'ler sağ kalım ve fonksiyonel durum bozulması hakkında önemli prognostik bilgi vermektedir. Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) çalışmasında, NT-proBNP'nin KY prognozundaki değeri araştırılmıştır. Bu çalışmada, NT-proBNP seviyeleri dilate KMP'li ve NYHA sınıf III-IV semptomlu hastalarda anlamlı olarak artmış tespit edilmiştir. Fakat mortalite ile ilişkili saptanmamıştır.⁽¹³¹⁾

2.23.2. Ani Kardiyak Ölüm

Yapılan bazı çalışmalarda NP'lerin ani kardiyak ölüm riskini belirlemede faydalı olduğundan söz edilmektedir. Berger R. ve ark. tarafından yapılan çalışmada, SVEF < % 35 olan toplam 452 KY hastası takip edilmiş. Bakılan BNP seviyesi < 130 pg/ml olan hastalarda ani kardiyak ölüm oranı % 1 iken, BNP > 130 pg/ml durumunda bu oran % 19 saptanmıştır.⁽¹³²⁾ Benzer şekilde Akut ME geçiren 521 hastada ölçülen BNP düzeyinin ani kardiyak ölüm riskini belirlemede değerli bir prognostik marker olduğu saptanmıştır.⁽¹³³⁾

2.23.3. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

Kardiyak resenkronizasyon tedavisinde BNP seviyelerinde erken ve sürekli düşme, tedavinin etkinliğini yansıtan önemli bir göstergedir.⁽¹³⁴⁾ ICD planlanan KMP hastalarında implantasyon öncesi bakılan BNP seviyesinin defibrilatör tedavinin uygunluğu açısından önemli bağımsız bir öngördürücü olduğu gözlemlenmiştir.⁽¹³⁵⁾

2.23.4. Kapak Hastalıkları

Kapak cerrahisi öncesi ve sonrası klinik takip için BNP bakılması prognozu tahmin etmeye yardımcı olur. Genel olarak kapak hastalığı ciddiyeti ve oluşan kardiyak

remodeling derecesiyle NP düzeyleri orantılı olarak artar. Ek olarak NP'ler, risk sınıflaması ve cerrahi girişimin zamanının tayini için değerli bilgiler sağlamaktadır.

2.23.4.1. Mitral Kapak

Mitral yezmezlikli hastalarda yetmezliğin ciddiyetinden bağımsız olarak mortalite ve konjestif KY semptomlarının ortaya çıkması ile BNP seviyesinin ilişkili olabileceği bildirilmiştir.⁽¹²⁶⁾ Detaint D. ve ark. yaptığı bir çalışmada 124 organik mitral yetersizliği hastasında BNP düzeyi ölçülmüş, bu çalışmada BNP'nin kötü klinik sonuçlarla ilişkisi ve ölümün bağımsız bir göstergesi olduğu saptanmıştır.⁽¹³⁶⁾ Azalmış SV dolum hacmi nedeniyle mitral darlığındaki NP seviyesindeki yükselmelerin KY'nin diğer nedenlerine kıyasla daha az olduğu bilinmektedir. Ancak mitral darlığındaki yükselen NP'ler balon valvotomi işleminden sonra takiplerde düşmektedir.⁽¹³⁷⁾ Ek olarak bu hastalarda NP seviyesi, EKO bulguları, mitral kapak alanı, ortalama mitral gradient ve NYHA fonksiyonel evresiyle korelasyon göstermektedir.

2.23.4.2. Aort Kapak

190 pg/ml'nin altında serum BNP seviyesi olan aort darlığı hastalarında kapak replasman tedavisinin gereksiz olduğu belirlenmiştir. Kronik aort yetersizliğinde, yetersizlik derecesiyle korele olarak NP düzeyinde artış saptanmıştır. Ancak sol ventrikül dilate olana kadar aort yetersizliğindeki NP seviyesindeki artış, aort darlığından daha az saptanmıştır.⁽¹³⁸⁾

2.23.4.3. Pulmoner Embolizm

Coutance G ve ark. akut pulmoner embolide prognozunu belirlemede BNP'nin rolünü vurgulamışlardır.⁽¹³⁹⁾ Genel olarak akut pulmoner embolide, BNP'nin <50 pg/ml veya NT-proBNP'nin <500 pg/ml olması durumunda iyi klinik sonuçlar gözlemlenmiştir.

2.24. Tedavi Takibinde Natriüretik Peptidin Rolü

NP düzeyleri miyokardiyal dolum basıncıyla değişim gösterdiğinden hastalara uygulanan tedaviyi değerlendirmek için kullanılmaktadır. Dekompanse KY belirtileri

uygulanan tedavi ile genellikle gerilemektedir. İlaç tedavisine başlama, doz ayarlama ve transplantasyon zamanına karar verme aşamalarında, semptom ve fizik muayene bulgularına göre NP seviyeleri daha güçlü dayanak noktaları sağlamaktadır. Çünkü NP'ler hacim değişikliklerine çok duyarlı hormonlardır. Cheng VL ve ark. hastaneden taburcu edildikten sonraki 30 gün içinde yeniden hospitalize edilmeyen hastalarda, hastanede yattıkları süre içinde BNP değerlerinin azaldığını saptamışlardır. Bunun yanında 30 gün içinde yeniden hastaneye yatan veya ölen hastalarda, semptomatik iyileşme olsa bile hastanede yattıkları süre boyunca BNP değerlerinde azalma gözlenmemiştir.⁽¹⁴⁰⁾ Ayrıca BNP seviyesi ile PCW ve semptomatik iyileşme arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Bu ilişki BNP'nin vazodilatör ilaç dozunu ayarlama, Swan Ganz kateteri ile PCWB ölçmeye gerek kalmadan tedaviye yön verebileceğini göstermektedir. Klinik verilere dayanarak uygulanan tedavi stratejileri ile NT-proBNP rehberliğinde uygulanan stratejiler karşılaştırıldığında, total kardiyovasküler olay sıklığı, kardiyovasküler ölümler, tekrar hastaneye yatış ve yeni KY atakları NT-proBNP rehberliğinde uygulanan tedavi grubunda daha az gözlenmiştir ⁽¹⁴¹⁾. Buna NT-proBNP grubunda ACEİ, beta bloker ve spironolakton gibi mortalite üzerindeki olumlu etkileri kanıtlanmış olan ilaç dozlarının NT-proBNP düzeyine göre ayarlanarak daha yüksek dozlarda verilmesinin neden olduğu saptanmıştır. Diğer bir çalışmada ise ACEİ dozu en düşük BNP düzeyine göre ayarlandığında, semptomatik iyileşme gözetilerek tedavi uygulanan grupla karşılaştırıldığında kalp hızı daha düşük gözlenmiştir.⁽¹⁴²⁾ Bir klinik çalışmada acil servise nefes darlığı şikayeti ile başvuran dekompanse KY hastalarında BNP seviyesi 400 pg/ml'nin altında ise tek doz furosemid uygulanmasına iyi yanıt alındığı ve hastaneye yatmalarına gerek kalmadığı bildirilmiştir. REDHOT çalışmasında belirtildiği gibi acil servise nefes darlığı ile başvuran KY hastalarında tedavi yaklaşımları ve acil yatış endikasyonları belirlenmeye çalışılmıştır.⁽¹⁴³⁾ Hastanede yatış sırasında hastalık belirtilerinin gerilemesi ve BNP değerlerindeki düşüş arasındaki ilişki sayesinde, birinci basamakta veya kardiyoloji polikliniğinde, BNP eşliğinde uygulanan tedavi şekilleri ile kişiye özel tedaviler daha etkin hale getirilebilir. Avustralya–Yeni Zelanda Kalp Yetmezliği Çalışma Grubu'nun yaptığı bir çalışmada SV disfonksiyonu olan hastalarda karvedilolden beklenen yarar en iyi BNP seviyeleri ile öngörülebilmiştir. Tedaviye yanıt vermeyen ve BNP düzeyleri yüksek saptanan hastalarda ventrikül fonksiyonunu destekleyen cihazların takılması veya kalp nakli

düşünülebilir. KY nedeniyle ventrikül fonksiyonunu destekleyen cihaz takılan terminal dönemdeki hastalarda, remodeling sürecinde BNP'nin azaldığı gözlenmiş ve mekanik dolaşım desteği uygulandığı sırada BNP seviyelerinde erken dönemde ortaya çıkan azalmanın, kardiyak fonksiyonlardaki iyileşme ile korele olduğu saptanmıştır.⁽¹⁴⁴⁾

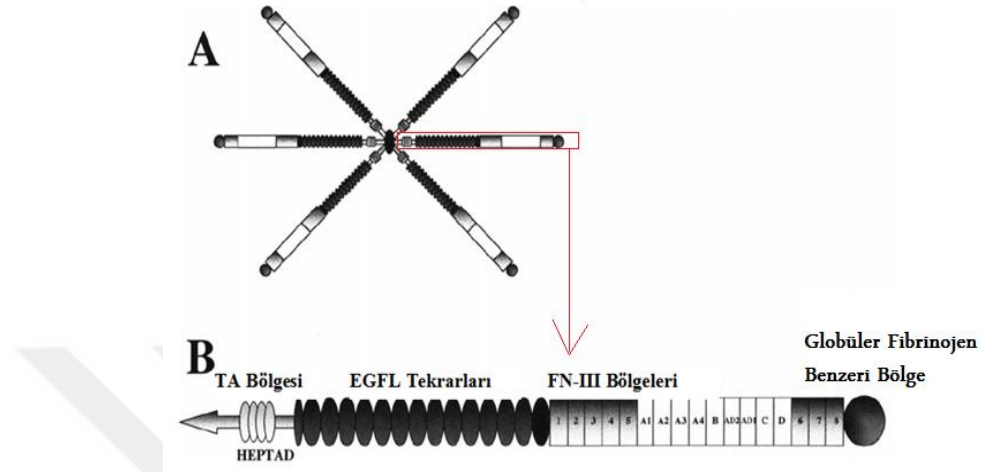
2.25. Tenaskin Ailesi

Çok hücreli organizmaların özelleşmiş hücreleri kollajen, proteoglikan ve glikoproteinleri içeren kompleks bir ekstrasellüler matriksle (ESM) çevrelenmiştir. Bu ESM doku morfogenezinde önemli rol oynar ve ESM ile hücre yüzey reseptör etkileşimleri hücresel büyüme, farklılaşma, migrasyon ve hayatta kalmayı da içeren etkilere sahiptir. ESM glikoproteinlerden tenaskin (TN) ailesi (TN-C, TN-R, TN-W, TN-X ve TN-Y) embriyoda özellikle nöral, iskelet ve vasküler gelişim sırasında etkilidirler. Bu moleküller yetişkinde yara iyileşmesi, sinir yenilenmesi gibi normal süreçlerde ve vasküler hastalıklar, tümör gelişimini ve metastazını içeren patolojik durumlarda yeniden salınırlar. Tenaskinlerin salınımı çok çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler, vazoaaktif peptidler, ESM proteinleri ve biyomekanik faktörler tarafından düzenlenir.⁽¹⁴⁵⁾ Tenaskin ailesinin ilk tanımlanan üyesi Tenaskin-sitotaktin (TN-C)'dir. Diğer 4 protein de (TN-R, TN-W, TN-X ve TN-Y) TN-C'ye benzer ardışık düzenlere sahiptir. Restriktin, olarak da bilinen TN-R geç gebelik ve erken postnatal gelişimdeki miyelinizasyon sürecinde oligodendrisitler tarafından sentezlenir. TN-W nöral krista yolunda eksprese edilir ve bazı gelişimsel durumlarda TN-C ile birlikte salınım gösterir. TN-X geniş bir gen diziliminin ürünüdür ve bu gen loküslerinde immün yetmezliğe, adrenal hiperplaziye ve gençlerde romatid artrite neden olan bazı rekombinasyon olayları meydana gelebilir. Örneğin TN-X gen delesyonu sonucunda deri ve uzuv uzama bozuklukları, vasküler frajilite ve zayıf yara iyileşmesi ile birlikte seyreden Ehlers-Danlos Sendromu meydana gelebilir. TN-Y bağ dokuda ve beyinde eksprese edilen kas gelişimini düzenleyen bir proteindir.⁽¹⁴⁵⁾

2.25.1. Tenaskin-C

TN-C, moleküler ağırlığı 180 ile yaklaşık 300 kDa arasında değişen polipeptidlerden oluşmuş bir oligomerik ekstrasellüler matriks glikoproteinidir. TN-C

orijinal olarak elektron mikroskopunda multimerik, altı kollu yapıda görüntülenmiştir ve heksabrakiyon olarak adlandırılmıştır (Şekil 1).⁽¹⁴⁶⁾

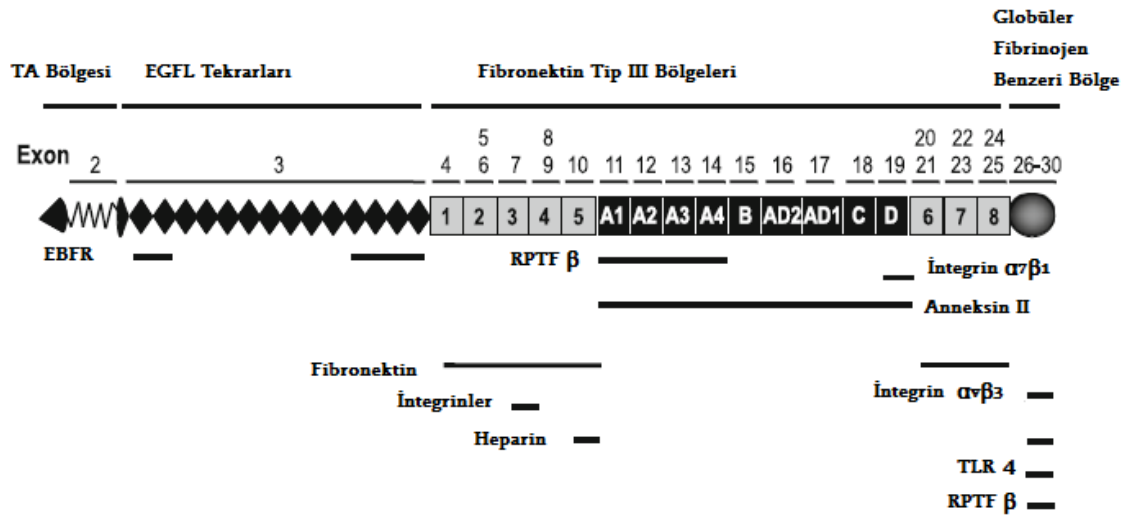


A. Tenaskin-C heksabrakiyon modeli **B.** Tek bir Tenaskin-C polipeptidinin şematik gösterimi. **EGFL:** epidermal büyüme faktörü benzeri; **FN III:** fibronektin tip III; **TA:** Tenaskin birleştirme.

Şekil 1. Tenaskin-C'nin yapısı

TN-C heksabrakiyonunda altı polipeptid zinciri amino terminallerine tenaskin birleştirme (TA) bölgesi ile bağlıdır. Önce üç TN-C polipeptidi bir trimer oluşturur daha sonra iki trimerin zincirleri disülfid bağları ile stabilize edilerek heksamerlerin oluşumuna yol açar. TN-C, TA bölgesinin distalinde, epidermal büyüme faktörü benzeri (EGFL) tekrarlar gösteren bir komşu bölge içerir. TN-C içindeki EGFL tekrarları gelişim esnasında nöronal migrasyon sırasında rol alabilir. EGFL tekrarlarına komşu olarak bir dizi fibronektin tip III (FN III) bölgesi uzanmaktadır. FN III bölgesi diğer ESM proteinleri, glikozaminoglikan ve farklı hücre reseptörlerine bağlanmayı sağlar. Bu bölge aminoasit dizilimi bakımından oldukça farklılık gösterir. FN-III alanları, TN ihtiva eden matrikslerin özellikle matriks metalloproteinazlar (MMP) ve serin proteazlar yoluyla değiştirilmesine imkan sağlayarak, proteolitik bozulmaya yatkındır. TN-C geni kromozom 9q33 üzerinde lokalize olmaktadır.⁽¹⁴⁶⁾ Alternatif mRNA “splicing”i sonucunda FN-III alanlarının tenaskin polipeptitlerinin içindeki doğası ve miktarı değişerek farklı fibronektin tip III domainli izoformlar oluşmaktadır. “Splicing”,

mesajcı RNA'daki intronların çıkartılıp komşu ekson uçlarının birleştirilmesidir. Mesajcı RNA'nın farklı "splicing"i neticesinde hücre tipine göre değişiklik gösteren farklı FN-III tekrarları ortaya çıkmakta, bu da TN-C yapısını belirlemekte ve fonksiyonlarında çeşitlilik yaratmaktadır. Böylece TN-C'nin bazıları sinir sisteminin gelişimi esnasında, bazıları ise düz kas, böbrek ve kornea gelişiminde görev alırlar. Bu farklı TN-C izoformlarının oluşumu farklı reseptörlerle ve diğer ESM bileşenleri ile farklı şekillerde etkileşimini sağlayan mekanizmayı yansıtmaktadır. Belirli TN-C çeşitlerinin seçimi, hücrenin proliferatif durumu, büyüme faktörleri gibi faktörler tarafından ayarlanır. TN-C molekülünün distal bölgesi, kalsiyum bağlayıcı globüler fibrinojen benzeri bölge içerir. Bu fibrinojen benzeri bölgenin, kollajen fibriller, integrinler, heparin ve bir hücre yüzeyi kondroitin sülfat preteoglikanı olan fosfokan dahil, diğer ESM ve hücre yüzeyi proteinleri ile etkileşime girdiği saptanmıştır. Bu bölge TLR-4'e bağlanır ve sitokin üretimini stimüle eder.⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁷⁾ Hücre yüzey reseptörleri ve diğer hücre dışı bileşenlerin TN-C bağlanma bölgeleri şekil 2'de gösterilmiştir.



EBFR: epidermal büyüme faktörü reseptörü; **EGFL:** Epidermal büyüme faktörü benzeri; **RPTF β:** Reseptör protein tirozin fosfataz β; **TA:** Tenaskin birleştirme; **TLR 4:** Toll benzeri reseptör 4.

Şekil 2. Tenaskin-C'nin bağlanma bölgeleri ve etkileştiği moleküller.

2.25.2. Tenaskin-C Ekspresyonu

TN-C, gelişmekte olan santral sinir sistemindeki glialar tarafından üretilir, kortekste ve serebellumda nöronal migrasyonu sağlar.⁽¹⁴⁸⁾ Periferik sinir sisteminde TN-C, periferik sinirlerde miyelinizasyon sırasında schwann hücreleri tarafından eksprese edilir. Sinir sisteminin dışında TN-C, iskelet, bağ doku ve vasküler doku morfogenezini sağlar.⁽¹⁴⁹⁾ Normal erişkin dokularda TN-C ekspresyonu oldukça azdır, ancak doku neovaskülarizasyonu, yara iyileşmesi sırasında ve biyomekanik kuvvetlere maruz kalan yerlerde indüklenir. Tümör gelişimi ve kardiyovasküler sistem patolojilerinde yer aldığı çalışmalarda gösterilmiştir.⁽¹⁵⁰⁾ Fareler ile yapılan bazı deneysel çalışmalarda, TN-C eksikliğinin büyük bir anatomik anomali yapmayacağı ve TN-C'nin gelişim için esansiyel olmadığı yönündeydi. Ancak TN-C'si eksik farelerin hiperaktivite, zayıf duyu-motor koordinasyonu, öğrenme testlerindeki zayıf performanslar gibi bir takım nörolojik defisitlere sahip olduğu görülmüştür.⁽¹⁵¹⁾

Hücreler tarafından salgılanan bazı büyüme faktörleri TN-C sentezini gelişim ve hastalık sürecinde indükler. İlk çalışmalar embriyonik fibroblastlar tarafından gerçekleşen TN-C sentezinin sıgır fetüsünden üretilen serum ve transforming büyüme faktörü beta 1 (TGF β -1) aracılığıyla arttırılabildiğini göstermiştir.⁽¹⁵²⁾ Büyüme faktörlerinin aynı zamanda birtakım tümör hücrelerinde de TN ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. TNF- α , IL-1, sinir büyüme faktörü ve keratinosit büyüme faktörünün de TN-C ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir.⁽¹⁵³⁾ Vasküler düz kas hücrelerinin büyümesinin durması ve farklılaşmasına TN-C ekspresyonunun azalmasının da eşlik ettiği gösterilmiştir.⁽¹⁵⁴⁾ Bu bulgular bize peptit mitojenler ve sitokinlerin TN-C ekspresyonunu düzenlediğini göstermektedir.

Büyüme faktörlerine ek olarak TN-C matriks metalloproteinazlarıyla da sıklıkla birlikte eksprese edilir.⁽¹⁵⁴⁾ Hasara uğramış damarlarda, tıkalıcı neointimal lezyonlar gelişmeden önce TN-C ekspresyonu ve MMP-2 aktivitesi indüklenir ve bu durum bu proteinlerin ekspresyonunun ve işlevlerinin birbirleriyle ilişkili olabileceğini göstermektedir.⁽¹⁵⁵⁾ TN-C ve MMP-2, anjiogenezis sırasında ve kalsifiye olan kalp kapaklarının interstisyumunda eksprese edilir. Deneysel kanıtlar MMP'lerinin TN-C üretimini desteklediğine işaret etmektedir. Kültüre edilmiş vasküler düz kas hücrelerinde veya hipertrofik pulmoner arterlerde MMP-2 ve MMP-9 aktivitesinin inhibisyonu TN-C ekspresyonunu baskılar. TN-C, vasküler düz kas hücrelerinin

büyüme faktörlerine yanıtını arttırır, bu nedenle MMP inhibisyonunun TN-C ekspresyonunu azaltması apoptozise ve vasküler hipertrofide gerilemeye yol açar.⁽¹⁵⁴⁾ MMP, TN-C ekspresyonunu TGF-beta1 ve FGF-2 düzeyini arttırarak sağlar.⁽¹⁵³⁾ Ayrıca, anjiotensin II ve endotelin-I gibi vazoaktif peptidlerin TGF beta düzeyini arttırarak vasküler hastalığa katkıda bulunduğu ve TN-C ekspresyonunu arttırdığı da gösterilmiştir.⁽¹⁵⁶⁾ ESM'nin MMP aracılı yıkımı, TN-C ekspresyonunu arttırır. Örneğin doğal tip I kollajen üzerine vasküler düz kas hücreleri konulduğunda TN-C mRNA ve protein ekspresyonu baskılanırken, MMP ile proteolize edilmiş veya ısı ile denatüre edilmiş kollajen üzerine vasküler düz kas hücreleri konulduğunda, beta3 integrin bağımlı ERK1/2 mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) sinyalleme yolu başlatılır ve bu TN-C ekspresyonunu arttırır.⁽¹⁵⁴⁾

TN-C ekspresyonunda mekanik kuvvetler de önemli rol oynar. Yapılan deneylerde mekanik gerginliğin artmasının fare kardiyak miyositlerinde, civciv embriyo fibroblastlarında, vasküler düz kas hücrelerinde ve pulmoner arterlerde TN-C düzeyini arttırdığı gösterilmiştir.⁽¹⁵⁴⁾ Artmış gerginlik osteoblastlarda da TN-C üretimini artırır. Artmış pulmoner kan akımı ve pulmoner arter duvarındaki artan gerilimin in-vivo TN-C üretiminde artışa yol açtığı gösterilmiştir.⁽¹⁵⁷⁾ Mekanik kuvvetlerle TN-C ekspresyonunun vasküler düz kas hücrelerinde arttığı gen çalışmalarıyla da gösterilmiştir.⁽¹⁵⁸⁾ Biyomekanik çevredeki değişiklikler damar düz kasındaki $\alpha\beta3$ integrin reseptörleriyle algılanır. Bu mekanik olaylara eşlik eden intrasellüler bileşenler ERK MAPK'lara ek olarak kardiyak miyositlerde ve fare aortik vasküler düz kas hücrelerinde Rho ailesi GTP'azlar ve F-aktin iskeleti olarak gösterilmiştir.⁽¹⁵⁹⁾

TN-C'nin hücre yanıtında hücre iskeleti, bu iskeletin intrasellüler proteinlerle ilişkisi ve ESM proteinlerinin bileşimi önemli rol oynar. TN-C'nin, büyüme faktörleri, proteinazlar ve mekanik kuvvetler dahil, çoklu ekstrinsik faktörlerden oluşan karmaşık bir sinyalleme ağı içinde oluşturulduğu açıktır.

2.25.3. Tenaskin-C ve Kardiyak Hasar

TN-C embriyonik dönemde miyokardın, kapakçıkların ve koroner damarların gelişimine katkıda bulunur. TN-C papiller kasların korda tendineaları ve kapakçık yapraklarının tabanı dışında sağlıklı erişkin kalp dokularında bulunmaz.⁽¹⁶⁰⁾ Doku hasarında TN-C etkin doku onarımı için hem inflamatuvar hem de fibrotik süreçlere

aracılık eder. Kardiyak hasar sonucunda eksprese olduğu ve ekspresyon seviyesinin hasta prognozu ile ilişkili olduğu bir dizi hastalıkta gösterilmiştir (Tablo 11). Bu da kardiyak onarım sırasında TN-C'nin birçok rolü olduğunu göstermektedir.

Tablo 11. Kardiyak Patolojilerde Tenaskin-C Ekspresyonu

Akut miyokard enfarktüsü	Artmış serum seviyeleri istenmeyen kardiyak olayların öngördürücüsüdür.
Akut pulmoner tromboemboli	Plazma seviyesi artmıştır.
Aort anevrizması	Aort duvarında, vasa vasorumda protein ve mRNA artmıştır.
Kardiyak resenkronizasyon tedavisi	Tedaviye iyi yanıt veren hastalarda serum seviyesi düşmüştür.
Dilate kardiyomiyopati	İnflamasyon ve fibrozis alanlarında geçici protein ekspresyonu mevcuttur. Doku ve serum seviyeleri hastalığın ve sol ventrikül disfonksiyonunun ciddiyeti ile ilişkilidir, istenmeyen kardiyak olayları öngördürücüdür.
Son dönem kalp yetmezliği	Plazma seviyesi artmıştır.
Hiberne miyokard	Hiberne miyokard alanlarında protein seviyesi artmıştır.
Miyokardit	Aktif inflamasyonda geçici protein artışı mevcuttur ve miktarı hastalığın ciddiyeti ile koreledir.
Pulmoner hipertansiyon	Plazma seviyesi artmıştır.
Romatizmal kapak hastalığı	Serum seviyesi artmıştır.

ME sırasındaki miyokardın ölümü onarım yanıtını başlatır. Hasar gören ve kaybedilen doku yerini kollajen birikintiyeye ve remodelinge bırakır. Dermal yara iyileşmesinde erken ve geçici TN-C ekspresyonunun gösterilmesi sonrası miyokardiyal onarım sırasında da TN-C ekspresyonu araştırılmış, TN-C'nin doku hasarının kenarında enfarktüstten sonraki 4-6 gün içinde ortaya çıktığı, enfarktüstten sonraki 2-3 hafta içerisinde ekspresyonun hasarlı alanın kenarından merkeze doğru kaydığı ve 4. haftanın sonuna doğru TN-C ekspresyonunun ortadan kalktığı gösterilmiştir.⁽¹⁶¹⁾ Böylece, kollajen yara oluşurken erken ve geçici bir TN-C ekspresyonu hem dermal hem de miyokardiyal hasarda bildirilmiştir.⁽¹⁶²⁾ TN-C'nin hiberne kardiyomiyositlerin etrafına yerleştiği de gösterilmiştir. Ayrıca hasarlı kardiyak dokuda TN-C'nin birikimi fibronektin birikimine paraleldir ve sıklıkla birlikte eksprese olurlar. Bu durum anti adeziv TN-C'nin fibronektinin adeziv işlevlerine zıt hareket ettiğini ve her iki molekülün de dokunun yeniden düzenlenmesinde ortak olarak işlev gördüğünü göstermektedir.

TN-C ekspresyonu fare ME modellerinde, indüklenmiş miyokardit, indüklenmiş pulmoner hipertansiyon gibi deneysel kardiyak hasarlar sırasında oluşturulmuştur.⁽¹⁶³⁾

Deneyisel miyokardit modellerinde TN-C'nin hasarlı dokuda hücrel infiltrasyon başlamadan eksprese olduğu, inflamatuvar sürecin devam ettiği aktif remodeling döneminde ise sürdürüldüğü ancak yara oluşumu tamamlandıktan sonra bulunmadığı gösterilmiştir. TN-C ekspresyonu aynı zamanda ME'nin neden olduğu farklı remodeling süreçlerinde izlenmiştir. Uzun bir remodeling süreciyle, sürekli makrofaj ve miyofibroblast infiltrasyonu içeren gecikmiş bir yara oluşumunda TN-C ekspresyonu daha uzun süre tespit edilmiştir.⁽¹⁶⁴⁾ Akut ME sırasında yeniden eksprese olmasına ek olarak, TN-C miyokardit, dilate kardiyomiyopati, hiberne miyokard ve son dönem KY gibi hastalıklarda da yüksek seviyelerde bulunur. Ayrıca bu durumların bazılarında kalp dokusundaki TN-C ekspresyonu hastalık aktivitesi ile de ilişkilidir. Örneğin, TN-C miyokarditte geçici olarak eksprese olur ancak normal ya da iyileşmiş dokuda mevcut değildir. Aynı şekilde, dilate kardiyomiyopatide TN-C inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibrozis ile ilişkilidir ancak iyileşmiş dokuda bulunmaz.⁽¹⁶⁵⁾ Dolaşımdaki TN-C seviye yüksekliğinin ME'de, dilate kardiyomiyopati ve KY'de kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sato ve ark. yaptıkları bir çalışmada serum TN-C seviyesinin sağlıklı kontrol grubuna göre akut ME geçirmiş olan hastalarda artış gösterdiğini ve takiplerde TN-C seviyelerinin morbidite ve mortalitenin güçlü bir prediktörü olan sol ventrikül remodelingi gözlenen hastalarda remodeling gözlenmeyen hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.⁽¹⁶⁶⁾ Terasaki ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada serum TN-C seviyesinin dilate kardiyomiyopatisi olan hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyelerde olduğunu, KY'nin şiddeti, sol ventrikül disfonksiyonu derecesi ve doku remodelingi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.⁽¹⁶⁷⁾ Fujimoto ve ark. KY'si olan hastalardaki serum TN-C düzeyinin gelecekteki istenmeyen kardiyak olayları öngördüğünü ve daha büyük sol ventrikül diyastol sonu hacmi ve daha yüksek ortalama pulmoner arteriyel basınç ile korele olduğunu göstermişlerdir.⁽¹⁶⁸⁾ Benzer bir şekilde, serum TN-C düzeyinin sol ventrikül disfonksiyonunun şiddeti ile orantılı olarak idiyopatik kardiyomiyopatisi bulunan hastalarda arttığı gösterilmiştir.⁽¹⁶⁹⁾ Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin ventriküler remodeling geri dönüşümüne yol açtığı bilinmektedir. Hessel ve ark. bu tedaviye iyi yanıt veren hastalarda, TN-C serum seviyelerinin 6 ay içerisinde anlamlı ölçüde azaldığını bildirmişlerdir.⁽¹⁷⁰⁾ TN-C'nin inflamasyon ve fibrozis ile ilişkili olduğunu gösteren bir başka çalışmada, anjiyotensin II farelerde hipertansiyonu ve fibrotik

lezyonlarda TN-C ekspresyonunu indüklerken, aldosteron reseptör antagonisti epleneron ile tedavi inflamasyonu ve fibrozisi zayıflatmış ve TN-C ekspresyonunu azaltmıştır.⁽¹⁷¹⁾

Farelerde oluşturulan ME modelinde ME sonrasında interstisyel fibroblastlarca salınan TN-C sentezinin arttığı ve bunun kardiyomiyositlerin bağ doku ile olan güçlü adezyonunu azalttığı gösterilmiştir. TN-C'nin deadezyon etkisine hücre adezyonunda görev alan integrin $\alpha 6$ 'yı azaltması aracılık eder. Bu da kardiyomiyositlerin bağ doku içinde kaymasına ve ventrikül remodelingine yol açar. Aynı zamanda fokal adezyonları azaltıcı bir diğer etkisini proadeziv ESM glikoproteini olan fibronektinin hücrelere bağlandığı yerden ayrışmasını sağlayarak gösterir. İnflamasyon devam ettiği sürece TN-C ekspresyonunun varlığı bilinmektedir. Kardiyak patolojide TN-C uzamış makrofaj infiltrasyonu ve inflamatuvar odaklar ile ilişkilidir.^(164,165) TN-C'nin makrofajlarda ve fibroblastlarda TLR-4 ve $\alpha 9$ integrinlerin aktivasyonu aracılığıyla proinflamatuvar etkilerini açığa çıkardığı gösterilmiştir.

TN-C, miyofibroblastların farklılaşması ve hasarlı alana infiltrasyonunun aracılık ettiği bir süreç olan kardiyak onarımın remodeling fazında eksprese olur. Kardiyak hasar sırasında miyofibroblast migrasyonunu, farklılaşmasını ve kontraksiyonunu sağlar. Deneysel fare miyokarditinde, TN-C birikimi miyofibroblastların ortaya çıkmasından önce gerçekleşmiştir, bu durum TN-C'nin bu özelleşmiş hücrelerin bölgeye çağrılmasını ya da farklılaşmasını indüklediğini ileri sürmektedir.⁽¹⁷²⁾ Bir başka ME modeli oluşturulan çalışmada TN-C bulunmayan farelerde diyastol sonu basıncı, çapı ve miyokardiyal sertlik daha az gözlenmişti. Ayrıca, TN-C eksprese etmeyen farelerde miyokardiyal dokuda interstisyel kollajen oranı daha az gözlenmiştir. TN-C varlığında hızlanan bu ventriküler remodeling ve miyokardiyal fibrozis sol ventrikül remodelinginin ilerlemesinde rol oynar. TN-C'nin TGF β -aracılı fibrozis ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. TN-C ekspresyonu kardiyak fibroblastlarda TGF β ile indüklenir.

Sonuçta bu veriler TN-C indüksiyonunun inflamasyon ile ilişkili olduğu, kardiyak hasardan hemen sonra ortaya çıktığını ve doku remodelingi sırasında devam ettiğini ileri sürmektedir. Uzamış kardiyak fibrozisin eşlik ettiği kronik kalp hastalarının dokularında ve serumlarında bulunur. Bu yüzden, dolaşımdaki TN-C seviyesi kardiyak patolojilerde kötü prognoz göstergesi olarak kullanılabilir. Kardiyak remodelingi

iyileştiren tedavilerin TN-C seviyesini azaltması, TN-C'nin doku onarımı ve kalp fonksiyonundaki iyileşmeyi izlemede de kullanılabileceğini önermektedir.

2.25.4. Kalpte Tenaskin-C Ekspresyonunun Düzenlenmesi

Imanaka-Yoshida ve arkadaşları farelerde yaptıkları çalışmalarda kardiyak interstisyel fibroblastları TN-C'nin majör kaynağı olarak tanımlamışlardır.⁽¹⁸⁷⁾ TN-C gibi ESM moleküllerinin MMP aracılı parçalanması kardiyak onarım sırasında artmış fibroze yol açmaktadır. Kardiyak hasar sırasında TN-C'nin MMP 7 ve MMP 9'un doğal bir substratı olduğu gösterilmiştir. Bu proteazların delesyonu ME sonrasında sol ventrikül remodelingi iyileştirir. Serum TN-C ve plazma MMP 9 seviyeleri sol ventrikül remodelingi olan hastalarda artış gösterir ve her ikisinin de resenkronizasyon tedavisine iyi yanıt vererek sol ventrikül fibrozisinin küçüldüğü hastalarda azaldığı gözlenmiştir.⁽¹⁷⁰⁾ MMP 9'un TN-C'yi parçalayarak asıl fonksiyone kısımlarının ortaya çıkmasını sağlaması bu durum ile ilişkili olabilir. Büyüme faktörleri, inflamatuvar sitokinler, oksidatif stres ve mekanik stres gibi birçok faktörün TN-C ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir.⁽¹⁷⁴⁾ Kalpteki TN-C ekspresyonunun indüklenmesi mekanik kuvvetle ilgili olabilir. Mekanik deformasyon ile neonatal rat kardiyak miyositlerinin TN-C mRNA'sı ve proteinini indüklediği belirtilmiştir. Hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin TN-C ekspresyonunda artışa neden olduğu ve mekanik olarak oluşturulmuş TN-C seviyesinin antioksidan tedavi ile azaltıldığı gösterilmiştir.⁽¹⁷⁵⁾ Bu bulgular TN-C'nin hipertansif kalp hastalığı gibi mekanik aşırı yük ile indüklenen kardiyak remodelinge katkıda bulunabileceğini ileri sürmektedir ve yüklenme sonucu oluşan reaktif oksijen radikalleri de bu ekspresyonu arttırabilir. Jiang ve ark. romatizmal kapak hastalığı olan hastalarda kapak hastalığının aortik kapak interstisyel hücrelerinde TN-C mRNA'sını indüklediğini göstermişlerdir. Bu indüksiyonda mekanik gerim, TNF- α ve IFN γ 'nın etkili olduğu ve TNF- α ve IFN γ 'yı nötralize edici antikörler ile bu indüksiyonun inhibe edildiği gösterilmiştir.⁽¹⁷⁶⁾ Kardiyak fibroblastlarda TN-C ekspresyonunun anjiyotensin II, TGF β 1 ve PDGF ile indüklendiği de gösterilmiştir.⁽¹⁷¹⁾

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Protokolü

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran, EF'si % 45'in altında olan 107 KY hastası dahil edildi. Detaylı bir öykü ve fizik muayeneden sonra 12 derivasyonlu elektokardiyografi, ekokardiyografi, açlık kan şekeri, lipid profili ve böbrek fonksiyonları bakıldı. Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar kaydedildi. Tüm hastalardan TN-C ve NT-proBNP ölçümü için venöz kan örneği alındı ve 30 dakika içinde 24 saatlik ambulator Holter EKG uygulandı. Bu çalışma Helsinki deklarasyonu özelliklerine göre yapıldı ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya dahil tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Hastanın istememesi
18 yaş altı hastalar
İnfeksiyon ve İnflamatuvar hastalıklar
Malignensi
Kollajen doku hastalıkları
Serum kreatin >2,5 mg/dl olanlar
Akut koroner sendrom ile başvuranlar
Akut dekompanse kalp yetmezliği olanlar
Gebeler
Atrial fibrilasyonu olan hastalar

3.3. Ekokardiyografi

Çalışmaya alınan tüm hastalardan transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. Transtorasik ekokardiyografik incelemeler Vivid s5®kardiyovasküler ultrason sistemi (3S 1.5- 3.6 MHz probTranstorasik GE Medikal Sistem, Buckinghamshire, UK) kullanılarak uygulandı. Hastalara 5 dakikalık istirahat sonrası sol yan dekübit pozisyonu verilerek işlem yapıldı. Amerikan ekokardiyografi derneğinin önerdiği şekilde standart pencerelerden; M-mode ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları,

SVEF parasternal uzun aks görüntüleme ile ölçüldü. İki boyutlu ve renkli Doppler incelemeler ile SV sistolik fonksiyonları, Doppler ekokardiyografik incelemeler ile deselerasyon zamanı (DZ), izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ve miyokard performans indeksi (MPI) hesaplandı. Ayrıca hastaların sol atriyum alanı (LA) ölçüldü.

3.4. 24 Saatlik Holter İzlemi

Tüm hastalara 24 saatlik DMS (Hunfelden-Dauborn, Germany) Holter cihazı bağlandı. Verilerin elde edilmesinde Cardioscan II Premier (DMS) programı kullanıldı. Holterin değerlendirilmesinde ACC/AHA EKG ve ambulator EKG klinik uyum raporu esas alındı.⁽⁸⁸⁾ Ortalama 24 saatlik kalp hızı, KHD, aritmiler, iletim bozuklukları verileri her olgu için kaydedildi. Artefaktlar otomatik ve manuel olarak analiz edilerek elimine edildi. KHD için şu parametreler kullanıldı; Time domain parametreleri olarak; normal-normal R-R aralıklarının tümünün milisaniye olarak standart sapması (SDNN), ardışık 5 dakikalık normal-normal R-R aralıklarının ortalamalarının standart sapması (SDANN), komşu normal-normal R-R aralıkları arasındaki farklarının karesinin ortalamalarının karekökü (RMMSD), 50 milisaniyeden daha fazla değişim gösteren R-R aralıklarının yüzdesi (pNN50) değerlendirildi. Frequency domain parametreleri olarak; Total power, yüksek frekans değerleri (HF power), düşük frekans değerleri (LF power), çok düşük frekans değerleri (VLF power) ve LF/HF bakıldı. Ayrıca Kleiger RE ve ark. çalışmalarında belirlediği kötü prognoz göstergesi olan SDNN < 50 ms, NT-proBNP ve TN-C değerleri açısından karşılaştırıldı.⁽⁹⁴⁾

Yapılan analizler sonrasında supraventriküler ve ventriküler aritmiler şu şekilde sınıflandırılmıştır:

1. Supraventriküler Aritmiler:

Supraventriküler erken vurular (SVEV) sayı olarak 24 saatlik Holter incelemesi sonucunda hesaplandı.

24 saatlik Holter incelemesinde paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF), düzensiz R-R aralıkları ile beraber olan supraventriküler taşikardiler olarak kabul edildi.

2. Ventriküler aritmiler modifiye Lown kriterine göre sınıflandırıldı ⁽¹⁷⁷⁾.

Sınıf 0: Ventriküler erken vuru yok

Sınıf 1: Ventriküler erken vuru <30 vuru/saat

Sınıf 2: Ventriküler erken vuru >30 vuru/saat

Sınıf 3: Multifokal ventriküler erken vurular

Sınıf 4a: Kuplet yapan ventriküler erken vuru

Sınıf 4b: Üç veya daha fazla ardışık gelen ventriküler erken vurular (süreksiz VT)

Çalışmamızda Lown sınıf 4a ve 4b hastalar malign aritmi grubu olarak değerlendirildi. Lown sınıf 0-3b olan hastalar ise benign aritmi grubu olarak isimlendirildi.

Ventriküler erken vuru (VEV) sayı olarak 24 saatlik Holter incelemesi sonucunda hesaplandı. Üç veya daha fazla ardışık gelen ventriküler erken vurular süreksiz VT olarak değerlendirildi.

3.5. Serum Tenaskin-C Düzeyi Tayini

Çalışma grubunu oluşturan 107 hastanın ilk başvuru anında serumları ayrılmak üzere düz biyokimya tüplerine periferik venöz kanları alındı. Kan örnekleri 15000 g'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar ayrıldı. Ayrılan serumlar -80 derecede analiz gününe kadar saklandı. Analiz gününde serumlar oda ısısına getirildikten sonra ELISA (EnzymeLinkedImmunosorbentAssay) yöntemi ile DSX Four-PlateAutomated ELISA ProcessingSystem (DynexTechnologies, Virginia, USA) mikroELISA cihazı kullanılarak ölçüldü. Ölçümler için E91975Hu USCN Life ScienceInc. Human Tenaskin-C ELISA kiti kullanıldı. Ölçümler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı. Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

3.6. Serum B Tipi Natriüretik Peptidin Aminoterminal Fragmanı Düzeyi Tayini

İlk başvuru anında alınan kan örnekleri bir saat içinde santrifüj edildikten sonra -70 derecede saklanıp toplu olarak çalışıldı. NT-proBNP, Pathfast (Mitsubishi KagakuIatron, Inc. Tokyo, JAPAN) cihazı ile elektrokemiluminesansimmünoanaliz metodu ile NT-proBNP Roche marka kiti kullanılarak ölçüldü. Ölçümler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı. Sonuçlar pg/ml olarak verildi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. NT-proBNP ve TN-C ölçümleri ile Holter ölçümleri sonucunda elde edilen sayısal ölçümler arasındaki korelasyon varsayımların sağlanması durumunda Pearson korelasyonu, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Spearman korelasyonu kullanıldı. PAF varlığı ve yokluğu, Holter parametreleri (sınır değerin altı ve üstü) gibi ikili gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İki den fazla grubun (Lown) sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda grupların ikili alt grup karşılaştırılmalarında ise Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalamaları $62,4 \pm 12,8$ saptanmıştır. Hastaların % 72'si erkek cinsiyetteydi. Hastalar kalp yetmezliği sınıflamasına göre ayrıldığında % 21'i NYHA sınıf 2, % 35'i NYHA sınıf 3, % 44'ü NYHA sınıf 4 saptanmıştır. Hastaların % 55'i beta bloker , % 8'i KKB, % 9'u amiodaron ve % 18'i digoksin kullanmaktaydı (Tablo 12).

Tablo 12. Tüm hastaların Demografik Özellikleri

Yaş (yıl)	62,4±12,8
Erkek N(%)	77 (% 72)
SKB (mmHg)	113±28
DKB (mmHg)	76,3±17,7
NYHA	
sınıf 2 N(%)	23 (% 21)
sınıf 3 N(%)	37 (% 35)
sınıf 4 N(%)	47 (% 44)
Dilate KMP N(%)	42 (% 39)
İskemik KMP N(%)	65 (% 61)
DM N(%)	32 (% 30)
HT N(%)	59 (% 55)
HL N(%)	27 (% 25)
Sigara N(%)	51 (% 48)
ACEİ/ARB kullanımı N(%)	65 (% 61)
Statin kullanımı N(%)	39 (% 36)
Aldosteron kullanımı N(%)	39 (% 36)
Beta bloker kullanımı N(%)	59 (% 55)
KKB kullanımı N(%)	9 (% 8)
Amiodaron kullanımı N(%)	10 (% 9)
Digoksin kullanımı N(%)	19 (% 18)
Aspirin kullanımı N(%)	22 (% 21)
Furosemid kullanımı N(%)	21 (% 20)

NYHA: New York Kalp Cemiyeti; KKB: Kalsiyum kanal blokeri; ACEİ/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/Aldosteron reseptör blokeri; DM: Diyabetes mellitus; HT: Hipertansiyon; HL: Hiperlipidemi; KMP: Kardiyomiyopati; SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı

Tüm hastaların ortalama NT-proBNP değerleri $2399,6 \pm 2333,9$ pg/ml ve ortalama TN-C değerleri $848,1 \pm 429,4$ ng/ml saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Tüm Hastaların Laboratuvar Bulguları

K (mEq/L)	4,3 $\pm$ 0,6
Ca (mg/dl)	9,3 $\pm$ 0,7
Mg (mg/dl)	2,2 $\pm$ 0,4
Cr (mg/dl)	1 $\pm$ 0,3
sT3 (pg/ml)	2,9 $\pm$ 0,7
sT4 (ng/dl)	1,3 $\pm$ 0,4
TSH (mIU/ l)	2,3 $\pm$ 1,2
CRP (mg/dl)	1,4 $\pm$ 1,7
LDL (mg/dl)	94,8 $\pm$ 26,6
HDL (mg/dl)	33,2 $\pm$ 9,1
Total kolesterol(mg/dl)	158,5 $\pm$ 39,1
Trigliserid (mg/dl)	136,4 $\pm$ 72,7
NT-proBNP (pg/ml)	2399,6 $\pm$ 2333,9
TN-C (ng/ml)	848,1 $\pm$ 429,4

NT-proBNP: B tipi natriüretik peptidin aminoterminal fragmanı; **TN-C:** Tenaskin-C; **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein; **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein; **CRP:** C-reaktif protein; **TSH:** Tiroid stimulan hormon; **Ca:** Kalsiyum; **Mg:** Magnezyum; **Cr:** Kreatin; **K:** Potasyum

Hastaların ortalama EF değeri % 34,7 $\pm$ 6,5 bulundu (Tablo 14).

Tablo 14. Tüm Hastaların Ekokardiyografi Parametreleri

EF (%)	34,7 $\pm$ 6,5
DSÇ (mm)	61,3 $\pm$ 8,5
SSÇ (mm)	46,7 $\pm$ 9,4
LA Alanı (mm²)	20,9 $\pm$ 4,8
IVRT(ms)	101,6 $\pm$ 36,4
MPİ	0,8 $\pm$ 0,2
DZ (ms)	136,1 $\pm$ 57,5

EF: Ejeksiyon fraksiyonu; **DSÇ:** Diyastol sonu çapı; **SSÇ:** Sistol sonu çapı; **LA:** Sol atriyum; **IVRT:** İzovolumetrik relaksasyon zamanı; **MPİ:** Miyokard performans indeksi; **DZ:** Deselerasyon zamanı

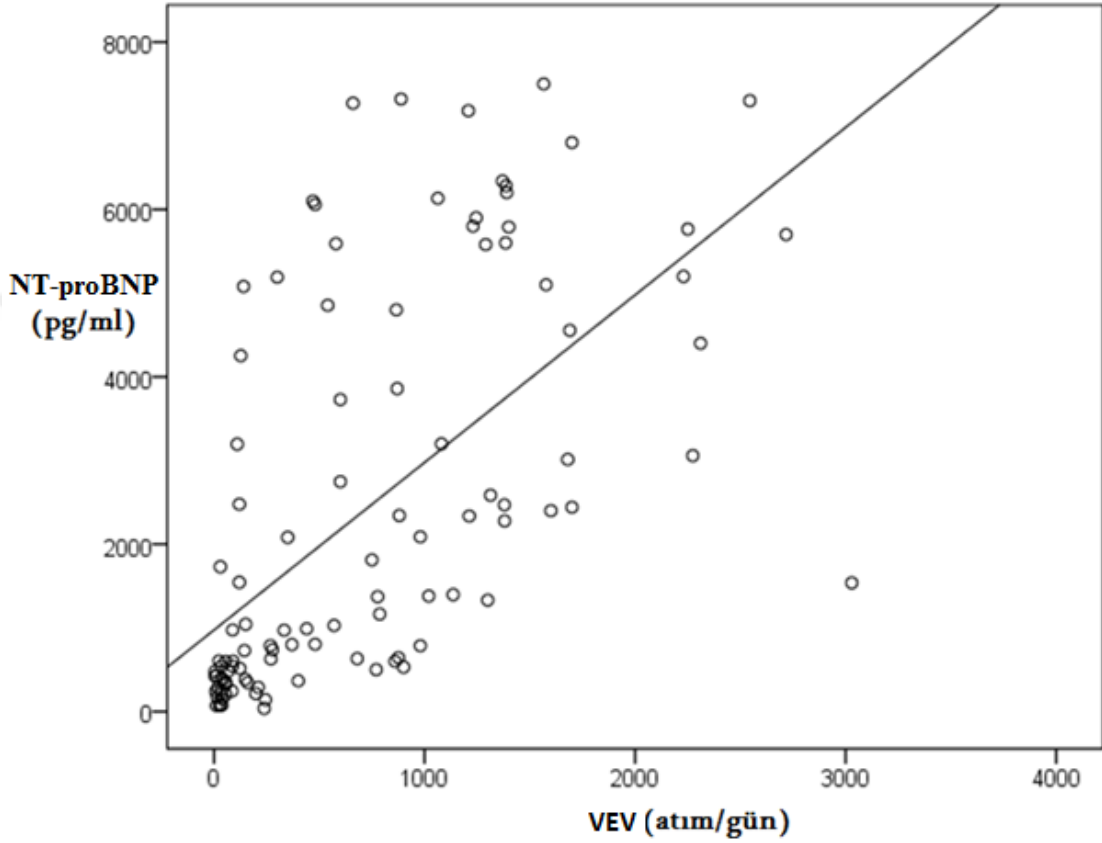
Tüm hastaların kalp hızı değişkenliği parametreleri incelendiğinde; ortalama SDNN değerleri $100,6 \pm 40,9$ ms saptandı. Hastaların 24 saatlik kayıtlarında ortalama VEV sayısı $877,1 \pm 1902,9$ atım/gün, ortalama SVEV sayısı $245,6 \pm 344,7$ atım/gün gözlemlendi. Hastaların Lown sınıflamasına göre sınıf 4a hastaların oranı % 15, sınıf 4b olan hastaların oranı ise % 12 saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. Tüm Hastaların Holter parametreleri

Holter süresi (dak)	1358,6 $\pm$ 28,4
Ortalama kalp hızı (atım/dak)	80,6 $\pm$ 12
SDNN (ms)	100,6 $\pm$ 40,9
RMSSD (ms)	51,3 $\pm$ 33,6
pNN50 (ms)	23,4 $\pm$ 17,3
SDANN (ms)	86,7 $\pm$ 39,5
Total power (ms²)	2374,3 $\pm$ 2068,5
VLF(ms²)	1529,2 $\pm$ 1383,9
LF(ms²)	499,2 $\pm$ 522,8
HF(ms²)	315 $\pm$ 355,3
LF/HF	2,1 $\pm$ 1,9
VEV (atım/gün)	877,1 $\pm$ 1902,9
SVEV (atım/gün)	245,6 $\pm$ 344,7
PAF atağı gözükten hasta sayısı	34 (% 31)
Lown sınıflaması	
sınıf 0 N(%)	12 (% 11)
sınıf 1 N(%)	29 (% 27)
sınıf 2 N(%)	10 (% 9)
sınıf 3a N(%)	14 (% 13)
sınıf 3b N(%)	13 (% 12)
sınıf 4a N(%)	16 (% 15)
sınıf 4b N(%)	13 (% 12)

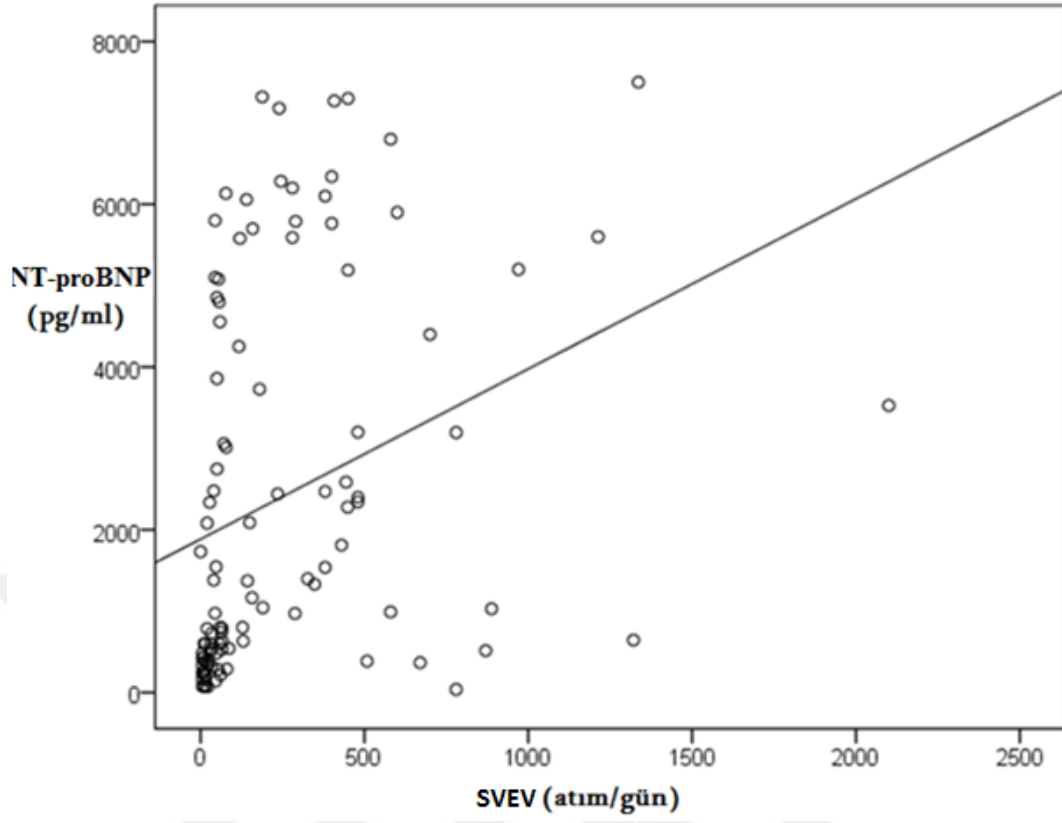
VEV: Ventriküler erken vuru; **SVEV:** Supraventriküler erken vuru; **PAF:** Paroksizmal atriyal fibrilasyon; **SDNN:** Normal-normal R-R aralıklarının tümünün milisaniye olarak standart sapması; **SDANN:** Ardışık 5 dakikalık normal-normal R-R aralıklarının ortalamalarının standart sapması; **RMSSD:** Komşu normal-normal R-R aralıkları arasındaki farklarının karesinin ortalamalarının karekökü; **pNN50:** 50 milisaniyeden daha fazla değişim gösteren R-R aralıklarının yüzdesi; **HF:** Yüksek frekans değerleri; **LF:** Düşük frekans değerleri; **VLF:** Çok düşük frekans değerleri

Hastaların NT-proBNP düzeyi ile VEV sayısı arasında kuvvetli pozitif korelasyon ($r=0,741$, $p<0,001$) (Şekil 3), SVEV sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,559$, $p<0,001$) (Şekil 4).



NT-proBNP: B tipi natriüretik peptidin aminoterminal fragmanı; **VEV:** Ventriküler erken vuru

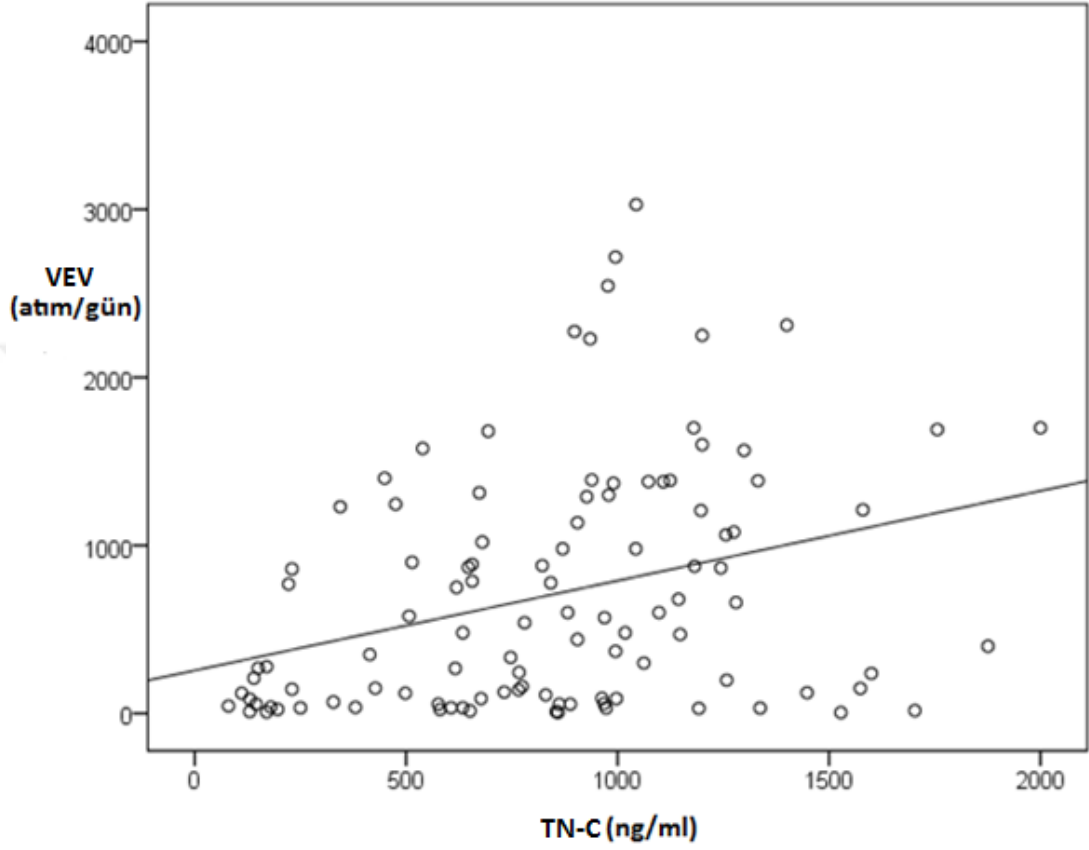
Şekil 3. NT-proBNP düzeyi ile VEV sayısı arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,741$, $p<0,001$).



NT-proBNP: B tipi natriüretik peptidin aminoterminal fragmanı; **SVEV:** Supraventriküler erken vuru

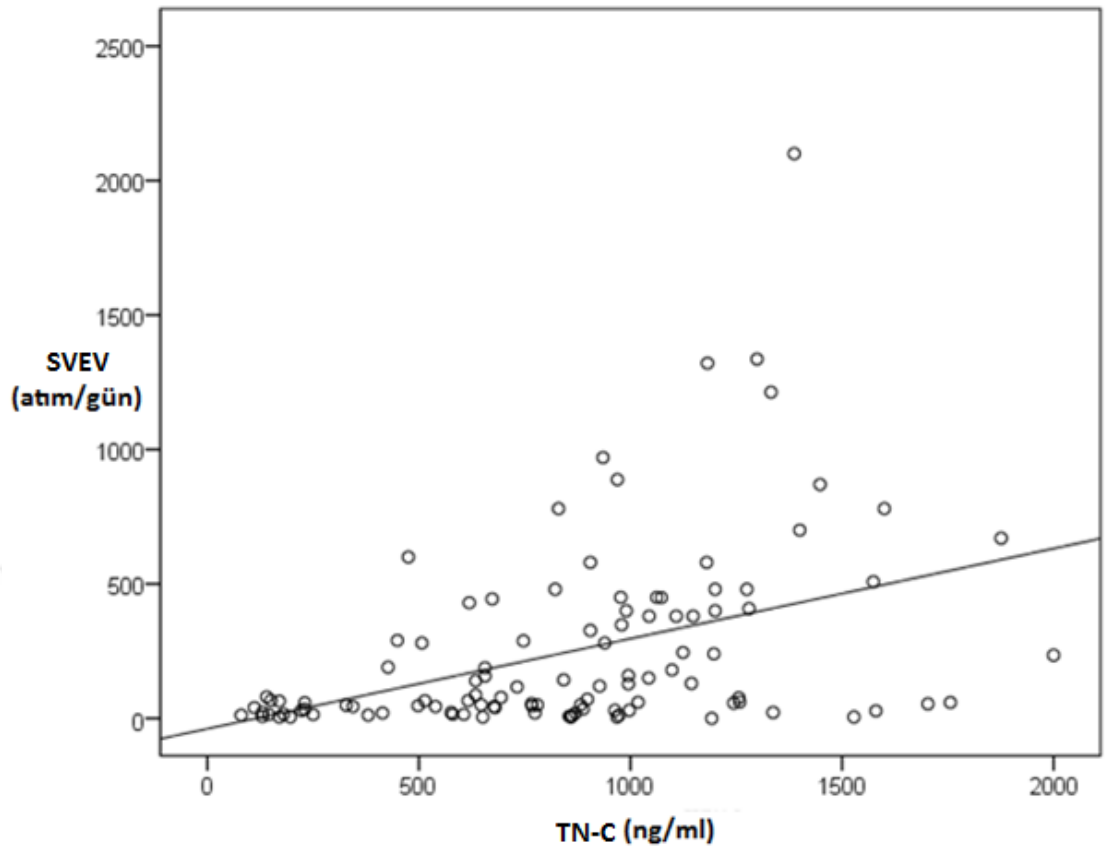
Şekil 4. NT-proBNP düzeyi ile SVEV sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,559$, $p<0,001$).

Hastaların TN-C düzeyleri ile VEV ve SVEV sayıları arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,347$, $p<0,001$ ve $r=0,464$, $p<0,001$ sırasıyla) (Şekil 5 ve 6).



TN-C: Tenaskin-C; VEV: Ventriküler erken vuru

Şekil 5. TN-C düzeyi ile VEV sayısı arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,347$, $p<0,001$).



TN-C: Tenaskin-C; SVEV: Supraventriküler erken vuru

Şekil 6. TN-C düzeyi ile SVEV sayısı arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,464$, $p<0,001$).

Hastalar Lown sınıflamasına göre malign olan (sınıf 4a-4b) ve olmayan (sınıf 0-3b) şeklinde gruplara ayrıldığında dilate KMP öyküsü (% 46'ya karşı % 21) olan hastalar benign aritmisi olan grupta anlamlı olarak daha çok saptanmıştır (p=0,017). İskemik KMP öyküsü (% 79'a karşı % 54) olan hastalar malign grubunda daha çok saptanmıştır (p=0,017) (Tablo 16).

Tablo 16. Lown Sınıflamasına Göre Malign Aritmisi Olan ve Olmayan Hastaların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

	LOWN SINIFLAMASI		p
	Lown 0-3b N=78	Lown 4a-4b N=29	
Yaş	61,3±11,8	65,4±14,9	0,135
Erkek N(%)	56 (% 72)	21 (% 72)	0,949
SKB (mmHg)	114,9±28,2	107,9±27,2	0,253
DKB (mmHg)	77,9±18,4	72,1±15,2	0,134
Dilate KMP N(%)	36 (% 46)	6 (% 21)	0,017
İskemik KMP N(%)	42 (% 54)	23 (% 79)	0,017
DM N(%)	24 (% 31)	8 (% 28)	0,749
HT N(%)	47 (% 60)	12 (% 41)	0,081
HL N(%)	20 (% 26)	7 (% 24)	0,874
Sigara kullanımı N(%)	38 (% 49)	13 (% 45)	0,720
NYHA			
sınıf 2 N(%)	21 (% 27)	2 (% 7)	0,081
sınıf 3 N(%)	25 (% 32)	12 (% 41)	
sınıf 4 N(%)	32 (% 41)	15 (% 52)	
ACEİ/ARB kullanımı N(%)	49 (% 63)	16 (% 55)	0,471
Statin kullanımı N(%)	28 (% 36)	11 (% 38)	0,846
Aldosteron kullanımı N(%)	25 (% 32)	14 (% 48)	0,121
Beta bloker kullanımı N(%)	44 (% 56)	15 (% 52)	0,665
KKB kullanımı N(%)	8 (% 10)	1 (% 3)	0,259
Amiodaron kullanımı N(%)	8 (% 10)	2 (% 7)	0,596
Digoksin kullanımı N(%)	13 (% 17)	6 (% 21)	0,628
Aspirin kullanımı N(%)	16 (% 21)	6 (% 21)	0,984
Furosemid kullanımı N(%)	17 (% 22)	4 (% 14)	0,354

SKB: Sistolik kan basıncı; **DKB:** Diyastolik kan basıncı; **KMP:** Kardiyomiyopati; **DM:** Diyabetes mellitus; **HT:** Hipertansiyon; **HL:** Hiperlipidemi; **NYHA:** New York Kalp Cemiyeti; **ACEİ:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; **ARB:** Anjiyotensin reseptör blokleri; **KKB:** Kalsiyum kanal blokleri

Hastalar Lown sınıflamasına göre malign olan (sınıf 4a-4b) ve olmayan (sınıf 0-3b) şeklinde gruplara ayrıldığında ekokardiyografi parametreleri arasında fark saptanmamıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Lown Sınıflamasına Göre Malign Aritmisi Olan ve Olmayan Hastaların Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması

	LOWN SINIFLAMASI		p
	Lown 0-3b N=78	Lown 4a-4b N=29	
EF (%)	35,3±6,3	33±7	0,107
DSC (mm)	61,5±8,2	60,7±9,5	0,679
SSÇ (mm)	46,7±9,4	46,7±9,8	0,986
DZ (ms)	136,9±62,7	133,8±41,5	0,808
LA alanı (mm²)	20,6±4,2	21,7±6,1	0,304
İVRT (ms)	100,9±31,4	103,6±47,9	0,735
MPI	0,8±0,2	0,8±0,2	0,481

EF: Ejeksiyon fraksiyonu; **DSC:** Diyastol sonu çapı; **SSÇ:** Sistol sonu çapı; **LA:** Sol atriyum; **İVRT:** İzovolumetrik relaksasyon zamanı; **MPI:** Miyokard performans indeksi; **DZ:** Deselerasyon zamanı

Hastalar Lown sınıflamasına göre malign olan (sınıf 4a-4b) ve olmayan (sınıf 0-3b) şeklinde gruplara ayrıldığında ortalama kalp hızı ($78,5 \pm 11$ 'e karşı $86,3 \pm 13$ atım/dak.) benign aritmisi olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,003$). Kalp hızı parametrelerinden SDNN ($111 \pm 39,3$ 'e karşı $72,5 \pm 31$ ms) ve SDANN ($96,8 \pm 36,9$ 'a karşı $59,3 \pm 33,1$ ms) değerleri malign aritmisi olan grupta anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p<0,001$). VEV ($419,9 \pm 457,2$ 'ye karşı $2106,7 \pm 3314,3$ atım/gün) ve SVEV ($180,6 \pm 265,5$ 'e karşı $420,6 \pm 460,9$ atım/gün) sıklığı malign aritmisi olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$ ve $p=0,001$) (Tablo 18).

Tablo 18. Lown Sınıflamasına Göre Malign Aritmisi Olan ve Olmayan Hastaların Holter Parametrelerinin Karşılaştırılması

	LOWN SINIFLAMASI		p
	Lown 0-3b N=78	Lown 4a-4b N=29	
Holter süresi (dak)	$1358,1 \pm 29$	$1359,8 \pm 27$	0,795
Ortalama kalp hızı (atım/dak)	$78,5 \pm 11$	$86,3 \pm 13$	0,003
VEV (atım/gün)	$419,9 \pm 457,2$	$2106,7 \pm 3314,3$	<0,001
SVEV (atım/gün)	$180,6 \pm 265,5$	$420,6 \pm 460,9$	0,001
PAF N(%)	23 (% 29)	11 (% 38)	0,404
SDNN (ms)	$111 \pm 39,3$	$72,5 \pm 31$	<0,001
RMSSD (ms)	$52,4 \pm 33,7$	$48,6 \pm 33,7$	0,611
pNN50 (ms)	$22,1 \pm 16,2$	$26,8 \pm 20$	0,222
SDANN (ms)	$96,8 \pm 36,9$	$59,3 \pm 33,1$	<0,001
Total power (ms^2)	$2567,8 \pm 2178,9$	$1853,9 \pm 1660,6$	0,113
VLF (ms^2)	$1663,6 \pm 1438,4$	$1167,8 \pm 1172,6$	0,100
LF (ms^2)	$535,1 \pm 543,2$	$402,7 \pm 458,2$	0,246
HF (ms^2)	$335,7 \pm 376,9$	$259,3 \pm 288$	0,325
LF/HF	$2,3 \pm 2,1$	$1,6 \pm 1$	0,105

SDNN: Normal-normal R-R aralıklarının tümünün milisaniye olarak standart sapması; **SDANN:** Ardışık 5 dakikalık normal-normal R-R aralıklarının ortalamalarının standart sapması; **RMSSD:** Komşu normal-normal R-R aralıkları arasındaki farklarının karesinin ortalamalarının karekökü; **pNN50:** 50 milisaniyeden daha fazla değişim gösteren R-R aralıklarının yüzdesi; **HF:** yüksek frekans değerleri; **LF:** düşük frekans değerleri; **VLF:** çok düşük frekans değerleri; **VEV:** Ventriküler erken vuru; **SVEV:** Supraventriküler erken vuru; **PAF:** Paroksizmal atriyal fibrilasyon

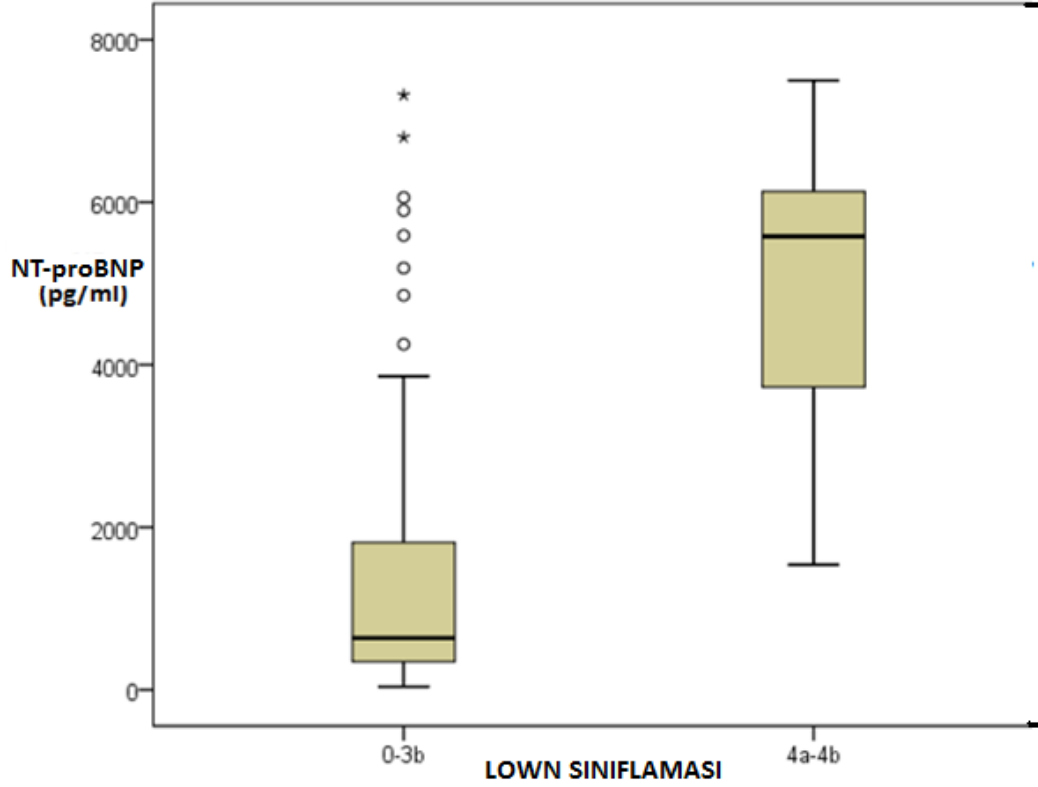
Hastalar Lown sınıflamasına göre malign olan (sınıf 4a-4b) ve olmayan (sınıf 0-3b) şeklinde gruplara ayrıldığında, NT-proBNP (1417,1±1711,6'ya karşı 5042,1±1626 pg/ml) ve TN-C (758,5±423,9'a karşı 1089±348,6 ng/ml) düzeyleri malign aritmisi olan grupta anlamlı olarak daha yüksek düzeyde bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 19).

Tablo 19. Lown Sınıflamasına Göre Malign Aritmisi Olan ve Olmayan Hastaların Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	LOWN SINIFLAMASI		p
	Lown 0-3b N=78	Lown 4a-4b N=29	
NT-proBNP (pg/ml)	1417,1±1711,6	5042,1±1626	<0,001
TN-C (ng/ml)	758,5±423,9	1089±348,6	<0,001
K (mEq/L)	4,3±0,6	4,3±0,7	0,787
Ca (mg/dl)	9,3±0,7	9,2±0,8	0,637
Mg (mg/dl)	2,2±0,4	2,1±0,3	0,558
CRP (mg/dl)	1,4±1,8	1,3±1,5	0,716
Cr (mg/dl)	1±0,3	1,1±0,4	0,481
LDL (mg/dl)	95,1±26,9	94,1±26,4	0,856
HDL (mg/dl)	34,3±9,1	30,4±8,6	0,052
Total kolesterol (mg/dl)	160±40,4	154,3±35,6	0,502
Trigliserid (mg/dl)	137,8±78,6	132,7±55	0,750
sT3 (pg/ml)	2,9±0,7	2,9±0,6	0,708
sT4 (ng/dl)	1,3±0,4	1,3±0,3	0,405
TSH (mIU/ l)	2,3±1,2	2,2±1	0,841

NT-proBNP: B tipi natriüretik peptidin aminoterminal fragmanı; **TN-C:** Tenaskin-C; **CRP:** C-reaktif protein; **TSH:** Tiroid stimulan hormon; **Ca:** Kalsiyum; **Mg:** Magnezyum; **Cr:** Kreatin; **K:** Potasyum; **HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein; **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein

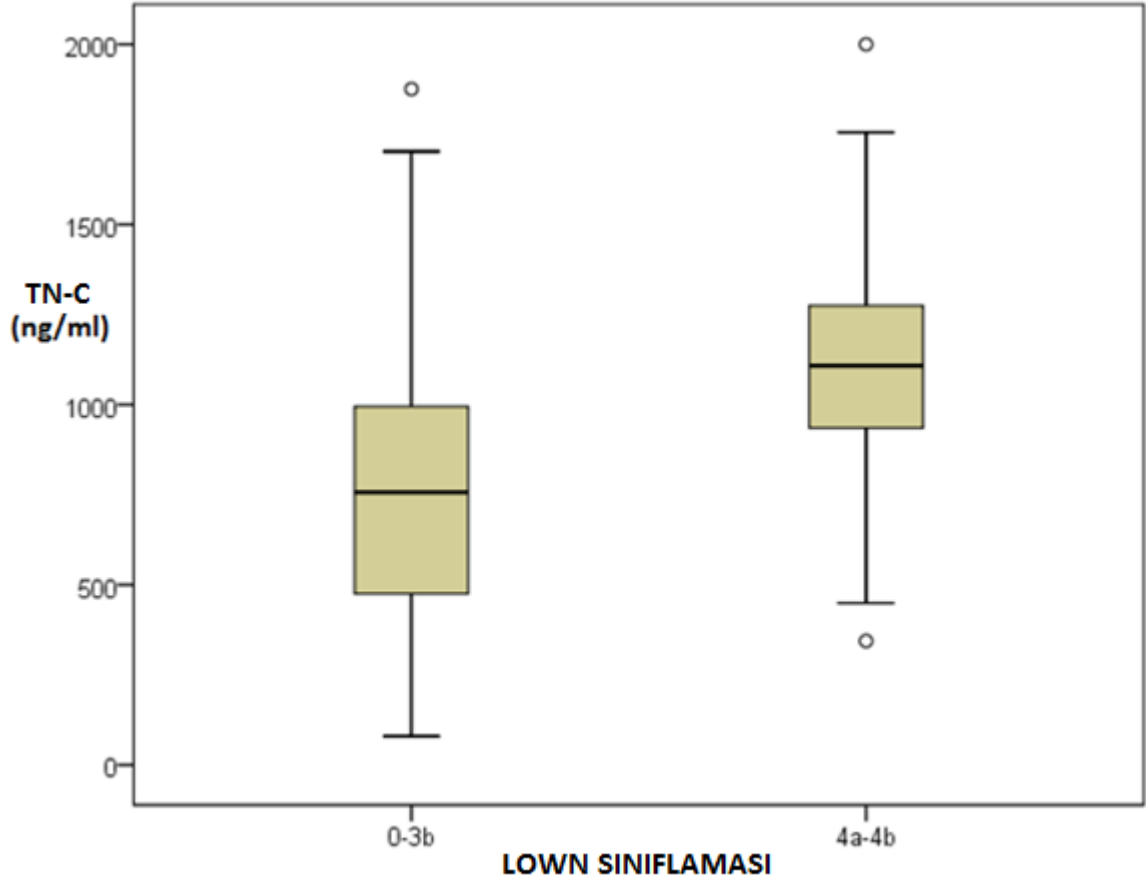
Lown sınıflamasına göre sınıf 0-3b olan hastaların NT-proBNP düzeyleri ($1417,1 \pm 1711,6$ pg/ml) sınıf 4a-4b olan hastaların NT-proBNP düzeyinden ($5042,1 \pm 1626$ pg/ml) anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p < 0.001$) (Tablo 19) (Şekil 7).



NT-proBNP: B tipi natriüretik peptidin aminoterminal fragmanı

Şekil 7. Lown sınıflamasına göre malign aritmisi olan ve olmayan grupların NT-proBNP düzeyleri

Lown sınıflamasına göre sınıf 0-3b olan hastaların TN-C düzeyleri ($758,5 \pm 423,9$ ng/ml) sınıf 4a-4b olan hastaların TN-C düzeyinden ($1089 \pm 348,6$ ng/ml) anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 19) (Şekil 8).



TN-C: Tenaskin-C

Şekil 8. Lown sınıflamasına göre malign aritmisi olan ve olmayan grupların TN-C düzeyleri

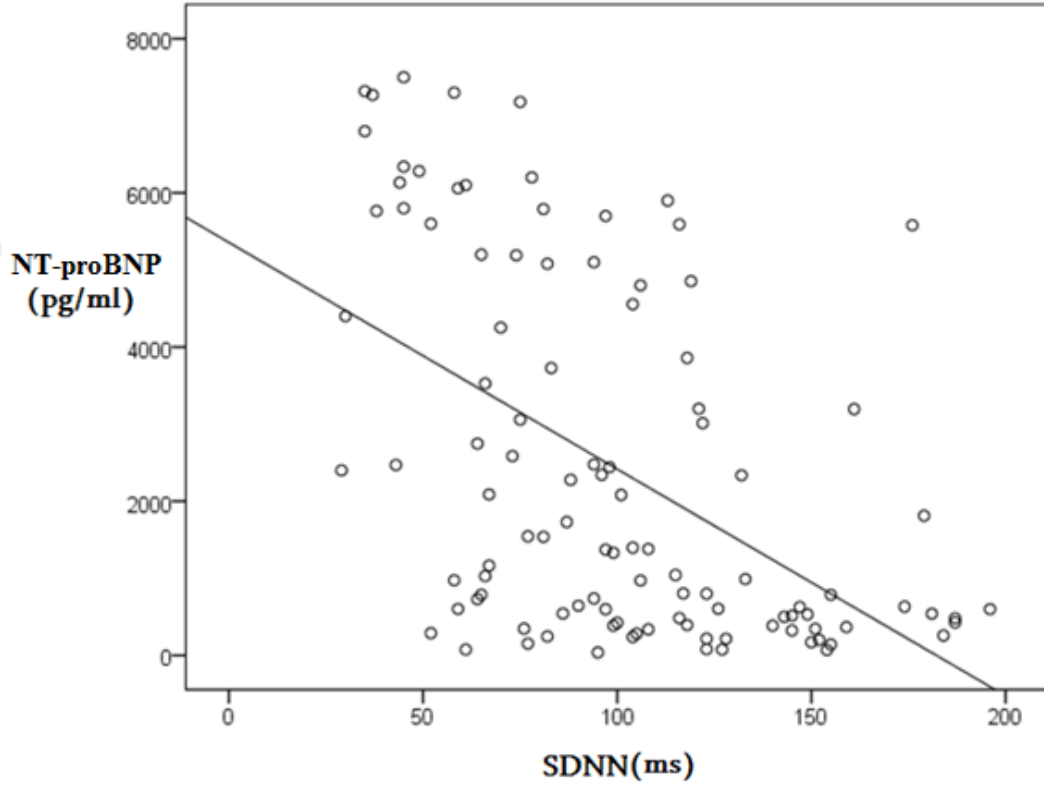
Hastalar Holter kayıtlarında PAF atağı gözlenen ve gözlenmeyenler olarak ayrıldığında NT-proBNP düzeyleri açısından aralarında fark gözlenmezken (2164,8±2261,1' e karşı 2903,6±2440,8 pg/ml), TN-C düzeyleri (735,9±388'e karşı 1089±419,9 ng/ml) açısından aralarında anlamlı fark gözlenmiştir (p=0,128, p<0,001, sırasıyla) (Tablo 20).

Tablo 20. Paroksizmal Atrial Fibrilasyon Görülen Ve Görülmeyen Hastaların NT-proBNP ve TN-C Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

	Paroksizmal atrial fibrilasyon		p değeri
	Yok N= 73 (% 69)	Var N= 34 (% 31)	
NT-proBNP (pg/ml)	2164,8±2261,1	2903,6±2440,8	0,128
TN-C (ng/ml)	735,9±388	1089±419,9	<0,001

NT-proBNP: B tipi natriüretik peptidin aminoterminal fragmanı; **TN-C:** Tenaskin-C

Tüm hastalardaki kalp hızı değişkenliği parametreleri ile NT-proBNP ve TN-C düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde; NT-proBNP düzeyi ile SDNN ve SDANN arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,535$, $p<0,001$ ve $r=-0,562$, $p<0,001$ sırasıyla) (Şekil 9) (Tablo 21).



NT-proBNP: B tipi natriüretik peptidin aminoterminal fragmanı; **SDNN:** Normal-normal R-R aralıklarının tümünün milisaniye olarak standart sapması;

Şekil 9. NT-proBNP düzeyi ile SDNN arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r= -0,535$, $p<0,001$).

NT-proBNP düzeyi ile total power, VLF, LF, HF, LF/HF arasında zayıf negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,334$, $r=-0,367$, $r=-0,349$, $r=-0,225$, $r=-0,224$, sırasıyla). NT-proBNP düzeyi ile ortalama kalp hızı arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,350$, $p<0,001$). NT-proBNP düzeyi ile RMSSD ve pNN50 arasında korelasyon saptanmamıştır. Tüm hastalar ele alındığında TN-C düzeyi ile hiçbir kalp hızı değişkenliği parametresi arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo 21).

Tablo 21. Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri ile NT-proBNP ve TN-C Düzeyi Arasındaki İlişki

	NT-proBNP		TN-C	
	r	p	r	p
Ortalama kalp hızı (atım/dak.)	0,350	<0,001	0,037	0,709
SDNN (ms)	-0,535	<0,001	-0,098	0,315
RMSSD (ms)	-0,096	0,328	-0,112	0,251
pNN50 (ms)	0,053	0,584	-0,031	0,755
SDANN (ms)	-0,562	<0,001	-0,082	0,403
Total power (ms ²)	-0,334	<0,001	-0,148	0,129
VLF (ms ²)	-0,367	<0,001	-0,156	0,108
LF (ms ²)	-0,349	<0,001	-0,133	0,171
HF (ms ²)	-0,225	0,020	-0,060	0,539
LF/HF	-0,224	0,020	-0,125	0,199

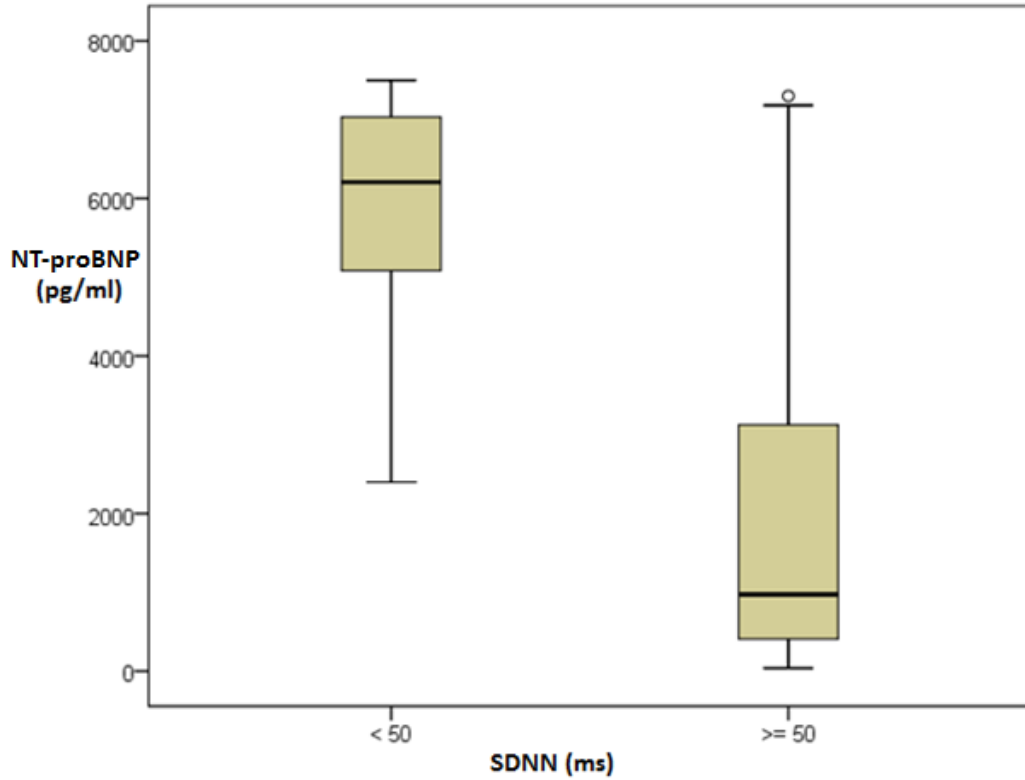
NT-proBNP: B tipi natriüretik peptidin aminoterminal fragmanı; **TN-C:** Tenaskin-C; **SDNN:** Normal-normal R-R aralıklarının tümünün milisaniye olarak standart sapması; **SDANN:** Ardışık 5 dakikalık normal-normal R-R aralıklarının ortalamalarının standart sapması; **RMSSD:** Komşu normal-normal R-R aralıkları arasındaki farklarının karesinin ortalamalarının karekökü; **pNN50:** 50 milisaniyeden daha fazla değişim gösteren R-R aralıklarının yüzdesi; **HF:** Yüksek frekans değerleri; **LF:** Düşük frekans değerleri; **VLF:** Çok düşük frekans değerleri

SDNN 50 ms altında ve üstünde olan hastalar NT-proBNP ve TN-C düzeyleri açısından karşılaştırıldığında SDNN < 50 ms olan grupta NT-proBNP ($5706,7 \pm 1745,2$ 'e karşı $1981,9 \pm 2052,7$ pg/ml) ve TN-C ($1086,4 \pm 300,3$ 'e karşı 818 ± 435 ng/ml) düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$, $p = 0,041$ sırasıyla) (Tablo 22) (Şekil 10 ve Şekil 11).

Tablo 22. SDNN 50 ms Altında ve Üstünde Olan Hastaların NT-proBNP ve TN-C Düzeyi Açısından Karşılaştırılması

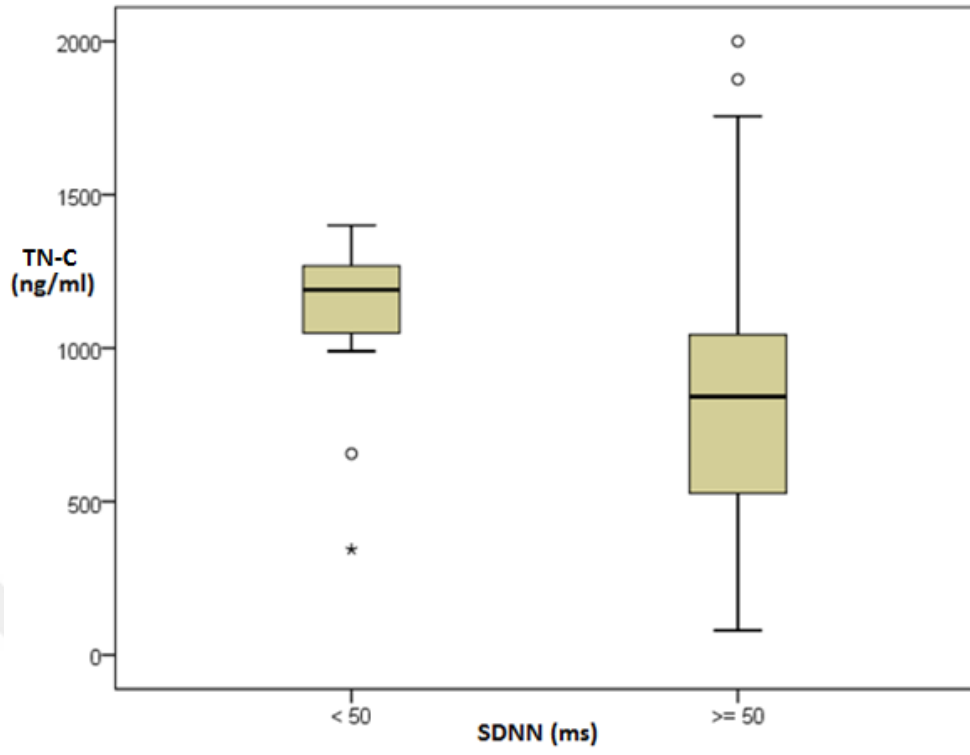
	SDNN < 50 ms N= 12	SDNN $\geq$ 50ms N= 95	p değeri
NT-proBNP (pg/ml)	$5706,7 \pm 1745,2$	$1981,9 \pm 2052,7$	<0,001
TN-C (ng/ml)	$1086,4 \pm 300,3$	818 ± 435	0,041

NT-proBNP: B tipi natriüretik peptidin aminoterminal fragmanı; **TN-C:** Tenaskin-C; **SDNN:** normal-normal R-R aralıklarının tümünün milisaniye olarak standart sapması



NT-proBNP: B tipi natriüretik peptidin aminoterminal fragmanı; **SDNN:** Normal-normal R-R aralıklarının tümünün milisaniye olarak standart sapması

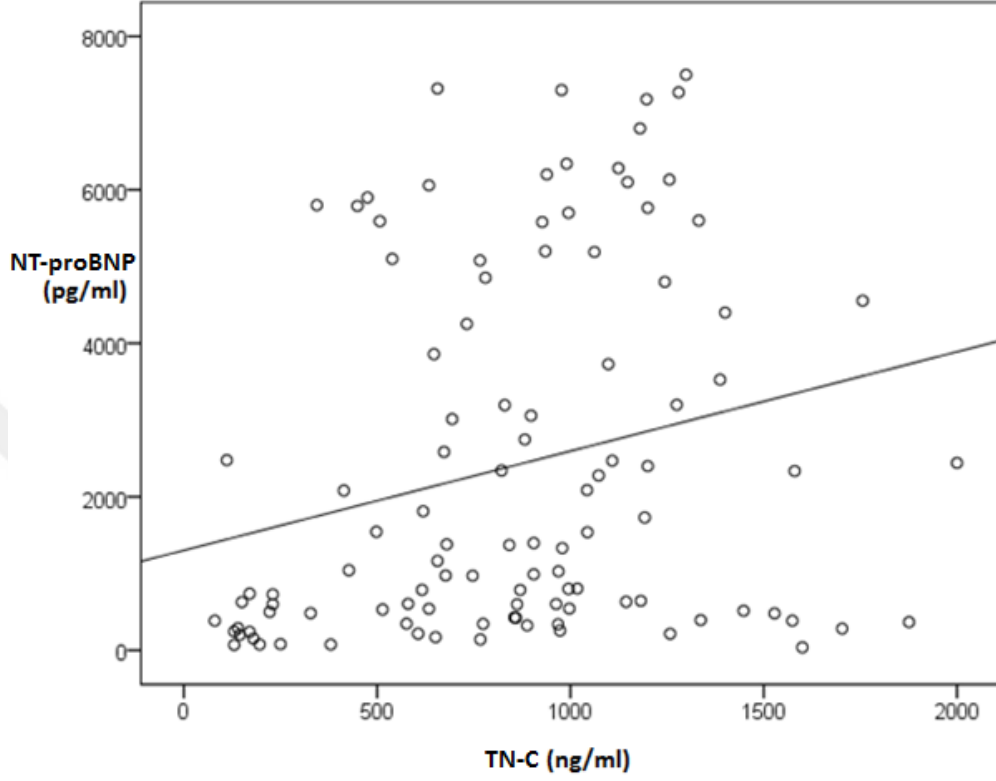
Şekil 10. SDNN eşik değeri 50 ms için hastaların NT-proBNP düzeyleri



TN-C: Tenaskin-C; **SDNN:** Normal-normal R-R aralıklarının tümünün milisaniye olarak standart sapması

Şekil 11. SDNN eşik değeri 50 ms için hastaların TN-C düzeyleri

Tüm hastalar incelendiğinde NT-proBNP ve TN-C düzeyleri arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,291$, $p=0,002$) (Şekil 12).



TN-C: Tenaskin-C; NT-proBNP: B tipi natriüretik peptidin aminoterminal fragmanı

Şekil 12. NT-proBNP ve TN-C düzeyleri arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır. ($r=0,291$, $p=0,002$)

5. TARTIŞMA

Son birkaç yıldır kardiyak olaylar için yüksek risk taşıyan hastaların tespitinde serum belirteçlerinin ölçümü önem kazanmaktadır. NT-proBNP basınç, volüm yükü ve artan kalp duvar gerilimine cevap olarak kardiyomiyositlerden salınır,⁽¹⁰⁵⁾ buna karşın TN-C birtakım proinflamatuvar sitokinlerin uyarımına cevap olarak fibroblastlardan salınmaktadır. Ayrıca TN-C, kardiyak patolojilerde uzamış makrofaj infiltrasyonu ve inflamatuvar odaklar ile ilişkili bulunmuştur. TN-C'nin inflamasyon ve fibrozis ile ilişkili olduğunu gösteren bir çalışmada, anjiyotensin II farelerde hipertansiyonu ve fibrotik lezyonlarda TN-C ekspresyonunu indüklerken, aldosteron reseptör antagonisti eplerenon ile tedavi inflamasyonu ve fibrozisi zayıflatmış ve TN-C ekspresyonunu azaltmıştır.⁽¹⁷¹⁾ Bu nedenle KY hastalarında diyastol sonu basınç ve hacim artışının NT-proBNP düzeylerini artırdığı, inflamatuvar sürecin ise TN-C düzeylerini artırdığı söylenebilir.

Özellikle konjestif KY hastalarında serum NT-proBNP ve TN-C seviyelerinin prognositik önemi vardır. Fujimoto ve ark. yaptıkları çalışmalarında, DKMP hastalarının taburculuk sırasında ölçülen TN-C ve NT-proBNP düzeylerinin birlikte kullanıldığında KY takibinde iyi bir prognositik marker olduğunu belirtilmişlerdir.⁽¹⁶⁸⁾ Di Loreto ve ark. Lown sınıflamasına göre 4a ve 4b olan hastalarda, Lown sınıfı düşük olan hastalara göre ani kardiyak ölümü anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır.⁽¹⁷⁸⁾ Bigger JR ve ark. akut ME geçirmiş 400 hastayı incelediklerinde, Lown sınıflamasında yüksek basamakların bir altındaki basamağa göre mortalite açısından anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.⁽¹⁷⁷⁾ Çalışmamızda NT-proBNP ve TN-C düzeyleri malign aritmisi olan grupta (Lown sınıf 4a-4b) anlamlı olarak daha yüksek düzeyde ($5042,1 \pm 1626$ 'ya karşı $1417,1 \pm 1711,6$ pg/ml ve $1089 \pm 348,6$ 'ya karşı $758,5 \pm 423,9$ ng/ml sırasıyla) bulunmuştur ($p < 0,001$). Çalışmamızda NT-proBNP ve TN-C'nin malign aritmi grubunda (Lown sınıf 4a-4b) daha yüksek saptanması, Lown sınıf 4a-4b'nin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilindiğinden, diğer sonuçlar ile uyumlu bulunmuştur. Kronik KY hastalarında başlangıç BNP seviyeleri ile ventriküler aritmi sıklığı arasındaki ilişki son yıllarda yapılan birçok çalışmada tespit edilmiştir.^(133,135,179,180,181) Ancak bir çalışmada ise bu ilişki gösterilememiştir.⁽¹⁸²⁾ Tapanainen ve ark. serum BNP değerlerindeki yüksekliğin AME sonrasında aritmi ile

ilişkili ölüm riski hakkında bilgi sağladığını ve ICD implantasyonundan en çok yarar görecektir hastaların tespitinde BNP'nin kullanılabileceğini bildirmişlerdir.⁽¹³³⁾ Yu H. ve ark. yaptıkları çalışmada AME sonrası ICD takılan hastalarda NT-proBNP'nin VT/VF oluşumunda bağımsız bir öngördürücü olduğunu bildirmişlerdir.⁽¹⁸⁰⁾ Verma ve ark. primer ve sekonder koruma amaçlı ICD implante edilen 345 hastayı inceledikleri çalışmalarında, VT/VF sıklığı ile artmış BNP seviyeleri arasında ilişki saptamışlardır.⁽¹³⁵⁾ Blangy H. ve ark. 121 ME öyküsü olan spontan sürekli VT nedenli ICD implante edilen hastalarda yaptıkları çalışmalarında, BNP seviyelerindeki artışın ventriküler aritminin bir öngördürücüsü olabileceğini ortaya koymuşlardır. Bu sonuca göre ventrikül içi basınç yükselmesinin, VT patogenezinde önemli bir rolü olabileceğini belirtmişlerdir.⁽¹⁷⁹⁾ Simon T ve ark. non iskemik KMP hastalarında artmış BNP seviyeleri ile aritmik olaylar arasında ilişki saptamışlardır.⁽¹⁸¹⁾ Theuns DA ve ark. incelediği 100 ICD'li hastada, ICD implantasyonu öncesi bazal serum BNP seviyeleri ile 24 aylık takip sırasında ICD tedavisini gerektiren ventriküler aritmi görülme sıklığı arasında bir ilişki saptamamışlardır. Fakat takiplerdeki BNP seviyelerinin yüksekliği ile bu ilişkiyi gözlemlemişlerdir.⁽¹⁸²⁾ Biz de çalışmamızda Lown sınıf 4a-4b hastalarda daha yüksek NT-proBNP düzeyleri saptamamızın yanında, NT-proBNP düzeyi artışı ile korele olarak VEV sıklığının da arttığını saptadık. Bu ilişki miyokardiyal gerilimdeki artışın hem aritmiyi hem de NT-proBNP seviyelerini artırmasıyla açıklanabilir. NT-proBNP'nin sentezi genler aracılığıyla kontrol edilir. Sentez için en önemli faktör ventrikül içi basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit stresi ve fenotipik değişimdir.⁽¹⁰⁴⁾ İntraventriküler basınç ve gerilim artışı, NT-pro BNP sentezini artırırken aynı zamanda intraventriküler ileti yavaşlamasına, after depolarizasyona ve ventriküler ektopik atımları tetiklemesi gibi elektrofizyolojik bozukluklara neden olmaktadır.⁽¹⁸³⁻¹⁸⁵⁾ Üç yüz on bir KY hastasının incelendiği SOLVD çalışmasında, sol ventrikül diyastol sonu hacmi ile ventriküler aritmi oluşumu arasında direkt bir ilişki saptanmıştır.⁽⁷⁴⁾ Yüz kırk iki KY hastasının incelendiği bir başka çalışmada ise, azalmış baroreseptör duyarlılığı ve sol ventrikül pulmoner kapiller kama basıncı ile değerlendirilen sol ventrikül duvar gerilimindeki artışın, süreksiz VT'yi artırdığı bildirilmiştir.⁽⁷⁵⁾

Çalışmamızda TN-C'nin malign aritmi grubunda daha yüksek saptanmasının yanında TN-C değeri ile VEV sıklığı arasında da anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür ($r=0,347$, $p<0,001$). Bu durum TN-C ekspresyon artışı görülen

miyokardiyal fibrozis ve inflamasyon alanlarının, ventriküler aritmi patogenezinde aritmojenik substrat olarak rol oynamasından kaynaklanıyor olabilir. Literatürde kronik KY hastalarında başlangıç TN-C seviyeleri ile ventriküler aritmi sıklığı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Ancak TN-C'nin inflamatuvar süreçle ilişkisi bilindiğinden, inflamasyon ile ilgili veriler gözden geçirilmiştir. Bu ilişki ise sonuçları bakımından biri dışında, çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar ile tutarlıdır. Blangy H. ve ark. 121 ME öyküsü olan spontan sürekli VT nedenli ICD implante edilen hastalarda yaptıkları çalışmalarında, HsCRP seviyelerinin ventriküler aritminin bir öngördürücüsü olabileceğini ortaya koymuşlardır. Bu sonuca göre inflamasyonun, VT patogenezinde önemli bir rolü olabileceğini belirtmişlerdir.⁽¹⁷⁹⁾ Albert ve ark. yaptıkları bir başka çalışmada da izole miyokardiyal fibrozis ve inflamasyon alanlarının ölümcül aritmiler için için ideal bir substrat oluşturabileceğini belirtmişlerdir.⁽¹⁸⁶⁾ KY hastalarında inflamatuvar markerların artmış serum seviyeleri AKÖ ile ilişkili bulunmuştur.⁽¹⁸⁷⁾ Shehab AMA ve ark.'larının kronik KY hastalarında yaptıkları çalışmalarında, CRP ve nötrofil düzeyi ile bakılan inflamasyon artışının, AKÖ riski olan hastaların tespitinde yol gösterici olabileceğini bildirmişlerdir.⁽¹⁸⁷⁾ Biasucci LM ve ark. yaptıkları çalışmalarında, artmış CRP düzeyi ile ventriküler aritmiler arasında ilişki saptamıştır.⁽¹⁸⁸⁾ Streitner F ve ark. yaptıkları bir çalışmada da, artmış IL-6 seviyesi ile malign ventriküler aritmi arasında ilişki saptamıştır.⁽¹⁸⁹⁾ MADIT ve AVID çalışmalarında, ICD implante edilen hastalarda statin kullanımı ile ventriküler aritmi insidansında azalma saptanmıştır. Bu durumun statinlerin antiinflamatuvar özellikleri ile dolaylı olarak ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.^(190,191) Buna karşın Konstantino Y ve ark. yaptıkları çalışmalarında ventriküler aritmiler ile inflamatuvar markerlar arasında ilişki saptamamıştır.⁽¹⁹²⁾ Bu veriler ışığında inflamasyon ile ventriküler aritmi arasındaki ilişkiyi netleştirecek daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KHD'deki azalma, sempatik tonus artışının ve vagal tonus azalmasının bir göstergesi olup, ölümcül ventriküler aritmilerde ve AKÖ'de artış ile ilişkilidir.⁽⁹¹⁾ KY'de sempatik sinir sistemin aktivasyonu sonucu dolaşımda artmış katekolamin düzeyleri kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Klinik olarak bu durum istirahatte artmış kalp hızı ve holterde azalmış KHD ile gösterilmiştir.⁽⁵⁰⁾ Quintana ve ark. yaptığı çalışmalarında da ME geçiren bireylerde azalmış KHD'nin mortalite ve aritmik komplikasyonların bağımsız bir öngörücüsü olduğunu göstermişlerdir.⁽⁹⁵⁾ Shehab AMA

ve ark. kronik KY hastalarında yaptıkları çalışmalarında, bireylerdeki KHD'deki azalmanın AKÖ riski olan hastaların tespitinde yol gösterici olabileceğini bildirmişlerdir.⁽¹⁸⁷⁾ Bizim çalışmamızda da hastalar Lown sınıflamasına göre malign aritmisi olan (grup 4a-4b) ve olmayan (grup 1,2,3a,3b) şeklinde gruplara ayrıldığında ortalama kalp hızı malign aritmisi olan grupta anlamlı olarak daha yüksek ($86,3 \pm 13$ 'e karşı $78,5 \pm 11$ atım/dak) bulunmuştur ($p=0,003$). Kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDNN ve SDANN değerleri malign aritmisi olan grupta anlamlı olarak daha düşük ($72,5 \pm 31$ 'e karşı $111 \pm 39,3$ ms ve $59,3 \pm 33,1$ 'e karşı $96,8 \pm 36,9$ ms sırasıyla) saptanmıştır ($p<0,001$). Lown sınıflamasına göre 4a ve 4b olan hastaların artmış AKÖ ile ilişkisi bilindiğinden, çalışmamızda malign aritmisi olan grupta KHD parametrelerini daha düşük saptamamız literatür ile uyumludur.

Holter EKG'de VEV sıklığındaki artışın da, AKÖ ve KY progresyonunda kötüleşme ile ilişkili olabileceği daha önce bildirilmiştir.^(79,193) Çalışmamızda Lown sınıflamasına göre malign aritmisi olan grupta VEV sıklığını, malign aritmisi olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek ($2106,7 \pm 3314,3$ 'e karşı $419,9 \pm 457,2$ atım/gün) saptamamız bu durumu desteklemektedir ($p<0,001$).

İskeminin, bölgesel otomatisiteyi artırarak, miyokard refrakterliğini ve iletimini etkileyerek miyokardın elektrofizyolojisini değiştirdiği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda iskemik KMP öyküsü olan hastaların, Lown sınıflamasına göre malign aritmi (sınıf 4a-4b) grubunda daha çok saptanması (% 79'a karşı % 54) bunu desteklemektedir ($p=0,017$).

Çalışmamızda, Lown sınıflamasına göre malign aritmi gözüken ve gözükmeyen hasta grupları arasında aritmeye etki edebilecek diğer parametreler açısından homojenite mevcuttu. Tedavide yer alan beta bloker, ACEİ, ARB ve MRB'nin kalp yetmezliği ilerlemesini ve mortalitesini anlamlı ve etkin olarak azalttığı gösterilmiştir.⁽¹³⁾ Bizim çalışmamızda Lown sınıflamasına göre malign aritmisi olan ve olmayan gruplar arasında bu tedaviler açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,665$, $p=0,471$ ve $p=0,121$ sırasıyla). Klinik çalışmalarda sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları ve diyastolik işlev bozukluğu bulguları mortalite ile ilişkili bulunmuştur.^(47,49) Bizim çalışmamızda bu parametreler açısından malign aritmisi olan ve olmayan gruplar arasında fark yoktu ($p=0,679$, $p=0,986$ sırasıyla). KY hastalarında EF düştükçe sağkalımın azaldığı gösterilmiştir.⁽¹³⁾ Bizim çalışmamızda malign aritmisi olan ve olmayan gruplar arasında

EF değerleri açısından fark yoktu ($p=0,107$). SOLVD çalışmasında KY hastalarında düşük plazma potasyum seviyesine bağlı olarak aritmik ölümlerin arttığı gözlenmiştir.⁽⁷⁴⁾ Düşük plazma magnezyum seviyesi de repolarizasyon sürecini etkileyerek aritmi potansiyelini arttırmaktadır. Bizim çalışmamızda malign aritmi gözüken ve gözükmeyen gruplar arasında bu parametreler arasında fark yoktu ($p=0,787$ ve $p=0,558$, sırasıyla). Yapılan lojistik regresyon analizine göre, VEV sıklığı ve NT-proBNP düzeyi Lown sınıf 4a-4b'yi öngörmeye bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda NT-proBNP değerleri ile SDNN ve SDANN arasında anlamlı negatif korelasyon tespit ettik ($r=-0,535$, $p<0,001$ ve $r=-0,562$, $p<0,001$ sırasıyla). Ancak RMSSD ve pNN50 ile NT-proBNP değerleri arasında korelasyon tespit etmedik ($p=0,328$ ve $p=0,584$ sırasıyla). Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu saptanmıştır. SDNN'nin SDANN ile ve RMSSD'nin pNN50 ile korelasyonu gösterilmiştir.⁽⁹¹⁾ Zaman alanı ölçümlerinden SDNN ve SDANN, KHD'deki hem sempatik hem de parasempatik etkileri gösterir, RMSSD ve pNN50 ise vagal yoldan düzenlenen otonom sinir sistemindeki değişiklikleri yansıtır.⁽⁸⁹⁾ Çalışmamızda bulduğumuz bu sonuçlar bize NT-proBNP düzeyindeki artışın vagal tonus azalmasından çok sempatik sistem aktivitesindeki artış ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda HF, LF ve VLF değerleri ile NT-proBNP düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,225$, $p=0,020$, $r=-0,349$, $p<0,001$ ve $r=-0,367$, $p<0,001$ sırasıyla). Çalışmalarda temel olarak yüksek frekans değerleri (HF) vagal aktivite ile ilişkili, düşük frekans değerleri (LF) ise sempatik aktivite ile ilişkili bulunmuştur. Çok düşük frekans değerlerinin (VLF) ise RAAS ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁽⁹⁰⁾ Bu da NT-proBNP düzeyindeki artışın sempatik sinir sistemi ve RAAS aktivitesindeki artış ile, kısmen de vagal tonusdaki azalma ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmalarda NT-proBNP'nin sempatik sinir sistemini bloke edici ve vagal tonusu artırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir.⁽¹⁰³⁾ Bizim çalışmamızda kalp yetmezliği hastalarında saptadığımız artmış sempatik aktiviteyi ve azalmış vagal aktiviteyi tersine çevirmek için NT-proBNP seviyeleri reaktif olarak artmış olabilir.

UK-HEART çalışmasında SDNN değerindeki düşüklüğün KY'ye bağlı ölüm ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁽¹⁹⁴⁾ Multicentre Post-Infarction program (MPIP)

çalışmasında, akut ME'den sonra hayatta kalan 800'ü aşkın hastanın SDNN parametreleri değerlendirilmiştir. İzlem sırasında, SDNN <50 ms olan hastalarda AKÖ riski, SDNN >100 ms olanlara göre 5 kat daha yüksek bulunmuştur.⁽⁹⁴⁾ Çalışmamızda da SDNN 50 ms altında ve üstünde olan hastalar değerli bir prognoz öngördürücüsü olan ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili NT-proBNP düzeyi açısından karşılaştırıldığında, SDDN <50 ms olan grupta NT-proBNP düzeyi anlamlı olarak daha yüksek ($5706,7 \pm 1745,2$ 'e karşı $1981,9 \pm 2052,7$ pg/ml) bulunmuştur ($p < 0,001$).

Çalışmalarda KHD ile inflamasyon arasındaki ilişki net değildir. İnflamasyon sonucunda oluşan endotel disfonksiyonunun, NO salınımını azaltarak otonomik fonksiyonlarda kötüleşmenin göstergesi olan azalmış KHD'ye neden olabileceği bildirilmiştir.⁽¹⁹⁵⁾ Malave ve ark. KY hastalarında inflamasyon markerı olan TNF- α 'nın beta adrenerjik reseptörleri duyarsızlaştırarak, KHD'yi azalttığını göstermişlerdir.⁽¹⁹⁶⁾ Aronson ve ark. KHD ile inflamasyon belirteçleri olan IL-6 ve TNF- α arasındaki ilişkiyi, dekompanse KY ile başvuran hastalarda incelemişlerdir. TNF- α seviyesi hiçbir KHD parametresi ile korele saptanmazken, IL-6'nın, SDNN ve total power ile negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Fakat vagal aktiviteyi gösteren pNN50, RMSSD ve HF ile korelasyon saptamamışlardır.⁽¹⁹⁷⁾ Bizim çalışmamızda inflamasyon ile ilişkisi olduğu bilinen TN-C düzeyi ile hiçbir kalp hızı değişkenliği parametresi arasında korelasyon saptanmamıştır ancak SDNN 50 ms altı ve üstünde olan hastalar değerlendirildiğinde, SDNN < 50 ms olan grupta anlamlı olarak daha yüksek TN-C seviyeleri ($1086,4 \pm 300,3$ 'e karşı 818 ± 435 ng/ml) saptanmıştır ($p = 0,041$). KHD ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi netleştirecek daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmalarda proinflamatuvar sitokinlerin AF gelişiminde proaritmik etkisi olabileceği gösterilmiştir. AF gelişimi ile inflamatuvar markerların artmış serum seviyeleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çok sayıda çalışma mevcuttur.⁽¹⁹⁸⁻²⁰¹⁾ AF oluşumu ile inflamatuvar serum belirteci olan Hs-CRP'nin ilişkisi Chung MK. ve ark. tarafından gösterilmiştir.⁽¹⁹⁸⁾ Başarılı elektriksel kardiyoversiyon sonrasında AF rekürrensini Hs-CRP ile ilişkisi de gösterilmiştir. EF'si düşük olan hastalarda, antiinflamatuvar etkisi olduğu bilinen lipid düşürücü ajanların kullanımı ile AF sıklığının azaldığı da saptanmıştır.⁽²⁰²⁾ Çalışmalarda DKMP hastalarında doku remodelingi sırasında ve aktif inflamasyon alanlarında TN-C ekspresyonun arttığı saptanmıştır. Çalışmamızda PAF gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre inflamasyonun bir

göstergesi olan TN-C düzeyi anlamlı olarak daha yüksek ($1089 \pm 419,9$ 'e karşı $735,9 \pm 388$ ng/ml) saptanmıştır ($p < 0,001$). Çalışmamızda ayrıca TN-C seviyeleri ile SVEV sıklığı arasında da anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür ($r = 0,464$, $p < 0,001$). Elde ettiğimiz bu sonuçlar AF gelişiminde inflamasyonun rolü olduğunu kanıtlayan niteliktedir.

Psychari SN ve ark. AF'yi kardiyoversiyon ile sonlandırdıktan sonra tekrar AF gelişimi ile NT-proBNP ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, NT-proBNP seviyesi ile AF gelişimi arasında ilişki saptamamışlardır.⁽²⁰³⁾ Yaşlı popülasyonda AF gelişimi ile NT-proBNP seviyesi arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmada ise AF gelişimi ile NT-proBNP arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır.⁽²⁰⁴⁾ Ancak bu çalışmada spesifik olarak KY hastaları incelenmemiştir. KY hastalarında yeni AF gelişimi ile bazal NT-proBNP düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Çalışmamızda NT-proBNP seviyeleri ile SVEV sıklığı arasında anlamlı pozitif korelasyon ($r = 0,559$, $p < 0,001$) saptanmasına rağmen PAF atağı gözlenmesi ile NT-proBNP seviyesi arasında korelasyon saptanmamıştır ($p = 0,128$). Bu sonuca ulaşmamızda hastalarımızın hepsinin KY hastası olması etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda NT-proBNP ve TN-C düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0,291$, $p = 0,002$). Giderek artan diyastol sonu hacim ve basınç artışının, TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin aktifleşmesine neden olduğu bilinmektedir. Artan diyastol sonu hacim ve basınç artışının, NT-proBNP düzeylerini artırdığı, artan proinflamatuvar sitokinlerin ise TN-C düzeylerini artırdığı düşünüldüğünde, çalışmamızda bulduğumuz bu ilişkiyi desteklemektedir.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

1. Çalışmamızda Lown sınıflamasına göre malign aritmi saptanması kötü sonlanım noktası olarak alınmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda iskemik KMP'si olan hastalarda VEV sıklığının ve süresiz VT'nin artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu bildirilirken, non-iskemik DKMP hastalarında ise bu ilişki net değildir ⁽⁷⁹⁾. Bizim çalışmamızda iskemik ve non-iskemik KMP hastalarının bereber değerlendirilmesi çalışmanın kısıtlıları içerisinde sayılabilir.

2. Çalışmamızda değerlendirilen hasta sayısı 107'dir. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar ile KY hastalarında aritmi sıklığı ile NT-proBNP ve TN-C arasındaki ilişki daha net anlaşılabilecektir.

3. Çalışmamızda NT-proBNP ve TN-C düzeyinin aritmi türleri, aritmi sıklığı ve KHD parametreleri ile ilişkisi incelenirken, bu parametrelerin klinik sonuçları ile ilişkisi araştırılmamıştır.

4. Hastalara uygulanan 24 saatlik Holter monitorizasyonu süresi tüm hastalarda aritmi sıklığını saptamada yeterli olmayabilir. Bunun için hastaların daha uzun süre monitorize edilebilecek incelemelerle ritimlerinin değerlendirilmeleri daha uygun olacaktır.

5. Çalışmamızda NT-proBNP ve TN-C'nin aritmi sıklığı ile ilişkisi bakılmış olup, takipte NT-proBNP ve TN-C'deki artışın aritmi sıklığı ile ilişkisi bakılmamıştır.

7. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1- Lown sınıf 4a-4b olan grupta ortalama kalp hızı daha yüksekti ve kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDNN ve SDANN değerleri daha düşüktü. Bu da bize KHD parametrelerinin, malign aritmi riski olan hastaların tespitinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

2- NT-proBNP değerleri artarken SDNN, SDANN, HF, LF ve VLF değerleri azalmaktaydı ancak RMSSD ve pNN50 ile bu ilişki yoktu. Bu da NT-proBNP düzeyindeki artışın sempatik sinir sistemi ve RAAS aktivitesindeki artış ile kısmen de vagal tonustaki azalma ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

3- TN-C düzeyi ile hiçbir kalp hızı değişkenliği parametresi arasında ilişki yoktu. Bu da bize TN-C düzeyinin otonomik fonksiyonlar ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

4- Lown sınıf 4a-4b olan grupta NT-proBNP ve TN-C düzeyleri daha yüksekti. Bu durum KY hastalarında ICD implantasyonu için elektrofizyolojiye aday hastaların seçiminde, aritmilerin medikal tedavisinin düzenlenmesinde ve antiaritmik ilaç gruplarından en çok yarar görecektir hastaların belirlenmesinde, NT-proBNP ve TN-C kullanımının yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

5- NT-proBNP ve TN-C düzeyleri arttıkça, VEV ve SVEV sıklığı da artmaktaydı. Aritmi sıklığının belirlenmesinde elektrofizyolojik çalışmalara göre TN-C ve NT-proBNP'nin ölçümünün basit, tekrarlanabilir ve kolay ulaşılabilir olması bir avantaj sağlayabilir. Bu biyobelirteçlerin KY hastalarındaki aritmi patogenezinde farklı yolları yansıtmaları, beraber kullanıldıklarında aritmi öngördürücülüğündeki değerlerini artırabilir.

6- PAF gözlenen hastaların gözlenmeyenlere göre TN-C düzeyi daha yüksek iken NT-proBNP düzeyi açısından fark yoktu. Bu da bize inflamasyon ile AF arasındaki ilişkiyi göstermekte olup, bu hasta grubunda antiinflamatuvar tedavinin AF oluşumu azaltmada etkili olabileceğini düşündürmektedir. Fakat daha kesin kanaat ifade edilebilmesi için daha çok hasta sayısına sahip, prospektif ve uzun dönemli çalışmalardan elde edilebilecek verilere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. **Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ.** Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* **1997**;90:335–339.
2. **Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD.** Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* **2009**;13:1–207.
3. **Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wiolders JP, Zuithoff NP, Rutten FH, Hoes AW.** Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* **2011**;13:518–527.
4. **Fonseca C.** Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* **2006**;11:95–107.
5. **Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW.** The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* **2011**;124:2865–2873.
6. **Tavazzi L.** Towards a more precise definition of heart failure aetiology. *Eur Heart J* **2001**; 22:192–195
7. **Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS.** Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* **2011**;13:18–28.
8. **Juan C. Castillo.** Outcome of heart failure with preserved ejection fraction: A multicentre spanish registry 2009 *Current cardiology reviews*, **2009**; 5, 334–342.
9. **28. Prof. Dr. Rasim Enar.** *Kanuta Dayalı Kalp Yetersizliği Kitabı* **2010** sayfa 33–39.
10. **Anthony S.Fauci, MD. Eugene Braunwald, MD. Dennis L.KAsper, MD. Stephen L.Hauser, MD. Dan L. Longo, MD. J. Larry Jameson, MD, PhD. Joseph Loscalzo, MD, PhD.** 17th edition: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. **2008**; page 1446.
11. **Prof. Dr. Rasim Enar.** *Kanuta Dayalı Kalp Yetersizliği Kitabı* **2010**. sayfa 183.
12. **Anthony S.Fauci, MD. Eugene Braunwald, MD. Dennis L.KAsper, MD. Stephen L.Hauser, MD. Dan L. Longo, MD. J. Larry Jameson, MD, PhD. Joseph Loscalzo, MD, PhD.** 17th edition: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. **2008**; page 1445.
13. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 European Heart Journal **2012**; 33, 1787–1847
14. **Mendez GF, Cowie MR.** The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature. *Int J Cardiol* **2001**; 80:213–9.
15. **Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, Eren M, Sahin M, Eroğlu E, Mutlu B, Kozan O.** Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study *Türk Kardiyol Dern Arş.* **2012**; 298–308.
16. **Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al.** Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* **1999**; 20:447–55.

17. **Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al.** Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* **2003**; 289:194–202.
18. **Fischer M, Baessler A, Hense HW, et al.** Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* **2003**; 24:320–8).
19. **Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW, Hoes AW.** Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* **2005**;331:1379.
20. **Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ.** Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* **2009**; 11:130–139.
21. **Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW.** 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation **2009**.
22. **Lee A. Fleisher, MD, FACC, FAHA; Joshua A. Beckman, MD, FACC; Kenneth A. Brown, MD, FACC, FAHA; Hugh Calkins, MD, FACC, FAHA; Elliot L. Chaikof, MD; Kirsten E. Fleischmann, MD, MPH, FACC; William K. Freeman, MD, FACC; James B. Froehlich, MD, MPH, FACC; Edward K. Kasper, MD, FACC; Judy R. Kersten, MD, FACC; Barbara Riegel, DNSc, RN, FAHA; John F. Robb, MD.** FACC 2009 ACCF/AHA Focused Update on Perioperative Beta Blockade Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery *J Am Coll Cardiol.* **2009**; 54:e13-e118.
23. **Micheal R. Bristow.** Management of Heart Failure. A Textbook of Cardiovascular Medicine, Brounwald, Zipes, Libby, Sixth edition. **2001**; page: 640.
24. **Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al.** Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* **2001**; 35:1628–37.
25. **He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al.** Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* **2001**; 161:996– 1002.
26. **Eriksson H, Svardsudd K, Larsson B, et al.** Risk factors for heart failure in the general population: the study of men born in 1913. *Eur Heart J* **1989**; 10:647–56.
27. **Hellermann JP, Goraya TY, Jacobsen SJ, et al.** Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time? *Am J Epidemiol* **2003**; 157:1101–7.
28. **McMurray JJ, Pfeffer MA.** Heart failure. *Lancet* **2005**; 365:1877–89.
29. **Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al.** Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* **2003**; 108:2154–69.
30. **Go AS, Chertow GM, Fan D, et al.** Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* **2004**; 351:1296–305.
31. **Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al.** Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* **2005**; 26:1887–94.

32. **Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, et al.** Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart* **2003**; 89:42–8.
33. **Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al.** Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* **2003**; 347:1397–402.
34. **Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al.** The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* **2006**; 113:1424–33.
35. **Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al.** Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* **2006**; 27:65–75.
36. **Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, et al.** Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* **2008**; 52:34–56.
37. **Jones RC, Francis GS, Lauer MS.** Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the digitalis investigation group trial. *J Am Coll Cardiol.* **2004**; 44:1025–1029.
38. **Castagno D, Skali H, Takeuchi M, Swedberg K, Yusuf S et al.** Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results from the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) program. *J Am Coll Cardiol.* **2012**; 59:1785-95.
39. **Roul G, Germain P, Bareiss P.** Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? *Am Heart J.* **1998**; 136:449–457.
40. **Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, et al.** Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *JAMA.* **2008**; 299: 2656–2666.
41. **Tabrizi F, Englund A, Rosenqvist M, et al.** Influence of left bundle branch block on long term mortality in a population with heart failure. *Eur Heart J.* **2007**; 28:2449–2455.
42. **Gheorghiade M, Rossi JS, Cotts W, et al.** Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med.* **2007**; 167:1998– 2005.
43. **Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al.** Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging. *Circulation.* **2003**; 107:1991–1997.
44. **Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.** Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* **2002**; 346:877-883.
45. **Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al.** Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation* **2007**; 115:204-212.
46. **Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al.** Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol* **2004**; 43:2022-2027.
47. **Agha SA, Kalogeropoulos AP, Shih J, et al.** Echocardiography and risk prediction in advanced heart failure: incremental value over clinical markers. *J Card Fail* **2009**;15:586-592.
48. **Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, et al.** Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* **2005**;352:875-883.

49. **de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, et al.** Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* **1998**; 32:948-954.
50. **Moore RK, Groves DG, Barlow PE, et al.** Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* **2006**; 8:585-590.
51. **Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD et al.** Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* **2010**; 23:685-713; quiz 786-688.
52. **Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P et al.** Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* **2008**; 9:415-437.
53. **Borlaug BA, Paulus WJ.** Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* **2011**; 32:670-679.
54. **Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL.** How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* **2007**; 28:2539-2550.
55. **Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J.** Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* **2008**; 38:101-113.
56. **Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ.** A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* **2004**; 164:1978-1984.
57. **Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K et al.** The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* **2005**; 7:537-541.
58. **Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, et al.** How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* **2005**; 330:62.
59. **Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F et al.** Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* **2009**; 360:213-224.
60. **Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V et al.** Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* **2010**; 31:2501-2555.
61. **Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M 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**; 28:3076-3093.
62. **Schwitzer J.** Extending the frontiers of cardiac magnetic resonance. *Circulation* **2008**; 118:109-112. 1840 ESC Guidelines
63. **Schwitzer J, Arai AE.** Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* **2011**; 32:799-809.

64. **Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J et al.** Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* **2010**; 31:794–805.
65. **Beller GA, Heede RC.** SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res.* **2011**; Aug;4(4):416-24;
66. **Sheikine Y, Di Carli MF.** Integrated PET/CT in the assessment of etiology and viability in ischemic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* **2008**;5:136–142.
67. **Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H et al.** Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* **2008**; 359:2324–2336.
68. **Francis GS.** Development of arrhythmias in the patient with congestive heart failure: pathophysiology, prevalence and prognosis. *Am J Cardiol* **1986**; 57:3B.
69. **Pogwizd SM, McKenzie JP, Cain ME.** Mechanisms underlying spontaneous and induced ventricular arrhythmias in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* **1998**; 98:2404.
70. **Beuckelmann DJ, Näbauer M, Erdmann E.** Alterations of K⁺ currents in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circ Res* **1993**; 73:379.
71. **Kääb S, Dixon J, Duc J, et al.** Molecular basis of transient outward potassium current downregulation in human heart failure: a decrease in Kv4.3 mRNA correlates with a reduction in current density. *Circulation* **1998**; 98:1383.
72. **Grimm W, Steder U, Menz V, et al.** QT dispersion and arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **1996**; 78:458.
73. **Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, et al.** Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* **1997**; 96:1557.
74. **Koipillai C, Quiñones MA, Greenberg B, et al.** Relation of ventricular size and function to heart failure status and ventricular dysrhythmia in patients with severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* **1996**; 77:606.
75. **Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al.** Depressed arterial baroreflex sensitivity and not reduced heart rate variability identifies patients with chronic heart failure and nonsustained ventricular tachycardia: the effect of high ventricular filling pressure. *Am Heart J* **1997**; 134:879.
76. **Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, et al.** Autoantibodies against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **2001**; 37:418.
77. **Dies F, Krell MJ, Whitlow P, et al.** Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. *Circulation* **1986**; 74(Suppl II).
78. **Digitalis Investigation Group.** The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* **1997**; 336:525.
79. **Packer M.** Lack of relation between ventricular arrhythmias and sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* **1992**; 85:I50.

80. **Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ.** The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* **1995**; 75:220-3.
81. **Gregerators G, Abrams J, Ebstein AE, et al.** ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices-summary article:A report of American Collage of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to update the 1998 Pacemaker Guidelines) *J Am Call Cardiol* **2002**; 40:1703.
82. **Thomas H, Thomas M Helms, Mikus G, Hugo A Katus, Zugck C.** Telemetry in the clinical setting. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* **2008**; 19: 146–64.
83. **De Jong. M.J, Randall D.C.** Heart rate variability analysis. In the assessment of autonomic function in heart failure. *J Cardiovasc Nursing* **2005**; 20:186-195.
84. **Reed MJ, Robertson CE, Addison PS.** Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arithmias. *QJM.* **2005**;98:87-95.
85. **Singh RB, Cornelissen G, Weydahl A, Schwartzkopff O, Katinas G, Pella D, Otsuka K, Watanabe Y, Yano S, Mori H, Ichimaru Y, Mitsutake G, Fanghong L, Zhao Z, Rao RS, Gvozdjakova A, Halberg F.** Circadian heart rate and blood pressure variability considered for research and patient care. *Int J Cardiol* **2003**; 87:9-28.
86. **Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF.** The value of cardiovascular function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes care* **1985**; 8:491-498.
87. **Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG.** Sinus arrhythmia in acute miyocardial infarction. *Med J Aust* **1978**; 2:52-53.
88. Task force of the European Society of cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement physiological interpretation, and clinica use. *Eur Heart J* **1996**; 17:354-381
89. **Zaza A, Lombardi F.** Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability; a view from the sinus node. *Caerdiovasc Res* **2001**; 50:434-442.
90. **Hamaad A, Lip GY, MacFadyen RJ.** Heart rate variability estimates of autonomic tone: relationship to mapping pathological and procedural stres responses in coronary disease. *Ann Med* **2004**; 36:448-461.
91. **Parati G, Di Rienzo M.** Determinants of heart rate and heart rate variability. *J Hypertens* **2003**; 21:477-480.
92. **Sosnowski M, Clark E, Latif S, Macfarlane PW, Tendera M.** Heart rate variability fraction a new reportable measure of 24 hour R-R interval variation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* **2005**;10:7-15.
93. **Malik M.** Heart rate variability. *Curr Opinion Cardiology* **1998**; 13: 36-44
94. **Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ.** Decreased Hear: Fate Variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **1987**; 59:256-262

95. **Quintana M, Lindvall K, Brolund F, Storck N, Lindblad LE, Ryden L.** Markers of risk after acute myocardial infarction. A comparison of clinical variables, ambulatory and exercise electrocardiography, echocardiography and stress echocardiography. *Coron Artery Dis* **1997**; 8: 327-334
96. **Butera G, Bonnet D, Kachaner J, Sidi D, Villain E.** Heart rate variability in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* **2003**; 89:205–206.
97. **Karacan M, Ceviz N, Olgun H.** Heart rate variability in children with acute rheumatic fever. *Cardiol Young* **2012**; 22:285-92.
98. **Lombardi F.** Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Card. Electrophysiol. Rev.* **2002**; 6:245-249.
99. **Weston PJ, James MA, Panerai RB, McNally P, Potter JF, Thurston H.** Evidence of defective cardiovascular regulation in insulin dependent diabetic patients without clinical autonomic dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract.* **1998**; 42:141-148
100. **Sin DD, Wong E, Mayers I, Lien DC, Feeny D, Cheung H, et al.** Effects of nocturnal noninvasive mechanical ventilation on heart rate variability of patients with advanced COPD. *Chest* **2007**; 131:156-63.
101. **Hildreth CM.** Prognostic indicators of cardiovascular risk in renal disease. *Front Physiol* **2011**; 2:121.
102. **Cacciaputo F.** Natriuretic Peptide System and Cardiovascular Disease. *Heart Views* **2010**; 11: 10–15
103. **Dickstein K.** Natriuretic peptides in detection of heart failure. *Lancet* **1997**; 351: 3-4.
104. **Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al.** Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* **2002**; 347: 1616.
105. **Yoshimura M, Yasue H, Okamura K et al.** Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* **1993**; 87:464-9.
106. **Soeki T, Kishimoto I, Okumura H, et al.** C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents cardiac remodeling after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **2005**; 45:608–16
107. **Itih H, Pratt RE, Dzau VJ.** Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* **1990**; 86: 1690-7.
108. **Dloras JS.** Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* **1990**; 81: 1860-73.
109. **Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr.** Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* **2002**; 40:976–82.
110. **Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al.** Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* **2002**; 90:254–8.
111. **Maisel AS.** B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. *Rev Cardiovasc Med* **2001**; 2: 13-8.

112. **Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, et al.** Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J* **2005**; 149:744–50
113. **Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H.** N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* **2007**; 115:3103–10.
114. **McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al.** Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* **1997**; 350: 829-33.
115. **Maisel AS, Krishnaswamy P, Koon F, et al.** Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* **2001**; 141: 367-74.
116. **Omland T, Aakvaag A, Vik-Mo H.** Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. *Heart* **1996**; 76:232-7.
117. **Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al.** Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* **2002**;105:595–601.
118. **Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al.** Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* **1993**; 88:82–91.
119. **McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, et al.** Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med* **2003**; 10:198–204.
120. **Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al.** Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* **1998**; 31: 202–8.
121. **Rudiger A, Gasser S, Fischler M, Hornemann T, von Eckardstein A, Maggiorini M.** Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med* **2006**; 34:2140–4.
122. **Schultz M, Faber J, Kistorp C, et al.** N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NTpro-BNP) in different thyroid function states. *Clin Endocrinol (Oxf)* **2004**; 60:54–9.
123. **Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, Harputluoglu M, Hilmioglu F.** Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol* **2005**; 20:1115–20.
124. **Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al.** Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* **2005**;46:838–44
125. **Ellinor PT, Low AF, Patton KK, Shea MA, Macrae CA.** Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **2005**; 45:82– 6.
126. **Burke MA, Cotts WG.** Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Fail Rev* **2007**; 12: 23–36.

127. **DeFilippi CR, Fink JC, Nass CM, Chen H, Christenson R.** N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am J Kidney Dis* **2005**; 46:35–44.
128. **Januzzi J, Camargo C, Anwaruddin S, et al.** The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Am J Cardiol* **2005**; 95: 948–954.
129. **Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al.** Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* **2005**; 112:2163–8.
130. **Singer AJ, Birkhahn RH, Guss D, Chandra A, Miller CD et al.** Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatients Trial (REDHOT II): a randomized controlled trial of the effect of serial B-type natriuretic peptide testing on patient management. *Circ Heart Fail.* **2009**; 2:287-93
131. **Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L et al.** Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol.* **2008**; 52:997-1003
132. **Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R.** B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* **2002**; 105:2392–2397.
133. **Tapanainen JM, Lindgren KS, Makikallio TH, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Huikuri HV.** Natriuretic peptides as predictors of nonsudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* **2004**; 43:757–763.
134. **Fruhwald FM, Fahrleitner-Pammer A, Berger R, et al.** Early and sustained effects of cardiac resynchronization therapy on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with moderate to severe heart failure and cardiac dyssynchrony. *Eur Heart J* **2007**; 28:1592–7
135. **Verma A, Kilicaslan F, Martin DO, et al.** Preimplantation B-type natriuretic peptide concentration is an independent predictor of future appropriate implantable defibrillator therapies. *Heart* **2006**; 92:190–5.
136. **Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, et al.** B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation* **2005**; 111:2391–7.
137. **Tharaux PL, Dussaule JC, Hubert-Brierre J, Vahanian A, Acar J, Ardaillou R.** Plasma atrial and brain natriuretic peptides in mitral stenosis treated by valvulotomy. *Clin Sci (Lond)* **1994**; 87:671–7.
138. **Gerber IL, Stewart RA, French JK, et al.** Associations between plasma natriuretic peptide levels, symptoms, and left ventricular function in patients with chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol* **2003**; 92:755–8.
139. **Coutance G, La Page O, Lo T, Hamon M.** Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Critical Care* **2008**; 12: 1–7.
140. **Cheng VL, Krishnaswamy P, Kazanagra R, et al.** A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted with decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* **2001**; 37: 386-91.
141. **Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al.** Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* **2000**; 355:1126-30.

142. **Latini DR, McDonagh TA, Byrne J, et al.** Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* **1999**; 138: 1126-32.
143. **Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R et al.** Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol.* **2004**; 44:1328-33.
144. **Sodian R, Loebe M, Schmitt C, et al.** Decreased plasma concentrations of brain natriuretic peptide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist systems. *J Am Coll Cardiol* **2001**; 38: 1942-9.
145. **Jones FS, Jones PL.** The tenascin family of ECM glycoproteins: structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodeling. *Dev Dyn.* **2000**; 218:235-59.
146. **Erickson HP, Iglesias JL.** A six-armed oligomer isolated from cell surface fibronectin preparations. *Nature* **1984**; 311:267-269.
147. **Midwood KS, Hussenet T, Langlois B et al.** Advances in tenascin-C biology. *Cell Mol Life Sci.* **2011**; 68:3175-99.
148. **Crossin KL, Hoffman S, Grumet M, et al.** Site-restricted expression of cytotactin during development of the chicken embryo. *J. Cell Biol.* **1986**; 102:1917-1930.
149. **Chiquet M, Fambrough DM.** Chick myotendinous antigen. II. A novel extracellular glycoprotein complex consisting of large disulfide-linked subunits. *J Cell Biol* **1984**; 98:1937-1946.
150. **Chiquet-Ehrismann R, Mackie EJ, Pearson CA, et al.** Tenascin: an extracellular matrix protein involved in tissue interactions during fetal development and oncogenesis. *Cell* **1986**; 47: 131-139.
151. **Fukamauchi F, Mataga N, Wang YJ, et al.** Abnormal behavior and neurotransmissions of tenascin gene knockout mouse. *Biochem Biophys Res Commun* **1996**; 221:151-156.
152. **Pearson CA, Pearson D, Shibahara S et al.** Tenascin: cDNA cloning and induction by TGF-beta. *EMBO J* **1988**; 7:2977-2982.
153. **Rettig WJ, Erickson HP, Albino AP, et al.** Induction of human tenascin (neuronectin) by growth factors and cytokines: cell type-specific signals and signalling pathways. *J. Cell Sci.* **1994**; 107; 487-497.
154. **Jones PL, Crack J, Rabinovitch M.** Regulation of tenascin-C, a vascular smooth muscle cell survival factor that interacts with the alpha v beta 3 integrin to promote epidermal growth factor receptor phosphorylation and growth. *J. Cell Biol.* **1997**; 139: 279-293.
155. **Bendeck MP, Zempo N, Clowes AW.** Smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression after arterial injury in the rat. *Circ. Res.* **1994**; 75: 539-545.
156. **Hahn AW, Resink TJ, Mackie E, et al.** Effects of peptide vasoconstrictors on vessel structure. *Am. J. Med.* **1993**; 94: 13S-19S.
157. **Jones PL, Morabito L, Baldwin HS, et al.** Extracellular matrix remodeling with increased pulmonary blood flow: a potential role for Egr-1 in the transcriptional control of tenascin-C. *Circulation* **1999**; 100: 3970.
158. **Feng Y, Yang JH, Huang H, et al.** Transcriptional profile of mechanically induced genes in human vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* **1999**; 85: 1118-1123.

159. Aikawa R, Komuro I, Yamazaki T, et al. Rho family small G proteins play critical roles in mechanical stress-induced hypertrophic responses in cardiac myocytes. *Circ. Res.* **1999**; 84: 458-466.
160. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T. Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling. *Histol Histopathol* **2004**;19:517-525
161. Willems IE, Arends JW, Daemen MJ. Tenascin and fibronectin expression in healing human myocardial scars. *J Pathol* **1996**; 179:321-325
162. Sato I, Shimada K. Quantitative analysis of tenascin in chordae tendineae of human left ventricular papillary muscle with aging. *Ann Anat* **2001**; 183:443-448
163. Correia-Pinto J, Henriques-Coelho T, Roncon-Albuquerque R Jr, et al. Time course and mechanisms of left ventricular systolic and diastolic dysfunction in monocrotaline induced pulmonary hypertension. *Basic Res Cardiol* **2009**; 104:535-45.
164. Duerr GD, Elhafi N, Bostani T, et al. Comparison of myocardial remodeling between cryoinfarction and reperused infarction in mice. *J Biomed Biotechnol.* **2011**; 2011:961298.
165. Tsukada B, Terasaki F, Shimomura H, et al. High prevalence of chronic myocarditis in dilated cardiomyopathy referred for left ventriculoplasty: expression of tenascin C as a possible marker for inflammation. *Hum Pathol* **2009**; 40:1015–1022
166. Sato A, Aonuma K, Imanaka-Yoshida K, et al. Serum tenascin-C might be a novel predictor of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* **2006**; 47:2319-25.
167. Terasaki F, Okamoto H, Onishi K, et al. Higher serum tenascin-C levels reflect the severity of heart failure, left ventricular dysfunction and remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J.* **2007**; 71:327-30.
168. Fujimoto N, Onishi K, Sato A, et al. Incremental prognostic values of serum tenascin-C levels with blood B-type natriuretic peptide testing at discharge in patients with dilated cardiomyopathy and decompensated heart failure. *J Card Fail.* **2009**; 898-905.
169. Aso N, Tamura A, Nasu M. Circulating tenascin-C levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* **2004**; 94:1468-70.
170. Hessel MH, Bleeker GB, Bax JJ, et al. Reverse ventricular remodelling after cardiac resynchronization therapy is associated with a reduction in serum tenascin-C and plasma matrix metalloproteinase-9 levels. *Eur J Heart Fail.* **2007**; 9:1058-63.
171. Nishioka T, Suzuki M, Onishi K, et al. Eplerenone attenuates myocardial fibrosis in the angiotensin II-induced hypertensive mouse: involvement of tenascin-C induced by aldosterone-mediated inflammation. *J Cardiovasc Pharmacol.* **2007**; 49:261-8.
172. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Nishikawa T, et al. Tenascin-C modulates adhesion of cardiomyocytes to extracellular matrix during tissue remodeling after myocardial infarction. *Lab Invest* **2001**; 81:1015-1024
173. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yasutomi Y, et al. Tenascin-C is a useful marker for disease activity in myocarditis. *J Pathol* **2002**; 197:388-394
174. Tucker RP, Chiquet-Ehrismann R. The regulation of tenascin expression by tissue microenvironments. *Biochim Biophys Acta* **2009**; 1793:888–892

175. Yamamoto K, Dang QN, Kennedy SP, et al. Induction of tenascin-C in cardiac myocytes by mechanical deformation. *J. Biol. Chem.* **1999**; 274: 21840-21846.
176. Jiang L, Wei XF, Yi DH, et al. Synergistic effects of cyclic strain and Th1- like cytokines on tenascin-C production by rheumatic aortic valve interstitial cells. *Clin Exp Immunol* **2009**; 155:216–223
177. Bigger JT Jr, Weld FM. Analysis of prognostic significance of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. Shortcomings of Lown grading system. *Br Heart J.* **1981**;45:717-24.
178. Di Loreto P, Ronco C, Vescovo G. Long QT, alteration of calcium-phosphate product, prevalence of ventricular arrhythmias and sudden death in peritoneal dialysis patients: a Holter study. *Italian J Med.* **2012**;6:99-104
179. Blangy H, Sadoul N, Dousset B, Radauceanu A, Fay R, Aliot E, Zannad F. Serum BNP, hs-C-reactive protein, procollagen to assess the risk of ventricular tachycardia in ICD recipients after myocardial infarction. *Europace* **2007**;9:724–729.
180. Yu H, Oswald H, Gardiwal A, Lissel C, Klein G. Comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide versus electrophysiologic study for predicting future outcomes in patients with an implantable cardioverter defibrillator after myocardial infarction. *Am J Cardiol.* **2007**; 100:635-9
181. Simon T, Becker R, Voss F, Bikou O, Hauck M, Licka M, Katus HA, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels in patients with nonischemic cardiomyopathy predict occurrence of arrhythmic events. *Clin Res Cardiol* **2008**; 97:306–309.
182. Theuns DA, Smith T, Szili-Torok T, Muskens-Heemskerk A, Janse P, Jordaens L. Prognostic role of high sensitivity C-reactive protein and B type natriuretic peptide in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* **2012**; 35:275-82.
183. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* **2003**;362:316 –322.
184. Whang W, Mittleman MA, Rich DQ, Wang PJ, Ruskin JN, Tofler GH, Muller JE, Albert CM. Heart failure and the risk of shocks in patients with implantable cardioverter defibrillators: results from the Triggers Of Ventricular Arrhythmias (TOVA) study. *Circulation* **2004**; 109:1386–1391.
185. Hansen DE, Craig CS, Hondeghem LM. Stretch-induced arrhythmias in the isolated canine ventricle. Evidence for the importance of mechanoelectrical feedback. *Circulation* **1990**; 81:1094–1105.
186. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* **2002**; 105:2595–2599.
187. Shehab AM, MacFadyen RJ, McLaren M, Tavendale R, Belch JJ, Struthers AD. Sudden unexpected death in heart failure may be preceded by short term, intraindividual increases in inflammation and in autonomic dysfunction: A pilot study. *Heart* **2004**; 90:1263–1268.
188. Biasucci LM, Giubilato G, Biondi-Zoccai G, Sanna T, Liuzzo G, Piro M, De Martino G, et al. C reactive protein is associated with malignant ventricular arrhythmias in patients with ischaemia with implantable cardioverter-defibrillator. *Heart* **2006**; 92:1147–1148.
189. Streitner F, Kuschyk J, Veltmann C, Brueckmann M, Streitner I, Brade J, Neumaier M, et al. Prospective study of interleukin-6 and the risk of malignant ventricular tachyarrhythmia in ICDrecipients—A pilot study. *Cytokine* **2007**; 40:30–34.

190. Vyas AK, Guo H, Moss AJ, Olshansky B, Mc Nitt SA, Hall J et al. Reduction in ventricular tachyarrhythmias in the MADIT II trial. *J Am Coll Cardiol* **2006**; 47:769–73.
191. Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, Kehl V, Hallstrom AP, the AVID investigators. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? *J Am Coll Cardiol* **2003**; 42:81–7.
192. Konstantino Y, Kusniec J, Reshef T, David-Zadeh O, Mazur A, Strasberg B, Battler A, et al. Inflammatory biomarkers are not predictive of intermediate-term risk of ventricular tachyarrhythmias in stable CHF patients. *Clin Cardiol* **2007**; 30:408–413.
193. Nakagawa M, Saikawa T, Ito M. Progressive reduction of heart rate variability with eventual sudden death in two patients. *Br Heart J* **1994**; 71:87–8.
194. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation*. **1998**; 98:1510–6.
195. Chowdhary S, Townend JN. Role of nitric oxide in regulation of cardiovascular autonomic control. *Clin Sci* **1999**; 97:5–17.
196. Malave HA1, Taylor AA, Nattama J, Deswal A, Mann DL. Circulating levels of tumor necrosis factor correlate with indexes of depressed heart rate variability: a study in patients with mild-to-moderate heart failure. *Chest*. **2003**; 12:716–24.
197. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Interleukin-6 levels are inversely correlated with heart rate variability in patients with decompensated heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. **2001**; 12:294–300.
198. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: Inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* **2001**; 104:2886–2891.
199. Gedikli O, Dogan A, Altuntas I, Altinbas A, Ozaydin M, Akturk O, Acar G. Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* **2007**; 120:193–197.
200. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* **2003**; 108:3006–3010.
201. Korantzopoulos P, Kolettis T, Siogas K, Goudevenos J. Atrial fibrillation and electrical remodeling: The potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit* **2003**; 9:RA225–RA229.
202. Hanna IR, Heeke B, Bush H, Brosius L, King-Hageman D, Dudley SC et al. Lipid-lowering drugs use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Heart Rhythm* **2006**; 3:881–6.
203. Psychari SN1, Chatzopoulos D, Iliodromitis EK, Apostolou TS, Kremastinos DT. C-reactive protein, interleukin 6, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide following cardioversion of atrial fibrillation: is there a role of biomarkers in arrhythmia recurrence? *Angiology*. **2011**; 62:310–6.
204. Patton KK, Heckbert SR, Alonso A, Bahrani H, Lima JA, Burke G, Kronmal RA. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor of incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: the effects of age, sex and ethnicity. *Heart*. **2013**; 99:1832–6.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Çağlar ÖZMEN
Doğum Tarihi ve Yeri : 01/01/1985
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Ziyapaşa Mah. 67055 Sok. Hayat Apt. A Blok Kat:
7 No:19 Seyhan /Adana
Telefon : 0 (532) 583 94 41
E-Mail : caglarozm@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yerleri : -
Dernek Üyelikleri : Türk Kardiyoloji Derneği
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil : İngilizce