

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DEKOMPANSE SİSTOLİK KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA
SAĞ KALIM VE PROGNOZUN BRAİN-DERİVED NEUROTROPİC
FAKTÖR (BDNF) DÜZEYLERİYLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

Dr. Hasan Ali BARMAN

İstanbul-2015

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

DR. HASAN ALİ BARMAN

2015

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca meslekî duruşlarıyla bana örnek olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalanmama müsaade ederek yetişmemde büyük katkıları olan başta Anabilim Dalı Başkanlarımız Prof. Dr. Vural Ali Vural ve Prof. Dr. Hüsniye YÜKSEL olmak üzere bütün saygıdeğer hocalarıma;

Tezimin her aşamasında desteğini ve bilgisini benden esirgemeyerek çalışmamı ortaya koymamı sağlayan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. İbrahim KELEŞ'e;

Gerek eğitim gerek tez sürecimde ihtiyacım olan her konuda yardımlarını gördüğüm Uzm. Dr. Burçak KILIÇKIRAN AVCI'ya, Uzm. Dr. Barış İKİTİMUR'a ve Prof. Dr. Bilgehan KARADAĞ'a

Çalışmama zaman ayırıp Biyokimya işlemlerinde yardımcı olan Doç. Dr. Pınar ATUKEREN'e;

Tezimin son okumalarını yapan Yard. Doç. Dr. Çilem Tercüman'a;

Tezimin kan numunelerinin toplanıp çalışılmasında emeği geçen tüm bölüm hemşireleri ve laboratuvar görevlilerimize;

Yardımlarından dolayı Dr. Berrak Çağla ŞENOL, Dr. Kudret Işıl原因 ARSLAN ve Dr. Selahattin DURMAZ'a

Sabır ve emekleriyle daima yanımda olup bugünlere kadar gelmemi sağlayan annem, babam ve kardeşlerim ve eşim Canan Çakabay BARMAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hasan Ali BARMAN

İstanbul-2015

İÇİNDEKİLER

BEYAN	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER.....	III-IV
TABLolar	V
ŞEKİLLER	V
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET.....	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp Yetersizliğinin Tanımı	3
2.2 Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi.....	4
2.3 Kalp Yetersizliği Etiyolojisi	5
2.4 Kalp Yetersizliğinin Fizyopatolojisi	6
2.5 Kalp Yetersizliğinin Sınıflaması.....	16
2.6 Kalp Yetersizliğinin Semptom ve Bulguları	18
2.7 Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri	20
2.7.1 Elektrokardiyografi.....	20
2.7.2 Telekardiyografi ve Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	21
2.7.3 Rutin Laboratuvar Testleri	22
2.7.4 Ekokardiyografi.....	23
2.7.5 Kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntüleme.....	24
2.7.6 Egzersiz testi	24
2.7.7 Koroner anjiyografi	24
2.7.8 Hemodinamik işlem.....	25
2.8 Kalp Yetersizliği Pratik Tanı Algoritması	26
2.9 Kalp Yetersizliği Tedavisi	27
2.9.1 Kalp Yetersizliğinde İlaç Dışı Tedavi.....	27

2.9.2 Kalp Yetersizliğinde İlaç Tedavisi.....	27
2.9.3 Mekanik destek ve cerrahi tedavi.....	30
2.10 Kalp Yetersizliğinde pro-BNP'nin prognostik önemi	31
3. BDNF ve Nörotrofinler	32
3.1 BDNF tanımı, yapısı ve fonksiyonları.....	35
3.2 BDNF ve Akut koroner sendrom.....	38
3.3 BDNF ve Angina pectoris	39
3.4 BDNF ve Kalp yetersizliği.....	39
3.5 BDNF ve DM	40
3.6 BDNF ve psikiyatrik bozukluklar	40
4. GEREÇ VE YÖNTEM	42
4.1.İstatistiksel analiz	44
5.BULGULAR.....	45
6. TARTIŞMA	61
7.KAYNAKLAR	65

TABLolar

Tablo 1. Kalp yetersizliği etyoloji

Tablo 2. Kalp Yetersizliğindeki Nörohümorale Değişiklikler

Tablo 3. New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflaması ve özgül aktivite skalası

Tablo 4. Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi

Tablo 5. Kalp Yetersizliğinin Belirti ve Bulguları

Tablo 6. Kalp yetersizliği tanısında Framingham kriterleri

Tablo 7. Kalp yetersizliği tanısı

Tablo 8. Kalp Yetersizliğinde en yaygın EKG anormallikleri

Tablo 9. Konjestif Kalp Yetersizliğinin Radyolojik Evreleri

Tablo 10. Kalp Yetersizliğinin Radyolojik Bulguları

Tablo 11. Kalp Yetersizliğindeki Hemodinamik Bulgular

Tablo 12. Kalp Yetersizliği Tanısında Çeşitli Görüntüleme Tekniklerinin Uygulamaları

ŞEKİLLER

Şekil 1: Kalp yetersizliği patogenezi

Şekil 2: Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Şekil 3: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sentezi

Şekil 4: Kalp Yetersizliğinde Tanı Algoritması

Şekil 5. Natriüretik Peptidlerin Yapısı

Şekil 6. Pronörotrofinlerin ve olgun nörotrofinlerin bağlanma özellikleri ve biyolojik aktiviteleri

Şekil 7. Nörotrofin-reseptör etkileşmeleri

Şekil 8. BDNF' nin etki mekanizması

KISALTMALAR

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ACE : Anjiyotensin converting (dönüştürücü) enzim
ACTH : Adrenokortikotropik hormon
AF : Atriyal fibrilasyon
AHA / ACC : Amerikan kalp birliği / Amerikan kardiyoloji koleji
AKS: Akut koroner sendrom
ANP: Atriyal natriüretik peptid
ARB : Anjiyotensin reseptör blokleri
AV: Atriyoventriküler
AVP: Arjinin vazopressin
BB : Beta bloker
BDNF: Brain-Derived Neurotropic Factor
BKİ: Beden kitle indeksi
BNP: Beyin natriüretik peptid
CABG: Coronary Artery Bypass Graft Surgery, Koroner arter bypass cerrahisi
CCB: Kalsiyum kanal blokleri
CNP: C tip natriüretik peptid
DKB: Diyastolik kan basıncı
DM: Diabetes mellitus
DNP: Dendroaspis natriüretik peptid
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
EIA: Enzim immunassay
EKG : Elektrokardiyografi
EKO : Ekokardiyografi
ESC : Avrupa kardiyoloji derneği
GFR : Glomeruler filtrasyon hızı
Hb : Hemoglobin
HCT : Hemotokrit
HDL: High density (yüksek dansiteli) lipoprotein
HPL: Hiperlipidemi
hs CRP: Yüksek sensitif C reaktif protein

HT: Hipertansiyon
İKD (ICD) : İntrakardiyak defibrilatör
İKMP: İskemik kardiyomiyopati
KAH: Koroner arter hastalığı
KEF-KY : Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
KH: Kalp hızı
KY: Kalp yetersizliği
KKY: Konjestif kalp yetersizliği
KMP: Kardiyomiyopati
KMR: Kardiyak manyetik rezonans
KRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
LAP : Sol atriyal basınç
LBBB: Sol dal bloğu
LDL : Low density (düşük dansiteli) lipoprotein
LVID: Sol ventrikül iç çapı
METS : Fonksiyonel kapasite metabolik eşdeğer
MHC: Major histokompatibilite kompleksi
Mİ: Miyokard infaktüsü
MMPS: Matriks metalloproteinazlar
MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti
mRNA: Mesajcı RNA
MSS: Merkezi sinir sistemi
NB: Nabız basıncı
NBNP: N terminal B tipi natriüretik peptid
NGF: Sinir büyüme faktörü
NİDKMP: Noniskemik dilate kardiyomiyopati
NO : Nitrit oksit
NSAİD : Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
NT Pro BNP: N-terminal pro B tipi natriüretik peptid
NT: Nörotrofin
NYHA : New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıfı
PASB : Pulmoner arter sistolik basıncı
PKG: Perkütan koroner girişim
Pro BNP : Pro B tipi natriüretik peptid

PWT: Posterior wall thickness (arka duvar kalınlığı)

p75NTR: pan-nörotrofik reseptör

RAAS : Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

RNA: Ribonükleik asit

SKB: Sistolik kan basıncı

SNP: Tek nükleotid polimorfizmi

ST: Septal kalınlık

SV (LV) : Sol ventrikül

SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon farksiyonu

TH: T Helper hücreleri (yardımcı T hücreleri)

Trk: tirozin kinaz reseptör

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

VYA: Vücut yüzey alanı

ÖZET

Dekompanse sistolik kalp yetersizliği hastalarında sağ kalım ve prognozun Brain-Derived Neurotropic Factor (BDNF) düzeyleriyle ilişkisi

Giriş: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofinler ailesinin bir üyesidir ve nöronların fonksiyonlarını sürdürmesinde önemli role sahip olan hücre içi bir mediyatördür. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda bu molekülün diabetes mellitus, ateroskleroz, kalp yetersizliği olan hastalarda düşük düzeyde bulunduğu ve prognostik öneminin olabileceğini düşündüreren bulgular saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı dekompanse sistolik kalp yetersizliği (KY) hastalarında BDNF düzeylerinin hastane içi ve sonrası kısa dönem klinik sonuçları belirlemede yerinin ve öneminin araştırılmasıdır.

Materyal/Metod: Şubat 2013- Mart 2015 tarihleri arasında fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) < %35 olan dekompanse KY' li 125 hasta çalışmaya dahil edildi. Bilinen kardiyak hastalık öyküsü olmayan 40 sağlıklı gönüllü kontrol grubuna alındı. Hasta ve kontrol gruplarında başvuru sırasında alınan kan örneklerinden NT pro-BNP ve BDNF düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü.

En az 6 aylık takipte ölüm ve tekrar hastaneye yatışı içeren primer son noktaları belirlemede serum BDNF düzeylerinin ilişkisi değerlendirildi. Sekonder son nokta olarak hastane içi dönemde klinik sonlanım noktalarını (arrest, majör aritmi, kardiyorenal sendrom, mekanik ventilatör, koroner bakım ihtiyacı, inotrop desteği) belirlemede BDNF' nin değeri araştırıldı.

Sonuçlar: Hasta grubunda ortalama yaş 66 ve % 69.6' sı erkekti. Kontrol grubunda yaş ortalaması 58.5 ve %50 erkek gönüllü mevcuttu. Dekompanse KY hastalarında tek değişkenli analizlerde düşük serum BDNF düzeyi primer ve sekonder sonlanım noktalarını oluşturan her bir klinik durum ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. Ancak yaşam süresini belirleme açısından Cox-regresyon analizi ile yapılan çok değişkenli analizlerde NT-proBNP düzeyinin artması (OR:1,071 95% CI 1.01 – 1.13) ve eGFR düzeyinin azalması (OR:0.977, 95% CI 0.938-1.019) bağımsız değişken olarak saptanırken BDNF–yaşam süresi ilişkisi anlamlılığını yitirdiği görülmüştür. Öte yandan yeniden hastaneye yatışa kadar geçen süreye etki eden faktörleri belirleme amacı ile yapılan çok-değişkenli analizde erkek cinsiyet (OR :0.683, 95% CI 0.487-0.959), NT-proBNP düzeyinin artması (OR:1.004, 95% CI 1.002-1.006), BDNF düzeylerinin azalması(OR:9.077, 95% CI 1.99-41.4) bağımsız belirteç olarak belirlendi.

Tartışma : Dekompanse sistolik kalp yetersizliği nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarda sağlıklı bireylere göre yatışta llen serum BDNF daha düşük düzeylerde bulunmuştur. Sonuçlarımız serum BDNF düzeyi ölümünün hastaneye yatırılan dekompanse sistolik KY' li hastalarında tekrar hastaneye yatışa kadar geçen süreyi belirlemede bağımsız bir belirteç olabilirini düşündürmektedir. Yaşam süresini belirlemede ise BDNF lm NT-proBNP' nin aksine bağımsız bir belirteç olarak bulunamamıştir.

Anahtar kelimeler : Dekompanse kalp yetersizliği, BDNF, NT pro-BNP, prognoz

ABSTRACT

The association between BDNF levels and survival and prognosis in patients with decompensated heart failure

İntroduction: BDNF is a member of the neurotrophin family, which has an important role in maintaining the intracellular function of neurons. Recent studies suggest that BDNF is lower in patients with DM, atherosclerosis, HF and this molecule may have had a prognostic value. The aim of this study is investigate the prognostic value and role of the BDNF levels in hospital and short term follow-up in patients with decompensated sistolic heart failure

Methods and Materials: We examined 125 patients with decompensated heart failure that have NYHA III-IV functional capacity and left ventricle systolic dysfunction (EF<35) between the period of February 2013- March 2015. The control group consisted of 40 healthy volunteers who had no known history of cardiac disease. We measured serum NT pro-BNP and BDNF levels of patients and control subjects with ELISA method.

In present study was aimed to examine the association of BDNF levels with primary endpoints including death and rehospitalization after at least six-month follow-up. We also pointed to examine the value of BDNF in secondary endpoints (inhospital arrest, major arrythmia, cardiorenal syndrom, mechanical ventilator, coronary care need, inotropic support).

Results: The mean age of the patient group was 66 and 69.6% was male. The mean age of control group was 58.5 and there were 50% male volunteers. One variable analysis suggested

that there is a significant association between BDNF levels and clinical status generate primary and secondary endpoints in patients with decompensated HF. However multiple variable analysis with Cox-regression analysis determined that increasing NT-proBNP (OR:1.071, 95% CI 1.01 – 1.13) and decreasing eGFR (OR:0.977, 95% CI 0.938-1.019) were independent variables but the association between BDNF levels and survival was lost its significance. On the other hand, multiple variable analysis determine factors that affect the “time to rehospitalization” showed that male sex (OR:0.683, 95% CI 0.487-0.959), increasing NT-proBNP (OR:1.004, 95% CI 1.002-1.006), decreasing BDNF level (OR:9.077, 95% CI 1.99-41.4) were independent factors.

Discussion: Serum BDNF levels were lower in hospitalized patients with decompensated HF than healthy individuals. Our results suggest that serum BDNF level is an independent prognostic factor to determine the “time to rehospitalization” in hospitalized patients with decompensated systolic HF. Unlike NT-proBNP, it is not found serum BDNF level is an independent prognostic factor to determine survival.

Keywords: decompensated heart failure, BDNF, NT pro-BNP, prognosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği (KY), kalbin yapısal ve fonksiyonel bozukluklarına bağlı olarak, periferik dokuların metabolik gereksinimlerini karşılamaya yetecek kanı pompalayamaması neticesinde ventrikül ve atriyumların diyastol sonu basınçlarının yükselmesi ile oluşan konjesyona bağlı semptomların meydana çıktığı karmaşık bir klinik sendrom olarak tanımlanmaktadır(1).

Kalp yetersizliği prevalansı yüksek, sık rehospitalizasyon ve yüksek sağlık harcaması gerektiren, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir hastalıktır.(2)

İnme, koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi kardiyovasküler sebeplerle ölümler son yıllarda azalırken KY yaygınlaşmaktadır. Buna bağlı olarak KY, toplumda % 0.4-2 arasında değişen sıklıkta görülmekte; dünya genelinde ise yaklaşık 20 milyon kişiyi etkilemektedir. Framingham kalp çalışması verileri, KY'nin yaşla birlikte arttığını ortaya koymuştur. Aynı şekilde Avrupa Kardiyoloji Topluluğu(ESC) da KY'nin görülme sıklığının 70 yaş ve üstü bireylerde >%10' nun üzerinde olduğunu ve ilerleyen yıllarda yaşlanan nüfus ile KY daha yaygınlaşacağını ifade etmektedir.(3)

Her yıl yaklaşık 500 bin hastane başvurusunun ve 5 milyon hastanede yatış gününün başlıca nedeni KY'dir. KY'nin prognozu, tedavisinde kaydedilen ilerlemelere rağmen hala çok kötü bir durumdadır. Buna göre KY tanısı konan bütün hastaların yarısı 5 yıllık; ilerlemiş kalp yetersizliği olan hastaların yarısından fazlası ise bir yıllık bir süreçte hayatını kaybetmektedir.

KY'nin en yaygın nedeni sistolik veya düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) olarak adlandırılan miyokard kontraksiyonunun bozulmasıdır. Ancak bazı hastalarda, miyokard kontraksiyonunun korunmuş olmasına rağmen KY'nin semptom ve bulguları görülebilmektedir. Bu tip hastalar genelde artmış hacim yüküne veya bozulmuş ventriküler dolumuna sahiptirler ve diyastolik kalp yetersizliği olarak sınıflandırılırlar. DEF-KY görülen hastaların 1/3'ünde aynı zamanda diyastolik-KY' de bulunur.

Kalp yetersizliği etiyolojisinde rol oynayan major etmenlerden pekçoğunun aynı zamanda kalpte hasar oluşturması, kritik miktardaki miyokard hücresinin yapısında ve fonksiyonunda farklılığa veya kayıba neden olarak KY kliniğini ortaya çıkarır.

Mortalite ve KY nedeniyle yeniden yatış bağlamında kalp yetersizliğinin prognozunun tespit edilebilmesi üzerine birçoğ araştırma yapılmıştır. Bunlara bakıldığında klasik olarak kullanılan ekokardiyografik EF ölçümü ve benzeri parametrelerin ve NYHA sınıfı gibi klinik değerlendirmelerle birlikte birçoğ biyo-belirtecin prognozu ön görmekteki kabiliyeti de incelenmiştir. Bu çalışmalardan B tip natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) önemli diyagnostik ve prognostik bilgiler vermeleri bakımından ilgi çekicidirler ve bu biyo-belirteçler KY fonksiyonel durumunun kötüleşmesi ile de bağlantılıdır.

BDNF düzeylerinin azalmasının kalp yetersizliği bulunan hastalarda kötü sonlanım noktalarıyla ilişkili olduğu; aynı zamanda prognozu belirlemede faydalı bir belirteç olarak kullanılabileceği yakın tarihli araştırmalarla ortaya konulmuştur.(4,5)

Bu çalışmada, NYHA III-IV olup akut dekompensasyon sebebiyle hastaneye yatırılarak tedavi edilen düşük EF'lu ($EF \leq 35$) KY hastalarında Brain-Derived Neurotropic Factor (BDNF) düzeylerinin ölçülmesi planlandı. Buna ek olarak BDNF düzeyleri ile birlikte fonksiyonel bir prognostik belirteç olan NT-proBNP de düzeyleride değerlendirildi.

Bu çalışmada BDNF düzey ölçümünün KY' likli hastalarda klinik son nokta öngörme modellerinde kullanımının sağlayacağı katkının gösterilebilmesi için, hastaların hastane içi klinik sonlanım noktaları (arrest, majör aritmi, kardiyorenal sendrom, mekanik ventilatör, koroner bakım bakım ihtiyacı, inotrop desteği) ile taburculuk sonrası en az 6 aylık takiplerinde gelişen ölüm ve KY nedeni ile tekrar hastaneye yatışları değerlendirilmiş, ve bu klinik son noktaların BDNF düzeyleri ile ilişkisi irdelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kalp Yetersizliği Tanımı

Kalp yetersizliği (KY), kalbin yapısal ve fonksiyonel bozukluklarına bağlı olarak, periferik dokuların metabolik gereksinimlerini karşılamaya yetecek kanı pompalayamaması neticesinde ventrikül ve atriyumların diyastol sonu basınçlarının yükselmesi ile oluşan konjesyona bağlı semptomların meydana çıktığı karmaşık bir klinik sendrom olarak tanımlanmaktadır(1).

Klinik olarak KY, kalpteki yapısal veya fonksiyonel bozukluktan kaynaklanan, hastalarda tipik belirti (soluk darlığı, pretibial ödem ve halsizlik gibi) ve bulguların (artmış juguler ve öz basınç, akciğerlerde krepitasyon ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi) görüldüğü klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.

Kalp yetersizlikleri klinik belirtileri, seyir şekilleri, farklı mekanizmaları veya meydana geliş sürelerine göre aynı hastada zaman zaman değişik isimlerle tanımlanabilirler.

KY'ni tanımlamak için kullanılan temel terminoloji SV ejeksiyon fraksiyonunun (sol ventrikül EF) ölçümüne dayanır. Ölçüm, matematiksel olarak, EF atım hacminin (diyastol sonu hacimden sistol sonu hacmin çıkarılması) diyastol sonu hacmine bölünmesidir. Sol ventrikül kasılma ve gevşeme fonksiyonları azalmış (sistolik işlev bozukluğu gibi) hastalarda, diyastol sonu hacimdeki yükselme dolayısıyla (SV genişlemesiyle daha büyük bir hacmin küçük bir kısmının atılmasına bağlı olarak) atım hacmi korunabilir. Sistolik fonksiyon bozukluğunun artışına bağlı olarak EF normale göre azalır ve genellikle diyastol sonu ve sistol sonu hacimleri artar. Bununla birlikte EF >%40-45 olan ve kapak hastalığı veya perikard hastalığı gibi başka kardiyak bozukluğu olmayan KY hastaları ile yapılan yakın tarihli çalışmalarda, bu hastaların bir kısmında EF tamamen normal değerlerde (genellikle >%50) olmamakla beraber, sistolik fonksiyonlarda da büyük bir azalma görülmemiş ve bu hastalar, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY terimi (KEF-KY) ile tanımlanmışlardır(6). EF değeri %35-50 arasındaki hastalar bir 'gri alanı' oluşturmakla birlikte ve büyük olasılıkla hafif sistolik işlev bozukluğuna sahiptirler. KEF-KY olan hastaların çoğunda SV duvar kalınlıkları ile sol atriyum boyutları artmıştır ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun bulguları mevcuttur (7,8). Sistolik KY bulunan hastaların yaklaşık 1/3'ünde diyastolik KY de gözlemlenmektedir (9). 2012 yılında yayınlanan Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik ESC Kılavuzunda tipik KY belirti ve bulgularını göstermeyen bir hasta, asemptomatik SV sistolik işlev bozukluğuyla; bir süredir KY olan hastalar ise genellikle "kronik KY" olarak

tanımlanmaktadır. Bununla birlikte belirti ve bulguları tedavi ile en az bir aydır kontrol altında alınmış hastalar için “kararlı(stabil)”; kronik kararlı KY olan hastaların klinik durumu ve hemodinamik parametreleri kötüleşirse “dekompanse” terimleri kullanılmaktadır. Dekompansasyon, “akut” olarak gelişebilir ve hastanın yatışı gerekebilir. Dekompansasyon KY’nin ciddi bir prognostik öneme sahiptir. Yeni gelişen KY (“de novo KY”) akut miyokard infarktüsünün sonucu olarak da akut bir şekilde veya bir süredir asemptomatik kardiyak işlev bozukluğu olan bir kişide subakut olarak gelişebilir. Bu hastalarda klinik tablonun gerilemesi halinde hasta kompanse KY olarak kabul edilir. Bu hastalar dekompanzasyon açısından ciddi risk altındadırlar. “Konjestif KY” terimi, konjesyonun (su ve tuz tutulumu) kanıtları olan akut ya da kronik KY’ni karşılamaktadır. Tüm bunlarla birlikte KY, sağ ventrikülün kanı pulmoner sisteme gönderememesine bağlı kanın sağ atriyum veya sistemik venlerde göllenmesi olan sağ kalp yetersizliği ve sol ventrikülün kanı aorta ve sistemik dolaşıma aktarmasındaki yetersizliğe bağlı kanın sol atriyum veya pulmoner venlerde göllenmesi ve pulmoner konjesyona neden olabilmesi dolayısıyla sol kalp yetersizliği şeklinde ikiye ayrılabilir (10).

2.2. Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi

Kalp yetersizliği, yaşlanan popülasyon ile yaygınlaşan, bununla birlikte gelişen tıbbi imkânlar ile daha sık karşılaşılan önemli bir sağlık sorunudur. Ortalama yaşam süresinin gittikçe uzamış olduğu göz önüne alındığında bütün toplumlarda kalp yetersizliği gittikçe artan oranlarda rastlanmaktadır. KY tedavisindeki ilerleme ve gelişmelere rağmen KY mortalitesinin, birçok kanser türünden daha yüksek olduğu görülmektedir (11). Kalp yetersizliği Dünya’da 22 milyon kişiyi etkilemekle birlikte her yıl bu sayıya 2 milyon yeni kalp yetersizliği vakası eklenmektedir. Amerikan Kalp Cemiyeti(AHA)’nin 2010 verilerine göre ABD’de 5.8 milyon kalp yetersizliği hastası bulunmaktadır (12). Avrupa Kardiyoloji Topluluğu(ESC) da KY’nin görülme sıklığının 70 yaş ve üstü bireylerde $>10\%$ ’nin üzerinde olduğunu ve ilerleyen yıllarda yaşlanan nüfus ile KY daha yaygınlaşacağını ifade etmektedir.(3)

Popülasyon yaşının artışına bağlı olarak KY ve SV disfonksiyon prevalansı önemli derecede yükselmektedir (11). Framingham çalışmasında 50-59 yaş arası erkeklerde görülen 0.8% lik prevalans, 80-89 yaş aralığında 6.6% olarak kaydedilmiştir (8,10). Aynı çalışmada, Avrupa’da da semptomatik KY prevalansının ABD’ye benzediği ve ortalama $0.4-2\%$ arasında değiştiği bildirilmiştir (10). Kalp yetersizliğinin en yaygın risk faktörlerinden birincisi

hipertansiyon, ikincisi ise miyokard infarktüsüdür. Koroner arter hastalığı (KAH) sistolik KY olgularının yaklaşık üçte ikisinin nedenidir. Kapak hastalıkları, obezite, diyabet, miyokard hastalıkları diğer önemli faktörler olarak sıralanmaktadır. KY insidansı ise AHA 2010 verilerine göre 65 yaş sonrası % 1 civarındayken 85 yaş sonrası % 4'e yükselmektedir (12). Sistolik disfonksiyon sonucu gelişen KY prevalansı %40-71 olarak kaydedilirken (14,15), diyastolik KY prevalansı ise 50-70 yaş arası %33, 70 yaş sonrası %50 olarak bildirilmiştir (16). Yukarıda bahsi geçen Framingham çalışması verilerine göre KY ardından gelen 1 ve 5 yıllık yaşa göre düzeltilmiş mortalite oranı erkeklerde %28-59, kadınlarda %24-45 arasında olduğu, görülmektedir (12,13).

Korunmuş EF-KY, Düşük EF-KY'ye göre daha farklı etiyolojik ve epidemiyolojik görünüm göstermektedir.(17,18)

KEF-KY'li hastalar, DEF-KY hastalarına göre daha yaşlı, sıklıkla kadın ve genellikle daha obez hastalardır. KEF-KY hastalarında koroner kalp hastalığına daha az, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyona (AF) ise daha sık rastlanmaktadır. KEF-KY hastalarının prognozu DEF-KY hastalarına göre daha iyidir (19).

Türkiye'de kalp yetersizliği prevalansı üzerine yapılan HAPPY (Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey) araştırması, ülkemizde 5.8 milyon KY hastası bulunduğunu ve bunun yaklaşık 1.5 milyonunun daha çok diyastolik olmak üzere semptomatik KY olduğunu ortaya koymuştur. Buna göre sistolik KY prevalansı % 2.5, diyastolik KY prevalansı % 3.7 olarak belirlenmiş; özellikle kadınlarda diyastolik KY'nin yaygın olduğu görülmüştür. Yine 45-54 yaş arası KY prevalansı erkeklerde %1.8, kadınlarda %1.5 iken > 75 yaş üzerinde erkeklerde %9.8, kadınlarda %10.9 olarak kaydedilmiştir (20).

2.3. Kalp Yetersizliği Etiyolojisi

KY'nin etiyolojisi, ülkeden ülkeye değişiklik gösterirken gelişmiş ülkelerde koroner arter hastalığı ve hipertansiyon, az gelişmiş ülkelerde ise romatizmal kapak hastalığı, enfeksiyonlar ve beslenme bozuklukları en sık rastlanan nedenler arasında sıralanmaktadır (21)(Tablo 1). Avrupa'da 75 yaş altındaki hastalarda görülen KY'nin en sık nedeni ise koroner arter hastalığı, olarak belirlenmiştir (22).

Koroner Arter Hastalığı	
Hipertansiyon	
Kardiyomiyopatiler	<p>Ailevi Hipertrofik kardiyomiyopati Dilate kardiyomiyopati Aritmojenik sağ ventrikül displazisi Restriktif kardiyomiyopati Sol ventriküler "non-compaction"</p> <p>Akkiz -Miyokarditler -İnfektif (Bakteriyel, Spiroketlere bağlı, Fungal, Protozoal, Rickettsial, Viral) -İmmün; Tetanus toksin, aşı ve serum hastalığı, ilaçlar, Lenfositik/dev hücreli miyokardit, Sarkoidoz, Otoimmün, Eosinofilik (Churg-Strauss hastalığı) -Toksik ; ilaçlar(kemoterapi, kokain), Alkol, Ağır metaller (bakır, demir, kurşun) -Endokrin/nütrisyonel; Feokromositoma, Vitamin (tiamin vb) eksikliği, Selenyum eksikliği, Hipofosfatemi, Hipokalsemi -Gebelik -İnfiltrasyon; Amiolidoz, Malignite</p>
Kalp Kapak Hastalıkları	<p>-Mitral -Aort -Triküspid -Pulmoner</p>
Ritm-ileti bozuklukları	<p>-Hızlı ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyon -Kesintisiz supraventriküler ve ventriküler taşiaritmiler -Kronik bradikardiler, hasta sinüs sendromu, AV blok</p>
Perikard hastalıkları	<p>-Konstriktif perikardit -Perikard sıvısı</p>
Endokard hastalıkları	<p>-Hiper-eosinofilik sendrom: Endomiyokardial hastalık -Endomiyokardiyal fibroz -Endokardiyal fibroelastoz</p>
Yüksek Debili Durumlar	<p>-Tirotoksikoz -Paget hastalığı -Anemi -Beri beri -Arteriovenöz fistül</p>
Aşırı Volüm Yüklenmesi	<p>-Böbrek yetersizliği -İatrojenik (post-operatuar veya diğer nedenlerle)</p>

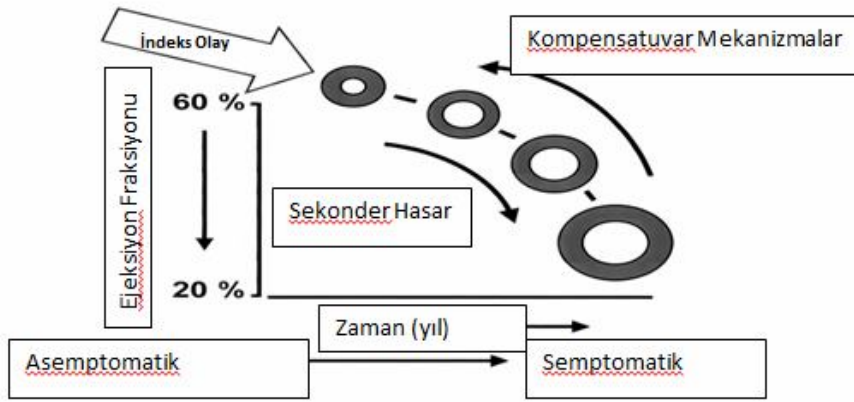
Kalp yetersizliği etyolojisi

Tablo 1. KY etiyolojisinde rol oynayan hastalıklar(ESC 2012 KY klavuzundan)

2.4. Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi

Kalp yetersizliği ortaya çıkmadan önce miyokard fonksiyon bozukluğu bulunabilir, kalbin pompalama fonksiyonu ve kardiyak debi kompensatuvar mekanizmalar nedeniyle bir

süre normal sınırlarda tutulabilir. Miyokard, beyin, böbrekler ve damar yatağının da aktivasyonda rol oynadığı kalp yetersizliği, sadece bir pompa yetersizliği değil; aynı zamanda nöroendokrin bir sendromdur. Kalp yetersizliği bir indeks olay olarak kabul edilen miyokardın kişinin bir stres veya yaralanmaya maruz kalmasıyla başlayıp sonrasında ilerleme gösteren bir süreçtir (Şekil 1). Bu indeks olay ardından, zaman içerisinde kalbin pompalama fonksiyonları azalır. Bunun sebebi kardiyomiyosit kayıplarıdır ve bu durum, akut miyokard infarktüsü nedeniyle akut olabileceği gibi uzun süreli hacim ve basınç yüklenmesi yapan enfeksiyonlar, genetik unsurlar, toksin, ilaç ve inflamatuvar olaylar nedeniyle yavaş yavaş da gerçekleşmiş olabilir. Kalbin pompalama kapasitesinde azalma olmasına rağmen bazı hastalara asemptomatik olarak uzun süre tanı konulamayabilir. Bunun nedeni indeks olayın ardından kalbin pompalama gücünün azalmasına rağmen kalbin intrinsek kompensatuvar mekanizmalarının sol ventrikül fonksiyonlarının fizyolojik sınırdan kalmasını sağlamasıdır (23). Kompansasyon mekanizması başlangıçta ventrikül duvarlarının kalınlaşması ve kalp boşluklarında genişleme olarak kendini gösterir. Bu dönemde kalp debisi istirahatte normal olabilir, ancak bir süre sonra önce egzersiz sırasında, daha sonra istirahat halinde kalp atım hacmi ve debi düşer.



Şekil 1. Kalp yetersizliği patogenezi (Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: a combinational approach. Circulation 1999;100:999-1008)

Akut ve kronik dönemde dönemde kompensasyon amacıyla aşağıdaki çeşitli adaptasyon mekanizmaları devreye girer:

1.Frank-Starling Mekanizması

2.Nörohormonal mekanizmaların aktivasyonu:

-Sempatik Sinir Sistemi

-Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)

-Arjinin-Vazopressin (Antidiüretik hormon)

-Natriüretik peptidler

-Endotelinler

-Sitokinler

-Diğer mediyatörler (Nöropeptid Y, Ürotensin-II, Ürokortin, Adrenomedullin)

3.Ventriküler yeniden yapılanma (Remodeling)


Frank-Starling Mekanizması, sempatik sinir sistemi ve RAAS indeks olayın hemen ardından dakikalar veya saatler içinde aktive olurken ventriküldeki remodeling olayı günler, haftalar hatta aylar sonra ortaya çıkar ve kronik adaptasyonda görev alır.

Frank Starling Mekanizması:

Frank-Starling mekanizmasına göre kalp kendisine geldiği kadar kanı arteriyel sisteme pompalar. Diyastol sonu hacim ve ön yük arttıkça miyokard liflerinin gerilimi de yükselir. Kalbin kontraksiyon yanıtının esas belirleyicisi myokardın presistolik lif uzunluğudur. Lif uzunluğu arttıkça kasılabilirlikte artmaktadır. Bu durum, kas uzunluğunu arttırarak miyofibrillerin kalsiyum hassasiyetini fazlalaştırarak kasılmanın daha kuvvetlenmesine sebep olur (24). Ancak bu zincirleme olay, belli bir düzeye geldiğinde (2.2 mikrometre) ön yükte çoğalma olsa da miyofibrillerin kalsiyum hassasiyeti azalır ve sol ventrikül kasılma performansı düşer (23). Kalp yetersizliğinde dinlenme ve egzersiz sırasında diyastol sonu hacimdeki yükselmeye bağlı gelişen miyokarddaki gerilimin karşısında miyokardın kasılma gücü yetersiz kalır ve konjesyona bağlı semptom ve bulgular ortaya çıkar. Sol ventrikülde meydana gelen aşırı basınç yükseklikleri ise sol ventrikülde fazla gerilime, dilatasyona ve fonksiyonel mitral yetersizliğine neden olarak kalp debisini azaltacak kısır döngüyü başlatır (25).

Nörohormonal Sistem Adaptasyonu:

Renal sodyum ve su atılımını belirleyen ana faktör kardiyak debi ve periferik vasküler dirençtir. Kardiyak debide azalma arteriyel dolaşımda azalmaya neden olarak nörohormonal reflekslerin uyarılmasına, buna bağlı olarak su ve sodyumun vücutta tutulmasına neden olur(26). KY’nde büyümeyi destekleyen, anti-natriüretik, antidiüretik ve vazokonstriktör etkili 1. grup hormonlar ile bununların tersi tesirleri olan 2. grup hormonlar ortaya çıkar. Bu iki grup hormon, başlangıçta dengede iken ilerleyen zaman içinde 1.grup hormonlar dominant hâle gelir(Tablo 2).

Kalp Yetersizliğindeki Nörohümorale Değişiklikler	
Endothelin Arginine vasopressin Renin ve Anjiyotensin II Aldosteron Neuropeptide Y Atriyal ve B-tip natriüretik peptid insulin, kortisol, büyüme hormonu Tümör nekroz faktör-alfa Interleukin Vasoaktif intestinal peptid Adrenomedulin Ürodilantin, Ürotensin-11 Cardiotrophin-1 Dopamin Prostaglandinler (PG12, PGE2) Vasodilatör peptidler (bradikinin vb)	

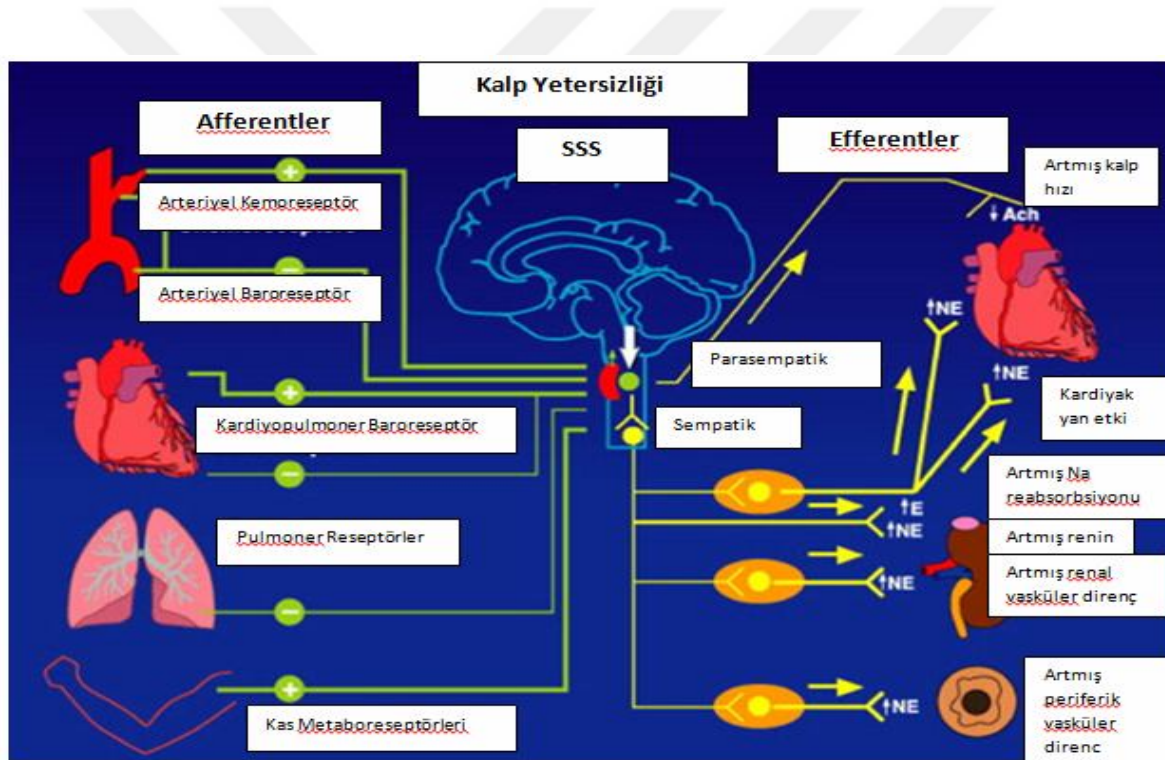
Tablo 2. Kalp Yetersizliğindeki Nörohümorale Değişiklikler

Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu:

Sempatik sinir sistemi karotis ve aortadaki baroreseptörler aracılığıyla aktive olurlar. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu, en önemli adaptasyon mekanizmalarından biridir. Adrenerjik ve katekolaminerjik aktivitenin belirli bir düzeyde artışı, dolaşım için faydalı iken fazlalaşması miyokardın kontraktilesini ve kalp hızını arttırarak oksijen ihtiyacını arttırır. Bu durum, hücre içi kalsiyum toksisitesi aracılığıyla kardiyak hipertrofi, fibrozis ve hücre içi kontraktil olmayan protein sentezi gibi zararlı sonuçlar doğurur. Böylece yükselen sempatik aktivasyon renin-anjiyotensin-aldosteron ve diğer hormonları tetikleyerek ard yükü arttırır, ventriküler aritmileri harekete geçirir ve miyosit ile vasküler düz kas hücrelerinde büyümeyi

uyarır (27). Ayrıca vazokonstriksiyon(afterload artışı) ve venokonstriksiyon(preload artışı) meydana getirir. Ağır kalp yetersizliğinde kardiyak noradrenalin depolarında ve miyokard beta 1 adrenerjik reseptör sayısında azalma sonucu hem miyokard kontraktilitesi bozulur hemde kalbin adrenerjik sinirlerin uyarılarına karşı inotropik yanıtında belirgin azalma olur(28)

KY'nde sempatik sinir sistemi aktivitesi artarken, parasempatik sinir sistemi aktivitesi azalmaktadır (Şekil 2). Noradrenalin miyositler üzerinde doğrudan toksik etki göstererek apoptozise neden olabilir(29)

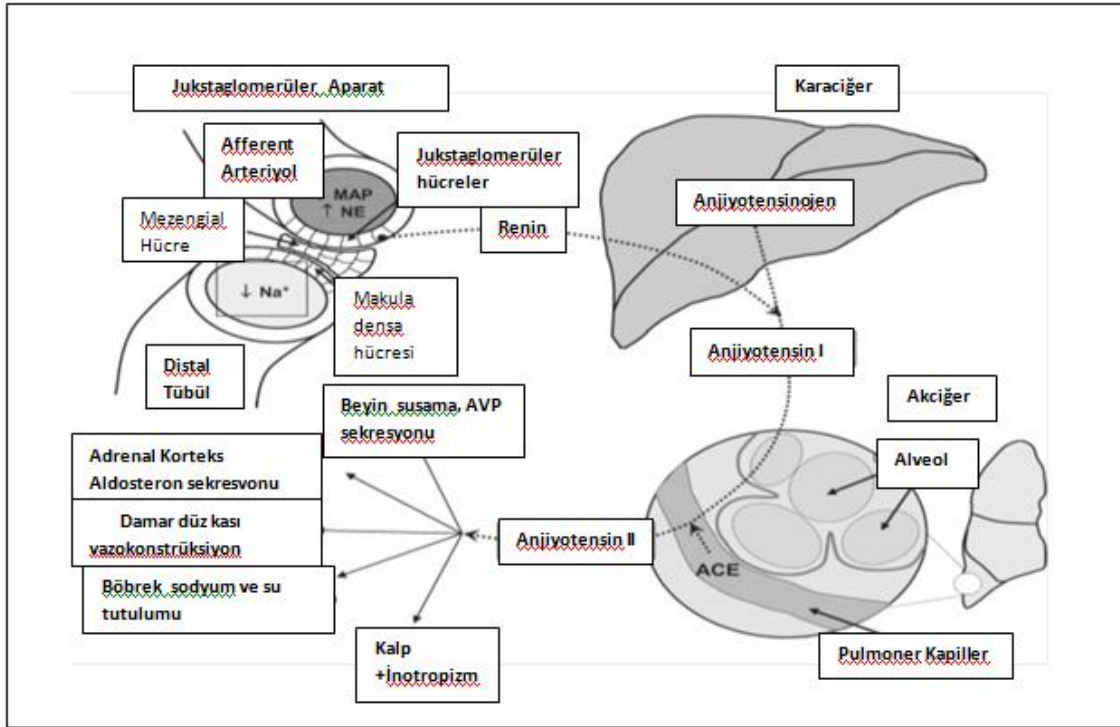


Şekil 2. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS):

Düşük kardiyak debi Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin aktivasyonuna yol açar, bu da sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile birlikte kan basıncı ve kardiyak debiyi idame ettirmeye çalışır. Buna bağlı olarak su ve sodyum tutulumu olur. Sempatik sinir sistemi tarafından böbrekteki beta-1 adreno reseptörlerin uyarılması renin salınımına neden olur(30).

Sodyum klorid filtrasyonunun düşmesi renal arter basıncında azalma, dolaşımdaki nörohormon seviyelerinde artışa; artış ise renin salınımını fazlalaşmasına ve ardından anjiyotensin 1 ve 2 dolaşımında yükselmeye sebep olur. Bu durum, bir taraftan AT1 reseptörleri üzerinden damar düz kaslarında konstriksiyon, proliferasyon, fibrozis, periferik vasküler direnç artışı, sodyum ve tuz tutulumu, aldosteron ve katekolamin salınımında artışa; diğer taraftan ise AT2 reseptörleri üzerinden vazodilatasyon, natriürez, kardiyak hipertrofi, fibrozis ve apoptoza neden olmaktadır (31,32). Bütün bu mekanizmaların işleyişi, KY'nin ileri döneminde kardiyak yeniden şekillenme, kan basıncı disregülasyonu, sol ventrikül dilatasyonu ve konjesyon bulgularına neden olabilecek pompa disfonksiyonları gelişmesiyle neticelenir (Şekil 3).



Şekil 3. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (Christopher S.Current concepts of neurohormonal activation in heart failure. Mediators and mechanisms. Advanced Critical Care 2008;19:364-385)

Kallikrein-Kininojen-Kinin Sistem Aktivasyonu:

Bahsi geçen sistem, iki şekilde meydana gelmektedir: Birinci şekilde doku prekallikreininden bradikinin oluşurken, ikinci şekilde plazma prekallikreininden bradikinin

ortaya çıkmaktadır. Bradikinin inaktif metabolitlerine nötral endopeptidazlarca yıkılır. İki tip kinin reseptörü tanımlanmıştır: Tip 1 B (B1) ve tip 2 B (B2). KY’nde özellikle koroner vasküler endotel hücrelerindeki B1 ekspresyonu artar ve bradikinin metabolit affinitesi yüksektir (33). Tip 2 reseptörler (B2) ise KY’nde downregüle olur ve bradikinin ve kallikreine affinitesi vardır. Dolayısıyla uyarılınca vazodilatör etki gösterir (34).

Natriüretik Peptid Sistemi:

Natriüretik peptidler, 17 amino asitten oluşan bir halka yapısına sahiptir ve kardiyovasküler sistem natriüretik peptidler aracılığıyla artmış volüm etkilerinden korunmaktadır. ANP ve BNP, primer olarak kalpten salınmalarına rağmen, farklı dokulara etki ederler ve vazodilatasyon, ürezis, diürezisi artırıcı etki yapan hormonlar olarak sistemik dolaşımında bulunurlar (35). Kalp yetersizliğinde plazmada dolaşan ANP ve BNP düzeyleri artar, atriyumlarda ki ANP değişmez, BNP düzeyi 10 kat artar, ventrikülde ise ANP, BNP ve CNP düzeylerinde artış meydana gelir.

Natriüretik peptid sistemi 5 ana peptidten oluşur.

- Atriyal natriüretik peptid (ANP)
- Beyin natriüretik peptid (BNP)
- C tip natriüretik peptid (CNP)
- Ürodilantin
- Dendroaspis natriüretik peptid (DNP)

ANP: Daha çok sağ atriyumda bulunur ve atriyum basıncının artmasına bağlı olarak salınır. Vazodilatasyon ve natriürece yol açar. RAAS, adrenerjik sistem ve AVP’ nin su ve tuz tutucu etkisine karşı işlev görürler. Renin ve aldosteron sekresyonunu inhibe eder (35).

BNP: 1980’li yıllarda, domuz beyninden izole edilen “brain” natriüretik peptid (BNP), natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. Brain natriüretik peptid, 108 aminoasitlik bir prohormon (pro-BNP) olarak sentezlenir ve daha sonra 32 aminoasitlik BNP ve N-terminal BNP (N-BNP)’ye parçalanır (36). Başlıca ventrikül miyokardında depolanır ve ventrikül duvarındaki basınç artışı sonucu miyokardiyal duvar gerilimine cevap olarak ventriküler miyokard hücrelerinde pre-pro BNP sentezlenir. Ardından önce pro BNP’ye, sonra aktif molekül olan BNP ve inaktif terminal amino asit fragmanı olan NT proBNP’e dönüşür (37). BNP, santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı-elektrolit dengesini düzene sokar.

BNP'nin diüretik, natriüretik ve vazodilatör tesirleri görülür. Vasküler düz kasta gevşeme yaparak arter ve venlerde dilatasyona neden olur ve sonucunda ard ve ön yükü azaltır (38). Bunun yanı sıra miyokarda, fibrotik ve proliferatif sürece engel olur (39). Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırırken doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller uç basıncını (PCW) azaltır. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarına tesir eden patolojilerde proliferasyonu düzenleyici etkisi bulunmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder, vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler ve endotelin-I ve anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke eder (40).

CNP: C tip natriüretik peptid daha çok damar sisteminde bulunur.

Bugüne kadar natriüretik peptidlere ait 3 reseptör (A, B ve C reseptörleri) tanımlanmıştır. A ve B reseptörleri vazodilatör ve natriüretik olarak etki gösterirken, C tipi reseptör ise natriüretik peptidlerin düzeyini ayarlamaktadır.(41)

Vazopressinerjik Sistem (AVPS):

Hipofizden salınan ve antidiüretik etkisi bulunan bir hormondur. Sodyuma göre suyu daha fazla tuttuğu için KY'nde hiponatremiden sorumlu mekanizmanın non-ozmotik AVP salınımı olduğu düşünülmektedir. KY'nde volüm artışı olmakla birlikte sağlıklı kişilerdekinin aksine yüksek saptanmış; ancak bunun sebebi henüz tam olarak belirlenememiştir (42). Etkilerini V1A, V1B, V2 olmak üzere 3 tip reseptörle gerçekleştirir. V1A reseptörleri, damar düz kas hücreleri ve kardiyomyositlerde bulunup (42,43) vazokonstriksiyon, sempatik aktivite artışı ve trombosit agregasyonundan sorumludur (44). V1B reseptörleri hipofiz bezinden ACTH salınımını uyarır (43). V2 reseptörleri ise böbrek toplayıcı kanallarında bulunup su geri emilimini sağlar (45). Bu mekanizma üzerinden vazokonstriksiyon ve su tutucu etkiler sonucunda KY ilerler ve konjesyon bulguları artış gösterir.

Endotelin: Endotelin damar gerilmesi, hipoksi, anjiyotensin II, norepinefrin, vazopressin gibi vazoaktif hormonların uyarısıyla endotel hücrelerinden salınan güçlü bir vazokonstriktör peptiddir (46). Bugüne kadar 3 endotelin türü (endotelin 1, 2, 3) ve 2 endotelin reseptörü tanımlanmıştır. Konjestif KY'nde endotelin-1 seviyeleri yükselir ve prognozun kötü olduğunu gösteren göstergelerden biridir.(47)

Endotelin-1 periferik vazokonstriksiyonla ard yükün artışına yol açar. Bu bağlamda yapılan çalışmalar, plazma endotelin-1 düzeylerinin, KY'nde yaşamı belirlemede natriüretik peptidlere üstün olduğunu ortaya koymuştur (48).

KY'nde ayrıca IL-6, TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki seviyeleri artış göstermektedir (49). TNF alfa inraselüler kalsiyum geçişini azaltır ve miyokard fonksiyon bozukluğuna yol açar, ayrıca miyositlerde hipertrofi ve apoptozise neden olur. Bu sitokinlerin en büyük kökeni miyokard hücreleridir ve bunlar ilerleyen dönemlerde sol ventrikül fonksiyonlarında azalma ve miyositlerde hipertrofik büyümeye neden olurlar (50). Nöropeptid Y, ürotensin II (51), adrenomedullin (53) ve apelin (44) gibi yeni keşfedilmiş mediyatörler de çeşitli mekanizmalarla KY patogeneğinde rol oynar.

Nitrik Oksit: Güçlü bir vazodilatördür. NO sentezinde rol oynayan nitrik oksid sentaz enziminin etkisi azalır (52).

Sol Ventrikül Yeniden Şekillenmesi (Remodeling)

KY gelişimine bağlı olarak oluşan kronik hemodinamik stres sonucunda kalbin boyutlarında, şeklinde, yapısında ve fonksiyonunda değişiklikler oluşur. Remodeling başlangıçta kardiyak debinin korunmasında önemli koruyucu etkilere sahipken uzun dönemde olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Remodeling altta yatan nedene bağlı olarak bölgesel veya diffuz olabilir.

Kalp Yetersizliğinde Kompansasyon Mekanizmaları:

- Hipertrofi, dilatasyon (Frank-Starling Kanunu)
- Sempatik aktivite artışı
 - Vazokonstriksiyon
 - "Preload" artışı
 - "Afterload" artışı
 - Taşikardi
 - Kontraktilite artışı
- Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu
 - Sodyum-su emilimi artar.
 - Glomerüler filtrasyon azalır.
 - Periferik ve pulmoner ödem olur.
- Periferik oksijen ekstraksiyonu artışı
- Kollajen artışı

Sol Ventrikül Yeniden Şekillenme (Remodeling) Mekanizmaları:

Miyosit Biyolojisindeki Değişiklikler

- Eksitasyon kontraksiyon eşleşmesi
- Miyozin ağır zincir gen ekspresyonu
- Beta-adrenerjik desensitizasyon
- Hipertrofi
- Miyositoliz
- Sitoskeletal proteinler

Miyokardiyal değişiklikler

- Miyositlerde otofaji, apoptoz, nekroz
- Ekstraselüler matrikste yıkım ve fibrozis

Sol ventrikül geometrisinde değişiklik

- Sol ventrikül dilatasyonu
- Sol ventrikül duvarında incelme
- Sol ventrikül sferisitesinde artış
- Mitral yetersizlik

Sol Ventrikülde Yapısal Değişiklik:

Kalpte yeniden şekillenmede miyozit ve ekstraselüler matriks yapısındaki değişiklikler, ilerleyici sol ventrikül dilatasyonu ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu geliştirir. Sol ventrikülün eliptik şekli sferik hâle dönüşürken duvar stresi ve mekanik yükü çoğalır. Ventrikülün aşırı dilate olması, miyokardın oksijen ihtiyacını ve diyastol sonu hacmini arttırırken duvar kalınlığını inceltir. Duvarın incelmesi ard yükün artmasına neden olarak debiyi daha fazla azaltır. Ayrıca diyastol sonu basıncın yüksek olması, subendokardda hipoperfüzyona yol açarak ventrikül disfonksiyonuna katkıda bulunur. Sol ventrikül sferikliğinin artışı papiller kasları çekerek fonksiyonel mitral yetersizliğine yol açar. Sonuç olarak mekanik yüklenme, sol ventrikül dilatasyon artışı, kardiyak debi azalması ve artmış hemodinamik yüklenmeye neden olarak sol ventrikülde ileri derecede yeniden şekillenmeye yol açmaktadır (54,55).

2.5. Kalp Yetersizliğinin Sınıflaması

Kalp yetersizliğinin prognozu hakkında bilgi veren ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmede kullanılan NYHA sınıflandırması, hastanın öyküsüne göre belirlenmektedir. Buna göre hastalar, semptom oluşana kadar gösterebildikleri efor düzeyine göre IV grupta sınıflandırılır (56) (Tablo 3).

Tablo 3. New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflaması ve özgül aktivite skalası.

Sınıf I	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite kısıtlılığı olmayan hastalardır. Sıradan bir fiziksel aktiviteyle nefes darlığı ya da yorgunluk oluşmamaktadır.	Hastalar ≤ 7 metabolik eşdeğeri (METS) enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Basketbol, kayak, hentbol, 5 mil/saat yürüme gibi
Sınıf II	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından hafif kısıtlılığı olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatiktirler. Ancak sıradan bir fiziksel aktivite nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar ≤ 5 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Dans, bahçe işi, cinsel aktivite, 4 mil/saat yürüme Hastalar ≥ 7 METS enerji gerektiren aktiviteleri yapamazlar
Sınıf III	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından belirgin derecede kısıtlanmış olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatiktirler. Ancak sıradan bir fiziksel aktiviteden daha az aktivite bile nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar ≤ 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Durmaksızın duş alma ve giyinebilme, basit ev işleri, golf oynama ve 2.5 mil/saat yürüme Hastalar ≥ 5 METS enerji gerektiren aktiviteleri yapamazlar
Sınıf IV	Kalp hastalığı olup herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık hissetmeden sürdüremeyen hastalardır. Kalp yetersizliği semptomları dinlenme sırasında da vardır.	Hastalar ≥ 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz Hastalar sınıf III kalp yetersizliğinde belirtilen hiçbir aktiviteyi gerçekleştiremez

Amerikan Kalp Birliği (AHA/ACC), NYHA sınıflandırmasını da içine alan yeni bir sınıflandırma yapmıştır. Bu yeni sınıflandırma, büyük ölçüde hastaların klinik durumuna dayalı olup hekimlerin tedavilerini, özgül hasta alt gruplarına odaklanmış biçimde

yönlendirmesine izin vermektedir (Tablo 4). Hastalar, bu sınıflandırmada genellikle ileriye doğru gidiş gösteriyor gibi olsalar da bazen klinik evrede gerileme görülebilir (57). Buna göre KY hastaları, 4 evrede incelenir. İlk 2 evre (Evre A ve B) hastaları, asemptomatik ve KY gelişmesi için risk taşıyanlardır. C ve D evreleri ise semptomatik KY hastalarını içine almaktadır.

Tablo 4. ACC/AHA kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi.

EVRE	TANIM	ÖRNEK
A	Kalp yapılarında saptanan bir anormallik olmamasına rağmen kalp yetersizliği gelişimi için yüksek riskli olan hastalar	Sistemik hipertansiyon, kardiyotoksik ajan kullanımı, koroner arter hastalığı, alkol kullanımı
B	Kalp yetersizliği gelişimi için yüksek risk taşıyıp yapısal anormallik gelişen ancak kalp yetersizliği semptom ve bulguları gelişmeyen hastalar	Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi- fibrozis, kardiyak dilatasyon, hipokontraktilite ve eski miyokard infarktüsü
C	Alta yatan yapısal kalp hastalığı ile beraber geçmişte veya halen kalp yetersizliği semptomları olan hastalar	Nefes darlığı veya egzersize intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için tedavi alan hastalar
D	İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal ilaç tedavisine rağmen dinlenme sırasında bile kalp yetersizliği semptomları olan hastalar	Sık hastaneye yatan veya güvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, transplantasyon adayları, yardımcı kalp cihazları olanlar

2.6. Kalp Yetersizliğinin Semptom ve Bulguları

Tablo 5. Kalp Yetersizliğinin Semptomları ve Klinik Bulguları

Semptomlar	Klinik Bulgular
Tipik	Daha özgül
Nefes darlığı	Juguler ven basıncında artış
Ortopne	Hepatojuguler 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
Nokturnal öksürük	Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal)
Hışıltı (<i>wheezing</i>)	Akciğerlerde krepitasyon
Kilo artışı (>2kg/hafta)	Akciğerlerde havalanma azlığı ve akciğer bazallerinde perküsyonda matite alınması (plevral efüzyon)
Kilo kaybı (ileri kalp yetersizliğinde)	Taşikardi
Şişkinlik hissi	Düzensiz nabız
İştahsızlık	Taşipne (>16 solunum/dk)
Konfüzyon (özellikle yaşlılarda)	Hepatomegali
Depresyon	Asit
Çarpıntı	Zayıflama (kaşeksi)
Senkop	

KY tanısında, fizikî muayene bulguları yardımcı olmakla beraber genellikle duyarlılığı düşüktür. Ancak bu yolla, yetersizlik bulgularının tespit edilemeyişi dolayısıyla tanı dışlanamaz ve KY olduğu düşünülen hastalarda kesin tanıyı koymak için ek tetkikler yapılması önerilir.

Kalp Yetersizliği Tanısında Framingham Kriterleri

Major kriterler	Minör kriterler
Paroksizmal nokturnal dispne	Ayak bileği ödemi
Boyun venlerinde distansiyon	Gece öksürüğü
Raller	Efor dispnesi
Kardiyomegali	Hepatomegali
S3 galo	Plevral efüzyon
Akut akciğer ödemi	Vital kapasitede azalma,
Artmış juguler venöz basınç	Taşikardi (hr>120 dk)
Dolaşım zamanın uzaması (>25 msn)	
Hepatojuguler reflü	
Pulmoner ödem, visseral konjesyon	
Tedaviye cevap alınması(5 günde 4.5 kg daha fazla kilo kaybı)	

Kalp yetersizliği tanısında Framingham kriterleri kullanılır (Tablo.6).

Tanı: 1 major ya da 1major+1minör kriterle konur(58)

Tanı: 1 major ya da 1major + 1 minör kriterle konur.

Kalp yetersizliği tanısı

DEF-KY tanısı	KEF-KY tanısı
1. Tipik KY belirtileri	1. Tipik KY belirtileri
2. Tipik KY bulgularına	2. Tipik KY bulgularına
3. Düşük SVEF	3. Normal veya sadece hafifçe azalmış SVEF ve dilate olmayan SV
	4. İlişkili yapısal kalp hastalığı (SV hipertrofisi/SA genişlemesi) ve/veya diyastolik işlev bozukluğu

Tablo 7: Kalp yetersizliği tanısı(2012 ESC KY klavuzundan alınmıştır).

2.7. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri

2.7.1. Elektrokardiyografi

KY olan hastalarda, elektrokardiyogram (EKG) rutin değerlendirmenin bir parçasıdır. EKG’de ritim(AF, SVEA, VEA vb), ileti bozuklukları(sino-atriyal hastalık, atriyoventriküler (AV) blok veya anormal intraventriküler ileti), ventrikül hipertrofisi, patolojik Q dalgaları, atriyal genişleme, dal blokları, SV hipertrofisi bulguları, non-spesifik ST-T değişiklikleri gözlemlenebilir. EKG’nin normal olma ihtimali son derece(<%2) düşüktür(Tablo.8).

Tablo 8. Kalp yetersizliğinde en yaygın EKG anormallikleri.

Anormallik	Nedenler	Klinik anlamı
Sinüs taşikardisi	DekompanseKY,anemi,ateş, hipertiroidi	Klinik değerlendirme Laboratuvar incelemeleri
Sinüs bradikardisi	Beta-blokerler,ivabradin, verapamil, diltiazem Antiarritmikler Hipotiroidi Hasta sinüs sendromu	İlaç tedavisini değerlendirin Laboratuvar incelemeleri
AtriyalTaşikardi/flutter/ Fibrilasyon	Hipertiroidi,enfeksiyon,mitral kapak hastalıkları Dekompanse KY, enfarktüs	AV iletimini yavaşlatın, antikoagülasyon, farmakolojik/elektriksel kardiyoverisyon, kateter ablasyonu
Ventriküler aritmiler	İskemi,enfarktüs,kardiyomiyopati , miyokardit, hipokalemi, hipomagnezemi Dijital aşırı dozu	Laboratuvar incelemeleri Egzersiz testi, perfüzyon/canlılık çalışmaları, koroner anjiyografi, elektrofizyolojik testler, ICD
Miyokard iskemisi/enfarktüs	Koroner arter hastalığı	Ekokardiyografi, troponinler, perfüzyon/canlılık çalışmaları, koroner anjiyografi, revaskülarizasyon
Q dalgaları	Enfarktüs,hipertrofik kardiyomiyopati LBBB, pre-eksitasyon	Ekokardiyografi, perfüzyon/canlılık çalışmaları, koroner anjiyografi
SV hipertrofisi	Hipertansiyon,aortkapak hastalıkları,hipertrofik kardiyomiyopati	Ekokardiyografi/KMR
AV blok	Enfarktüs,ilaçtoksisitesi, miyokardit, sarkoidoz, genetik kardiyomiyopati(laminopati, desminopati), Lyme hastalığı	İlaç tedavisini değerlendirin, sistemik hastalık yönünden değerlendirin; aile öyküsü/genetik testler gereklidir. Pacemaker veya ICD gerekebilir.
Düşük QRS voltajı	Obezite,amfizem,perikard efüzyonu, amiloidoz	Ekokardiyografi/KMR, göğüs radyografisi; amiloidoz için ek görüntüleme(KMR, 99mTc-DPD sintigrafisi) ve endomiyokardiyal biyopsi
QRS süresi ≥120 ms ve LBBB morfolojisi	Elektriksel ve mekanik dissenkroni	Ekokardiyografi KRT-P, KRT-D

2.7.2. Telekardiyografi ve Bilgisayarlı Tomografi (BT)

KY tanısı için ilk incelenmesi gereken tanısal yöntem olmakla birlikte kullanımı sınırlıdır; ancak klinik bulgular ve EKG'deki anormalliklerle birleştirildiğinde tanısal değer taşır (59). Kalp yetersizliği radyolojik bulguları sol kalbe bağlı pulmoner venöz basıncın artması sonucu akciğerlerde konjesyona bağlı olarak oluşur. Akciğer hastalığını dışlamada önemlidir. KY'nin en yaygın bulgusu, kalp büyümesidir. Sistolik ve dilate KY' de kardiyomegali belirgindir. Pulmoner konjesyonda ise interlobar fissürlerde sıvı birikimi, kanın yeniden dağılımı, Kerley B çizgileri, yalancı tümör(Fantom tümörü) görüntüsü ve çoğunlukla iki taraflı (tek taraflı olduğunda genellikle sağ tarafta bulunan) plevra sıvısı görülebilir.(60)

Konjestif Kalp Yetersizliği Radyolojik Evreleri	
Evre 1 Redistrübisyon PCWP 12–17 mmHg	Kardiyomegali Ren geyiği boynuzu görünümü
Evre 2 İntertisyel pulmoner ödem PCWP 18–24 mmHg	Vasküler gölgelerin kaybı Kerley A ve B İnterlobar fissürlerde kalınlaşma
Evre 3 Konsolidasyon PCWP >25 mmHg	Hava bronkogramları Atılmış pamuk manzarası Plevral effüzyon

Tablo 9. Konjestif Kalp Yetersizliği Radyolojik Evreleri

Kronik KY olan hastalarda kalp büyümesi telekardiyografide kardiyotorasik oranın 0,5'ten büyük olması ile ifade edilir. İnterstisyel ve alveolar ödem ciddi SV işlev bozukluğunun önemli ve güvenilir bir işaretidir.

Kronik Konjestif Kalp Yetersizliğinin Radyolojik Bulguları
-Kardiyomegali
-Pulmoner venöz konjesyon
-Interstisyel ödem
-Interlober ödem
-Alveoler ödem
-Kerley A ve B çizgileri
-Pseudo tümör (Fantom tümörü)
-Plevral sıvı toplanması
-Pulmoner arter genişlemesi
-Ventrikül ve atriyum genişlemeleri
-Vena cava superior ve vena azigos genişlemeleri

Tablo 10. Kalp Yetersizliğinin Radyolojik Bulguları

Bilgisayarlı Tomografi (BT)' de konjestif kalp yetersizliği belirtilerini göstermektedir. Kalp yetersizliğine bağlı interstisyel ödem nedeni ile kalınlaşmış septal çizgiler, akciğerlerde ince buzlu cam görüntüsü, bilateral plevral effüzyon izlenebilir.(61)

2.7.3. Rutin Laboratuvar Testleri

KY belirti ve bulguları hafif veya orta seviyede olduğunda rutin laboratuvar testlerinin sonuçları, genellikle normaldir. İleri seviyede KY olan hastalarda ise serum elektrolit düzeyleri yakından izlenmelidir. Böbrek fonksiyonlarının ve potasyum düzeyinin belirlenmesi tedavi planında ve takipte önemlidir. Prerenal azotemi düşük kardiyak debiyi ve böbrek kan akımındaki azalmayı gösterirken, yükselmiş kreatinin düzeyleri birincil veya KY'ye ikincil olarak gelişen böbrek fonksiyon bozukluğunu gösterir. Hastalığın ileri döneminde önemli bir anemi de bu tabloya eşlik eder. Anemi kalp yetersizliği bulgularını taklit edebileceği gibi, kalp yetersizliği kliniğini de ağırlaştırabilir. Karaciğer konjesyonuna bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde artış görülebilir. Koroner arter hastalığının değerlendirilmesi için lipid profili, homosistein, ürik asit ve kan şekeri düzeyleri incelenmelidir. Ayrıca atriyal fibrilasyon ile sık birlikteliği olduğu bilinen hipertiroidi açısından tiroid fonksiyon testlerinin de değerlendirilmesi gerekir. Serum pro-BNP düzeyi KY'nin tanısı, tedavi yanıtının değerlendirilmesi, mortalite ve morbiditenin öngörülmesinde önemli bir yere sahiptir (59).

2.7.4. Ekokardiyografi

KY ile başvuran hastalara ilk olarak SVEF'yi, SV boyutlarını, duvar kalınlıklarını, kapak yapılarını ve diyastolik fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek amacıyla iki boyutlu ve doppler ekokardiyografi (EKO) yapılmalıdır (1). Ekokardiyografik inceleme ile kalp boşluklarının genişlikleri, duvar kalınlıkları ve hareketleri, kapakların anatomik yapıları ve fonksiyonları, sistolik ve diyastolik fonksiyonları, sağ ventrikül fonksiyonları, pulmoner arter basıncı ve perikardı objektif olarak değerlendirmek mümkündür ve tanıda çok yararlıdır

Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğunun değerlendirilmesi

SVEF'yi ölçmek için önerilen ekokardiyografik yöntem apikal biplan diskler yöntemidir (modifiye Simpson kuralı) (62,63) ve bu yöntem, endokard sınırının hassas bir şekilde çizilmesine bağlıdır. Görüntü kalitesinin yetersiz olduğu durumlarda (endokard sınırının <%80'nin yeterli olarak görüntülenmesi) endokard sınırlarını belirlemek için kontrast bir madde kullanımı önerilmektedir (63). Özellikle sol ventrikül bölgesel duvar hareket bozukluğu olduğunda lineer çaplardan Teichholz ya da Quinones metodları ile EF hesabı güvenli değildir. Fraksiyonel kısalma hesabı da aynı nedenle sağlıklı değildir. Üç boyutlu ekokardiyografi daha doğru bilgiler verebilir. SV hareket indeksi SV sistolik fonksiyonu için kabul edilebilir bir alternatif olmasına rağmen yaygın olarak kullanılmamaktadır. Diğer SV sistolik işlev göstergeleri AV plan sistolik ekskursiyonu, sistolik doku Doppler hızları ve deformasyon ölçümleridir (strain ve strain hızı). Deformasyon görüntüleme, SV sistolik işlevlerindeki küçük değişiklikleri tespit etmede EF'den daha duyarlıdır. Sol ventrikül çıkış yolundaki akım zamanı aralığı ("velocity time interval") vasıtasıyla atım hacmi ve kalp debisi de hesaplanabilir.

Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğunun değerlendirilmesi

KEF-KY hastalarında, altta yatan patofizyolojik mekanizmanın SV diyastolik işlev bozukluğu olduğu düşünüldüğünden KY'nin tanısında, SV diyastolik işlev bozukluğunun ekokardiyografi ile saptanması çok önemlidir (64,65). Bu inceleme yapısal (SV hipertrofisi, SA genişlemesi) ve fonksiyonel bozuklukların değerlendirilmesini içermelidir. Doku Doppler görüntülerden elde edilen ve mitral anulusundan ölçülen erken diyastolik miyokardiyal hızlar

(e') miyokardiyal relaksasyonun belirlenmesini sağlar. Normal bir e' (gerçek zamanlı pulsed TDI ile ölçülen, >8 cm/s septal, >10 cm/s lateral veya >9 cm/s ortalama), KY hastalarında çok nadir olarak görülür. E/e' oranı SV doluş basınçları ile ilişkilidir. Bu yüzden, SV diyastolik işlev bozukluğunun ekokardiyografik kanıtı azalmış e' (e' ortalama <9 cm/s) veya artmış E/e' oranı (>15) veya bu parametrelerin birleşiminden meydana gelir (64,65).

2.7.5. Kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntüleme

KMR, iskemi ve canlılık değerlendirmesi de dâhil olmak üzere, ekokardiyografi ile elde edilen anatomik ve fonksiyonel bilgilerin çoğunu sağlayabilen invaziv olmayan bir tekniktir (66,67) ve hacimlerin, kütlelerin ve duvar hareketlerinin değerlendirilmesinde doğruluk ve tekrar edilebilirlik açılarından "altın standart" olarak kabul edilmektedir. Özellikle yetersiz ekokardiyografi görüntüleri elde edilen hastalarda kullanılmalıdır. KMR, inflamatuvar ve infiltratif durumların teşhisinde ve bu hastaların prognozunu öngörmede çok faydalıdır. Ayrıca KMR, şüpheli kardiyomiyopati, aritmi, kalp tümörleri, perikard hastalıkları ve kompleks doğumsal kalp hastalıkları olan hastaların belirlenmesinde de seçilmesi gereken görüntüleme yöntemidir (67).

2.7.6. Egzersiz Testi

Kalp yetersizliği tanısı için egzersiz testinin değeri, sınırlıdır. Egzersiz testi, egzersiz kapasitesinin ve eforla gelen nefes darlığı ve yorgunluk gibi belirtilerin nesnel olarak değerlendirilmesine olanak tanır (68). Bununla birlikte egzersiz testinin KY olan hastalarda esas uygulama alanı fonksiyonel kapasite tayini, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve prognoz açısından sınıflandırma yapılabilmesi olarak sıralanabilir. Testte altı dakikalık yürüme, çeşitli treadmill ve bisiklet protokolleri mevcuttur (68).

2.7.7. Koroner anjiyografi

Angina pectoris veya kardiyak arrest öyküsü olması durumunda hasta koroner revaskülarizasyon için uygunsa koroner anjiyografi yapılmalıdır. Bunun dışında invaziv olmayan testlerde geri döndürülebilir miyokard iskemisinin kanıtları olup SVEF'si azalan hastalarda da koroner anjiyografi düşünülmelidir. Koroner anjiyografi, akut koroner sendroma

bağlı gelişen KY (Kardiyojenik şok veya akut akciğer ödemi) durumunda seçilmiş hastalarda acil olarak uygulanmalıdır (69).

2.7.8. Hemodinamik İşlem

Akut dekompanse KY olan ve uygun tedaviye yanıt alınamayan dirençli kalp yetersizliği hastalarında, hacim fazlalığına neden olan dinamik mitral yetersizliğinde ve tedaviye dirençli KY ile kronik akciğer hastalığının ayırıcı tanısının yapılmasında hemodinamik izlem (Swanz-Ganz kateteri) faydalı bir incelemedir. Rutin sağ kalp kateterizasyonu KY tedavisinin düzenlenmesi içinse önerilmemektedir (3)(Tablo 11).

Kalp Yetersizliğindeki Hemodinamik Bulgular	
-Pulmoner venöz tıkalı basıncı artışı	
-Pulmoner arter basıncı artışı	
-Sağ ventrikül basınç artışı	
-Sağ atriyum basınç artışı	
-Kalp debisi düşüklüğü	
-Periferik direnç artışı	

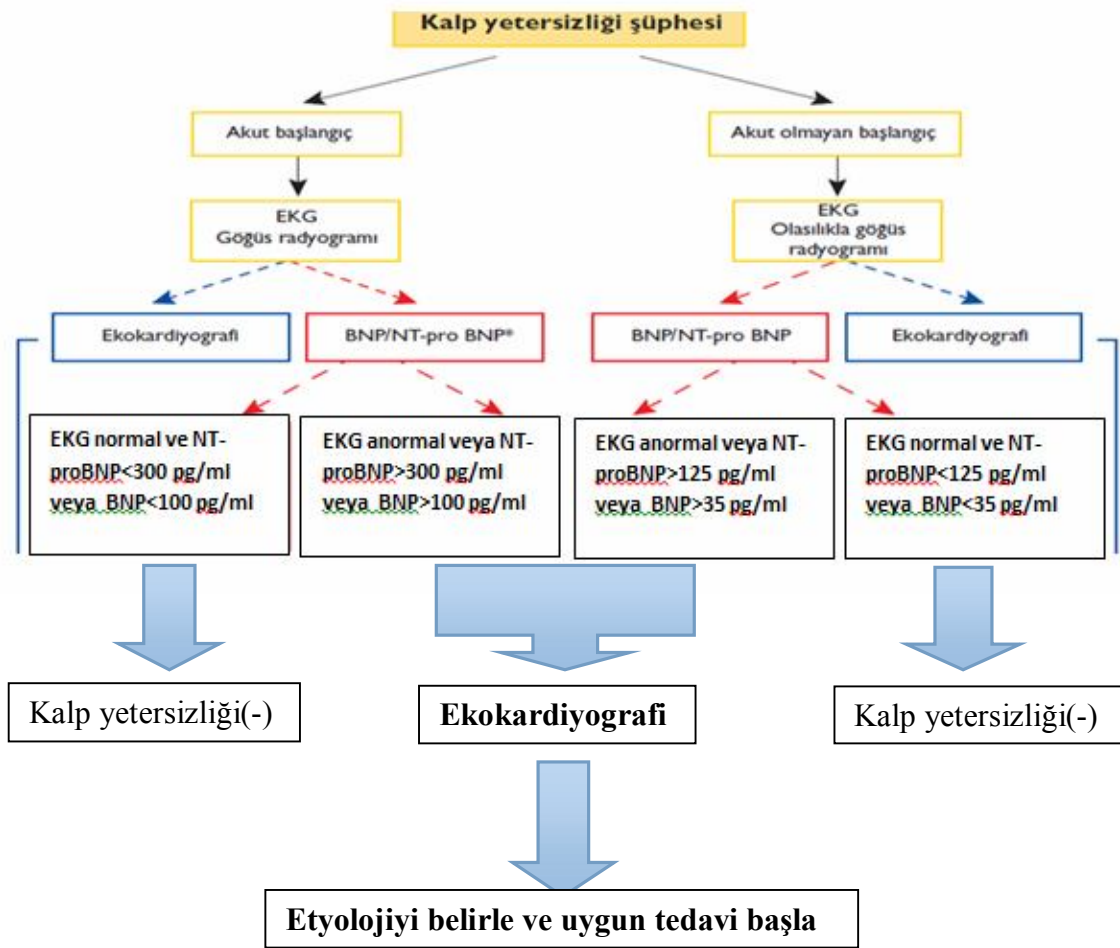
Tablo 11. Kalp Yetersizliğindeki Hemodinamik Bulgular

Tablo 12. Kalp Yetersizliği Tanısında Çeşitli Görüntüleme Tekniklerinin Uygulamaları

		EKO	KMR	Kat	SPECT	ÇKBT	PET
Remodeling/işlev bozukluğu							
SV:	EDV	++	+++	++	++	++	++
	ESV	++	+++	++	++	++	++
	EF	++	+++	++	++	++	++
	Kütle	++	+++	-	-	++	-
SgV:	EDV	++	+++	+	-	++	-
	ESV	++	+++	+	-	++	-
	EF	++	+++	+	-	++	-
	Kütle	++	+++	-	-	++	-
LV diyastolik işlev bozukluğu		+++	+	+++	-	-	-
Dissenkroni		++	+	-	+	-	-
Etiyoloji							
KAH:	İskemi	+++ ^a	+++	+++ ^b	+++	-	+++
	Hibernasyon	+++ ^a	+++ ^a	-	+++	-	+++
	Skar	++	+++	-	++	-	++
	Koronar anatomi	-	-	+++	-	+++	-
Valvüler:	Darlık	+++	+	+++	-	+++ ^c	-
	Yetersizlik	+++	++	++	-	-	-
Miyokardit		+	+++	+++ ^d	-	-	-
Sarkoidoz		+	+++	+++ ^d	-	-	++
Hipertrofik KMP	HKMP	+++	++	++	-	-	-
	Amiloidoz	++	+++	+++ ^d	-	-	-
Dilate KMP	Miyokardit	+	+++	+++ ^d	-	-	-
	Eozinofilik sendrom	+	+++	+++ ^d	-	-	-

2.8. Kalp Yetersizliği Pratik Tanı Algoritması

KY şüphesi olan hastalarda klinik pratikte kullanılabilecek tanı algoritması şekil 4'te gösterilmiştir. Hastaneye akut başlayan ve KY'ni düşündüren belirtilerle acil olarak başvuran hastalarda erken ekokardiyografi önerilirken; şok veya ciddi hemodinamik bozulması olan hastalarda acil ekokardiyografi yapılmalıdır. Eğer bir natriüretik peptid ölçüldüyse, yüksek bir dışlayıcı kestirim değeri kullanılmalıdır. Birincil sağlık merkezlerine acil olmayan koşullarda veya hastane polikliniklerine yavaş başlangıçlı KY'ni düşündüren belirti ve bulgularla başvurmuş hastalarda, ekokardiyografiye en çok ihtiyacı olan hastaları ayırt etmek için EKG ve natriüretik peptid ölçümü kullanılabilir. Natriüretik peptid seviyesi dışlayıcı eşik üstünde olduğunda veya EKG'de anormal bulgu görüldüğünde ekokardiyografik inceleme yapmak gerekir. Bu hastalarda, "yanlış negatif" KY tanısını önlemek için daha düşük natriüretik peptid dışlayıcı kestirim değeri kullanılmalıdır. Tetkik öncesi KY olasılığı yüksek olan hastalar (örn. miyokard infarktüsü öyküsü gibi) doğrudan ekokardiyografiye yönlendirilebilir (70,71).



Şekil 4. Kalp Yetersizliğinde Tanı Algoritması

2.9. Kalp Yetersizliği Tedavisi

2.9.1. Kalp Yetersizliğinde İlaç Dışı Tedavi

KY tedavisindeki, son yıllarda, ilaçla tedavi ve girişimsel yaklaşımlarda kaydedilen önemli gelişmelere karşın ilaç dışı yaklaşım ilkeleri halen önemini korumaktadır. Tanı konmuş KY hastalarında tedavi hedefleri; belirti ve bulguları iyileştirmek, hastane başvurularını önlemek ve sağkalımı arttırmaktır.

Kalp yetersizliğinin tedavisinde ilaç dışı yaklaşımların başlıcaları:

- Sigaranın bırakılması
- Fazla kiloların verilmesi
- Hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetin kontrolü
- Alkolün bırakılması
- Günlük tuz alımının 3 gramı geçmemesi
- Yapabileceği kadar fiziksel etkinliğe izin verilerek fiziksel kondüsyonun korunması ve düzeltilmesi

- Enfeksiyonlara karşı aşılması
- İleri kalp yetersizliği olan hastalarda günlük sıvı alımının 1,5-2 litre/gün ile sınırlandırılması
- Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, sınıf I antiaritmikler, kalsiyum kanal blokerler (verapamil, diltiazem, kısa etki süreli dihidropridinler), trisiklik antidepresanlar, kortikosteroidler ve lityum benzeri ilaçlardan kaçınılması

2.9.2. Kalp Yetersizliğinde İlaç Tedavisi

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri

ACE inhibitörleri kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardan biridir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin "Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik Kılavuzu" ACE inhibitörlerini semptom olsun yada olmasın, SVEF < % 40-45 olan hastalarda yaşam süresi ile fonksiyonel kapasiteyi koruması ve hastaneye başvuruyu azaltması nedeniyle

NYHA sınıf I'den IV'e kadar tüm hastalara önermektedir (7). Sıvı birikimi olmayan hastalara başlangıç tedavisi olarak tek başına, sıvı birikimi olan hastalara ise diüretik tedavi ile kombine olarak verilmelidir. Akut Mİ sonrası yeniden infarktüs ve KY sıklığını azaltması nedeniyle erken dönemde başlanmalıdır (7). ACE inhibitörlerine düşük doz ile başlanmalı, çıkılabilen en yüksek doza kadar çıkılmalı ve hastaların klinik düzelmesine göre doz ayarı yapılmalıdır. KY ile ilgili yapılmış randomize kontrollü çalışmalarda ACE inhibitorlerinin belirtileri iyileştirdiği, egzersiz toleransı, yaşam kalitesi ve egzersiz performansını arttırdığı ve en önemlisi uzun dönemde kardiyak yeniden şekillenmeyi azaltarak mortaliteyi önlediği gösterilmiştir (72,73).

Beta-Blokerler

Beta-blokerler (BB) iskemik veya iskemik olmayan kardiyomiyopati ile SVEF'si azalmış tüm hasta gruplarında diğer tedavilere ek olarak kontrendike olmadığı sürece önerilmektedir. Mİ sonrası SV sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda KY belirtilerinden bağımsız olarak verilen BB'ler, ACE inhibitörleri gibi mortalitede belirgin azalma sağlamaktadır (74-78). KY'de önerilen BB'ler bisoprolol, karvedilol, metoprolol süksinat ve nebivololdur (7).

Diüretikler

Konjestif KY olan hastaların tedavisinde ilk adım sıvı retansiyonunun kontrol altına alınmasıdır. KY olan hastalarda, ACE inhibitörleri ve beta blokerlerden farklı olarak, diüretiklerin mortalite ve morbiditeyi azaltıcı etkileri gösterilememiştir. Diüretikler nefes darlığı ve ödemi azaltıcı etkileri nedeniyle konjesyona bağlı belirti ve bulguları olan hastalarda SVEF değerinden bağımsız belirti giderici olarak kullanılmalıdır. Kıvrım (loop) diüretikleri, daha hafif ve uzun süreli bir diürez oluşturan tiazidlere göre daha yoğun ve kısa süreli bir diürez oluştururlar. Kıvrım diüretikleri, genellikle KEF-KY hastalarında tiazidlere göre daha fazla tercih edilirken; dirençli ödemin tedavisinde tiazid grubu diüretiklerle kombine kullanılabilir (7).

Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri (MRA)

Spirolakton ve eplerenon aldosteron ve diğer kortikosteroidleri bağlayan reseptörleri bloke ederek fonksiyon görürler. Kalp Yetersizliği'nde Hafif Hastalarda Eplerenonun Hastaneye Yatış ve Sağkalım Çalışması (Eplerenon in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure - EMPHASIS-HF) (79) araştırma grubuna alınan hastaların

riski artıracak ek özelliklere (yeni kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış veya yüksek natriüretik peptid konsantrasyonu) sahip olmasını gerektirse de, MRA'ların faydaları özellikle, kronik KY'deki iki randomize kontrollü çalışmanın (RKÇ) akut miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda ek bir RKÇ ile desteklenmesiyle tüm sistolik KY hastalarına genişletilebilir (79,80,81). Spironolakton ve eplerenon özellikle yaşlı bireylerde hiperkalemi ve böbrek işlevlerinde kötüleşmeye neden olabilir. Her iki ajanda yalnızca böbrek işlevleri ve serum potasyum düzeyleri normal olan hastalarda kullanılmalı serum elektrolitleri ile böbrek işlevlerinin sık izlenmesi gereklidir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin "Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik Kılavuzu'nda NYHA sınıf III ve IV KY olan hastalarda ACE inhibitörü ve diüretiklere eklenen spironolakton tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (7).

Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri

Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) semptomatik KY olan hastalarda mortalite ve morbidite azaltıcı özelliklerinin olması nedeniyle ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda önerilmektedir (7). ARB ve ACE inhibitörleri Mİ sonrası gelişen KY ve SV sistolik işlev bozukluğunda mortaliteyi azaltmada benzer etkilere sahiptir. KY ile ilgili yapılmış randomize kontrollü çalışmalarda ACE inhibitorleri gibi ARB'lerinde belirtileri iyileştirdiği, egzersiz toleransını, yaşam kalitesini ve egzersiz performansını arttırdığı ve mortaliteyi uzun dönemde azalttığı gösterilmiştir (82-85).

Kardiyak Glikozitler

Semptomatik KY ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda ventrikül hızını yavaşlatmak amacıyla digoksin kullanılabilir. Yapılan RKÇ'de atriyal fibrilasyon varlığında BB ile birlikte digoksin kullanımı bu ilaçların tek kullanımından daha etkili bulunmuştur (7). Ayrıca digoksin SVEF \leq %40 ve semptomatik olan sinus ritmindeki hastalarda da kullanılabilir (86). Digoksin tedavisi sinüs ritminde olan hastalarda mortaliteyi azaltmamakla beraber tüm ilaçların kullanıldığı KY tedavisine rağmen belirtileri gerilemeyen hastalarda hastaneye yatış sıklığını azaltması ve belirtileri geriletmesi nedeniyle önerilmektedir (7,86). Digoksin özellikle hipokalemi varlığında, atriyal ve ventriküler aritmilere yol açabildiğinden düzenli olarak serum elektolit düzeyleri ve böbrek işlevlerinin izlenmesini gerektirir.

İvabradin

İvabradin sinus düğümündeki If kanallarını inhibe eden bir ilaçtır. Tek bilinen farmakolojik etkisi sinus ritmindeki hastalarda kalp hızını yavaşlatmasıdır. İvabradinin optimal medikal tedavi alan kalp hızı yüksek KY olan hastalarda kardiyovasküler ölüm ya da KY nedenli hastaneye yatışlarda azalma sağladığı bir büyük RKÇ ile gösterilmiştir (87). Aynı çalışmada ivabradinin SV işlevlerini ve yaşam kalitesini de iyileştirdiği görülmüştür.

Vazodilatör Tedavi (Hidralazin ve isosorbid dinitrat kombinasyonu)

Vazodilatör tedavinin KY’de bazı özel durumlar hariç özgül bir rolü yoktur. Ancak ACE inhibitörü ve ARB kullanılmayan durumlarda hidralazin/isosorbit dinitrat kombinasyonu ard yükü azaltarak konjesyonu gidermede kullanılabilir.

Pozitif İnotropik Tedavi

Dopamin ve dobutamin gibi pozitif inotropikler kalp debisinde hayati organ perfuzyonunun bozulmasına neden olacak derecede ciddi azalma olan hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Pozitif inotropiklerin çoğu sinus taşikardisine neden olup miyokart iskemisini ve aritmileri tetikleyebilirler. Tekrarlayıcı ya da uzun süreli oral pozitif inotropiklerle yapılan tedavi mortalite artışına neden olduğundan önerilmemektedir (7). Yeni kullanılmaya başlanan ve etkisini kalsiyum duyarlılaştırıcı özelliği ile gösteren levosimendan kronik KY’nin akut dekompanzasyonunda kullanışlı bir tedavidir. Levosimendan sistolik işlev bozukluğuna bağlı semptomatik KY’si olup hipotansiyonu olmayan hastalara önerilmektedir (7).

2.9.3 Mekanik Destek ve Cerrahi Tedavi

İmlante Edilebilen Kardiyoverter - Defibrilatör (İKD-ICD): Kalp yetersizliğinde ventriküler aritmilerden ölüm riskini azaltmada İKD’ler önemli bir role sahiptir. İKD’ler kardiyak arrest sonrası hayatta kalanlarda ve sürekli semptomatik ventriküler aritmileri olanlarda mortaliteyi azaltırlar. Sonuç olarak, bu tip hastalarda EF’ye bakılmaksızın iyi işlevsel kapasitesi, bir yıldan uzun yaşam beklentisi olup sağkalımı uzatma niyeti söz konusuysa İKD implantasyonu önerilir (88,89). İKD implantasyonu en az 3 ay optimal medikal tedavi döneminden sonra SVEF’si devamlı düşük kalanlarda başlanmalıdır.

Plazma BNP ve/veya NT-proBNP düzeylerinin, hem akut hem de kronik KY'de, tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler mortalite ve KY nedeniyle hastane yatışları için bağımsız bir öngördürücü olduğunu doğrulayan çok sayıda kanıt bulunmaktadır (94,95). Acil servise dispne ile başvuran hastalarda, başvuru anında ölçülen BNP düzeyleri, izleyen 6 ay içindeki kardiyak olaylar için yüksek düzeyde öngördürücü bulunmuştur (96). BNP değerinin 480 pg/ml olması, daha sonra ortaya çıkacak bir KY açısından % 68 duyarlılık, % 88 özgüllük ve % 85 kesinliğe sahiptir. BNP düzeyleri > 480 pg/ml olan hastalarda, 6 aylık KY gelişme kümülatif olasılığı % 51 bulunurken, BNP düzeyleri < 230 pg/ml olanlarda prognoz, % 2.5'lik bir KY insidansı ile neredeyse mükemmeldir.

3.BDNF ve Nörotrofinler

Nörotrofinler, nöronların sağkalımını ve fonksiyonlarını etkileyen, sinaptik fonksiyonu ve sinaptik plastisiteyi kontrol eden polipeptid yapılı büyüme faktör ailesinden önemli role sahip olan hücre içi faktörlerdir.

Nörotrofin ailesi üyeleri, sinir büyüme faktörü(NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör(BDNF), nörotrofin-3, nörotrofin-4/5, nörotrofin-6, ve nörotrofin-7'dir.

Nörotrofinler, merkezi sinir sistemi, periferel sinir sistemi nöronları ve periferel dokulardaki birçok hücre tipinden sentezlenmektedir ve hem sinir sisteminde hem de sinir sistemi dışındaki pek çok dokuda biyolojik etkiye sahip oldukları bilinmektedir. Nörotrofin sentezindeki yetersizliğin nörodejeneratif hastalıklara duyarlılığın artışı ile ilgili olduğu kabul edilmektedir.

Son yıllarda, nörotrofinlerin nörodejeneratif hastalıklarda tedavi edici etkisi araştırılmaktadır. Nörotrofin kelimesi sinir hücresi "nöron" ve Yunanca beslenme anlamına gelen "trophe" kelimelerinin birleşmesi ile oluşmuştur(97).

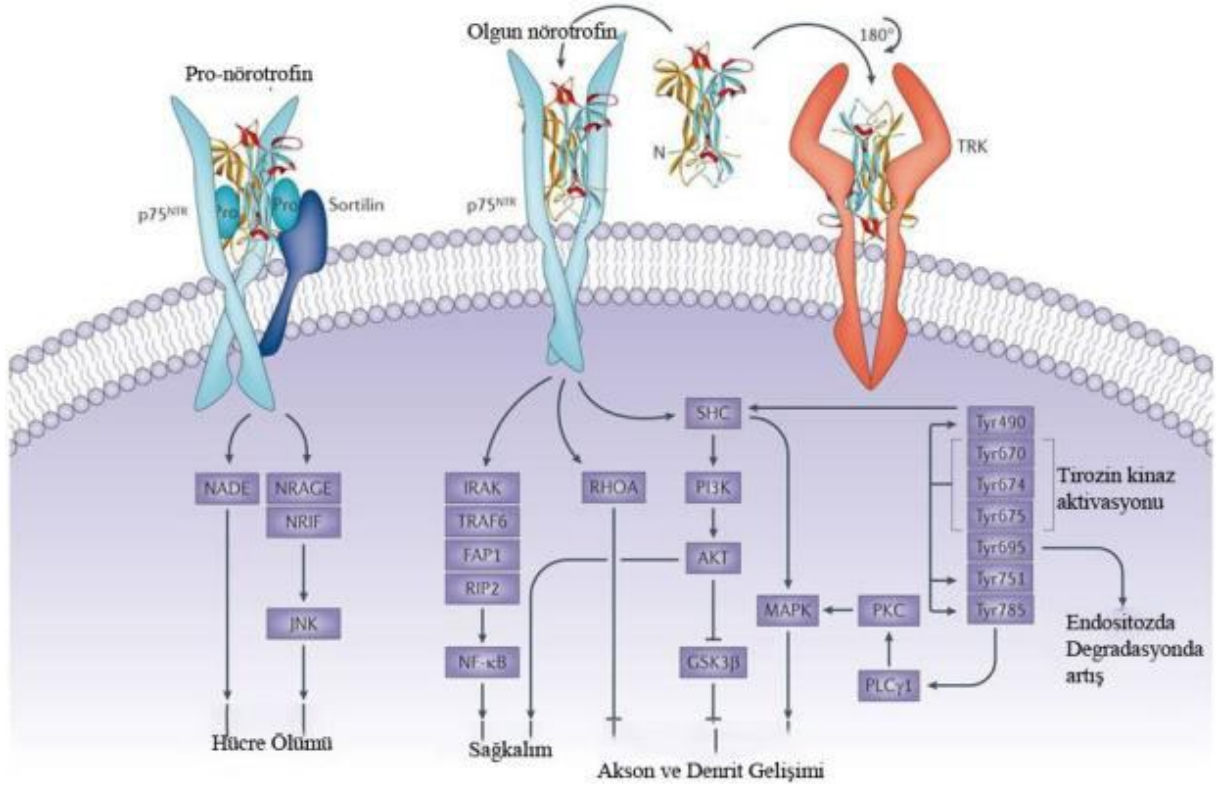
Nörotrofin, nöronların yaşamasını, büyümesini, çoğalmasını ve fonksiyonlarını etkileyen, sinapsların stabilizasyonunu sağlayan, sinaptik fonksiyonu ve sinaptik plastisiteyi kontrol eden, akson ve dendrit dallanmalarını düzenleyen dimerik polipeptid yapılı büyüme faktör ailesidir (98).

Nörotrofinler, özellikle merkezi sinir sistemi (MSS) olmak üzere periferel sinir sistemi nöronları ve periferel dokularda non-nöronal birçok hücre tipinden sentezlenmektedir (99).

Nörotrofinler, 30-35 kDa prekürsör pre-pro-proteinlerden ya da pronörotrofinler şeklinde sentezlenir. Pronörotrofinler furin gibi prohormon konvertaz enzimler aracılığı ile olgun nörotrofinlere dönüşür. Böylece yaklaşık 250 amino asit sekanslı prekürsör nörotrofinlerden,

118-120 amino asit sekanslı nörotrofinlerin olgun formları şekillenir. Pronörotrofinler, olgun nörotrofinlerle kıyaslandığında bağlanma özellikleri ve belirgin biyolojik aktiviteleri değişmiştir (100).

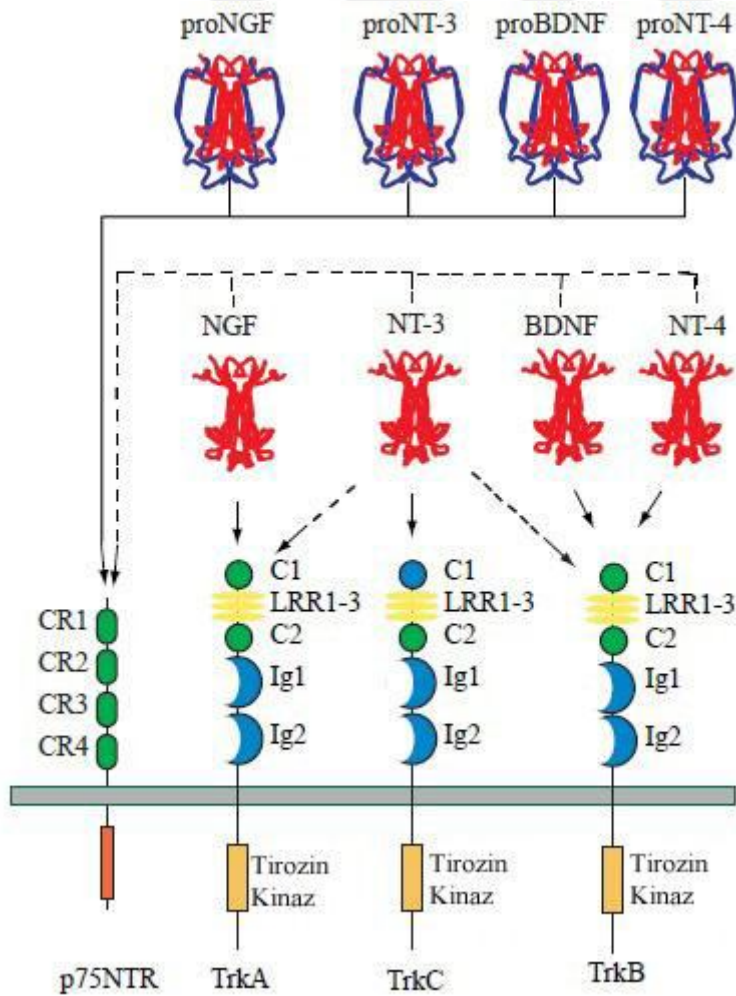
Pronörotrofinlerin ve olgun nörotrofinlerin bağlanma özellikleri ve biyolojik aktiviteleri Şekil 6'da gösterilmektedir.



Şekil 6. Pronörotrofinlerin ve olgun nörotrofinlerin bağlanma özellikleri ve biyolojik aktiviteleri (Longo FM ve Massa SM 2013).

Nörotrofinler, özellikle korunmuş dimer ara yüzleri, altı sistein rezidülerin varlığı, disülfid bağları ve aminosit dizilimleri bakımından yapısal ve biyolojik olarak birbirlerine benzerdir (101). Nörotrofin ailesinin prototipi olarak kabul edilen sinir büyüme faktörünün 1950'li yıllarda tanımlanması ile birlikte nörotrofinler ile ilgili bilimsel çalışmalar hız kazanmış olup takip eden yıllarda nörotrofin ailesinin diğer üyeleri de tanımlanmıştır. Nörotrofinler; sinir büyüme faktörü (NGF, nerve growth factor), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF, brain-derived neurotrophic factor), nörotrofin-3 (NT-3, neurotrophin-3), nörotrofin-4/5 (NT-4/5, neurotrophin-4/5), nörotrofin-6 (NT-6, neurotrophin-6) ve nörotrofin-7 (NT-7, neurotrophin-7) olmak üzere altı alt sınıfa ayrılırlar(102,103).

Nörotrofinler etkilerini, yüksek bağlanma eğiliminde oldukları tirozin kinaz reseptör (Trk) ve daha düşük bağlanma eğiliminde oldukları pan-nörotrofik reseptör (p75NTR) aracılığı ile gösterirler. Nörotrofik faktörler iki değişik reseptör üzerinden etki gösterirler; yüksek bağlanma gösterdikleri tirozin kinaz reseptörleri (Trk) ve daha düşük bağlanma gösterdikleri pan-nörotrofik reseptör (p75NTR)'dir. P75NTR Trk reseptörleri ile kompleks bir yapı oluşturarak sinyal iletimini modüle eder. NGF, Trk A reseptörüne bağlanırken; BDNF ve NT-4 Trk B reseptörüne; NT-3 ise Trk C reseptörüne bağlanmaktadır. Trk reseptörleri yaşamı ve gelişmeyi sağlar. P75 nörotrofin faktör; nörotrofinlerle benzeri aktiviteye sahiptir. Trk reseptörleri varlığında hücrenin yaşamını sürdürmesine katkıda bulunurken, yokluğunda da hücrenin ölümüne aracı olur. p75NTR, ilk izole edilen nörotrofin reseptör olup, tümör nekrosis faktör reseptör ailesine ait, glikoprotein yapısında, 75 kDa ağırlığındadır. Spesifik etkili tirozin kinaz reseptörün, TrkA, TrkB ve TrkC olmak üzere üç tipi vardır (Şekil 7) (104,105)



Şekil 7: Nörotrofin-reseptör etkileşimleri (Reichardt, 2006).

p75NTR sinyalizasyonu, Trk reseptörlerinin sinir hücreleri yaşam ve gelişimi ile ilgili biyolojik aktivitelerinde ve özellikle apoptozun programlanmasına, başlatılmasına ve yürütülmesine aracılık eder (106). Nörotrofin sentezindeki yetersizliğin ya da bozukluğun nörodejeneratif hastalıklara yatkınlığı artırabileceğine dair görüşler mevcuttur. Nörodejeneratif hastalıkların tedavi edilmesinde nörotrofinler kullanım alanı bulmaktadır (107).

3.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

Nörotrofin büyüme faktör ailesinin NGF'den sonra tanımlanan ikinci üyesi beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), ilk kez domuz beyin dokusundan izole edilmiştir(108).

Sinirlerin büyümesine sebep olan BDNF, küçük dimerik bir proteindir. Çoğunlukla nöronlarda sentezlenen BDNF, beyinde yaygın olarak bulunur ve en fazla görüldüğü bölge hipokampus ve serebral kortektir (109). BDNF geni 11. Kromozomun p13 bandında lokalizedir. Ölçüsünü kolinerjik ve glutamaterjik sistemler kontrol eder. Serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterler BDNF'yi modüle edebilir (110). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofinlerin bir üyesi olup erişkinsantral sinir sisteminde kısa ve uzun dönem nöronal yapının korunmasında oldukça önemlidir (101). BDNF, nöronların korunması, rejenerasyonu gibi birçok nörotropik işlevi düzenleyen bir moleküldür (111). BDNF, gelişme sürecinde nöral kök hücrelerinin nöronlara farklılaşmasını sağlarken erişkin beyninde travma veya iskemi gibi hallerde nöron ölümlerini engel olup hücre canlılığının devamında önemli rol oynar (112). Aynı zamanda prenatal ve postnatal dönemlerde beyin gelişiminde büyük etkiye sahiptir (113). BDNF, çoğunlukla MSS nöronlarında sentezlenen bir nörotrofik faktördür (114). BDNF'nin MSS'de NGF'den daha çok miktarda eksprese edildiği ve yaygın bir dağılım gösterdiği bilinmektedir (115). BDNF ekspresyonunun, fetal gelişim esnasında düşük seviyelerdeyken doğum sonrasında arttığı, buna karşılık erişkinlerde azaldığı yapılan çalışmalarla meydana konmuştur (116).

BDNF Yapısı

İnsan BDNF geninin her biri kendine özgü pro-moter bölgesine ve farklı derecelerde tek bir 3' terminal eksona bağlanan (splays) en az altı tane 5' eksona sahiptir. Farklı BDNF pre-mRNA'ların birleşmesine imkân veren 3' terminal kodonu, tek işlevsel splays akseptör bölgesini içermekte ve olgun mRNA'nın tüm sekansını kodlamaktadır. Böylece, BDNF ekspresyonunu transkripsiyon seviyesinde düzenleyebilecek büyük bir potansiyel

oluşmaktadır (117). BDNF, 13.5 kDa olup hücre dışı boşlukta yapısal olarak NGF ile ilişkili bir dimerik pre-pro BDNF protein şeklinde sentezlenir (118). Endoplazmik retikulum ve golgi aygıtında prokonvertaz enzimlerin katalizörlüğünde olgun peptid formuna dönüştürülür. Matriks metalloproteinazlar (MMPS) ve plazminin katalizlediği enzimatik reaksiyonlar ile pro formundan olgun formu oluşur (119). BDNF'nin promoter bölgesindeki gen varyantları henüz tam olarak tanımlanmamışsa da BDNF geninde 40'tan fazla tek nükleotid polimorfizmi (SNP) saptanmıştır (120). Bu SNP'ler arasında üzerinde en çok çalışılanı G196A (Val66Met, rs6265) işlevsel polimorfizmidir. BDNF'nin kodlama bölgesinde meydana gelen bu fonksiyonel SNP, prekürsör polipeptidinin 66. kodonda varyant BDNF'yi kodlamaktadır. Met66 varyantı hem pro-BDNF'nin işleyişini hem de nöronlar aktifleşince salıverilmesini etkilemektedir. Ancak BDNF'deki bu değişiklik kendini olgun proteinden proteolitik yıkım ile ayrılan prekürsör peptidinde (pro-BDNF) gösterdiği için, olgun BDNF proteininin biyolojik aktivitesini etkilememektedir (121). BDNF'yi düzenleyen genler birçok faktörün etkisi altındadır. Özellikle stres, iskemi, hipoglisemi gibi faktörlerin BDNF ekspresyonu üzerine negatif etkisi vardır. Stres altında BDNF geninin baskılanarak hipokampusta BDNF desteği kesilen nöronların atrofilerine ve olasılıkla apoptozlarına yol açtığı bildirilmiştir (122).

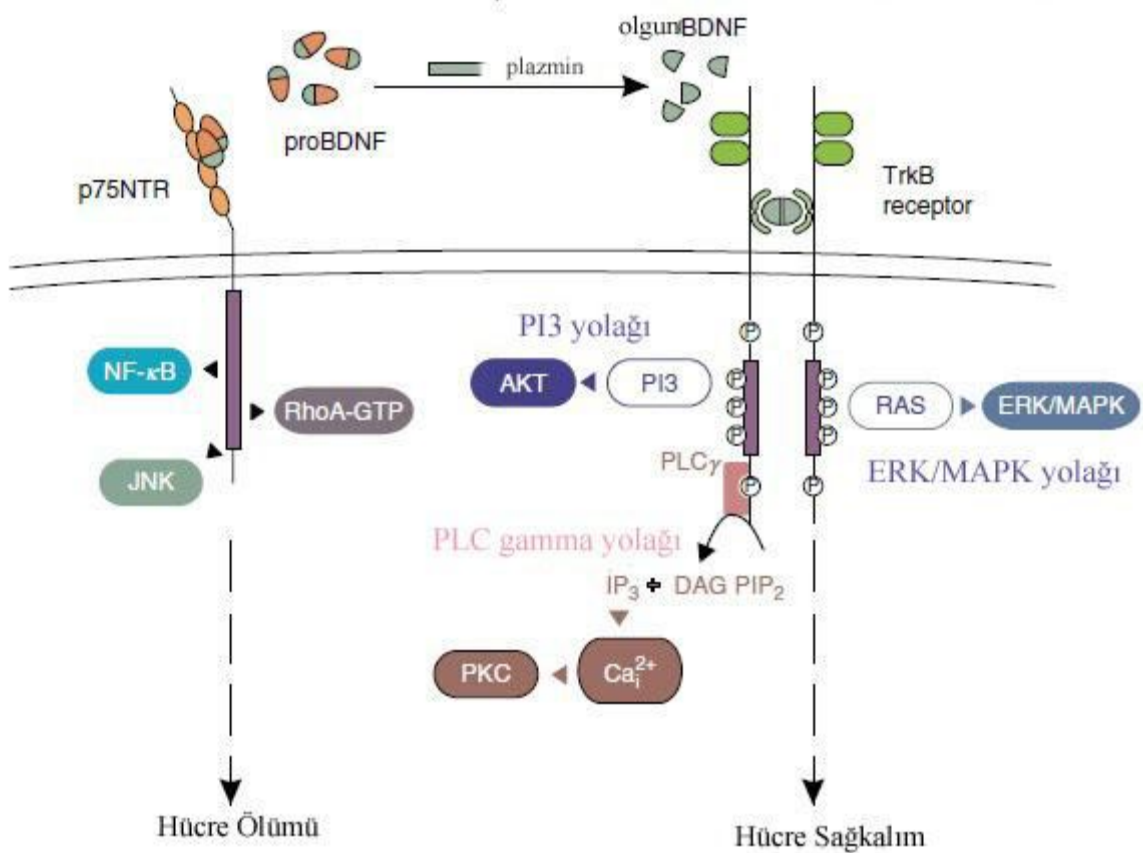
BDNF Sentezlediği Hücreler

BDNF ekspresyonu korteks, serebellum, amigdala ve çeşitli hipotalamik çekirdeklerde ve adrenerjik beyin sapı çekirdeklerinde bildirilmiştir (123). Aynı zamanda gliyal hücrelerde, schwann hücrelerinde (124), astroglialarda (125) ve mikroglia hücrelerinde (126) BDNF mRNA ekspresyonu rapor edilmiştir. BDNF'nin MSS'de nöron harici hücrelerden, periferde vasküler endotel hücrelerinden, lenfositlerden, trombositlerden lökositlerden, monositlerden, T ve B hücrelerden sentezlendiği belirlenmiştir (127).

Tüm bunlarla birlikte Kalpte, büyük damarlarda, akciğer dokusunda, dalakta, düz kas hücrelerinde, böbrek, mesane ve viseral epitelyal hücrelerinde de BDNF mRNA ekspresyonu rapor edilmiştir. Dolaşımdaki BDNF'nin çoğunlukla trombositlerde depo edildiği ve buna bağlı olarak serum BDNF seviyesinin plazmadaki düzeyinden 100 kat daha fazla olduğu ortaya konulmuştur. Serum BDNF miktarının büyük bir kısmı trombositlerde depolanmıştır. BDNF'yi üretemeyen trombositler, onu dış kaynaklardan sağlarlar ve belli bir uyarıyla salarlar. Dolayısıyla insan vücudunda tek BDNF taşıma sisteminin trombositler olduğu görülmektedir (128, 129, 130).

BDNF Etki Mekanizması

BDNF, Trk B reseptörlerine bağlanarak MAPK/ERK döngüsünü aktive etmekte; böylece artan CREB transkripsiyonu sinaptik plastisite ve nöron hayatta kalımı için lazım olan Bcl-2 sentezini artırmaktadır. BDNF'nin yüksek affiniteli reseptörü TrkB, düşük affiniteli reseptörü p75NTR'dir (131). BDNF reseptörüne bağlandıktan sonra fosfatidil inozitol 3 kinaz (PI-3 K), fosfolipaz C gamma (PLC γ) ve hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz $\frac{1}{2}$ (ERK, $\frac{1}{2}$), sinyal yollarından bir veya daha fazlasının aktive eder (132). BDNF-TrkB reseptör kompleksi, Ras/MAPK ve PI-3 kinaz/Akt yollarını kapsayan bir dizi büyüme ve sağkalımı sağlayan hücre içi sinyal yollarının uyarılmasında etkilidir (Şekil 8).



Şekil 8. BDNF'nin etki mekanizması (Woo ve Lu 2009).

BDNF Fonksiyonları

BDNF'nin başlıca fonksiyonu hipokampal ve kortikal nöronların, kolinerjik nöronların ve periferik duyu nöronlarının sağkalımını sağlamaktır (133). Hipokampusta dendritlerin büyümesinde önemli etkiye sahip olan BDNF, sinaptik plastisiteyi sağlar (134). BDNF'nin piramidal nöronların dendritik dallanması üzerinde etkisi bulunmaktadır ve bu etkisi, Parkinson ve Alzheimer hastalıklarının tedavisinde kullanılmasının altında yatan en önemli

faktördür (135). BDNF, beyin dokusunun gelişiminde ve nöronal gelişimin sürecinde gerçekleşen nöronal migrasyon, nöronal yaşam ve korunma, nöronal uyarılma, nörotransmitter ve nöropeptid sentezinin indüklenmesi gibi pek çok evrede yer almaktadır (136). Bir nöronun yaşamının devam ettirmesi için gerekli olanların en önemlisi, o nöronun uyarın alması ve sinaptik işlevlerini sürdürmesidir. Uyarın almayan ve işlevleri durmuş nöronlarda apoptoz görülürken aktif nöronlarda işlevlere paralel olarak BDNF yapımında ve salınımında yükselme izlenmektedir (137). BDNF'nin bağışıklık sisteminde de fonksiyonları olduğu (138) ve BDNF salınımının iskemik kalpte arttığı ve kalbi iskemik hasardan koruduğu bilinmektedir (139). BDNF, glukoz ve lipit metabolizmasını da etkilemektedir (140, 141). Glukoz kullanımını artırır, iştahı azaltır, insülinotrofik etkileri vardır; langerhans adacık hücrelerini korur ve kas hücrelerinde lipit oksidasyonunu arttırmaktadır. Bu bağlamda BDNF, sadece bir nörotrofin değil; aynı zamanda bir metabotrofindir. Kas hücrelerinde lipit oksidasyonunu uyardığı rapor edilmiştir (142). BDNF için belirlenmiş bir standart seviye yoktur; ırk, yaş ve cinsiyete göre değiştiği bilinmektedir (143).

3.2 BDNF ve Akut Koroner Sendrom

Akut Koroner Sendrom ve Nörotrofinler ile ilgili birkaç çalışmaya bakılacak olursa Luigi Mani ve ark. tarafından 31'i AKS ve 19'u kontrol grubu olmak üzere 50 kişide yapılan çalışmada Akut Koroner sendromlu hastalarda hem NGF hem de BDNF kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ayrıca bu gözlem bu nörotrofinlerin insan koroner aterosklerozunda rol oynadığı hipotezini de desteklemektedir.(144)

Yine Jea-Min Kim ve ark.tarafında 969 AKS hastasında yapılan 1 yıllık takipte yüksek BDNF metilasyonu depresif hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek metilasyon ile beraber olan depresif hastalık tedavisinde Escitalopram tedavisi placebo tedavisine göre daha etkin bulunmuştur ve bu etki ile depresif bozukluğun persiste olmasını önlediği saptanmıştır. Yüksek BDNF metilasyonu bulunan AKS hastalarının erken dönem depresif bozukluğa duyarlı olduğu ve bu depresif bozukluğun 1 yıl sonra da devam ettiği bildirilmektedir. Yüksek BDNF metilasyonu ile beraber olan bu deprsif hastalarda uygun antidepresan tedavisi efektif olabileceği ve persiste etmesini engelleyebileceği bulunmuştur. (145)

Stehelova ve ark tarafından 217'si MI 180'i kontrol grubu olmak üzere 397 kişide yapılan BDNFVal66Met polimorfizmi ile MI arasındaki ilişkiye yönelik çek Cumhuriyeti popülasyonuna yönelik yapılan çalışmada bu popülasyondaki MI olaylarının BDNFVal66Met

polimorfizminden bağımsız olduğu saptanmıştır. Ayrıca BDNF Met/Met genotipinin KAH'da genetik rolü olduğunu savunan Çin popülasyonu ile ilgili çalışmalara destek olabilecek bir veri elde edilememiştir.(146)

Hong Jiang ve ark. tarafından yapılan BDNF ValMet polimorfizminin instabil angina ile ilişkisini araştırıldığı çalışmada 513 kontrol 276 stabil angina ve 628 anstabil angina hastası olmak üzere 1417 kişi üzerinde yapılan çalışmada ; genotip ve BDNF Val66Met polimorfizm allel sıklığı ile instabil angina arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yapılan çalışmalar şunu göstermiştir ki KAH ile ilgili bilinen risk faktörleri kontrol altına alındıktan sonra BDNF met/met genotipi instabil angina üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir ayrıca Val polimorfizmi taşıyıcıları ile karşılaştırıldığında BDNF met/met genotipine sahip kişilerde plazma CRP düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Sonuç olarak BDNF met/met genotipi instabil angina pectoris için koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve bu etkinin düşük CRP düzeyi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir(147)

3.3 BDNF ve Angina Pectoris

Hong Jiang ve ark. tarafından Nörotrofinler ve angina pectoris ile ilgili yapılan 885 angina pectorisli hastanın katıldığı bir çalışmada kardiyovasküler risk faktörleri ile serum BDNF seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır; plazma BDNF düzeyi ile Trigliserit düzeyi, LDL kolesterol, DM varlığı, fibrinojen düzeyi, erkek cinsiyet ve yaş arasında ters orantılı bir ilişki saptanırken; HDL kolesterol ve trombosit sayısı ile doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır. Çalışma sırasında hastaların %15.2 'si major kardiyak olay geçirirken %10.5'i ölmüştür. Plazma BDNF düzeylerinin bağımsız olarak 4 yıllık major kardiyak olay(MCE) ve mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak Angina Pectorisli hastalarda kardiyak risk faktörleri ile serum BDNF seviyelerinin ilişkili olduğu, gelecekteki kardiyak olay ve mortalite ile de ilişkili olduğu saptanmıştır(148).

3.4 BDNF ve Kalp yetersizliği

Fukushima ve ark. tarafından yapılan NYHA I-III fonksiyonel kapasiteye sahip kalp yetersizliği bulunan 58 hastanın alındığı yakın zamanlı bir çalışmada BDNF düzeylerinin kalp yetersizliği bulunan hastalardaki prognostik önemi incelenmiştir. Hastalar ortalama 20.3 ay süreyle takip edilerek kalp yetersizliği nedeni yeniden yatış ve kardiyak nedeni ölümler incelenmiştir. Yüksek serum BDNF düzeyleri ile karşılaştırıldığında, düşük serum BDNF

düzeylerinin yüksek oranlarda advers olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Azalmış serum BDNF seviyesi kalp yetmeliği olan hastalarda kardiyak nedenli ölüm ve KY nedenli yeniden yatış ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Multivaryant analizler sonucu serum BDNF seviyesinin advers olaylar açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (149).

Kadowaki ve ark. tarafından yapılan 134 hasta ile 23 kontrol grubunun olduğu bir çalışmada Serum BDNF düzeyleri KKY hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (25.8 ± 8.4 vs 14.7 ± 8.4 , $P < 0.0001$). Hastalar kardiyak olay açısından ortalama 426 gün takip sonrası serum BDNF düzeyi kardiyak olay geçirmiş olan hastalarda, olay geçirmemiş hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu (16.1 ± 8.0 vs 12.5 ± 8.5 , $P < 0.0001$). Multivaryant Cox analizi ile düşük BDNF düzeyinin kardiyak olaylar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (150).

3.5 BDNF ve DM

K.S.Krabbe ve ark. tarafından yapılan 233 hasta ile 7 sağlıklı gönüllünün katıldığı çalışmada plazma BDNF düzeylerinin Tip2 DM hastalarında ve obezlerde düşük bulunmuştur. BDNF düzeyi açlık kan şekeri ile ilişkili olduğu insulin ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. BDNF salınımının kan glukoz düzeyinin yükselmesiyle inhibe olduğu saptanmıştır. Normal glukoz düzeylerinde, insulin miktarının artışı BDNF salınımında herhangi bir inhibisyon yaratmamıştır. Düşük BDNF düzeyleri bozuk glukoz metabolizması ve Tip2 DM patogenezi ile ilişkilidir (151).

3.6 BDNF ve Psikiyatrik Bozukluklar

Erişkin sinir sistemindeki nöral plastisitede önemli role sahip olan BDNF, depresyon ve bipolar bozukluk etiyojisinde etkilidir. Dolayısıyla antidepresan faaliyet için hedef genin, BDNF geni olduğu ifade edilmektedir. Depresyonda “BDNF sinyalinin” bozulmakta olduğu ve antidepresan ilaç kullanımı sonucu, hipokampus BDNF reseptör sayı ve duyarlılığının artmasıyla BDNF sinyalinin normale döndüğü ileri sürülmektedir. Çeşitli patolojiler nedeniyle depresyonda, BDNF geni baskılanarak uygun miktarda BDNF yapılamaz. Böylece nöron gelişimi ve sinapsların gerekli artışı önlenir ve nöroplastik uyum bozulur. Bunların yerine, atrofiye daha duyarlı ve nörotrofik faktörleri kesildiğinde olasılıkla hücre ölümüne yönelen nöronlar oluşur (110).

BDNF beyinde sinaptik plastisiteyi kolaylaştırır. Uzun süren streslerde BDNF'nin

hipokampusta miktarı azalır. Ayrıca 11p13 kromozomal bölgesinde yerleşik BDNF genindeki polimorfizmler de depresyona eğilim oluşturmaktadır (152, 153).

Depresyonun nörotrofik varsayımı, beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) başta olmak üzere nörotrofik faktörlerin seviyelerinin azalması ve hipokampal atrofiyle açıklanmaya çalışılmaktadır. Antidepresan tedavinin, BDNF salınımını ve fonksiyonlarını çoğaltarak bu harabiyeti geri dönüştürebildiği, düşünülmektedir. Antidepresan tedavi sonrası BDNF düzeylerinde anlamlı yükselme izlenmekte ve BDNF seviyelerindeki değişiklik depresyon skorlarındaki değişikliklerle yine anlamlı bir şekilde korelasyon göstermektedir (154). Nörotransmitter işlevleriyle ilgili patolojiler; örneğin protein kinazlar, cAMP, BDNF ve G proteini ve gen ifadenmesi, nöral plastisite ile ilgili patolojileri etkileyerek depresyona sebep olabilmektedir (155). Kontrollerle, tedavi edilmemiş depresyon hastalarında daha düşük serum ve plazma BDNF düzeyleri olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte tedaviden 1 ay sonraki klinik düzelme ile BDNF'nin normalizasyonu paralellik göstermektedir. Örneğin ratlarda uzun süre antidepresan kullanımı ve EKT ile hipokampusta BDNF ve nörotrofik tirozin kinaz reseptör tip-2 "trkB"nin etkisi artmaktadır (156). Depresyonun bilinen en önemli nedeni olan stresin BDNF ekspresyon düşüklüğü ile belirgin bir ilişkisi vardır. Bununla birlikte stres sonucu hipokampusa nörotrofinlerin ekspresyonunda azalma olmaktadır (157).

Yeni çalışmalarda, antidepresan ilaçlar ve EKT'nin nörojenezi arttırdığı ve hipokampal dentat girusta yeni nöronların işlevlerini düzenlediği görülmüştür. EKT'nin hipokampusta granül nöronların filizlenmesine neden olduğu; EKT'nin bu etkilerini, yine BDNF ekspresyonunu artırarak yaptığı ileri sürülmüştür. Uzun dönem EKT uygulamasının hücre harabiyeti geliştirmede de gösterilmiştir. Antidepresanların etkinliğinde BDNF aktivitesinin gerekli olduğu söylenmektedir. Tıpkı antidepresanların klinik etkinliğinin ortaya çıkması için gereken süre gibi, BDNF mRNA düzeylerinin yükselmesi için de belirli bir süre gerekmektedir (158).

BDNF val66met polimorfizmi, major depresyon ile ilişkilidir. Depresyonla ilişkili suicidal davranışlar, derin düşünme ile birlikte olumsuz düşünce davranışları ve bu düşüncelerin sürekli bir hale gelmesi için de risk faktörüdür (159). Depresif hastalarda suicidal girişimde bulunanların, bulunmayanlara göre BDNF'lerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (160). Aynı şekilde şizofreni hastalarında serumda, dorso lateral frontal kortekste ve hipokampusta beyinden köken alan nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinde de düşüşler saptanmıştır (161, 162). Son olarak obsesif-kompulsiv bozuklukta BDNF geni Val66Met polimorfizmi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (163).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV olan akut dekompansementasyon sebebiyle hastaneye yatırılarak tedavi edilen düşük EF'li ($EF \leq 35$) KY hastalarında yatışta ölçülen Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) düzeyinin, klinik son noktalar ile ilişkisini ve önemini değerlendirme amacı ile planlanmıştır. Çalışma protokolü "Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2012 ESC Kılavuzu" esas alınarak düzenlenmiştir.

Çalışmaya Şubat 2013- Mart 2015 tarihleri arasında, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ($EF < 35$) olup kalp yetersizliği semptom ve bulguları açısından dekompanse olan (NYHA III ve IV) 125 kalp yetersizliği hastası dahil edildi. Hastalar çalışmaya prospektif olarak alındı. Kontrol grubu ise bilinen kardiyak hastalık öyküsü olmayan 40 sağlıklı gönüllüden oluştu. Her hastaya araştırmanın kapsamı hakkında sözlü bilgi verildikten sonra katılım için yazılı onam alınmıştır. Çalışmanın etik ilkelere uygunluğu İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve etik onam alınmıştır.

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Hastalar için;

1.18 yaş üzeri olmak.

2.Yapılan klinik muayene, elektrokardiyografi, telekardiyografi, ekokardiyografi gibi inceleme yöntemleriyle NYHA III-IV, $EF < 35$, dekompanse kalp yetersizliği tanısı almış olmak.

3. Biyokimyasal tetkiklerin tanı ile eş zamanlı yapılmış olması.

4. Araştırmayı kabul ettiğine dair bilgilendirilmiş onam vermek

Kontrol grubu için;

1.18 yaş üzeri olmak.

2. Bilinen koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı ve miyokard hastalığı başta olmak üzere herhangi bir kardiyak hastalık öyküsü veya risk faktörü bulunmamak

3. Araştırmayı kabul ettiğine dair bilgilendirilmiş onam vermek

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

1. Gönüllünün çalışmaya katılmayı kabul etmemesi.

2. Herhangi bir ilaç, alkol, toksik madde, bitkisel ilaç kullanımını olmak.
3. Ağır böbrek, karaciğer hastalığı olan hastalar
4. Tanı konulmuş herhangi bir malignite varlığı olan hastalar,
5. Ağır sepsis ve septik şok tablosunda olan hastalar
6. Çalışmayı anlayıp kabul edecek bilinç düzeyi veya cezai ehliyeti olmayanlar,
7. 18 yaş altı veya gebe olmak

Tüm gruplarda başvuru sırasında alınan kan örneklerinden bakılan üre, kreatinin, sodyum, potasyum, hemogram, açlık glukozu, C-reaktif protein (CRP), albumin ve troponin düzeyleri kaydedildi. Ayrıca başvuru sırasındaki yakınmaları, kullanmakta olduğu ilaçlar ile hastane yatışı sırasında verilen tedavi ve ilaçları da kaydedildi. Hastaların başvuru anındaki kilo ve boy ölçümleri sonrası kg/m^2 formülüyle beden-kitle indeksleri (BKİ) ve vücut yüzey alanları (VYA) hesaplandı. Renal fonksiyon başvuru anındaki boy, kilo, kreatinin değerleri kullanılarak Cockcroft - Gault formülü ile hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerleri esas alınarak belirlendi.

Hastaların başvuru sırasındaki sistolik ve diastolik kan basınçları ile kalp hızları ölçülerek kaydedildi. Elektrokardiyografi (EKG) “Cardio Calipers 3.3” programı kullanılarak analiz edildi. RR, QRS, QT, QTc mesafeleri mm cinsinden ölçüldü.

Transtorastik ekokardiografi (TTE) incelemesi “Philips iE33 ekokardiografi cihazı” kullanılarak yapıldı. Sol atriyum çapı, diastolik fonksiyon değerlendirmesi, pulmoner arter sistolik basıncı ölçümü Amerikan Eko Cemiyetinin yayınladığı kılavuza uygun olacak şekilde yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), apikal dört boşluk görüntülerinden Simpson yöntemi ile hesaplandı. Sol ventrikül kütlesi Devereux formülü $[0.80 \times (1.04 (ST+PWT+LVID)^3 - LVID^3 + 0.6 \text{ gr})]$ kullanılarak hesaplandı. Bulunan sonuç VYA’ ya bölünerek sol ventrikül kitle indexi şeklinde kayıt edildi.

BDNF ve NT-ProBNP analiz yöntemi

Kan örnekleri EDTA içeren tüplere alınarak 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Serum kısmı ayrılarak analize kadar -80 derecede saklandı. BDNF ve NT-ProBNP düzeyleri yarışmalı enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) kiti ile saptandı.

KLİNİK SONLANIM NOKTALARI

Primer son noktayı oluşturan klinik sonlanımlar hastaneye yatış sonrası dönemde ölüm ve yeniden hastaneye yatış olarak tanımlandı.

Sekonder son noktalar hastane içi dönemde gerçekleşen klinik olaylar yani arrest, majör aritmi, kardiyorenal sendrom, mekanik ventilatör, koroner bakım ünitesinde yatış ihtiyacı, inotrop desteği olarak belirlendi.

BDNF düzeyinin bu sonlanım noktaları ile ilişkisi incelendi Ayrıca prognostik önemi daha önce kanıtlanmış bir biyomarkerler olan NT-proBNP ‘ ninde bu klinik sonlar ile ilişkisi araştırıldı.

4.1 İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 16.0 programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov –Smirnov –Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. Korelasyonlar için Pearson veya Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sürekli ve kategorik değişkenler arası ilişki student t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler arası ilişki Ki-Kare veya Fisher Exact testi ile araştırıldı. Plazma BDNF ve NT-proBNP konsantrasyonu kuantillerinin değişkenler ile karşılaştırılmasında ANOVA veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tek ve Çoklu değişkenler için Kaplan-meier ve Cox regresyon analizi kullanıldı. Mortalite açısından $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya 125 kalp yetersizliği hastası ile 40 sağlıklı kontrol alındı. Çalışma popülasyonunun bazal özellikleri Tablo 1 de sunulmuştur. Hasta grubu 38 kadın (% 30.4) ve 87 erkekten (% 69.6) oluşurken; kontrol grubundaki gönüllülerin 20' si (% 50) kadın, 20' si (% 50) erkekti. ($p > 0.05$). Hasta grubunun yaş ortalaması 66 olup kontrol grubuna (58,5) göre yüksekti ($p < 0.001$). Hasta grubunda 89 kişi (% 71,2) NYHA-III ve 36 kişi (% 28.8) NYHA-IV fonksiyonel kapasiteye sahipti. Kalp yetersizliği grubundaki hastaların başvuru esnasındaki diğer şikayetlerine bakıldığında sırasıyla % 69.6 halsizlik, % 30.4 ödem, % 3.2 senkop, % 12' sinde asit mevcuttu.

Hasta grubunda eşlik eden diğer komorbid durumlara bakıldığında hastaların % 65.6' sında hipertansiyon, % 47.2' sinde diabetes mellitus, % 37.6' sında hiperlipidemi, % 62.4' ünde koroner arter hastalığı, % 35.2' sinde kronik atriyal fibrilasyon, % 20.8' sinde kronik böbrek yetersizliği ve % 18.4' ünde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, % 6.4' ünde serebrovasküler hastalık mevcuttu (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun bazal özellikleri

	KKY n= 125 (%)	Kontrol n=40 (%)	P
Yaş	66,1 ± 11,6	58,5 ± 6,1	<0.001
Kadın	38 (30.4)	20 (50)	AD
Erkek	87 (69.6)	20 (50)	
NYHA			
I	0 (0)	40 (100)	
II	0 (0)	0	
III	89 (71,2)	0	
IV	36 (28.8)	0	
Başvuru anında diğer şikayetler			
Halsizlik	87 (69,6)	0	
Ödem	38 (30,4)	0	
Senkop	4 (3,2)	0	
Asit	15 (12)	0	
Koroner arter hastalığı varlığı	78 (62.4)	0 (%0)	
Hipertansiyon	82 (65.6)	8 (20)	
Hiperlipidemi	47 (37.6)	11 (27.5)	
Diabetes mellitus	59 (47.2)	5 (12.5)	
Kronik böbrek yetersizliği	26 (20.8)	0	
Atriyal fibrilasyon	44 (35.2)	0	
KOAH	23 (18.4)	0	
Serebrovasküler hastalık	8 (6,4)	0	

Hasta grubunun hastane öncesi dönemde kullanmakta olduğu ilaçlar (tablo 2) incelendiğinde; % 63.2 ACE inhibitörü/ARB, % 70.4 beta bloker, % 3.2 amiodoron, % 16 kalsiyum kanal blokeri, % 31.2 statin, % 59.2 diüretik (furosemid), % 42.4 aldosteron reseptör antagonisti (spironolakton), % 9.6 uzun etkili nitrat, % 35 oral antikoagülan, % 30.4 asetilsalisilik asit ve % 14.4'ünde digoksin kullanım öyküsü mevcuttu.

Kalp yetersizliği grubunda yer alan hastaların % 9.6 'sında kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT), % 12'sinde intrakardiyak defibrilatör (İCD) bulunmaktaydı (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının hastane yatış öncesi kullandığı ilaçlar ve KY cihaz tedavisi

	KKY n= 125	Kontrol n=40
Loop diüretik	74 (59.2)	0
Beta bloker	88 (70.4)	5 (12.5)
ACE inhibitörü /ARB	79 (63.2)	6 (%15)
Spironolakton	53 (42.4)	0
Digoksin	18 (14.4)	0
Amiodoron	4 (3,2)	0
Kalsiyum kanal blokeri	20 (16)	4 (10)
Nitrat	12 (9.6)	0
OAK	35 (28)	0
Statin	39 (31.2)	9 (22.5)
Asetil salisilik asit	38 (30.4)	3 (7.5)
KY Cihaz tedavisi		
ICD	15 (12)	0
CRT	12 (9.6)	0

Hasta ve kontrol gruplarının yatış sırasındaki klinik özelliklerine bakıldığında VYA ve sistolik kan basıncı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken; VKİ ($p=0.028$), diyastolik kan basıncı ($p <0.001$) ve kalp hızı ($p <0.001$) kalp yetersizliği hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının yatış sırasındaki klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	KKY	Kontrol	p
VKi (kg/m^2)	29.57 \pm 6.4	27.66 \pm 4.04	0.028
VYA (m^2)	1.89 \pm 0.23	1.84 \pm 0.13	0.057
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	125.6 \pm 23.17	124.3 \pm 10	0.61
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	79.34 \pm 19.17	72.2 \pm 6.11	<0.001
Kalp Hızı (dk)	87.66 \pm 22.94	74.65 \pm 5.75	<0.001

Laboratuvar parametrelerine bakıldığında hasta grubunda kontrol grubuna göre üre (p <0.001), kreatinin(<0.001), potasyum (p <0.001), hematokrit (p <0.001), glukoz (p <0.001), CRP (p <0.0001), troponin (p=0.013), NT pro-BNP (p <0.001) düzeyleri yüksek iken hemoglobin (p <0.001), albumin (p <0.001) ve BDNF (p <0.001) düzeyleri düşüktü. Sodyum düzeyi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.331) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	KKY	Kontrol	p
Üre (mg/dl)	64.81±34.86	27.70±4.18	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	1.38±0.93	0.74±0.19	<0.001
Na (mmol/L)	138.42±5.16	139.30±4.20	0.331
Potasyum (mmol/L)	4.66±0.69	4.28±0.47	<0.001
Hb (g/dL)	12.34±2.19	13.96±0.73	<0.001
Hct (%)	36.91±6.2	41.56±2.63	<0.001
Glukoz	140.93±71.64	95.88±7.29	<0.001
Albumin (g/dl)	3.99±0.53	4.55±0.46	<0.001
CRP (mg/dl)	12.3±3.57	1.94±1.20	<0.001
Troponin (mg/dl)	0.219±0.93	0.008±0.003	0.013
NT Pro-BNP (pg/ml)	4782.76±73.97	73.97±15.52	<0.001
BDNF(ng/ml)	9.76±1.01	16.67±3.60	<0.001

Ekokardiyografik incelemede (Tablo 5) hasta grubunun EF ortalaması %28 kontrol grubunun %64 bulundu ($p < 0.001$). Sol atriyum çapı ($p < 0.001$), PASB ($p < 0.001$) ve sol ventrikül kitle indeksi ($p < 0.001$) hasta grubunda daha yüksekti Kalp yetersizliği grubunda 51 hastada (% 40.8) diyastolik disfonksiyon, 54 hastada (%43.2) hafif mitral yetersizliği, 51 hastada (% 40.8) orta mitral yetersizliği, 16 hastada (% 12.8) ise ileri mitral yetersizliği saptandı.

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması

	KKY	Kontrol	p
EF (%)	0.28±0.07	0.64±0.04	<0.001
Sol atriyum çapı (mm)	47.19±6.06	33.6±3.95	<0.001
PASB (mmHg)	45.48±17	22.98±6.73	<0.001
Sol ventrikül kütle indeksi (gr/m ²)	148.23±36.94	86.10±8.02	<0.001

Elektrokardiyografik olarak bakılan kalp elektriksel ileti incelemede KKY hastalarında RR mesafesi, QRS genişliği, QT mesafesi ve düzeltilmiş QT (QTc) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.008$, $p=0.008$, $p<0.001$, $p<0.001$). Ayrıca KKY grubunda 37 hastada (% 29.6) tam sol dal bloğu, 8 hastada (% 6.4) tam sağ dal bloğu ve 40 hastada (% 32) fragmente QRS saptandı(Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının elektrokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması

	KKY	Kontrol	p
RR mesafesi(ms)	742.53±163.15	798.75±95.35	0.008
QRS (ms)	121.43±34.84	87.50±8.49	0.008
QT uzunluğu (ms)	398.90±55.55	362.60±39.83	<0.001
QTc (ms)	466.98±49.62	405.3±20	<0.001

SONLANIM NOKTALARI

Hasta grubu ortalama 19.4 ay takip edildi. Hastane içi ve taburculuk sonrası dönemde gelişen klinik son noktalar Tablo 7 ve 8 de belirtilmiştir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının hastane içi sonlanım noktalarının karşılaştırılması

	KKY n = 125	Kontrol n= 40
İnotropik destek n (%)	49 (39.2)	0 (0)
Kardiyorenal sendrom n (%)	23 (18.4)	0 (0)
Koroner bakım ünitesinde yatış n (%)	66 (52.8)	0 (0)
Mekanik ventilatör n (%)	20 (16)	0 (0)
Kardiyak arrest	19 (15.2)	0 (0)
Aritmi n (%)	21 (16.8)	0 (0)

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının taburculuk sonrası sonlanım noktalarının karşılaştırılması

	KKY n = 125	Kontrol n= 40
Kardiyovasküler nedenli ölüm n (%)	29 (23.2)	0 (0)
KKY nedeniyle yeniden hastane yatışı n (%)	70 (56)	0 (0)

Hasta grubunun bazal özelliklerine göre klinik sonlanım noktaları değerlendirildi (Tablo 9).

Tablo 9. Bazal özelliklere göre klinik sonlanım

	İnotropik destek	KRS	KBÜ	MV	Kardiyak Arrest	Aritmi	Ölüm	Yeniden yatış
Cinsiyet(E/K)	0.967	0.012	0.113	0.270	0.336	0.005	0.079	0.039
NYHA (III / IV)	0.243	0.085	0.236	0.227	0.164	0.580	0.215	0.949
Senkop	0.645	0.562	1	0.507	1	0.131	1	0.630
Ödem	0.115	0.044	0.421	0.038	0.022	0.842	0.314	0.287
Asit	0.004	0.003	0.035	0.001	<0.001	0.485	0.001	0.067
Hipertansiyon	0.408	0.658	0.214	0.651	0.421	0.162	0.663	0.976
DM	0.492	0.947	0.307	0.784	0.607	0.317	0.578	0.988
KAH	0.828	0.110	0.502	0.809	0.340	0.349	0.359	0.800
Na <130 mg/dl	0.014	0.018	1	0.010	0.001	0.675	0.001	0.183
K <4 mg/dl	0.020	0.751	0.139	0.505	1	0.739	1	0.410
SKB <100mmHg	<0.001	0.204	0.233	0.314	0.187	0.104	0.404	0.169
EF <0.25	0.002	<0.001	0.809	0.002	0.003	0.341	0.003	0.058

KRS: kardiyorenal sendrom, KBÜ: Koroner bakım ünitesine yatış, MV: mekanik ventilatör, DM; diabetes mellitus, SKB: sistolik kan basıncı

İnotropik destek gereken hasta özellikleri ki-kare testi ile değerlendirildiğinde asit olması (p=0.0004), Na <130 mg/dl olması (p=0.014), K<4 mg/dl olması(0.020), sistolik KB <100 mmHg olması (p <0.001) ve EF<0,25 olması(p=0.002) açısından anlamlı fark saptanırken, diğer klinik özelliklerde p değeri anlamlı saptanmadı.

Kardiyorenal sendrom gelişimi değerlendirildiğinde hasta grubumuzda kadınlara göre erkeklerde daha çok KRS geliştiği görüldü .(21 erkek, 2 kadın, $p=0.012$). Ayrıca ödem varlığı ($p=0.044$), asit varlığı($p=0.003$), Na <130 mg/dl olması($p=0.018$) ve EF<0,25 olması($p<0.001$) kardiyorenal sendrom gelişme riski açısından anlamlı fark saptanırken, diğer klinik özelliklerde p değeri anlamlı saptanmadı.

Koroner bakım ünitesinde yatış gereksinimi yönünden hastalar ki-kare testi ile değerlendirildiğinde sadece asit varlığı ($p=0.035$) açısından anlamlı fark saptanırken, diğer klinik özelliklerde p değeri anlamlı saptanmadı.

Mekanik ventilatör ihtiyacı açısından hasta özellikleri ki-kare testi ile değerlendirildiğinde ödem varlığı($p=0.038$), asit varlığı($p=0.001$), Na<130 mg/dl($p=0.010$) ve EF<0.25 olması($p=0.002$) anlamlı saptanırken, diğer klinik özelliklerde p değeri anlamlı saptanmadı.

Hastane içi kardiyak arrest gelişen hasta özellikleri ki-kare ile incelendiğinde ödem varlığı($p=0.022$), asit varlığı($p<0.001$), Na<130mg/dl($p=0.001$) ve EF<0.25 olması($p=0.003$) anlamlı saptanırken, diğer klinik özelliklerde p değeri anlamlı saptanmadı.

Hemodinamiyi bozan atriyal/ventriküler aritmi gelişen hastalar ki-kare ile incelendiğinde erkek hastalarda kadınlara göre anlamlı fark($p=0.005$) saptanırken, diğer klinik özelliklerde p değeri anlamlı saptanmadı.

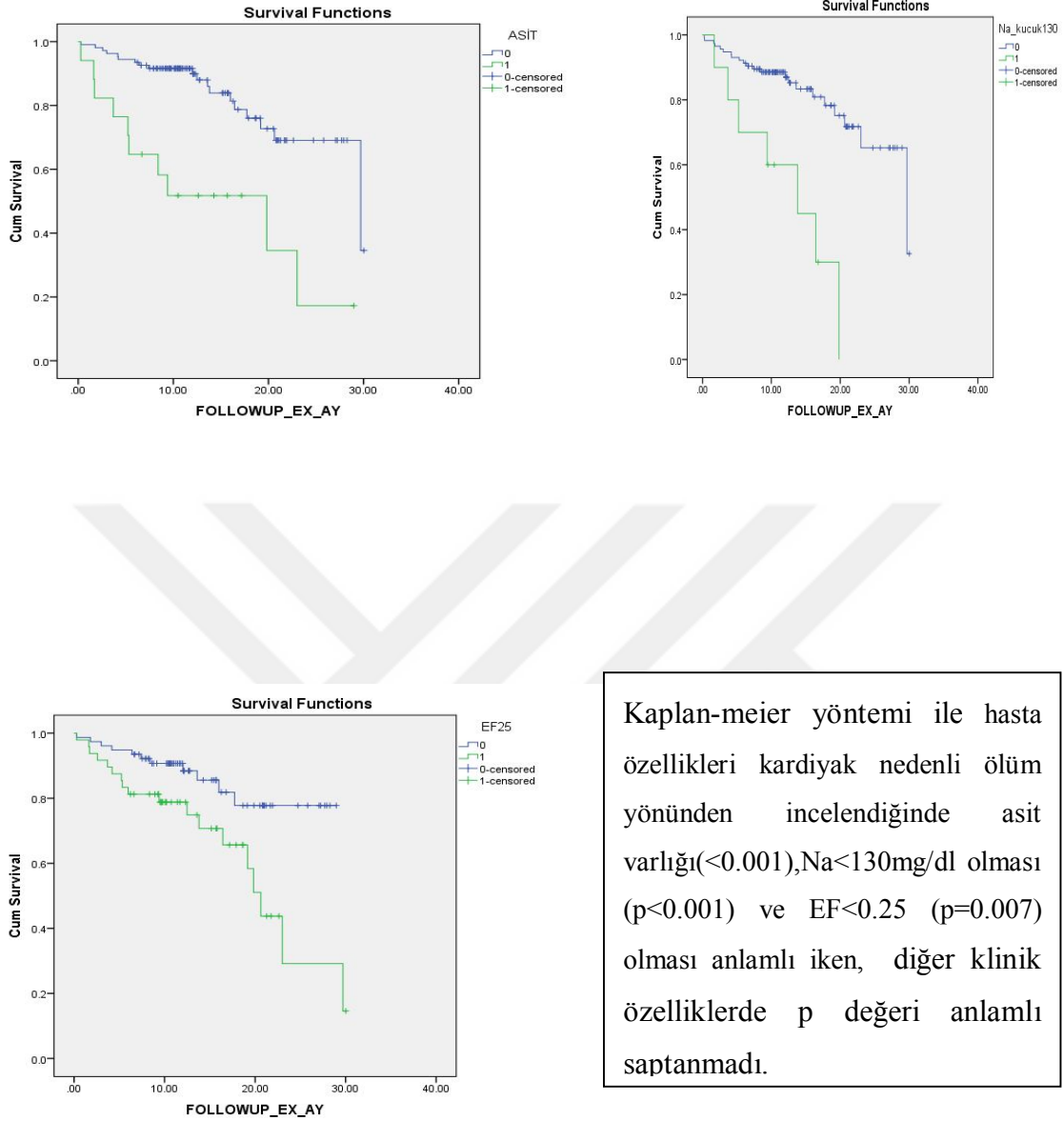
Takip süresince kardiyak kökenli ölüm açısından hasta özellikleri ki-kare testi ile değerlendirildiğinde asit varlığı ($p=0.001$), Na<130mg/dl olması ($p=0.001$) ve EF<0.25 olması ($p=0.003$) anlamlı saptanırken, diğer klinik özelliklerde p değeri anlamlı saptanmadı.

Kalp yetersizliği nedeniyle yeniden yatış gerektiren hastalar ki-kare ile incelendiğinde erkek hastalarda kadınlara göre anlamlı fark ($p=0.039$) saptanırken, diğer klinik özelliklerde p değeri anlamlı saptanmadı.

Tablo 10. Takip süresince gelişen ölüm ve hastaneye yeniden yatışın klinik özellikler ile ilişkisi (Tabloda p değerleri sunulmuştur, Kaplan Meier yöntemi ile analiz yapılmıştır)

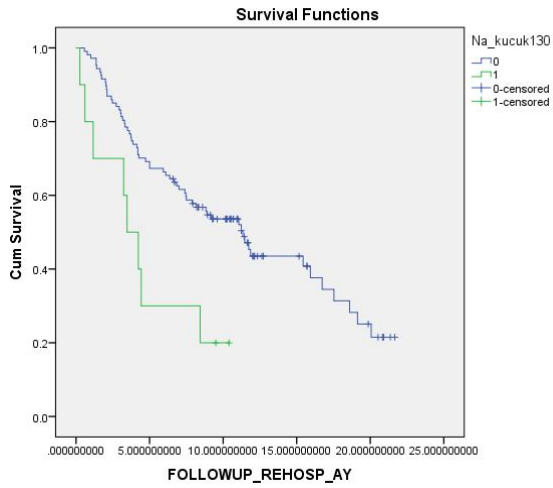
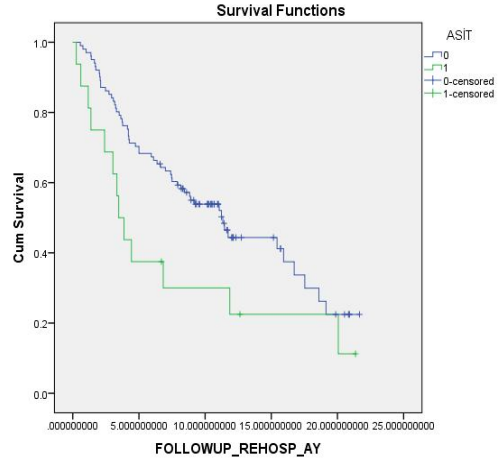
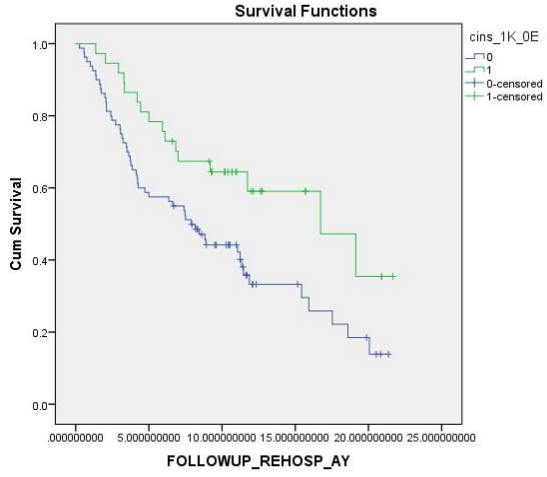
	Ölüm, p	Yeniden yatış, p
Cinsiyet(E/K)	0.219	0.013
NYHA (III / IV)	0.081	0.930
Ödem	0.514	0.772
Asit	<0.001	0.039
Hipertansiyon	0.908	0.346
Diyabetes Mellitus	0.507	0.659
KAH	0.423	0.796
Na <130 mg/dl	<0.001	0.009
K <4 mg/dl	0.646	0.758
Sistolik KB <100mmHg	0.765	0.097
EF <0.25	0.007	0.056

Şekil 1.



Kaplan-meier yöntemi ile hasta özellikleri kardiyak nedeni ölüm yönünden incelendiğinde asit varlığı($p<0.001$),Na<130mg/dl olması ($p<0.001$) ve EF<0.25 ($p=0.007$) olması anlamlı iken, diğer klinik özelliklerde p değeri anlamlı saptanmadı.

Şekil 2.



Kaplan-meier yöntemi ile hasta özellikleri kalp yetmezliği nedeniyle yeniden yatış yönünden incelendiğinde cinsiyet(erkeklerde daha fazla olmak üzere $p=0.013$) asit varlığı(<0.039), $Na<130$ mg/dl olması ($p<0.009$) olması anlamlı iken, diğer klinik özelliklerde p değeri anlamlı saptanmadı.

Tablo 11. Klinik sonlanım noktalarına göre BDNF ve NT-proBNP düzeyleri (student –t testi ile analizi)

	BDNF	NT ProBNP	P
İnotrop (+), n=49	9.27±1.10	5201.87±838.39	<0.001
İnotrop (-), n=76	10.08±0.81	4512.55±729.68	
KRS (+), n=23	8.59±0.86	5729.26±646.39	<0.001
KRS (-), n=102	10.03±0.84	4569.34±727.02	
KBÜ(+), n=66	9.44±1.08	5054.10±878.58	<0.001
KBÜ(-), n=59	10.13±0.78	4479.23±686.81	
MV(+), n=20	8.41±0.95	5869.28±685.52	<0.001
MV(-), n=105	10.02±0.80	4575.81±698.84	
Arrest(+), n=19	8.30±0.88	5966.68±613.41	<0.001
Arrest(-), n=106	10.03±0.79	4570.55±687.64	
Aritmi(+), n=21	8.92±1.13	5469.04±870.89	<0.001
Aritmi(-), n=104	9.93±0.90	4644.19±768.12	
Ölüm(+), n=29	8.40±0.72	5909.12±515.16	<0.001
Ölüm(-), n=96	10.18±0.66	4442.51±584.82	
Rehospitalizasyon(+),n=70	9.45±0.52	5061.77±431.24	<0.001
Rehospitalizasyon(-),n=55	10.16±1.31	4427.66±1076.79	

Klinik sonlanım noktalarının varlığına göre BDNF ve NT-proBNP düzeyleri kıyaslandığında tüm sonlanım noktalarında BDNF düzeyleri düşük, NT-ProBNP düzeyleri belirgin olarak yüksek saptandı(Tablo 11).

Tablo 12: Ölüm – Çoklu değişkenler ile Cox regresyon modeli

	β	p	OR	95.0% CI for OR	
				Lower	Upper
Yaş	-.085	0.066	.919	.807	1.046
cins_1K_OE	-.387	0.913	.679	.113	4.062
BDNF	-.746	15,331	.474	.000	#
NT-ProBNP	.068	0.029	1.071	1.012	1.133
TROPONİN	1.682	2,115	5.378	.085	339.765
EGFR	-.023	0.021	.977	.938	1.019
ASİT	-.883	0.764	.414	.093	1.849
NYHA FK	-.014	0.581	.986	.316	3.076
Na < 130 mg/dl	-.042	0.835	.959	.187	4.922
EF <0.25	.731	0.730	2.077	.497	8.685

Çalışmamızda dekompanse kalp yetersizliği bulunan hastaların sağ kalım süresine etki eden prognostik faktörleri belirlemek için daha önce prognostik önemi kanıtlanmış değişkenler ile BDNF düzeyleri Cox regresyon modeli ile analize alındı (Tablo 12). NT-proBNP düzeyinin artması (OR:1,071 95% CI 1.01 – 1.13) ve eGFR düzeyinin azalması (OR:0.977, 95% CI 0.938-1.019) sağ kalım süresinin bağımsız belirteçleri olarak bulunmuştur. BDNF düzeyleri çoklu değişken analizde sağ kalım süresini belirlemede bağımsız değişken olarak saptanmadı.

Tablo 13: Ölüm – BDNF düzeyleriyle Cox regresyon analizi

	β	p	OR	95.0% CI for Exp(B)	
				Lower	Upper
BDNF	-5.947	<0.001	0.003	.000	.026

BDNF düzeylerinin sağ kalım süresine etkisini incelemek amacıyla yapılan Cox regresyon modelinde tek başına BDNF düşüklüğünün sağ kalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olduğu bulundu. (OR:0.003 95% CI 0.001 – 0.26)

Tablo 14: Ölüm – NT-ProBNP düzeyleriyle Cox regresyon analizi

	β	p	OR	95.0% CI for Exp(B)	
				Lower	Upper
NT-ProBNP	.074	0.007	1.076	1.021	1.135

NT-ProBNP düzeylerinin sağ kalım süresine etkisini incelemek amacıyla yapılan Cox regresyon modelinde NT-ProBNP yüksekliğinin sağ kalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olduğu bulundu. (OR:1.076 95% CI 1.021 – 1.135)

Tablo 15: Kalp yetersizliği nedenli yeniden yatış – Çoklu değişkenler ile Cox regresyon modeli

	β	p	OR	95.0% CI for Exp(B)	
				Lower	Upper
yaş	.003	0.850	1.003	.975	1.031
cins_1K_0E	-.381	0.028	0.683	.487	.959
ASİT	-.016	0.934	0.984	.671	1.442
Na<130 mg/dl	.271	0.197	1.312	.868	1.981
Sistolik KB <100mmHg	.089	0.633	1.093	.758	1.576
EF <0.25	-.043	0.768	0.958	.723	1.271
TROPONİN	.267	0.090	1.306	.960	1.778
EGFR	.001	0.856	1.001	.992	1.010
BDNF	2.206	0.004	9.077	1.990	41.410
NT-ProBNP	.004	<0.001	1.004	1.002	1.006

Kalp yetersizliği nedenli yeniden yatışa kadar geçen süreye etki eden faktörleri belirlemek için daha önce prognostik önemi kanıtlanmış değişkenler ile BDNF düzeyleri analize alındı ve Cox regresyon modeli ile Tablo 15'deki sonuçlar elde edildi. Erkek cinsiyet (OR: 0.683 95% CI 0.487-0.959), NT-proBNP düzeyinin artması (OR:1.004 95% CI 1.002-1.006), BDNF düzeylerinin azalması (OR: 9.077, 95% CI 1.99-41.4) yeniden yatışa kadar geçen süresi üzerine etkili bağımsız belirteç olarak bulundu.

Tablo 16: Kalp yetersizliği nedenli yeniden yatış - BDNF düzeyleriyle Cox regresyon analizi

	β	p	OR	95.0% CI for Exp(B)	
				Lower	Upper
BDNF	-.625	<0.001	0.535	.435	.659

BDNF düzeylerinin yeniden hastaneye yatışa kadar geçen süre üzerine etkisini incelemek amacıyla yapılan Cox regresyon modelinde tek başına BDNF düşüklüğünün istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olduğu bulundu. (OR:0.535 95% CI 0.435 – 0.659)(Tablo 16)

Tablo 17: Kalp yetersizliği nedenli yeniden yatış - NT-ProBNP düzeyleriyle Cox regresyon analizi

	β	p	OR	95.0% CI for Exp(B)	
				Lower	Upper
NT-ProBNP	0.001	<0.001	1.001	1.001	1.001

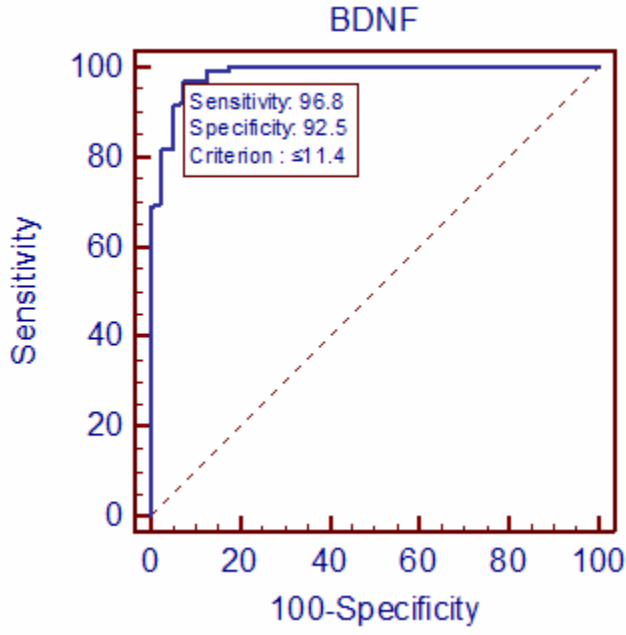
NT-ProBNP düzeylerinin yeniden hastaneye yatışa kadar geçen süre üzerine etkisini incelemek amacıyla yapılan Cox regresyon modelinde tek başına NT-ProBNP yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olduğu bulundu. (OR:1.001 95% CI 1.001 – 1.001)(Tablo 17)

Tablo 18: Kalp yetersizliği nedenli yeniden yatış – BDNF ve NT-ProBNP düzeyleriyle Cox regresyon analizi

	β	p	OR	95.0% CI for Exp(B)	
				Lower	Upper
NT-ProBNP	.003	<0.001	1.003	1.002	1.005
BDNF	1.772	0.004	5.881	1.767	19.575

BDNF ve NT-ProBNP düzeylerinin yeniden hastaneye yatışa kadar geçen süre üzerine etkilerini incelemek amacıyla yapılan Cox regresyon modelinde BDNF düşüklüğünün(OR:5.881 95% CI 1.767 – 19.575), NT-ProBNP yüksekliğinin (OR:1.003 95% CI 1.002 – 1.005) yeniden yatış üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olduğu görüldü(Tablo 18).

Şekil. 3



BDNF düzeyleriyle yapılan ROC analizinde kesim noktası ≤ 11.4 ng/ml alındığında, dekompanse KKY geçiren hastaları kontrol grubundan ayırmada, duyarlılık %96.8, özgüllük %92.5 olarak bulundu. BDNF düzeylerinin ROC eğrisi için elde edilen eğri altındaki alan değeri 0.984 (%95 Cİ 0.950-0.997, $p < 0.001$) (şekil. 3)

6. TARTIŞMA

Bu çalışmada dekompanse sistolik kalp yetersizliği ile hastaneye yatırılan hastalarda sağlıklı bireylere göre yatışta ölçülen serum BDNF daha düşük düzeylerde bulunmuştur. Serum BDNF düzeyi primer ve sekonder sonlanım noktalarını oluşturan her bir klinik durum ile tek değişkenli analizlerde anlamlı ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analiz sonuçlarımız serum BDNF düzeyi ölçümünün bu hastalarda tekrar hastaneye yatışa kadar geçen süreyi belirlemede bağımsız bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ancak yaşam süresini belirlemede serum BDNF düzeyi ölçümünün bir katkı sağladığı gösterilememiştir.

Akut Koroner Sendrom ve Nörotrofinler arasındaki ilişkiyi gösteren, Luigi Mani ve ark. tarafından 31'i AKS ve 19'u kontrol grubu olmak üzere 50 kişide yapılan çalışmada Akut Koroner sendromlu hastalarda BDNF kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ayrıca bu çalışma BDNF'nin koroner aterosklerozda rol oynayabileceğini düşündürmüştür. (144) Okada ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da BDNF salınımının iskemik kalpte arttığı ve kalbi iskemik hasardan koruduğu gözlenmiştir (139).

Hong Jiang ve ark. tarafından Nörotrofinler ve angina pectoris ile ilgili yapılan 885 angina pectorisli hastanın katıldığı bir çalışmada kardiyovasküler risk faktörleri ile serum BDNF seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır; plazma BDNF düzeyi ile Trigliserit düzeyi, LDL kolesterol, DM varlığı, fibrinojen düzeyi, erkek cinsiyet ve yaş arasında ters orantılı bir ilişki saptanırken; HDL kolesterol ve trombosit sayısı ile doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır. Plazma BDNF düzeylerinin bağımsız olarak 4 yıllık major kardiyak olay(MCE) ve mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (148).

Bizim çalışmamızda, 78 hastanın öyküsünde dökümanente KAH (koroner arter bypass cerrahisi veya perkütan koroner girişim) vardı. KAH' ı olan ve olmayan hastalarda serum BDNF seviyesinde anlamlı fark saptanmadı. Bu durum BDNF düşüklüğünü sadece ateroskleroz ile açıklanamayacağını düşündürmektedir.

Fukushima ve ark. tarafından yapılan NYHA I-III fonksiyonel kapasiteye sahip kalp yetersizliği bulunan 58 hastanın alındığı yakın zamanlı bir çalışmada BDNF düzeylerinin kalp yetersizliği bulunan hastalardaki prognostik önemi incelenmiştir. Hastalar ortalama 20.3 ay süreyle takip edilerek kalp yetersizliği nedeni yeniden yatış ve kardiyak nedeni ölümler

birlikte tek sonlanım noktası olarak incelendiğinde yüksek serum BDNF düzeyleri ile karşılaştırıldığında, düşük serum BDNF düzeylerinin yüksek oranlarda advers olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Multivaryant analizler sonucu serum BDNF seviyesinin advers olaylar açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (149).

Kadowaki ve ark. tarafından yapılan 134 hasta ile 23 kontrol grubunun olduğu bir çalışmada Serum BDNF düzeyleri KKY hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (25.8 ± 8.4 vs 14.7 ± 8.4 , $P < 0.001$). Ortalama 426 gün takip sonrası serum BDNF düzeyi kardiyak olay (yeniden hastaneye yatış ve ölüm) geçirmiş olan hastalarda, olay geçirmemiş hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu (16.1 ± 8.0 vs 12.5 ± 8.5 , $P < 0.001$). Multivaryant Cox analizi ile düşük BDNF düzeyinin kardiyak olaylar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(150). Bu çalışmada stabil KY olan 50 hasta ile, dekompanse KY olan 84 hasta alınmıştır ve retrospektif yapılmıştır.

Bizim çalışmamız ise prospektif bir çalışma olup sadece dekompanse KY gelişen hastalar alınmıştır. Her iki çalışmada da (149,150) sonlanım noktası olarak kardiyak nedenli ölüm ve rehospitalizasyon birlikte tek sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hem hastane içi sonlanım noktaları (arrest, majör aritmi, kardiyorenal sendrom, mekanik ventilatör, koroner bakım ünitesinde yatış ihtiyacı, inotrop desteği), hemde primer sonlanım noktaları (kardiyak nedenli ölüm ve rehospitalizasyon) tek tek değerlendirilmiş olup bileşik son nokta şeklinde analiz yapılmamıştır.

Bütün bu çalışmalar BDNF' nin kardiyovasküler hastalıklarda bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın sonuçları daha önce yapılan benzer çalışmaları desteklemekle beraber yeni ve önemli bazı bilgilere ışık tutmaktadır. Çalışmamızda diğer araştırmalardan farklı olarak hastane içi sonlanım noktalarını (arrest, majör aritmi, kardiyorenal sendrom, mekanik ventilatör, koroner bakım ünitesinde yatış ihtiyacı, inotrop desteği) etkileyen klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik parametreler ve BDNF düzeyleriyle olan ilişkisi ortaya çıkarıldı. Çalışmamızdaki majör bulgu dekompanse KY hastalarında düşük serum BDNF düzeyi, hastane içi ve primer sonlanım noktalarıyla(kardiyak nedenli ölüm ve rehospitalizasyon) belirgin bir şekilde ilişkilidir. BDNF düzeylerinin KKY' nin şiddetiyle azaldığı gösterildi.

Serum BDNF düzeyinin KKY hastalarında neden kontrol grubuna göre daha düşük seviyede bulunduğunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Öne sürülen hipotezler, KY hastalarında iskelet kası kitlesindeki azalmanın BDNF sekresyonunu azaltan nedenlerden biri olabilir. BDNF iskelet kası tarafından salgılanmaktadır, fakat KY hastalarında iskelet kası azaldığından BDNF salınımı da azalmaktadır(164,165). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki sempatik hiperaktivite KY’ de kötü prognozla ilişkilidir(166,167) ve artmış sempatik sinir aktivitesi glukokortikoid düzeyini ve reseptör aktivitesini artırmaktadır(168). Bu çalışmada serum kortikoid seviyesini değerlendirmedığımız halde, çıkan sonucun esas nedeni sempatik hiperaktiviteye bağlı azalmış BDNF olabilir. BDNF’ nin beslenme davranışını düzenlediği ve endokrin faktörlerinin sekresyonunu düzenlediği önceki çalışmalarda rapor edilmiştir(169,170). Bu durum beslenme indeksinin serum BDNF seviyesini etkileyebileceğini akla getirmektedir. Beslenme indeksi kardiyak olaylarla ilişkilidir(171). Gelecekte serum BDNF düzeyi ve beslenme indeksi ilişkisini inceleyen çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Çalışmamız sonuçlarına göre serum BDNF seviyesinin dekompanse KY’ de prognostik marker olarak rol alabileceğini göstermektedir. Bu çalışma, BDNF’ nin kalp yetersizliğindeki prediktif rolünü belirleyen hasta sayısı bakımından en büyük çalışmadır. BDNF NT-ProBNP ile yakın prognostik paralellik göstermiştir; bu da dekompanse KY’ de prognozu belirleyici olarak ilk seçenek olan BNP’ ye ilaveten serum BDNF seviyesinin yeni bir marker olabileceğini desteklemektedir.

Çalışma kısıtlılıkları:

Bu çalışma belirli kısıtlamalara sahiptir. İlk olarak BDNF beyin, kalp, endotel, iskelet kası gibi birçok dokudan salgılanmaktadır. Dekompanse KY hastalarında en çok hangi organın azalmış BDNF’ ye sebep olduğu bilinmemektedir. Ek olarak, KY tedavisinden sonra BDNF değişimi bilinmemektedir. Bu sebeple serum BDNF değerini KY tedavisi öncesi ve sonrasında değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışma prospektif çalışma olmasına rağmen hastaların depresif semptom skoru, anksiyete, stres, ilaç bağımlılığı, antidepresan ilaç bağımlılığı gibi serum BDNF düzeylerinin etkileyen diğer faktörler ile korelasyonu değerlendirilmemiştir. Antidepresan tedavinin serum BDNF seviyesini artırdığı rapor edilmiştir(173). Çalışmada antidepresan kullanan hastaların dışlanması gerekirdi.

Dolaşımdaki BDNFnin büyük bir kısmı plateletlere bağlı olduğundan ve depo edildiğinden serum BDNF seviyesi periferik kandaki platelet sayısı ile korelasyon

göstermektedir(172). Bizim çalışmamızda platelet sayısı ile BDNF düzeyleri arasındaki ilişki incelenmedi.

Çalışmada hasta sayısı yetersiz idi, İleri çalışmalarda daha fazla örnek sayısı ile korelasyon değerlendirilmesi yapılmalıdır.



7. KAYNAKLAR

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, PooleWilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933–989.
2. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:1e20.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–1146. The CME text ‘European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)’ is accredited by the European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC). EBAC works according to the quality standards of the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), which is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS). In compliance with EBAC/EACCME guidelines, all authors participating in this programme have disclosed potential conflicts of interest that might cause a bias in the article. The Organizing Committee is responsible for ensuring that all potential conflicts of interest relevant to the programme are declared to the participants prior to the CME activities. CME questions for this article are available at: European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> and European Society of Cardiology <http://www.escardio.org/guidelines>. ESC Guidelines 1839)
4. Fukushima A, Kinugawa S, Homma T, Masaki Y, Furihata T, Yokota T, Matsushima S, Takada S, Kadoguchi T, Oba K, Okita K, Tsutsui H. Serum brain-derived neurotrophic factor level predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2015 Apr;21(4):300-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.01.003. Epub 2015 Jan 30.)
5. Shinpei Kadowaki ·Tetsuro Shishido ·Yuki Honda ·Taro Narumi ·Yoichiro Otaki ·Daisuke Kinoshita ·Satoshi Nishiyama ·Hiroki Takahashi ·Takanori Arimoto ·Takuya Miyamoto ·Tetsu Watanabe ·Isao Kubota. Additive clinical value of serum brain-derived neurotrophic factor for prediction of chronic heart failure outcome. *Heart Vessels* DOI 10.1007/s00380-015-0628-6)
6. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2012 ESC Kılavuzu
7. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670–679.

8. 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.
9. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2005; 1:1110-1121.
10. Douglas L. Mann and Michael R. Bristow, Mechanisms and Models in Heart Failure: The Biomechanical Model and Beyond, doi: 10.1161/Circulation.AHA.104.500546 *Circulation*. 2005;111:2837-2849.
11. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct;22(4 Suppl A):6A-13A.
12. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Feb 23;121(7):948-54. doi: 10.1161/Circulation.AHA.109.192666.
13. Lauer MS, Evans JC, Levy D. Prognostic implications of subclinical left ventricular dilatation and systolic dysfunction in men free of overt cardiovascular disease (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1992 Nov 1;70(13):1180-4.
14. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD; Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) Study. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 2;39(1):60-9.
15. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005 Mar-Apr;47(5):320-32.
16. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002 Mar 19;105(11):1387-93.

17. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317–327.
18. 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.
19. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:1750- 1757
20. 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]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2012 Jun;40(4):298-308. doi: 10.5543/tkda.2012.65031.
21. Tavazzi L. Towards a more precise definition of heart failure aetiology. *Eur Heart J* 2001; 22:192- 195.
22. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J* 1990; 120:1538-40.
23. Schwinger RH, Böhm M, Koch A, Schmidt U, Morano I, Eissner HJ, Uberfuhr P, Reichart B, Erdmann E. The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism *Circ Res.* 1994 May;74(5):959-69
24. Heart Failure: A practical approach to treatment. William T.Abraham, Henry Krum McGrawHill Medical Companies 2007 p:43-53
25. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Jul;20(1):248-54.
26. Esler M, Kaye D, Lambert G, Esler D, Jennings G. Adrenergic nervous system in heart failure. *Am J Cardiol.* 1997 Dec 4;80(11A):7L-14L.
27. Kjaer A, Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives. *Clin Physiol.* 2001 Nov;21(6):661-72.
28. Aasakiran Madamanchi β -Adrenergic receptor signaling in cardiac function and heart failure. *Mcgill J Med.* 2007 Jul; 10(2): 99–104.
29. Singh K, Xiao L, Remondino A, Sawyer DB, Colucci WS. Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *J Cell Physiol.* 2001 Dec;189(3):257-65.
30. Gary S. Francis, The relationship of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system in congestive heart failure. *American Heart Journal* Volume 118, Issue3, September 1989, Pages 642–648

31. Dell'Italia L, Sabri A: Activation of the renin-angiotensin system in hypertrophy and heart failure. In Mann DL(ed): Heart Failure: A companion to Braunwald's Heart Disease, Saunders, Philadelphia, 2004 129-143
32. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2006 Jul 1;98(1):121-8.
33. Sharma JN. Role of tissue kallikrein-kininogen-kinin pathways in the cardiovascular system. *Arch Med Res.* 2006 Apr;37(3):299-306.
34. Liesmaa I, Kuoppala A, Shiota N, Kokkonen JO, Kostner K, Mäyränpää M, Kovanen PT, Lindstedt KA. Increased expression of bradykinin type-1 receptors in endothelium of intramyocardial coronary vessels in human failing hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 May;288(5):H2317-22.
35. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 1992;10:1111-4.
36. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998;135:914-23.
37. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiac disease. *JAMA* 1998; 280: 1983-4.
38. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1134-9.
39. Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990; 86: 1690-7.
40. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release . *Am J Physiol* 1984; 247: 863-6.
41. Burnett JC, Costello-Boerrigter L, Boerrigter G. Alterations in the kidney in heart failure: The cardiorenal axis in the regulation of sodium homeostasis. In: *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Ed: DL Mann DL. Philadelphia, Elsevier, 2004, pp. 279-289.
42. Goldsmith SR. The role of vasopressin in congestive heart failure. *Cleve Clin J Med.* 2006 Sep;73 Suppl 3:S19-23.
43. Verbalis JG. AVP receptor antagonists as aquaretics: review and assessment of clinical data. *Cleve Clin J Med.* 2006 Sep;73 Suppl 3:S24-33

44. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. 8th edition, Philadelphia, PA, Saunders, 2008:541-561
45. Sica DA. Hyponatremia and heart failure--pathophysiology and implications. *Congest Heart Fail.* 2005 Sep-Oct;11(5):274-7.
46. Haynes WG, Webb DJ. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J Hypertens.* 1998 Aug;16(8):1081-98
47. F. Pousset, R. Isnard, P. Lechatf, H. Kalotka, A. Carayonf, G. Maistret, S. Escolano, D. Thomas and M. Komajda. Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal* (1997) 18, 254-258
48. Van Beneden R, Gurné O, Selvais PL, Ahn SA, Robert AR, Ketelslegers JM, Pouleur HG, Rousseau MF Superiority of big endothelin-1 and endothelin-1 over natriuretic peptides in predicting survival in severe congestive heart failure:a 7-year follow-up study. *J Card Fail.* 2004 Dec;10(6):490-5
49. Mann DL: Activation of cytokine systems in heart failure. In Mann DL (ed):*Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia, Elsevier 2004:159-180
50. Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Entman M, Mann DL. Tumor necrosis factor-alpha provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes *Circulation.* 1997 Mar 4;95(5):1247-52.
51. Onan D, Pipolo L, Yang E, Hannan RD, Thomas WG Urotensin II promotes hypertrophy of cardiac myocytes via mitogen-activated protein kinases. *Mol Endocrinol.* 2004 Sep;18(9):2344-54.
52. D.S. Winlaw, MBB, SA.M. Keogh, FRACP, C.G. Schyvens, BSc P.M.Spratt, FRACS, P.S. Macdonald, FRACP G.A. Smythe, PhD Increased nitric oxide production in heart failure Volume 344, Issue 8919, 6 August 1994, Pages 373–374 Originally published as Volume 2, Issue 8919
53. Rademaker MT, Cameron VA, Charles CJ, Lainchbury JG, Nicholls MG, Richards AM. Adrenomedullin and heart failure. *Regul Pept.* 2003 Apr 15;112(1-3):51-60.
54. Vatner SF, Shannon R, Hittinger L. Reduced subendocardial coronary reserve. A potential mechanism for impaired diastolic function in the hypertrophied and failing heart. *Circulation.* 1990 F
55. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Goldstein S. eb;81(2 Suppl):III8-14. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure *J Am Coll Cardiol.* 1992 Dec;20(7):1594-8.

56. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. 8th edition, Philadelphia, PA, Saunders, 2005 p:75
57. Micheal R. Bristow, Management of Heart Failure. A Textbook of Cardiovascular Medicine, Braunwald, Zipes, Libby, Sixth edition. 2001, page: 640. Micheal MG, Wilson SC, Eugene Braunwald. Clinical Aspects of Heart Failure; Pulmonary
58. Kannel W.B, Abbott R.D, Savage D.D, et al. Epidemiologic Features Of Chronic Atrial Fibrillation: The Framingham Study. N Engl J Med 1982; 306:1018 –22
59. Douglas PZ, Peter L, Robert OB, Braunwald E, Edema, High-Output Failure Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th edition. Philadelphia W.B.Saunders Company 2005:539-568
60. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria: Congestive
61. Heart Failure Criteria for Cardiac Computed Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. Vol. 48, No. 7, 2006 ISSN 0735-1097/06/\$32.00 doi:10.1016/j.jacc.2006.07.003
62. 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
63. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, Edvardsen T, Smiseth OA, Estep JD. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. Circ Cardiovasc Imaging 2011;4:220–227.
64. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur J Echocardiogr 2009;10:165–193.
65. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997;30:1527–1533.
66. Schwitter J. Extending the frontiers of cardiac magnetic resonance. Circulation 2008;118:109–112. 1840 ESC Guidelines
67. Schwitter J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. Eur Heart J 2011;32:799–809.

68. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail* 2011;17:115–119.
69. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–224.
70. 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.
71. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, Johnston JJ, Smellie WS, Duffy V, Cawley P. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006;56:327–333.
72. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429–1435.
73. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
74. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II(CIBIS-II):a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13
75. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–2007.
76. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, ESC Guidelines 1841 Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295–1302.
77. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.

- 78.** Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194–2199.
- 79.** Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
- 80.** Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
- 81.** Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1321
- 82.** Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–776.
- 83.** Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414–1421.
- 84.** Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.
- 85.** McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–771.
- 86.** The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997;336:525–533.
- 87.** Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.

- 88.** Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933–1940.
- 89.** Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.
- 90.** 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy
- 91.** Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
- 92.** Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
- 93.** Yoshimura M, Yasue H, Okamura E, et al. Different Secretion Pattern Of Atrial Natriuretic Peptide And Brain Natriuretic Peptide In Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation* 1993; 87: 464-9.
- 94.** Jourdain P, Funck F, Bellorini M, et al. Bedside B-type natriuretic peptide and functional capacity in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 155-160.
- 95.** Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, *et al.* Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1934-1941.
- 96.** Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, *et al.* B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39:131-138.
- 97.** Filiz KAZAK, Gül Fatma YARIM, Nörotrofinler, *Kocatepe Vet J* (2014) 7(1): 47-57
- 98.** Yano H, Chao MV. Neurotrophin receptor structure and interactions. *Pharm Acta Helv.* 2000; 74:253-260.
- 99.** Vega JA, Suarez OG, Hannestad J, Perez MP, Germana A. Neurotrophins and the immune system. *J Anat.* 2003; 203:1-19.

100. Longo FM, Massa SM. Small-molecule modulation of neurotrophin receptors: a strategy for the treatment of neurological disease. *Nat Rev Drug Discov.* 12:507-525.
101. Huang EJ, Reichardt L. Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function. *Annu Rev Neurosci.* 2001; 24:677-736.
102. Nilsson AS, Fainzilber M, Falck P, Ibanez CF. Neurotrophin-7 a novel member of the neurotrophin family from the zebrafish. *FEBS Letters.* 1998; 424:285-290.
103. Lai KO, Fu WY, Ip FCF, Ip NY. Cloning and expression of a novel neurotrophin, NT-7, from carp. *Mol & Cell Neurosci.* 1998; 11:64-76
104. Hallböök F. Evolution of the vertebrate neurotrophin and Trk receptor gene families. *Curr Opin Neurobiol.* 1999; 9:616-621.
105. Kaplan DR, Miller FD. Signal transduction by the neurotrophin receptors. *Curr Opin Cell Biol.* 1997; 9:213-221.
106. Dechant G, Barde YA. The neurotrophin receptor p75(NTR): novel functions and implications for diseases of the nervous system. *Nat Neurosci.* 2002; 5:1131-1136.
107. Manni L, Rocco ML, Bianchi, Soligo, Guaragna M, Barbaro, Aloe L. Nerve growth factor: basic studies and possible therapeutic applications. *Growth Factors.* 2013; 31(4):115-122.
108. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J.* 1982; 1(5):549-553.
109. Hofer, M., Pagliusu, SR., Hohn, A., Leibrock, J., Barok, YA., (1990), "Regional Distribution of Brain Derived Neurotrophic Factor mRNA in The Adulth Mause Brain", *EMBO J* 9(8): 2459-2464.
110. Işık, E. (2012). *Biyolojik Psikiyatri*. 1. Baskı. Has Matbaacılık. İstanbul.
111. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2004;27:589e94
112. Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci (Lond)* 2006;110(2):167-173.
113. Chouthai NS, Sampers J, Desai N, Smith GM. Changes in neurotrophin levels in umbilical cord blood from infants with different gestational ages and clinical conditions. *Pediatr Res* 2003;53(6):965–969.
114. Patterson SL, Abel T, Deuel TA, Martin KC, Rose JC, Kandel ER. Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. *Neuron.* 1996; 16:1137-1145.

115. Wetmore C, Cao YH, Pettersson RF, Olson L. Brain-derived neurotrophic factor: subcellular compartmentalization and interneuronal transfer as visualized with anti-peptide antibodies. *Proc Natl Acad Sci.* 1991; 88:9843-9847.
116. Maisonpierre PC, Belluscio L, Squinto S, Ip NY, Furth ME, Lindsay RM, Yancopoulos GD. Neurotrophin-3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science.* 1990 b; 247(4949):1446-1451.
117. Russo-Neustadt A. Brain-derived neurotrophic factor, behaviour, and new directions for the treatment of mental disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003; 8:109-118
118. Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A, Hofer M, Hengerer B, Masiakowski P, Thoenen H, Barde, YA. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. 1989; *Nature.* 341:149-152.
119. Mowla SJ, Farhadi HF, Pareek S, Atwal JK, Morris SJ, Seidah NG, Murphy RA. Biosynthesis and post-translational processing of the precursor to brain-derived neurotrophic factor. *J Biol Chem.* 2001; 276:12660-12666.
120. Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennett P, Lim Y-M, Tsan G, et al. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Mol Psychiatry* 2002; 7:579-593.
121. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112:257-269
122. Stahl SM. *Temel Psikofarmakoloji 2.* Baskı, FSH Matbaacılık, 2003: 187-189
123. Fawcett JP, Aloyz R, McLean JH, Pareek S, Miller FD, McPherson PS, Murphy RA. Detection of brain derived neurotrophic factor in a vesicular fraction of brain synaptosomes. *J Biol Chem.* 1997; 272:8837-8840.
124. Acheson A, Barker PA, Alderson RF, Miller FD, Murphy RA. Detection of brain-derived neurotrophic factor-like activity in fibroblasts and Schwann cells: inhibition by antibodies to NGF. *Neuron.* 1991; 7:265-275.
125. Rudge JS, Alderson RF, Pasnikowski E, McClain J, Ip NY, Lindsay RM. Expression of ciliary neurotrophic factor and the neurotrophins nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in cultured rat hippocampal astrocytes. *Eur J Neurosci.* 1992; 4:459-471
126. Elkabes S, DiCicco-Bloom EM, Black IB. Brain microglia/macrophages express neurotrophins that in selectively regulate microglial proliferation and function. *J Neurosci.* 1996; 16:2508-2521.

127. Yamamoto H, Gurney ME. Human Platelets Contain Brain-Derived Neurotrophic Factor. *J Neurosci.* 1990; 10(11):3469-3478.
128. Lommatzsch M, Braun A, Mannsfeldt A, Botchkarev VA, Botchkareva NV, Paus R, Fischer A, Lewin GR, Renz H. Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived Neurotrophic functions. *J Pathol.* 1999; 155:1183-1193.
129. Yamamoto M, Sobue G, Yamamoto K, Terao S, Mitsuma T. Expression of mRNAs for neurotrophic factors (NGF, BDNF, NT-3, and GDNF) and their receptors (p75NGFR, trkA, trkB, and trkC) in the adult human peripheral nervous system and nonneural tissues. *Neurochem Res.* 1996; 21:929-938.
130. Fujimura, H., Altar, CA., Chen, R., Nakamura, T., Nakahashi, T., Kambayashi, J., Sun B., Tandon NN., (2002), "Brain Derived Neurotrophic Factor is Stored in Human Platelets and Released by Agonist Stimulation", *Thromb, Haemost,* 87(4): 728- 734.
131. Chao, MV. The p75 neurotrophin receptor. *J Neurobiol.* 1994; 25:1373-1385.
132. Bekinschtein P, Cammarota M, Izquierdo I, Medina JH. BDNF and Memory Formation and Storage. *Neuroscientist.* 2008; 14(2):147-156.
133. Alderson RF, Alterman AL, Barde YA, Lindsay RM. Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture. *Neuron.* 1990; 5:297-306.
134. Horch HW, Katz LC. BDNF release from single cells elicits local dendritic growth in nearby neurons. *Nat Neurosci.* 2002; 5:1177-1184.
135. Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2001; 63:71-124.
136. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol.* 2004; 25(2):77-107.
137. Yuan, J., Yankner, BA., (2000), "Apoptosis in The Nervous System", *Nature* 407 (6805): 802-809.
138. Kerschensteiner M, Gallmeier E, Behrens L. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J Exp Med.* 1999; 189(5):865-870.
139. Okada S, Yokoyama M, Toko H, Tateno K, Moriya J, Shimizu I, et al. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via

- a central nervous system-mediated pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:1902e9.
140. Suzuki S, Kiyosue K, Hazama S, Ogura A, Kashihara M, Hara T, Koshimizu H, Kojima M. Brain-derived neurotrophic Factor regulates cholesterol metabolism for synapse development. *J Neurosci*. 2007; 27(24):6417-6427.
 141. Chaldakov GN, Tonchev AB, Manni L. Comment on: Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50:431-438.
 142. Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, Akerstrom T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ, Bruunsgaard H, Pedersen BK, Febbraio MA. Brain derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP activated protein kinase. *Diabetologia*. 2009; 52:1409-1418.
 143. Mitoma, M., Yoshimura, R., Sugita, A., et al., (2008), "Stress at Work Alters Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels and Plasma 3-methoxy-4-Hydroxyphenylglycol (MHPG) Levels in Healthy Volunteers: BDNF and MHPG as Possible Biological Markers of Mental Stress?", *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32:679-685.
 144. Luigi Mannia, Vesselka Nikolovab, Diana Vyagovac, George N. Chaldakovd, Luigi Aloe Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes *International Journal of Cardiology* 102 (2005) 169– 171
 145. Jae-Min Kima, Robert Stewartb, Hee-Ju Kanga, Kyung-Yeol Baea, Sung-Wan Kima, Il-Seon Shina, Young Joon Hongc, Youngkeun Ahnc, Myung Ho Jeongc, Jin-Sang Yoonaa BDNF methylation and depressive disorder in acute coronary syndrome: The K-DEPACS and EsDEPACS studiesJae
 146. A. StahelovaJ. Petrkoval. Motakova M. Taborsky F. Mrazek M. Pertek The BDNF Val66Met polymorphism is not associated with myocardial infarction in Czech patients
 147. Hong Jiang a, Rong Wang a, Yan Liu a, Yun Zhang a, Zhe-Yu Chen b, BDNF Val66Met polymorphism is associated with unstable angina
 148. Hong Jiang a, Yan Liu a, Yun Zhang a, Zhe-Yu Chen b, Association of plasma brain-derived neurotrophic factor and cardiovascular risk factors and prognosis in angina pectoris

- 149.** Fukushima A, Kinugawa S, Homma T, Masaki Y, Furihata T, Yokota T, Matsushima S, Takada S, Kadoguchi T, Oba K, Okita K, Tsutsui H. Serum brain-derived neurotrophic factor level predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2015 Apr;21(4):300-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.01.003. Epub 2015 Jan 30.)
- 150.** Shinpei Kadowaki ·Tetsuro Shishido ·Yuki Honda ·Taro Narumi ·Yoichiro Otaki ·Daisuke Kinoshita ·Satoshi Nishiyama ·Hiroki Takahashi ·Takanori Arimoto ·Takuya Miyamoto ·Tetsu Watanabe ·Isao Kubota. Additive clinical value of serum brain-derived neurotrophic factor for prediction of chronic heart failure outcome. *Heart Vessels* DOI 10.1007/s00380-015-0628-6)
- 151.** K. S. Krabbe & A. R. Nielsen & R. Krogh-Madsen & P. Plomgaard & P. Rasmussen & C. Erikstrup & C. P. Fischer B. Lindegaard & A. M. W. Petersen & S. Taudorf & N. H. Secher & H. Pilegaard & H. Bruunsgaard & B. K. Pedersen Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes *Diabetologia* (2007) 50:431–438 DOI 10.1007/s00125-006-0537-4
- 152.** Wermter, AK., Laucht, M., Schimmelmann, BG., Banaschewski, T., Sonuga-Barke, EJ., Rietschel, M., Becker, K., (2010), ‘‘From Nature Versus Nurture, Via Nature and Nurture, to Gene X Environment Interaction in Mental Disorders’’, *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19(3):199-210.
- 153.** Möller, HJ., Rujescu, D., (2010), ‘‘Pharmacogenetics-genomics and Personalized Psychiatry’’ *Eur Psychiatry*, 25:291-3.
- 154.** Duman, RS., Monteggia, LM., (2006), ‘‘A Neurotrophic Model For Stres-Related Mood Disorders’’ *Biol Psychiatry*, 59:1116-1127.
- 155.** Duman, RS. (2009), *Neurochemical Theories of Depression: Preclinical studies.* In *Neurobiology of Mental Illness Third Edition.* Charney DS, Nestler EJ (eds) Oxford University press New York, 413-434.
- 156.** Butler, MO, Morinobu, S., Duman, RS., (1993), ‘‘Chronic Electroconvulsive Seizures Increase The Expression of Serotonin2 Receptor mRNA in Rat Frontal Cortex’’, *J Neurochem*, 61(4):1270-6.
- 157.** Smith, M.A., Makino, S., Kvetnansky, R., Post, RM., (1995), ‘‘Stress and Glucocorticoids Affect The Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurotrophin-3 mRNAs in The Hippocampus’’, *J. Neurosci*, 15(3 Pt 1), 1768-1777.
- 158.** Brunoni, AR., Lopes, M., Fregni, F., (2008), ‘‘A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies on Major Depression and BDNF levels: Implications for The Role of Neuroplasticity in Depression’’, *Int Neuropsychopharmacol*, 11(8):1169-80.

159. Sarchiapone, M., Carli, V., Roy, A., Iacoviello, L., Cuomo, C., Latella, M.C., Di Giannantonio, M., Janiri, L., De Gaetano, M., Janal, MN., (2008), ‘Association of Polymorphism (Val66Met) of Brain-derived Neurotrophic Factor with Suicide Attempts in Depressed Patients’, *Neuropsychobiology*, 57(3), 139-145
160. Kim, Y.K., Lee, H.P., Won, S.D., Park, E.Y., Lee, H.Y., Lee, B.H., Lee, S.W., Yoon, D., Han, C., Kim, D.J., Choi, S.H., (2007b), ‘Low Plasma BDNF Is associated with Suicidal Behavior in Major Depression’, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31, 78–85.
161. Durany, N., Michel, T., Zoehling, R., et al., (2001), ‘Brain-derived Neurotrophic Factor and Neurotrophin-3 in Schizophrenic Psychoses’, *Schizophr Res*, 52:79-86.
162. Weickert, CS., Hyde, TM., Lipska, BK., et al., (2003), ‘Reduced Brain Derived Neurotrophic Factor in Prefrontal cortex of Patients with Schizophrenia’, *Mol Psychiatry*, 8:592-610
163. Rocha, FF., Malloy-Diniz, L., Lage, NV., Correa, H., (2010), ‘Positive Association Between MET Allele (BDNF Val66Met polymorphism) and Obsessive-compulsive Disorder’, *Rev Bras Psyciatr* 32: 323-324
164. Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, Akerstrom T, Yfanti C, Broholm C, Mortensen OH, Penkowa M, Hojman P, Zankari A, Watt MJ, Bruunsgaard H, Pedersen BK, Febbraio MA (2009) Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia* 52(7):1409–1418
165. Fukushima A, Kinugawa S, Homma T, Masaki Y, Furihata T, Yokota T, Matsushima S, Abe T, Suga T, Takada S, Kadoguchi T, Katsuyama R, Oba K, Okita K, Tsutsui H (2013) Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels are correlated with exercise intolerance in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 168(5):e142–e144
166. Ishii S, Inomata T, Ikeda Y, Nabeta T, Iwamoto M, Watanabe I, Naruke T, Shinagawa H, Koitabashi T, Nishii M, Takeuchi I, Izumi T (2014) Clinical significance of heart rate during acute decompensated heart failure to predict left ventricular reverse remodeling and prognosis in response to therapies in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels* 29(1):88–96
167. Fukui M, Goda A, Komamura K, Nakabo A, Masaki M, Yoshida C, Hirotsu S, Lee-Kawabata M, Tsujino T, Mano T, Masuyama T (2014) Changes in collagen metabolism account for ventricular functional recovery following beta-blocker therapy in patients with chronic heart failure. *Heart Vessels*. doi:10.1007/s00380-014-0597-1

168. Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, Yagasaki Y, Izumi A, Kunugi H (2009) Glucocorticoid receptor interaction with TrkB promotes BDNF-triggered PLC-gamma signaling for glutamate release via a glutamate transporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 106(2):647–652
169. Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, Lechan RM, Jaenisch R (2001) Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol* 15(10):1748–1757
170. Gray J, Yeo GS, Cox JJ, Morton J, Adlam AL, Keogh JM, Yanovski JA, El Gharbawy A, Han JC, Tung YC, Hodges JR, Raymond FL, O’Rahilly S, Farooqi IS (2006) Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes* 55(12):3366–3371
171. Narumi T, Arimoto T, Funayama A, Kadowaki S, Otaki Y, Nishiyama S, Takahashi H, Shishido T, Miyashita T, Miyamoto T, Watanabe T, Kubota I (2013) Prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. *J Cardiol* 62(5):307–313
172. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC (2005) The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 26(1):115–123
173. Wolkowitz OM, Wolf J, Shelly W, Rosser R, Burke HM, Lerner GK, Reus VI, Nelson JC, Epel ES, Mellon SH (2011) Serum BDNF levels before treatment predict SSRI response in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35(7):1623–1630