



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, OKMEYDANI

SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**KALP YETERSİZLİğİ OLAN
HASTALARDA SERUM ENDOTROPHİN
DÜZEYLERİNİN ARAşTIRILMASI**

Dr. Hasan Eruzun

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, OKMEYDANI
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KALP YETERSİZLİĞİ OLAN
HASTALARDA SERUM ENDOTROPHİN
DÜZEYLERİNİN ARAşTIRILMASI

Dr. Hasan Eruzun

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tufan Tükek

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iii-iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi-vii
ÖZET.....	viii
TÜRKÇE ÖZET.....	viii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	ix
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	21
BULGULAR.....	21
TARTIŞMA.....	26
SONUÇ.....	30
KAYNAKLAR.....	31
EKLER.....	36
ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ.....	38

TEŞEKKÜR

İhtisas sürecimin en başından bu yana bize yol gösteren, İç Hastalıkları'nın önemini kavratan, bilimsel bakış açısı kazandıran değerli Hocam **Prof. Dr. Tufan Tükek'e**,

Yine ihtisas sürecimin her anında bize abilik yapan, tecrübelerinden çok şey öğrendiğimiz **Doç. Dr. Yücel Arman'a**,

Kliniğimizin değerli hocaları **Doç. Dr. Mehmet Küçük, Doç. Dr. Mine Adaş, Prof. Dr. Ayşen Helvacı'ya**,

Değerli uzmanlarımız, **Uzm. Dr. Egemen Cebeci, Uzm. Dr. Koray Taşçılar, Uzm. Dr. Şengül Aydın Yoldemir, Uzm. Dr. Orkide Kutlu, Uzm. Dr. Mustafa Özcan, Uzm. Dr. Demet Aydın, Uzm. Dr. Naciye Demirel'e**,

Bu dört yılda mesaimizin çoğunu beraber geçirdiğimiz değerli arkadaşlarım, **Dr. Kerem Kırna, Dr. Abdulhamid Sutukoğlu, Dr. İlkin Deniz Toprak, Dr. Yasin Kutlu, Dr. Mine İşçimen, Dr. Yusuf Emre Uzun, Dr. Gökhan Güven, Dr. Şebnem Güven, Dr. Sedat Irmak, Dr. M. Emin Köstek, Dr. Avish Avishov, Dr. Uğur Yılmaz, Dr. İpek Bilge Aslan, Dr. Özlem Kandemir, Dr. M. Alptekin Acar, Dr. Merve Onmaz, Dr. Betül Köstek** ve kliniğimizin sevgili sekreteri **Meltem Balıoğlu'na**,

İç hastalıkları servislerinin değerli hemşireleri, personelleri, hematoloji laboratuvarının saygıdeğer çalışanlarına,

Ve annem **Emine Eruzun**, babam **Nadir Eruzun**, kardeşlerim **Ayşegül Kasım, Neslihan Toksoy, Emrah Eruzun** ve onların sevgili ailelerine,

Ve kıymetli eşim **Zeyneb Ayla Eruzun'a** sonsuz teşekkürlerimle.

Dr. Hasan Eruzun

Temmuz 2018

KISALTMALAR

- ADEİ:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
- AKC:** Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
- AKD:** Amerikan Kalp Derneği
- AKK:** Amerikan Kardiyoloji Koleji
- ANP:** Atriyal natriüretik peptid
- ARB:** Anjiyotensin 2 reseptör blokeri
- BNP:** B tipi natriüretik peptid
- CRP:** C- reaktif protein
- DEFKY:** Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
- EF:** Ejeksiyon fraksiyonu
- EKG:** Elektrokardiyografi
- ELISA:** Enzyme-linked immunosorbent assay
- ESM:** Ekstraselüler matriks
- HAPPY:** Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey çalışması
- HbA1C:** A1C hemoglobini
- HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein
- KY:** Kalp yetersizliği
- LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein
- MRA:** Mineralokortikoid reseptör antagonisti
- NT-proBNP:** N terminal pro B tipi natriüretik peptid
- NYHA:** New York Kalp Cemiyeti
- RAAS:** Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SUAM: Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

TGF- B: Tümör büyüücü faktör beta

VKİ: Vücut kütle indeksi



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Akut başlangıçlı olmayan kalp yetersizliğinin tanıs al algoritması

Şekil 2.2: Endotrofinin salınımı

Şekil 2.3: Tümör dokusunda endotrofine bağı oluş an değışiklikler

Şekil 4.1: Endotrofin ile total kolesterol arasındaki pozitif korelasyon



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Kalp yetersizliği semptom ve bulguları

Tablo 2.2: Kalp yetersizliğinin fonksiyonel kapasiteyle ilişkili semptomlara göre New York Kalp Cemiyeti sınıflaması

Tablo 2.3: Kalp yetersizliğinin yapısal anormallik ve semptomların varlığına göre Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği sınıflandırması

Tablo 2.4: Kalp yetersizliğinde görülen yaygın elektrokardiyografi anormallikleri

Tablo 2.5: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin 2016 kalp yetersizliği kılavuzuna göre ekokardiyografi önerilen gruplar

Tablo 2.6: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında kanıta dayalı hastalık düzenleyici ilaç dozları

Tablo 2.7: Semptomatik düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında kötüleşmeye yolaçabilecek tedaviler

Tablo 2.8: Kalp yetersizliği hastalarında implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör için öneriler

Tablo 3.1: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastaların ve kontrol grubunun dahil edilme kriterleri

Tablo 3.2: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastaların ve kontrol grubunun dışlanma ölçütleri

Tablo 4.1: Çalışmaya alınan olguların demografik dağılımı

Tablo 4.2: Grupların bazı değerleri

Tablo 4.3: Hasta ve kontrol grubunun endotrofin değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.4: Ejeksiyon fraksiyonlarına göre ayrılan grupların endotrofin değerleri

Tablo 4.5: Hasta ve kontrol grubunun renin anjiyotensin aldosteron blokajı ilaç kullanma oranları

Tablo 4.6: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi blokanı kullanma durumuna göre gruplar arası endotrofin değerleri

Tablo 4.7: Endotrofin ve diğer parametrelerin korelasyonu



TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Kollajen VI'nın profibrotik bir yan ürünü olan endotrofinin fibrozis, insülin direnci, tümör destekleyici etkileri vardır. Kollajen VI da kardiyak fibroziste rol alır. Bu çalışmada kalp yetersizliği hastalarının serumlarında endotrofin seviyelerinin değerlendirildik. Ayrıca ventriküler fibrozisi önleyen ilaçlarla endotrofin arasındaki muhtemel ilişkiyi tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 60 adet düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastası ve 27 adet kalp yetersizliği olmayan gönüllü çalışmaya dahil edildi. Katılımcılardan endotrofin düzeylerini belirlemek için örnek alındı ve karşılaştırıldı. Ayrıca katılımcıların endotrofin değerleri, renin anjiyotensin aldosteron sistemini bloke edici ilaç kullanma durumlarına göre de sınıflandırılıp karşılaştırıldı.

Bulgular: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastaları ile kontrol grubunun endotrofin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p:0.35$). Çalışmaya katılanlar ejeksiyon fraksiyonlarına göre %30 ve altı, %30-50 arası ve kontrol grubu olan %50 ve üzeri olmak üzere üç gruba ayrılıp, renin anjiyotensin aldosteron sistemini bloke edici ilaç kullanım durumlarına göre sınıflandırıldı. Bu halde ejeksiyon fraksiyonu %30-50 arası ($p: 0.04$) ve %50 üzeri ($p:0.03$) olan gruplarda renin anjiyotensin aldosteron blokajı kullananların endotrofin değerleri anlamlı olarak düşük saptandı.

Sonuç: Çalışmamız, endotrofin ile kalp yetersizliği ilişkisini değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır. Endotrofin düzeyi renin anjiyotensin aldosteron sistemini bloke edici ilaç kullanan kalp yetersizliği hastalarında ve hipertansiyon etiyolojisi ile bu ilaçları kullanan kontrol grubunda düşük saptanmıştır. Bu durum renin anjiyotensin aldosteron sistemini bloke edici ilaçların remodelingi engellemede endotrofin üzerinden bir etkileri olabileceğini düşündürülebilir. Moleküler düzeyde yapılacak ileri çalışmalarla bu ilişki aydınlatılabilir.

Anahtar kelimeler: Endotrofin, kalp yetersizliği, fibrozis, remodeling, renin anjiyotensin aldosteron sistemi

İNGİLİZCE ÖZET

ABSTRACT

Aim: Endotrophin, a type VI collagen cleavage product, has fibrosis, insulin resistance, tumor-promoting effects. Collagen VI also plays a role in cardiac fibrosis. We evaluate the levels of endotrophin in the serum of the heart failure patients. We also aimed to determine the possible association between endotrophin and treatment that prevent ventricular fibrosis.

Materials and Methods: Sixty heart failure patients with reduced ejection fraction and twenty-seven volunteers with no cardiac failure were included in this study. In both groups some biochemical tests and endotrophin levels were measured. In determination of Endotrophin levels, ELISA was performed.

Results: When compared with control group there was no significant difference for endotrophin levels in the patients group (p:0.35). Participants in the study were divided into three groups over according to the ejection fractions, %30 and less, %30-50 and control group. They were classified according to their use of renin angiotensin aldosterone system blocking drugs. Endotrophin levels were significantly lower in patients with EF between %30-50 (p: 0.04) and %50 (p: 0.03) using renin angiotensin aldosterone system blockers.

Conclusion: This study is the first study in the literature evaluating the relationship between endotrophin and heart failure. Endotrophin levels were found to be low in patients using the renin angiotensin aldosterone system blocker with heart failure and in the hypertensive control group. This may suggest that renin angiotensin aldosterone system blockers may have an effect on endotrophin levels and it could have a role of prevention of remodeling.

Keywords: Endotrophin, heart failure, fibrosis, remodeling, renin angiotensin aldosterone system

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği (KY), kalbin dokuların metabolik ihtiyacını karşılayamadığı durumu ifade etmek için kullanılır. Erişkin popülasyonda tahmini olarak %1-2 oranında olmasına karşın ileri yaşı kimselerde bu oran %10'u aşabilmektedir. Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği (AKK/AKD) kalp yetersizliğini 'ventrikülün kanla dolma ve kanı pompalama yeteneğini bozan herhangi bir yapısal veya fonksiyonel bozukluktan kaynaklanabilen karmaşık bir sendrom' olarak tanımlamaktadır(1).

Kalp yetersizliği, miyokard, perikard, endokard, damar ve kapak bozuklukları ile metabolik hastalıklardan kaynaklanabilir. KY'nin semptomlarının altında yatan temel patofizyolojik mekanizma miyokard kontraktilite bozukluğu (sistolik KY), ventrikül üzerine binmiş aşırı dolaşım yükü (diastolik KY) ya da her iki durumun varlığıdır.

Bütün bu süreç, miyokartta hasar ve fonksiyon kaybı oluşturan bir indeks olayla başlar. İndeks olay kalbin pompalama fonksiyonunda azalma meydana getirip kompensatuar mekanizmaları aktive ederken, zaman içerisinde bu durum negatif yeniden şekillenme sonucu kalbin yapısının bozulmasıyla sonuçlanır (2). Adaptasyon mekanizmaları başlıca Frank Starling mekanizması, nörohormonal sistem, sitokin aktivasyonu ve ventrikülde yeniden şekillenmedir (3). Sol ventrikül yeniden şekillenmesi ve fibrozisinde bütün bu olaylar birbiri ile ilişkili olarak rol alır. Nörohormonal sistem ve sitokin aktivasyonu ile birlikte miyosit hipertrofisi, nekroz, apoptoz, ekstraselüler matriks (ESM) salınımında artma ve miyokardiyal fibrozis oluşur. Ventrikül fibrozisi mekanizmaları hakkında fazlaca ilerleme kaydedilse de henüz patofizyolojisi net olarak aydınlanmamıştır.

Fibrozis, çoğu inflamatuvar hastalıkta, özellikle kollajen ailesinin artmış salınımıyla oluşan, ekstraselüler matriks disregülasyonunun ortak patolojik sonucudur (4). Kollajen VI, çeşitli dokularda mikroflaman ağı bir üyesi olarak bulunan ekstraselüler matriks proteindir. Yetişkinlerde miyokardiyal ESM öncelikle tip I ve tip III kollajenden oluşmaktadır. Tip IV, V ve VI kollajen ise kollajen ağı tamamlayıcısı olarak bulunur (5). Kardiyak patolojiler sırasında tip I ve tip III kollajen miktarında artış saptanmıştır ki bu durum kardiyak fibrosiz katkıda

bulunur. Tip VI kollajen yetişkin kalbinde minör tip olmasına rağmen, hipertansif ve diyabetik hastalarda yüksek olduğu gösterilmiştir (6). Ek olarak hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkili interstisyel fibrozis ve kardiyak disfonksiyon yüksek tip VI ve tip III kollajen miktarı ile ilişkilidir (7).

Kollajen VI, COL6A1, COL6A2 ve COL6A3 genleri ile kodlanır. Kollajen VI, A1, A2 ve A3 zincirlerinden oluşan üç katlı helikal moleküldür, bağ dokudan özellikle yağ dokudan salgılanır (8). Endotrofin (henüz hakkında Türkçe literatür olmadığı için başlıkta orijinal haliyle kullanılan endotrophin molekülünü, tez içinde endotrofin olarak kullanmayı tercih ettik), kollajen VI'nın A3 zincirinin solubl proteolitik fragmanı olan yeni tanımlanmış bir adipokindir (9). Özellikle, yağ dokuda üretilir, TGF-B1 üretimini uyarır, adipoz doku fibrozisini uyarır, insülin direncini artırır (10). Kollajen VI, hepatik, renal, pulmoner, kardiyak fibrozis gibi birçok fibrotik hastalıkla ilişkilidir (11). Endotrofin, ayrıca meme kanseri progresyonu ve tümör çevresinde kemokin artışıyla da ilişkilidir (8,12). Çalışmamızın amacı kollajen VI'nın profibrotik bir yan ürünü olan endotrofinin kalp yetersizliği fibrozisindeki karmaşık süreçteki muhtemel rolünü araştırmaktır. Renin anjiyotensin aldesteron sistemi blokajının bu rolde etkisinin olup olmadığı hakkında bilgi edinmek ve endotrofin yüksekliğinin kalp yetersizliği şiddeti ile ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETERSİZLİĞİ'NİN TANIMI

Kalp yetersizliği; farklı nedenlere bağlı olarak kalp debisinin azaldığı ve vücutta sıvı birikiminin gerçekleştiği bir sendromdur. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin KY kılavuzuna göre KY'ne özgü semptom ve bulguların varlığı ve dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel bir anormalliğe işaret eden objektif bir kanıtın olması tanı için yeterlidir (13).

KY etkilenen ventriküle göre sol, sağ veya iki taraflı KY olarak sınıflandırılabilir. KY'ler sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre sistolik (azalmış) veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu olarak da isimlendirilebilir.

2.2.KALP YETERSİZLİĞİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Yaşlı nüfus artışı ve beklenen ömrün uzamasıyla KY prevelansında artış görülmüştür. Yeni gelişen tedavilere rağmen KY’de mortalite oranları halen kabul edilemez düzeylerde yüksektir (14).

KY’de klinik tanı kriterleri genellikle anamnez, fizik muayene ve göğüs grafilerini içerir (15). Dünyada 23 milyon kalp yetersizlikli hasta olduğu tahmin edilmektedir (16). KY ve sol ventrikül disfonksiyonu yaşla birlikte artış gösterir. Örneğin, Framingham Kalp Çalışması’nda KY prevelansı 50-59 yaş arasında 8/1000 iken, 80-89 yaş arasında bu oran 66/1000’ e çıkmaktadır (14). Birleşik Devletler’de 2040 yılında yeni 772.000 KY olgusunun tanı alacağı tahmin edilmektedir (18).

Yaşla birlikte KY prevelansı artsa da aynı bilgiyi insidans için söyleyememekteyiz. Bazı büyük çalışmalarda insidans sabit kalırken, bazılarında artış (Kaiser Permanente Çalışması), bazılarında ise yaşla birlikte KY insidansında düşme gösterilmiştir. Genel kanı prevelansta olduğu gibi insidansta da yaşla birlikte artış olduğudur (19).

Bazen KY, normal sol ventrikül fonksiyonu ile birlikte olabilir. Bu durum muhtemelen zeminde diyastolik disfonksiyona bağlı gelişir. Buna korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEFKY) denir. Çeşitli çalışmalarda kalp yetersizlikli normal ejeksiyon fraksiyonlu hastaların %40-60’ında diyastolik disfonksiyon saptanmıştır (20). Çok değişkenli analizler sonrasında kadın cinsiyetin KEFKY’de önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Sistolik kalp yetersizliğine göre diyastolik kalp yetersizliği hastaları daha yaşlı, daha sık kadın cinsiyette ve çoğu hipertansif hastadır. Bu hastalarda atriyal fibrilasyon daha sık görülürken, koroner arter hastalığı sıklığı daha azdır (21,22).

KY, Birleşik Devletler’de 2006 yılında 250.000 ölüme katkıda bulunmuştur. Erkeklerde 100.000’de 103,7, kadınlarda 100.000’de 80,3’lük ölüm hızına sahip bir hastalıktır (23,24). Devamlı inotrop infüzyonu ihtiyacı olan hastalarda 1 yıllık yaşam beklentisi sadece %10-30 civarındadır (25). Bu yüksek değerler, tedavide renin anjiyotensin aldosteron sistemi blokerlerinin kullanımına bağlı düzelen değerlerdir,

çoğu KY hastasının ileri yaşta olması, birçok komorbid durumu olması, tedaviye uyumsuzluk gibi nedenler mortalite azaltıcı tedaviler önünde engel teşkil etmektedir. Kalp transplantasyonu da çok küçük sayılarda yapılabildiği için epidemiyolojik verilere katkıda bulunamamaktadır. Bu nedenlerden dolayı KY, prognozu halen kötü, mortalitesi yüksek bir hastalıktır.

Türkiye’de KY prevelansı ile ilgili olarak yapılan HAPPY (Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey) çalışması bu konuda önemli bir boşluğu doldurmuştur. Bu çalışmaya göre KY problemi yaşayan ve KY gelişimi için risk faktörü olan yaklaşık 4 milyon kişi olduğu bildirilmektedir (26). Bunların yaklaşık 1,5 milyonunun daha çok diyastolik olmak üzere semptomatik KY hastası olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde erişkin KY prevelansı daha genç bir nüfus barındırmasına rağmen batılı ülkelerden daha yüksek seyretmektedir (26).

2.3.KALP YETERSİZLİĞİNDE KARDİOVASKÜLER RİSKLER

Framingham kalp çalışması ve NHANES 1 çalışmalarında kalp yetersizliğine neden olan risk faktörleri; koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabet, obezite, valvüler kalp hastalığı, sigara kullanımı, erkek cinsiyet, düşük fiziksel aktivite ve eğitim durumudur (14). Avrupa genelinde yapılan EuroHeart Survey çalışmasına göre ise çalışmaya alınan kalp yetersizliği hastalarının %68’inde koroner arter hastalığı, %53’ünde hipertansiyon ve %27’sinde diyabet saptanmıştır (22).

Ülkemizde yapılan en son çalışmalarından olan HAPPY çalışmasında ise hipertansiyon (%54) en sık görülen risk faktörü ike onu %27 ile obezite, %11 ile diyabet, %4 ile koroner arter hastalığı izlemektedir. Risk faktörlerinin düzeltilmesi ile kalp yetersizliğine giden süreç önlenmeye çalışılmaktadır ve bu durumun en iyi örneği hipertansiyon tedavisinde görülmektedir.

2.4.KALP YETERSİZLİĞİNİN TANISI

KY’nin ana semptomları sağ ve sol KY’ne göre değişir. Nefes darlığı ana semptomdur ve sol KY’de görülür. Kalbe bağlı diğer semptomları göğüs ağrısı ve çarpıntıdır. Kalp dışı sık semptomları, iştahsızlık, bulantı, kilo kaybı veya artışı, karında şişlik hissi, bitkinlik, güçsüzlük, oligüri, noktüri ve serebral semptomlardır.

Tablo 2.1:Kalp yetersizliği semptom ve bulguları

	Semptomlar	Fizik muayene bulguları
Sol kalp yetersizliğine ait	-Efor dispnesi -Paroksizmal gece dispnesi -Öksürük -Baş dönmesi -Bitkinlik	-Akciğerde raller ve ödem -S3 gallop -Plevral sıvı -Taşikardi, taşipne -Cheyne-Stokes Solunumu
Sağ kalp yetersizliğine ait	-Karın ağrısı -İştahsızlık -Bulantı -Şişkinlik	-Periferik ödem -Juguler venöz dolgunluk -Abdominal-juguler reflü -Hepatomegali -Kilo artışı

KY hastasının anamnezinde tanının yanı sıra alttaki nedene, eşlik eden hastalığa, kardiyovasküler risk profiline ve yetersizliğin ciddiyetini arttıran ve tedaviyi zorlaştıran faktörlere yönelik araştırma yapmak gerekir. Ek olarak yetersizliğin ciddiyetinin de değerlendirilmesi prognoz ve tedavi açısından önemlidir. Klinikte KY'li hastaların yetersizliği şiddetini değerlendirmek için iki sınıflamaya başvurulmaktadır. New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıflaması Tablo 2.2'de ve Amerikan Kardiyoloji Koleji-Amerikan Kalp Derneği sınıflaması Tablo 2.3'te görölmektedir.

Tablo 2.2: Kalp yetersizliğinin fonksiyonel kapasiteyle ilişkili semptomlara göre New York Kalp Cemiyeti sınıflaması

Sınıf -1	Kalp hastalığı var, fiziksel hareket kısıtlaması yoktur. Olağan fiziksel etkinlik, halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yolaçmaz
Sınıf -2	Hafif hareket kısıtlaması var. Dinlenme halinde rahat ancak olağan fiziksel etkinlik, halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
Sınıf -3	Belirgin hareket kısıtlaması var. Dinlenme halinde rahat ancak olağan düzeyinin altında fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
Sınıf -4	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinliği sürdürmüyor. Dinlenme sırasında semptomlar var. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artıyor.

Tablo 2.3: Kalp yetersizliğinin yapısal anormallik ve semptomların varlığına göre Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği sınıflandırması

Evre-1	Kalp yetersizliği gelişme riski yüksek. Saptanan herhangi bir yapısal ya da fonksiyonel anormallik yok, herhangi bir bulgu ya da semptom yok.
Evre-2	Kalp yetersizliği gelişmesi ile yakından ilişkili yapısal kalp hastalığı var, ancak herhangi bir bulgu ya da semptom yok.
Evre -3	Yapısal kalp hastalığı ve tıbbi tedavi ile semptomsuz hale gelmiş KY var.
Evre-4	Yapısal kalp hastalığı ve maksimal tıbbi tedaviye rağmen semptomatik KY var.

Fizik muayenede KY'den şüphelenilen hastalarda sistolik üfürümlere, periferik ve akciğer konjesyonuna ve eşlik eden hastalıklara yönelik bulgulara dikkat edilmelidir. Hastalar dispneik görünümündedir, boyun venlerinde pulsasyon olabilir. Ciddi KY'de karaciğer konjesyonunda ikter olabilir. Cilt renginde solukluk ve kardiyak kaşeksi olabilir. Hafif orta KY'de her iki akciğer bazallerinde kreptan raller işitilir. İleri yetersizlik veya akciğer ödeminde raller daha yukarılarda işitildiği gibi hırıltılı solunum ve köpüklü ve kanlı balgam da eşlik eder. Sistemik konjesyona

bağlı boyun venlerinde dolgunluk, hepatojuguler reflü ve bacaklar, genital bölge hatta karın duvarında dahi ödem oluşabilir. En sık ödem şekli pretibialdır. Hücre dışı sıvı 5 litreyi aştığı zaman görülebilir. Kardiyak ödem orta sertliktedir ve bastırıldığında çukur (gode) bırakır. Kardiyak ödem venöz juguler dolgunlukla beraberdir ve tek başına ödem varlığında diğer ödem nedenleri KY ile ayırıcı tanıya girer. Hepatomegali kronik sağ KY’de görülmesine rağmen akut sağ KY’nde hızlı bir şekilde oluşabilir. Plevral efüzyon KY’de genelde transüda karakterdedir. Bilateral olmasına rağmen sağ tarafına yatan hastalarda tek taraflı olabilir. Hepatik ve peritona dökülen venlerde basınç artışı sonucu gelişir. Ek olarak kardiyomegali, S3 (ventriküler-protodiyastolik) ve S4 (atriyal) galo duyulabilir. KY’li hastalarda kan basıncı azalmış, normal veya yüksek olabilir. Taşikardi özellikle dekompanse KY’nin bulgusudur. Azalmış kalp debisi kalp hızının artırılması ile düzeltilmeye çalışılır. KY’den şüphelenilen her hastadan EKG bakılmalıdır. EKG de sık görülen anormallikler Tablo 2.3’de gösterilmiştir.

Tablo 2.3: Kalp yetersizliğinde görülen yaygın elektrokardiyografi anormallikleri

Anormallik	Nedenleri
Sinüs taşikardisi	Dekompanse KY, anemi, ateş, hipertiroidi
Sinüs bradikardisi	Beta bloker, digoksin, antiaritmik, hipotiroidi, hasta sinüs sendromu
Atrial aritmiler	Hipertiroidi, enfeksiyon, mitral kapak hastalıkları, dekompanse KY, infarktüs
Ventriküler aritmiler	İskemi, infarktüs, kardiyomiyopati, miyokardit, hipopotasemi, hipomagnezemi, dijital zehirlenmesi
İskemi, infarktüs	Koroner kalp hastalığı
Q dalgası	İnfarktüs, hipertrofik kardiyomiyopati, LBBB, preeksitasyon
Sol ventrikül hipertrofisi	Hipertansiyon, aort kapak hastalığı, hipertrofik kardiyomiyopati
AV blok	İnfarktüs, ilaç toksisitesi, miyokardit, sarkoidoz, Lyme hastalığı
Düşük voltaj	Obezite, amfizem, perikardiyal efüzyon, amiloidoz
QRS>120 msn-LBBB morfolojisi	Elektriksel ve mekanik dissenkroni

Kısaltmalar: LBBB: Sol dal bloğu, AV: Atrioventriküler

İki yönlü toraks grafisi KY tanısını destekleyici bulgular verir. Ayrıca nefes darlığına yol açan bazı pulmoner ve torasik nedenleri de ortaya çıkabilir. Toraks grafisinin değerlendirilmesi tanıda esas olarak akciğer konjesyonunun varlığı, kardiyomegali, kronik tıkalı akciğer hastalığına yönelik bulgular, infiltratlar, pnömoni ve plevral efüzyon hakkında bilgiler verir.

Natriüretik peptidler tanıda bir diğer yardımcıdır. Üç çeşit natriüretik peptid vardır; Atrial (ANP), B-tipi (BNP), C-tipi natriüretik peptid. KY’de tanı evreleme, hastaneye yatırma-çıkarma kararlarında ve klinik olay riski bulunan hastaları belirlemede kan natriüretik peptid seviyelerine bakılmasını destekleyen kanıtlar bulunmaktadır (27). Hacim artışı veya basınç yüklenmesi sonucunda artan duvar stresi, ventrikül miyokardiyumunda pre-proBNP sentezini başlatır. Peptid önce proBNP’e bölünür, ardından biyolojik olarak aktif BNP ve inaktif amino terminal fragmanları (NT-proBNP) oluşur. KY’de artan natriüretik peptidler miyokard gevşemesini düzelttiği gibi, vazokonstriksiyon, sodyum retansiyonu ve aktiflenmiş renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin antidiüretik etkisi sonucu ventrikül volümünde oluşan ani artışa karşı da önemli bir düzenleyici role sahiptir (28). KY tanısı için BNP ve NT-proBNP testleri önerilmektedir. Genelde ikisinin seviyeleri korele seyretmektedir fakat aralarında bazı farklar bulunmaktadır. BNP’nin yarı ömrü 20 dakika iken, NT-proBNP yarı ömrü 1-2 saattir. Renal atılım NT-proBNP’de daha fazladır (29). Tedavisiz bir hastada normal BNP seviyeleri KY tanısı için yüksek negatif öngörmeye sahiptir. Bu sayede BNP birinci basamakta tarama amaçlı kullanılabilir. Genel olarak genç ve sağlıklı yetişkinlerin %90’ında BNP <25 pg/ml ve NT-proBNP <70 pg/ml’dir (30). Avrupa Kardiyoloji Derneği’nin KY kılavuzunda akut başlangıçlı olmayan hastalarda negatif prediktif değeri NT-proBNP için 125 pg/ml, BNP için 35 pg/ml’dir. Akut olmayan hastalarda BNP ve NT-proBNP’nin KY tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Ek olarak BNP seviyeleri yaş, cinsiyet ve obeziteye bağlı değişkenlik gösterebilir. Bu yüzden çok çok yüksek değerler haricinde KY tanısı için ekokardiyografi ile değerlendirme gerekmektedir.

Transtorasik ekokardiyografi ucuzluğu, kolay ulaşılabilir olması ve risksiz bir tetkik olması nedeniyle KY hastalarının tanınip, değerlendirilmesinde önemli bir yer tutar. KY tanısından şüphelenilen hastalarda, tanıyı doğrulamada, sağ-sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede, tedaviyi yönlendirmede ve prognoz hakkında fikir edinmede ekokardiyografi önemli bir yer tutar. Günümüzde ekokardiyografinin birçok modalitesi (M-mode, 2-D, spektral, renkli ve doku doppler, renkli M-mode) ve KY’li hastada kullanım endikasyonu bulunmaktadır (32). Transözefagial

ekokardiyografi, transtorasik eko penceresi yetersiz olan (obeziteli hastalar), komplikasyonlu kapak sorunları olanlarda, endokardit şüphesi olanlarda, doğumsal kalp hastalığında ya da atriyal fibrilasyonu olan hastalarda kardiyoversiyon öncesi trombüsü dışlamak için yapılmaktadır. Stres ekokardiyografi (dobutamin ya da egzersiz ekosu) iskemiye bağlı ventrikül fonksiyon bozukluğunu, belirgin hipokineziye sahip miyokard bölgesinde canlılığı değerlendirmek için kullanılır. 2016 yılında Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin (AKC) çıkardığı Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda ekokardiyografi kullanım amaçları tablo 2.4'te gösterilmiştir (33).

Tablo 2.4: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin 2016 kalp yetersizliği kılavuzuna göre ekokardiyografi önerilen gruplar

Öneriler	Sınıf	Level
Tüm KY tiplerinde tanı amaçlı ve şüphe durumunda miyokard yapısı ve fonksiyonlarını değerlendirmek için	1	C
Korunmuş EF'li KY'li hastalarda, ilaç ve cihaz tedavisi için sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede	1	C
Tüm KY tiplerinde, kapak hastalığını doğrulama amaçlı, kapak hastalığı, sağ ventrikül fonksiyonları ve pulmoner arteriyel basınç değerlendirmesinde	1	C
Kemoterapi gibi miyokardiyal hasar oluşturabilecek tedavilerde miyokard yapısını ve fonksiyonlarını değerlendirmede	1	C

KY'den şüphelenilen hastalarda ek olarak rutin biyokimyasal testlerden tam kan sayımı, serum kreatinin düzeyi, sodyum, potasyum düzeyleri, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri ve tam idrar tahlili de görülmelidir. Ek olarak tiroid fonksiyon testleri de istenmelidir. KY'li hastalarda serum troponin düzeylerinde hafif yükselmeler görülebilir. Ayrıca gereken hastalarda, kardiyak manyetik rezonans, tomografi, miyokard perfüzyon sintigrafisi KY hakkında fikir verebilir.

AKC'nin 2016 Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre korunmuş EF'li KY, ara değerdeki KY, düşük EF'li KY tanımlamaları tablo 2.4:'te, akut başlangıçlı olmayan KY'nin tanısal algoritması ise şekil 2.1 'de gösterilmiştir.

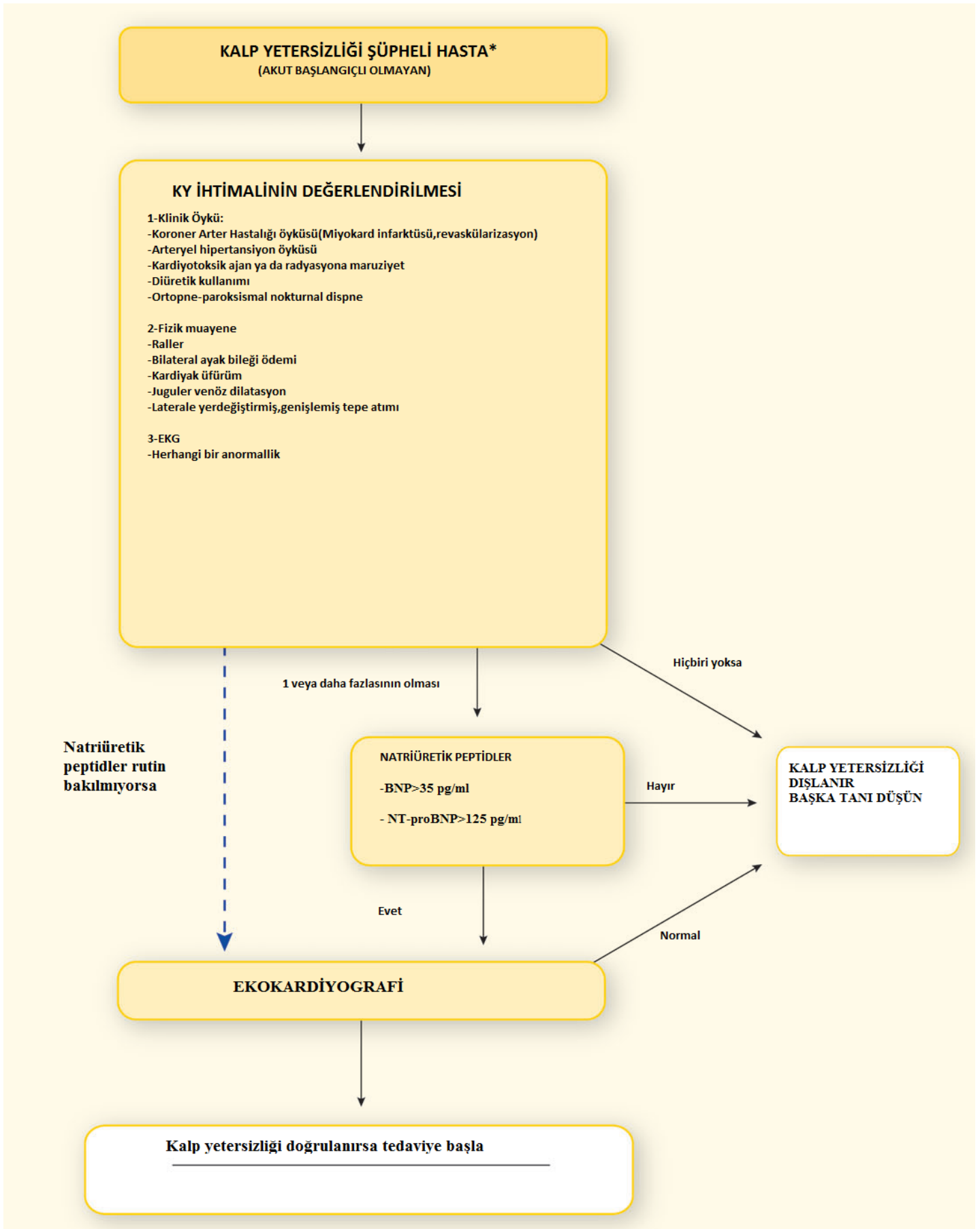
Tablo 2.5: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu, ara değer ejeksiyon fraksiyonlu, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliklerinin tanımlanması (33).

KY Tipi		DEFKY	ADEFKY	KEFKY
KRİTERLER	1	Semptom ve/veya bulgular*	Semptom ve/veya bulgular*	Semptom ve/veya bulgular*
	2	EF<%40	EF %40-49	EF>%50
	3	-	1-Natriüretik peptidlerin yüksekliği** 2-En az bir ek kriter; a-Yapısal kalp hastalığı SVH ve/veya SAG b-Diyastolik disfonksiyon	1-Natriüretik peptidlerin yüksekliği** 2-En az bir ek kriter; a-Yapısal kalp hastalığı SVH ve/veya SAG b-Diyastolik disfonksiyon

DEFKY: Düşük EF'li KY, ADEFKY: Ara değer EF'li KY, KEFKY: Korunmuş EF'li KY, SVH:Sol ventrikül hipertrofisi, SAG:Sol atriyal genişleme.

*: Bulgular KY'nin erken aşamalarında ve diüretik alan hastalarda olmamalı

**.: BNP>35 pg/ml ve/veya NT-proBNP>125 pg/ml



Şekil 2.1: Akut başlangıçlı olmayan kalp yetersizliğinin tanısal algoritması (33).

*: Tablo 2.1’de gösterilen tipik kalp yetersizliği semptomlarını gösteren hasta

2.5. KALP YETERSİZLİĞİNİN TEDAVİSİ

Bu tezde konu düşük EF’li kalp yetersizliği hastaları olduğu için tedavi kısmında düşük EF’li kalp yetersizliğinin AKC 2016 kılavuzuna göre tedavisi anlatılacaktır. KY’li hastalarda tedavinin amaçları, klinik durumun, fonksiyonel kapasitenin ve hayat kalitesinin iyileştirilmesi, hastaneye yatışı ve mortaliteyi azaltmaktır. Nörohormonal antagonistler yani anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ), aldosteron antagonistleri ve beta blokerlerin düşük EF’li KY hastalarında sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir ve bu ilaçlar kontraendikasyon veya tolere edememe durumları yoksa tüm hastalarda kullanılmalıdır. Yeni bir bileşik olan valsartan ve neprilisin inhibitörü sakubitril kombinasyonu ölüm riskini azaltmada ve hastaneye yatışta enalapril üstün bulunmuştur (34). PARADIGM-HF çalışması bu konuda yapılmış en büyük çalışmadır ve bu molekül tedavide altın standart olan ADE inhibitörlerine üstün gelen ilk moleküldür.

2.6.DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU TÜM KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA ÖNERİLEN TEDAVİLER

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ) daha önce bahsettiğimiz gibi mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır ve kontraendikasyon veya tolere edememe durumları dışında tüm düşük EF’li KY hastalarında kullanılmalıdır (35). Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) yeterli blokajı için doz titrasyonunu kademeli olarak yapmak gerekir. Klinik pratikte hastaların çoğunda yetersiz dozlarda ADEİ kullanıldığı bilinmektedir (36). ADEİ ayrıca asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda KY gelişimini engellemek için de kullanılır.

Beta blokerler de ADEİ ve çoğu olguda diüretikle tedaviye rağmen semptomatik olan düşük EF’li KY hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır fakat konjestif veya dekompanse hastalarda denenmemiştir (37). KY tanısı konulduktan sonra en kısa sürede uygun hastalara ADEİ ve beta blokerler birlikte başlanmalıdır. Beta blokerler klinik olarak stabil hastalara, doz titrasyonu yapılarak tolere edebileceği en yüksek dozda verilir. Akut KY’li hastalarda betablokerler, hasta stabil olduktan sonra hastanede dikkatli bir şekilde başlanmalıdır (33).

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), spironolakton ve eplerenon, ADEİ ve beta blokerlerle tedaviye rağmen semptomatik olan tüm hastalarda mortalite ve hastaneye yatışı azaltmak için kullanılmalıdır (38).

2.6.1.DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU SEÇİLMİŞ KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA ÖNERİLEN TEDAVİLER

Konjesyonlu KY hastalarında semptomları azaltmak amacıyla diüretikler kullanılabilir fakat mortalite ve morbidite üzerine etkileri bakımından randomize kontrollü çalışma henüz yoktur (33). Bir Cochrane meta analizinde loop diüretikleri ve tiyazidlerin ölüm riskinde ve KY'nin kötüleşmesinde plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (39). Diüretik tedavinin amacı övolemii en düşük dozla sağlayıp sürdürebilmektir.

Tablo:2.6: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında kanıta dayalı hastalık düzenleyici ilaç dozları (33)

	Başlangıç dozu (mg)	Hedef dozu (mg)
<u>ADEİ</u>		
Kaptopril	6.25 günde üç kez	50 günde üç kez
Enalapril	2.5 günde iki kez	10-20 günde iki kez
Lisinopril	2.5-5 günde bir kez	20-35 günde bir kez
Ramipril	2.5 günde bir kez	10 günde bir kez
Trandolapril	0.5 günde bir kez	4 günde bir kez
<u>Beta blokerler</u>		
Bisoprolol	1.25 günde bir kez	10 günde bir kez
Karvedilol	3.125 günde iki kez	25 günde iki kez
Metoprolol	12.5-25 günde bir kez	200 günde bir kez
Nebivolol	1.25 günde bir kez	10 günde bir kez
<u>ARB</u>		
Kandesartan	4-8 günde bir kez	32 günde bir kez
Losartan	50 günde bir kez	150 günde bir kez
Valsartan	40 günde iki kez	160 günde iki kez
<u>MRA</u>		
Eplerenon	25 günde bir kez	50 günde bir kez
Spironolakton	25 günde bir kez	50 günde bir kez
<u>ARNİ</u>		
Sacubitril/valsartan	49/51 günde iki kez	97/103 günde iki kez
<u>If kanal blokeri</u>		
İvabradin	5 günde iki kez	7.5 günde iki kez

Kısaltmalar: ARNİ: Anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü

Tablo 2.7: Semptomatik düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında kötüleşmeye yolaçabilecek tedaviler.

Öneriler	Sınıf	Level	Referans
Glitazonlar KY hastalarında önerilmez, yetmezliği kötüleştirir ve hastaneye yatışı arttırır.	III	A	40
Steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar ve siklooksijenaz 2 inhibitörleri kullanımı önerilmez, yetmezliği kötüleştirir ve hastaneye yatışı arttırır.	III	B	41
Diltiazem veya verapamil önerilmez, yetmezliği kötüleştirir ve hastaneye yatışı arttırır.	III	C	42
ADEİ ve veya MRA ile birlikte ARB kullanımı önerilmez, renal disfonksiyonu ve hiperkalemi riskini arttırır.	III	C	33

2.6.2. DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİNDE CİHAZ TEDAVİSİ

Tablo 2.8: Kalp yetersizliği hastalarında implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör için öneriler.

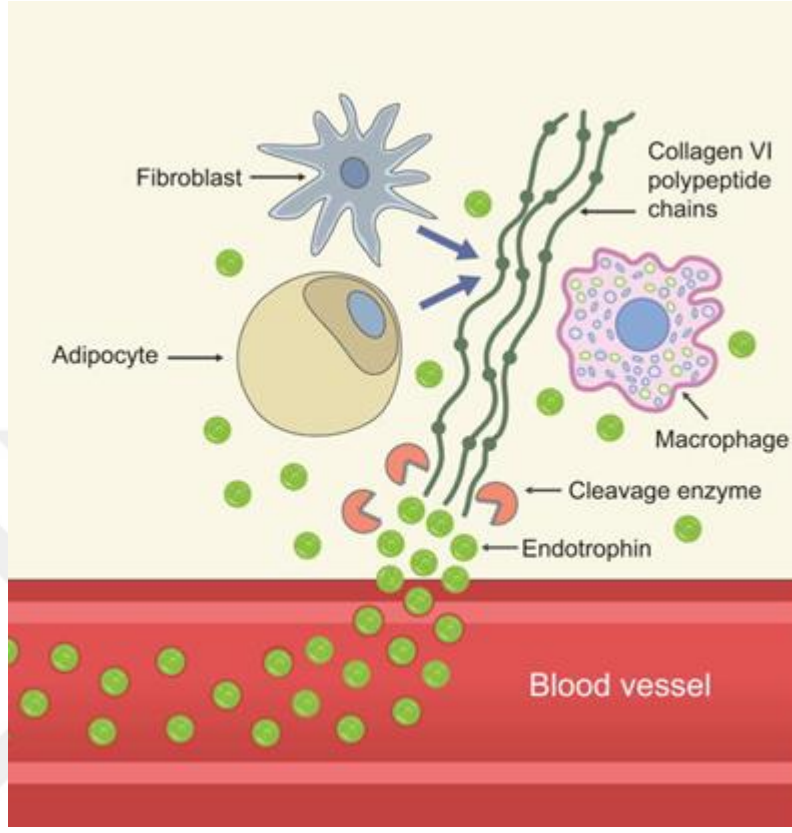
Öneriler	Sınıf	Level	Ref.
Sekonder önleme; Hemodinamik instabiliteye yol açan ventriküler aritmi geçirmiş ve 1 yıldan fazla sağkalımı beklenen hastalarda, ani ölüm ve mortaliteyi azaltmak için ICD önerilir.	I	A	43
Primer Önleme; NYHA Sınıf 2-3, üç ay optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik ve EF < %35 olan ve iskemik kalp hastalığı veya dilate kardiyomiyopatisi olan hastalarda ani ölüm ve mortaliteyi azaltmada ICD önerilir.			
İskemik kalp hastalığı-----	I	A	44
Dilate kardiyomiyopati-----	I	B	45
Myokard infarktüsünden sonraki ilk 40 gün içinde ICD önerilmez.	III	A	46
NYHA evre 4 olan, ilaç tedavisine dirençli ciddi semptomlu hastalar eğer kalp transplantasyonu adayı değillerse ICD önerilmez.	III	C	47
Hastalar deneyimli bir kardiyolog tarafından işlem öncesi değerlendirilmelidir, çünkü hastanın durumu, endikasyonu değişebilir.	IIa	B	48
Ani ölüm riski olan KY hastalarında kısıtlı bir süre için eksternal ICD düşünülebilir.	IIb	C	49

Kısaltmalar: ICD: İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör

2.7.ENDOTROFİN

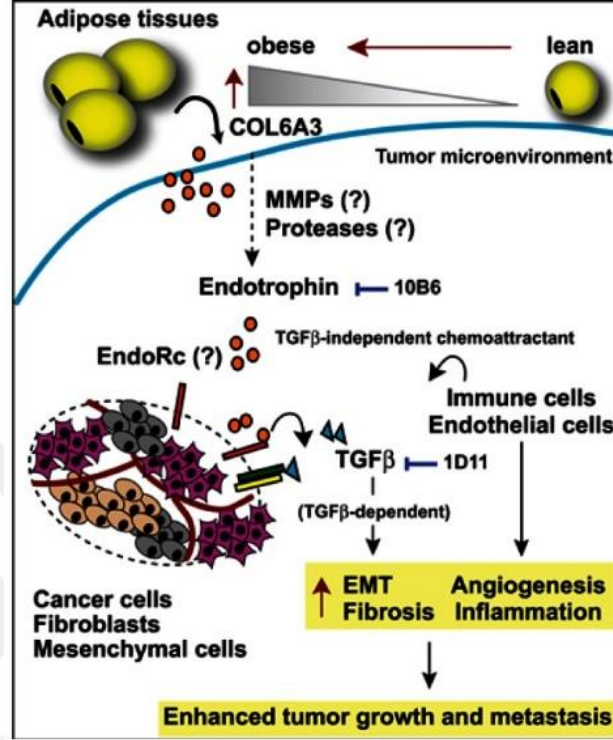
Kollajen VI, COL6A1, COL6A2 ve COL6A3 genlerinden kodlanan, iskelet kası, kıkırdak, cilt ve yağ doku, kalp kası gibi birçok bağ dokusunda bulunan bir ekstraselüler matriks proteinidir. Kardiyak fibroziste tip I ve tip III kollajenin arttığını daha önceki çalışmalar göstermişken tip VI kollajenin kalp hastalıklarında daha az bir rol aldığı düşünülmekteydi ancak diyabet ve hipertansiyonda ayrıca hipertorfik kardiyomiyopatide kalp dokusunda tip VI kollajenin arttığı gösterilmiştir (6,7). Ayrıca ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada tip VI kollajenin kardiyak myofibroblast farklılaşmasını uyardığı, anjiyotensin 2 ile uyarılan kardiyak fibroblastların tip VI kollajen ürettiği, infarktüs sonrası miyokard dokusunda tip VI kollajenin arttığı saptanmıştır (52). Tip VI kollajenin kardiyak yeniden şekillenmede önemli etkileri vardır.

Endotrofin ise kollajen VI'nın A3 zincirinin C (karboksil)-terminal ucunun bir fragmanıdır (8). Endotrofinin ekspresyonu TGF-B1, yağ doku fibrozisi, anjiyogenez ve inflamasyonu uyarır (10). Bir çalışmada endotrofinin metabolik disregülasyona yol açtığı, yağ dokuda lokal inflamasyonu tetiklediği, supresyonunun insülin hassasiyetini arttırdığı gösterilmiştir (10). Ek olarak meme tümör progresyonu, tümör mikroçevresinde fibrozis ve kemokin artışı ile ilişkilidir (8,12). Bir başka çalışmada obez farelerde endotrofinin fazla salınımı tümör gelişimini desteklediği gösterilmiştir (8). Buna bağlı olarak endotrofinin, yüksek vücut kütle indeksine sahip bireylerde agresif tümöral fenotip için bir risk faktörü olabileceği önerisini akla getirmiştir (12). Endotrofinin, glitazonlara yanıtı değerlendirmede önemli bir belirteç olduğu da gösterilmiştir (9). Ayrıca kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yükselmiş serum endotrofin değeri bağımsız olarak mortalite ile ilişkilidir (51). Bir diğer çalışmada, endotrofin ve beraberinde kollajen VI'nın renal fibroziste in situ olarak arttığı ve endotrofin/kreatinin oranının son dönem böbrek hastalarında 1 yıllık hastalık progresyonun bağımsız bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (53). Bunların yanında kronik karaciğer hastalıklarında ve karaciğer fibrosizinde endotrofinin rolü araştırılmaya devam etmektedir.



Endotrofin asıl olarak yağ dokudan köken alır, adipositlerden salgılır, lokal miyofibroblastları ve makrofajları infiltre eder. Özellikle disfonksiyone yağ dokuda bulunsa da dolaşıma da salgılır(11).

Şekil 2.2: Endotrofinin salınımı (11).



Şekil 2.3: Tümör dokusunda endotrofine bağlı oluşan değişiklikler (8). (EndoRC: Endotrofin reseptörü).

Obezite ile birlikte tümör mikroçevresine endotrofin salınımı artar, bu da anjiyogeneze, inflamasyona ve fibroze yolaçar. TGF-B'ye bağlı epitelyal mezenkimal geçişi arttırır. Endotrofin tarafından yapılan bu aktiviteler tümör büyümesini arttırır ve metastaz gelişimine yolaçabilir (8).

Endotrofinin ekstraselüler matriks içerisinde bu karmaşık rolleri ve fibrozisle olan ilişkisine binaen bu çalışmada endotrofin ve kardiyak fibrozis ilişkisinin konu edinilmesi kararlaştırılmıştır. Tip VI kollajenin kalp kasında hipertrofik kardiyomiyopati, hipertansiyon ve diyabet gibi çeşitli nedenlere bağlı arttığı gösterilmiştir. Anjiyotensin ile uyarılan miyofibroblastların kollajen VI sentezini arttırdığı da belirlenmiştir. Literatürde tip VI kollajen ve kardiyak fibrozisle alakalı çalışmalar bulunsa da endotrofinin kardiyak etkileri ve kardiyak fibrozisle ilişkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu gözlemsel prospektif tez çalışması, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (Protokol No: 48670771-514.10, Karar No:593, Karar Tarihi:07.02.2017). Etik kurul onayı sonrası Human Endotrophin ELISA kiti (Sunred Human Endotrophin ELISA kit) kendi imkanlarımızla temin edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara ve kontrol grubuna çalışmayla ilgili detaylı bilgi verilip, aydınlatılmış onam formları alınmıştır.

15 Mart 2017 ile 15 Aralık 2017 tarihleri arasında SBÜ Okmeydanı SUAM iç hastalıkları polikliniklerine başvuran veya iç hastalıkları servislerinde düşük EF'li kalp yetersizliği teşhisi ile yatan 18 yaş üzerindeki gebe olmayan hastalardan onam veren, malignite, kronik böbrek yetersizliği, otoimmün hastalık, karaciğer sirozu, ciddi enfeksiyonu olmayan ve glitazon kullanmayan 60 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak kalp yetersizliği, kronik böbrek yetersizliği, karaciğer sirozu, otoimmün hastalığı, kanser teşhisi ve gebeliği olmayan, 18 yaş üzeri, hastanemiz iç hastalıkları polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul ederek onam veren 27 hasta belirlendi.

Tablo 3.1: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastaların ve kontrol grubunun dahil edilme kriterleri

Kontrol grubu:
• 18 yaş üzeri olmak • Ejeksiyon fraksiyonu > %50 olmak • Araştırmaya katılmak için gönüllü olmak
Hasta grubu:
• 18 yaş üzeri olmak • Ejeksiyon fraksiyonu <%50 olmak • Araştırmaya katılmak için gönüllü olmak

Tablo 3.2: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastaların ve kontrol grubunun dışlanma ölçütleri

-
- Aktif ve kronik enfeksiyonu olanlar
 - Kanseri öyküsü olanlar
 - Otoimmün hastalık öyküsü olanlar
 - Kronik böbrek yetersizliği olanlar (serum kreatinin > 2 mg/dl)
 - Karaciğer sirozu olanlar
 - Glitazon kullananlar
 - Gebe hastalar
 - Gönüllü olmayıp onam vermeyenler
-

Kollajen VI'nın profibrotik bir yan ürünü olan endotrofin ile kalp yetersizliği bağlantısını araştıran bir çalışma literatürde yoktur. İndeks bir olayla başlayıp myokardın fibrozisi ile sonuçlanan kalp yetersizliği tablosu ile kardiyak fibroziste etkisi olduğu gösterilen kollajen VI'nın yan ürünü olan endotrofinin ventriküler fibrozisle ilişkisi olduğu muhtemeldir. Bu düşünce ile bu tez çalışmasında myokard fibrozisine sekonder düşük EF'li kalp yetersizliği hastalarının serumlarında endotrofin düzeylerinin saptanmasına karar verildi. Kalp yetersizliği hastalarından ve kontrol grubundan başvuru anında bir adet biyokimya tüpüne kan alınarak santrifüj edildi ve hemen – 80 derecede saklandı.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, sigara içip içmedikleri not edildi. Ayrıca vücut kütle indeksleri, ejeksiyon fraksiyonları, HbA1C, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit ve CRP düzeyleri not edildi. Hastaların kullandıkları ilaçlar sorgulanarak kaydedildi. Renin anjiyotensin aldosteron sistemini bloke eden ilaçların kardiyak fibrozisi engelledikleri bilinmektedir. Bu çalışmada hastalar ayrıca o grup ilaçları kullanmalarına göre de sınıflandırılarak bu ilaçların anti fibrotik etkilerinin endotrofin ile ilişkisi kontrol edildi. Çalışmaya katılanlar renin anjiyotensin aldosteron blokleri kullanıp kullanmamalarına ve ejeksiyon fraksiyonlarına göre gruplara ayrıldı. EF <%30, EF %30-50 arası, EF %50 ve üzeri olmak üzere üç grup belirlendi. Her bir grup endotrofin düzeylerine göre karşılaştırıldı.

Kontrol grubu için iç hastalıkları polikliniklerimize başvuran, tablo 3.1 ve 3.2'deki kıstasları karşılayan hastalardan onam verenlerden, bir ünite biyokimya tüpüne kan alınarak – 80 derecede muhafaza edildi. Daha sonra saklanan tüm kanlar yalnızca 1

defa ve çalışma gününde çözünerek Gelişim Laboratuvarı'nda endotrofin düzeyini belirlemek üzere Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı.

Çıkan sonuçların analizinde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanılmıştır. Yapılan Kolmogorov-Smirnov testi sonucunda endotrofin değerleri normal dağılımdan anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Bu nedenle endotrofin ile ilişkili verilerin analizinde non-parametrik yöntemler kullanılmıştır. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır. Değişkenler arası nonparametrik Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney-Uve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

3.1. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu tez çalışması "The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies" kılavuzuna uygun olarak yazılmıştır ve herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır (54).

4. BULGULAR

Çalışmaya 22 kadın 38 erkek olmak üzere 60 hasta dahil edildi. 15'i kadın, 12'si erkek toplam 27 kalp yetersizliği olmayan gönüllü de kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hastalar ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Çalışmaya alınan olguların demografik dağılımı

	Hasta (N=60)	Kontrol (N=27)	P
Yaş (yıl)	64,8 ±13,5	61,2 ± 13,1	.25*
Kadın, n (%)	22 (36,6)	15 (65,6)	.09**
Erkek, n (%)	38 (63,4)	12 (44,4)	NS**
Sigara içen sayısı, n (%)	21 (33)	8 (29)	.62**

*Independent Sample t test ile hesaplanmıştır. **Chi-square testi ile hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen grupların bazı biyokimya değerleri ve vücut kütle indeksleri de tablo 4.2’de görülmektedir. Bu parametreler normal dağılım göstermektedir.

Tablo 4.2: Grupların bazı değerleri

	Hasta (N=60)	Kontrol (N=27)	p*
VKİ	27,7 ±3,21	27,4 ± 1,66	.586
CRP	35 ± 41,9	11,8 ± 6,1	.005
Total kolesterol	143,9 ± 41,4	201,6 ± 34,2	<.0001
LDL kolesterol	87 ± 32,8	123,2 ± 38,6	<.0001
HDL kolesterol	38 ± 18,2	54 ± 13,8	<.0001
Trigliserid	116,2 ± 61,6	173,1 ± 149,1	.07
Hemoglobin	12,06 ± 2,1	13,5 ± 1,47	<.0001
Ejeksiyon fraksiyonu	32,4 ± 9,47	58,8 ± 2,74	<.0001
GFH	63,8 ± 21,4	89,5 ± 18,4	<.0001
Sistolik kan basıncı	117,7 ± 26,5	126,9 ± 13,1	.03
Diastolik kan basıncı	72,1 ± 14,4	77,6 ± 6,93	.01
Nabız	86,2 ± 15,8	58,8 ± 2,74	.02
Kreatinin(mg/dl)	0,96 ± 0,3	0,86 ± 0,17	0,07
Glukoz (mg/dl)	103,9 ±18,09	94,8 ±12,9	.07

Kısaltmalar; VKİ: Vücut kütle indeksi, CRP: C-reaktif protein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

*Independent Sample t test ile hesaplanmıştır.

Hasta grubunun CRP, HbA1C ve nabız değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanırken, LDL, HDL, total kolesterol, hemoglobin, ejeksiyon fraksiyonu ve GFH değerleri düşük saptandı (p:<0.0001). CRP için p:0.005, HbA1C için p:<0.0001, nabız için p:0,02 olarak hesaplandı. Ayrıca hasta grubunun sistolik ve diastolik kan basınçları da kontrol grubun göre düşük bulundu. Sistolik kan basıncı için p:0.03, diastolik kan basıncı için p değeri:0,01 olarak hesaplandı. Trigliserit (p:0.07), glukoz (p:0.07) ve VKİ (p:0.586) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hasta grubunda kalp yetersizliği nedenlerine bakıldığında 44 hasta ile (%73) en fazla iskemik etyoloji olduğu görüldü. Daha sonra 8 hasta ile hipertansif etyoloji (%13), sonrasında ise 6 tane dilate kardiomyopati (%10) geldi. 2 hastanın (%4) ise etiyolojisi bilinmiyordu. Hastalar NYHA kalp yetersizliği fonksiyonel evrelemesine göre sınıflandırıldığında % 48,3 (n:29) ile en sık evre 3 olduğu belirlenirken onu % 28,3 (n:17) ile evre 4, % 20 oranında evre 2 (n:12) ve % 3,3 (n:2) oranında evre 1 olanlar takip etti.

Düşük EF'li kalp yetersizliği hastalarının ortalama endotrofin değeri 75,2 iken, kontrol grubunun ortalama endotrofin değeri 96,5 saptandı. Bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı(p:0.35) (Tablo 4.3)

Tablo 4.3: Hasta ve kontrol grubunun endotrofin değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (N=60)	Kontrol (N=27)	P
Endotrofin ng/ml	75,2 ± 107,2	96,5 ± 111,7	.35*

* Mann-Whitney-U testi ile hesaplanmıştır.

Tablo 4.4'te görüldüğü üzere kalp yetersizliği hastaları kendi içerisinde EF'lerinde göre %30 baz alınarak ayrıldığında endotrofin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı (p:0.97).

Tablo 4.4: EF'lere göre ayrılan grupların endotrofin değerleri

	EF<%30 (N:33)	EF=%30-50 (N:27)	p*
Endotrofin ng/ml	62,6 ± 32,4	90,5 ± 107,2	.97

* Mann-Whitney-U testi ile hesaplanmıştır.

Hasta grubunun %85'i diüretik, %73' ü beta bloker, %31 i asetilsalisilik asit, %21'i dijital ve %20 si ise statin kullanıyordu. Tablo 4.5'te görüldüğü üzere hasta ve kontrol grubunda renin anjiyotensin aldosteron sistemini bloke edici ilaç kullanımı sorgulandı. Hasta grubunda 17 hasta ADEİ ya da ARB, 6 hasta MRA, 10 hasta ise her iki gruptan da ilaç kullanıyordu. Yani genel olarak hasta grubunun %55'i RAAS blokajı ilaç kullanıyordu. Kontrol grubunda ise 11 hasta ADEİ ya da ARB kullanıyordu.

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubunun renin anjiyotensin aldosteron blokajı ilaç kullanma oranları

	Hasta n:60		Kontrol n:27	
	n	%	n	%
RAAS blokajı alanlar	33	55	11	40,7
ADEİ-ARB alanlar	17	28,3	11	40.7
MRA alanlar	6	10	-	-
Her ikisini de alanlar	10	16,7	-	-

Çalışmaya dahil edilen hasta grubundakiler, Amerikan Kardiyoloji Derneği'nin (AKK) ejeksiyon fraksiyon sınıflamasına göre ayrıldı. Ciddi (<%30) olanlar bir grup, hafif (%40-49) ve orta (%30-39) olanlar bir grup olmak üzere disfonksiyona göre iki grup belirlendi. EF'si %50 ve üzeri olan kontrol grubu ile birlikte tüm bireyler renin

anjiyotensin aldosteron sistemini bloke eden bir ilaç kullanıp kullanmadıklarına göre sınıflandırıldı ve bu grupların endotrofin düzeyleri kontrol edildi (Tablo:4.6). Buna göre EF % 30 altı olan grupta renin anjiyotensin aldosteron sistemini (RAAS) bloke eden ilaç alanlar ve almayanlar arasında anlamlı bir fark bulunamadı(p:0.89). EF %30-50 arası olan grupta ise RAAS blokani kullanan grup ile kullanmayan grup arasında endotrofin değerleri arasında anlamlı bir fark vardı (p:0.04). RAAS blokani alanlarda endotrofin değeri daha düşük bulundu. EF %50 ve üzeri olan kontrol grubunda da RAAS blokani kullananlar ile kullanmayanlar arasındaki fark anlamlı bulundu (p:0.03) bu grupta da RAAS blokani ilaç kullananların endotrofin değeri kullanmayanlara göre daha düşük saptandı.

Tablo 4.6: RAAS blokani kullanma durumuna göre gruplar arası endotrofin değerleri

	n	RAAS blokani kullananların endotrofin değeri(ng/ml)	n	RAAS blokani kullanmayanların endotrofin değeri(ng/ml)	<i>p</i> *
EF <%30	18	63,3	15	61,8	0.89
EF %30-50	17	50,3	10	158,7	0.04
EF>%50	11	49,6	16	128,7	0.03

* Mann-Whitney-U testi ile hesaplanmıştır.

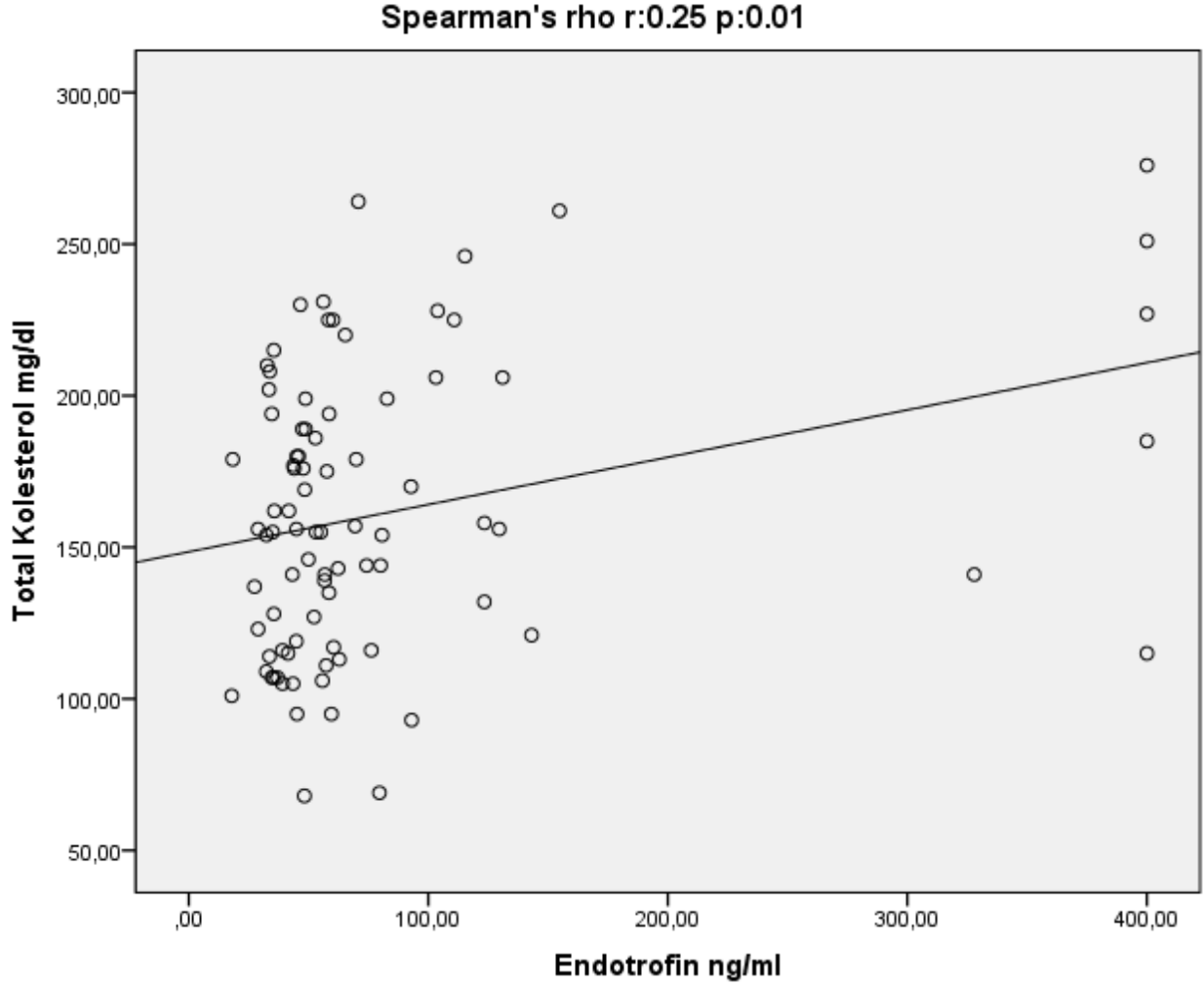
Tablo 4.7’da görüldüğü üzere çalışmamızda endotrofin ile total koesterol arasında pozitif korelasyon görüldü (r:0.254, p:0.01).

LDL, HDL, trigliserit, HbA1C, vücut kütle indeksi, ejeksiyon fraksiyonu, glomeruler filtrasyon hızı, sol ventrikül diyastol sonu çapı ile endotrofin düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 4.7: Endotrofin ve diğer parametrelerin korelasyonu

Endotrofinle aşağıdaki parametrelerin korelasyonu									
	Total kolesterol	LDL	Trigliserid	HDL	VKİ	HbA1C	EF	GFH	SVEDÇ
r	.254	.182	.172	.173	.125	.184	.171	-.39	-.12
p	.01	.09	.113	.11	.249	.24	.11	.72	.26

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, VKİ: Vücut kütle indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, SVEDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap.



Şekil 4.1: Endotrofin ile total kolesterol arasındaki pozitif korelasyon.

5. TARTIŞMA

Sol ventrikül remodelingi bir dizi patofizyolojik olaya cevap olarak gelişir. Sıklıkla bir miyokard infarktüsüne sekonder başlasa da miyokardit, idiyatik kardiyomiyopati veya uzun süreli hipertansiyona sekonder de gelişebilir. Tüm bu olumsuz olaylar sol ventrikülün şekil ve yapısında değişiklik meydana getirir, herbiri miyoselüler çevreyi dönüştürür ve sol ventrikülün yapısal elemanları ile birlikte bir adaptif cevap verir (56). Kardiyak fibrozis, kardiyak remodelingin önemli bir komponenti olmasının yanında etiyojiden bağımsız olarak kalp yetersizliğinde ilerlemeye yolaçan önemli bir faktördür (67). Kardiyak fibrozis miyokardiyal gerginliğin, sol ventrikül kontraktilesinin ve kardiyak aritmilerin majör determinantıdır (68,69,70).

Miyosit nekrozu ve sonucunda gelişen bölgesel sol ventrikül disfonksiyonu, düşen EF'ye rağmen atım volümünün korumak için nörohumoral mekanizmaları aktive eder (57). Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve RAAS aktivasyonu hasarlı olmayan miyokard dokusunda da uzun dönemli yapısal değişikliklerden sorumludur (58). Miyokard iskemik hasarlı hayvan modellerinde ADEİ'leri fibroblast proliferasyonunu, kollajen üretimini azalttığı ve sol ventrikül remodelingini engellediği gösterilmiştir (59,60). ADEİ'lerin bu başarısı, kardiyak fibrozise destek olan anjiyotensin 2'yi azaltmalarına atfedilir (61). İnfarkt sonrası remodelingte olumsuz etkileri olan aldosteron da bu sistemin önemli bir üyesidir. Aldosteronun etkileri arasında vazokonstriksiyon, kardiyak noradrenalin alımını engelleme ve kardiyak fibrozisi uyarma sayılabilir (62,63,64). Brialla ve Weber çalışmalarında, ratlarda aldosteronun biventriküler fibrozisi tetiklediği ve bunun aldosteron inhibitörleri ile engellendiğini göstermişlerdir (65). Bir başka çalışmada aldosteronun her iki ventriküldeki miyositlerde de tip I ve III kollajen mRNA'larının salınımını arttırdıkları gösterilmiştir (66). DEFKY'li hastalarda kardiyak fibrozisi azaltan, morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde gerileyen tedaviler ADEİ; ARB'ler ve MRA'lardır (71-78).

Yetişkinlerde miyokardiyal ekstraselüler matriks primer olarak tip I ve tip III kollajenden oluşmaktadır (79). Tip IV, V ve tip VI kollajen ise kollajen ağıın tamamlayıcısı olarak bulunur (5). Kardiyak fibroblastlar, miyokardiumda bulunan majör kontraktil olmayan hücre grubu olmalarının yanında ekstraselüler matriks

salınımının da primer düzenleyicisidir (81,82,83). Kardiyak fibroblastların proliferasyonu ve farklılaşması ekstraselüler matriks üretiminde artışa ve böylece miyokardiyal kompliyansın kaybı demek olan kardiyak fibrozise yolaçar (84,85,86). Kardiyak patolojiler sırasında tip I ve tip III kollajenin arttığı ve bu durumun kardiyak fibrozise katkıda bulunduğu gösterilmiştir (80). Tip III kollajen kardiyak fibrozise katkı sağlayan birincil kollajendir (80). Tip III kollajen myokardiuma dahil olunca kan akımına salınan procollagen tip III N terminal peptid, aynı zamanda tip III kollajen depolanması ile de ilişkilidir (87,88). Kardiyak fibrozisin invaziv olmayan değerlendirilmesinde kullanılmak üzere dolaşımda bulunan birçok biyomarkır önerilmiştir, procollagen III N terminal propeptid de miyokardiyal volüm yoğunluğu ile ilişkili olan az sayıdaki biyomarkırdan biridir (89). Dolaşımda bulunan procollagen tip III'ün, kalp yetmezlikli beyazlarda hastaeneye yatış ve ölümle ilişkili olduğu saptanmıştır (71). Fibrozis engelleyici tedaviye (ADEİ ve MRA'lar gibi) yanıtı tahmin etmede prokollagen III N terminal propeptid seviyelerinin önemli olduğu gösterilmiştir (16). Ayrıca yükselmiş prokollagen III N terminal propeptid seviyelerinin, kalp yetersizlikli siyahlarda, tüm sebeplere bağlı mortaliteyi arttırdığı da gösterilmiştir (90). Yine bir çalışmada serum tip I kollajen salınım markırının kalp yetersizliğinde kötü prognoz ve aktive RAAS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (91). Yine aynı çalışmada yüksek serum tip I kollajen markırının ADEİ ile tedavide olumlu yanıtla ilişkili olduğu belirlenmiştir (92). Hipertansiyon ve diyabette tip VI kollajenin arttığı kanıtlanmıştır (6). Bununla beraber, interstisyel fibrozis ve hipertrofik kardiyomiyopatinin tip VI ve tip III kollajen seviyelerinde artışla ilişkili olduğu da gösterilmiştir (7).

Bir çalışmada in vitro olarak tip VI kollajen substratlarının miyofibroblast diferansiyasyonunu uyarığı gösterilmiştir (52). Yine aynı çalışmada anjiyotensin 2 ile uyarılan kardiyak fibroblastların tip VI kollajen ürettiği, myokard infarktüsü sonrası remodelingte tip VI kollajen miktarının arttığı belirlenmiştir (52). Aynı çalışmada tip VI kollajenin miyofibroblast diferansiyasyonu için uygun ortam hazırlayarak remodelinge katkı sağladığı düşünülmüştür (52). Fakat bu çalışmada hangi tip VI kollajenin veya hangi kısmının bu etkilere neden olduğu gösterilememiştir. Başka bir çalışmada tip VI kollajen kodlayan genleri delesyona uğratılmış farelerde miyokard infarktüsü sonrası remodelingin, apoptozisin ve fibrozisin azaldığı ve infarkt sahasının sınırlandığı gösterilmiş (92). Aynı çalışmada tip VI kollajen yokluğunun

miyokard infarktüsü sonrası uzun dönem kardiyak performansı koruduğu da gösterilmiş (93).

Bazı spesifik kardiyak patolojilerde ve fibroziste tip VI kollajenin artmış olması bize remodelingte ve kardiyak fibroziste tip VI kollajenin kritik bir rolü olduğunu düşündürdü. Bununla uyumlu olarak tip VI kollajenin profibrotik bir yan ürünü olan endotrofinin, kardiyak fibrozis gelişmiş veya gelişmekte olan, düşük EF'li kalp yetersizliği hastalarının serumundaki düzeyleri araştırıldı. Çalışmamız, endotrofin ve kardiyak fibrozis arasındaki ilişkiyi araştıran literatürdeki ilk çalışmadır.

Endotrofin yukarıdaki paragraflarda da belirtildiği gibi kollajen VI'nın alfa 3 zincirinin C (karboksil) terminal ucunun postranslasyonel aşamada matriks metalloproteinazlar katkısı ile üretilen bir yan ürünüdür (10). Özellik yağ dokuda bulunup salınsa da birçok farklı dokuda bulunabilir. Endotrofinin salınımı, TGF-B1 salınımını, yağ doku fibrozisini, anjiyogenez ve inflamasyonu uyarır (10). Ayrıca endotrofinin tümör dokusunda da önemli etkileri vardır. Endotrofinin tümör dokusunda artması, primer tümör büyümesini uyarır, fibrozisi, anjiyogenezisi, inflamasyonu, fibrojenizi artırır (8). Endotrofinin bir diğer önemli etkisi de yağ dokuda inflamasyonu ve fibrozisi artırarak, obezite ilişkili sistemik insülin direncine yolaçmasıdır (8,11,55). Bir başka çalışmada obez farelerde endotrofinin fazla salınımı tümör gelişimini desteklediği gösterilmiştir (8). Endotrofinin, glitazonlara yanıtı değerlendirmede önemli bir belirteç olduğu da gösterilmiştir (9). Ayrıca kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yükselmiş serum endotrofin değeri bağımsız olarak mortalite ile ilişkilidir (51). Bir diğer çalışmada, endotrofin ve beraberinde kollajen VI'nın renal fibroziste in situ olarak arttığı ve endotrofin/kreatinin oranının son dönem böbrek hastalarında 1 yıllık hastalık progresyonun bağımsız bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (53). Bunların yanında kronik karaciğer hastalıklarında ve karaciğer fibrosizinde endotrofinin rolü araştırılmaya devam etmektedir.

Kardiyak fibroziste yukarıdaki paragraflarda anlatıldığı gibi kollajenler temel rolü oynar. Miyokartta da bulunan kollajen VI'nın bir yan ürünü olan ve fibrozis, TGF-B1 salınımı artırıcı, insülin direncinin artırıcı, tümör gelişimini artırıcı etkileri bulunan endotrofinin de kardiyak fibroziste muhtemel bir rolü olabilir. Literatürde kollajen VI ve kardiyak fibrozis ilişkisi netleştirilmiştir (52). Diğer yandan yakın zamanda yapılan bir çalışmada prokollajen VI'nın anjina pektorisli kadınlarda

yüksek saptandığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada aktif fibrozisin göstergesi bir biyobelirteç araştırılmış ve anti fibrotik tedavinin aktif fibrozisli hastalarda daha yararlı olabileceği belirtilmiştir (93). Bir çok çalışmada miyokardta TGF-B1'in kollajen biyosentezinde ve miyokardiyal fibroziste önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Endotrofinin de bulunduğu ortamlarda TGF-B1 salınımını uyardığı belirlenmiştir (8). Bütün bunlardan yola çıkarak endotrofin-kardiyak fibrozis ve kalp yetersizliği arasındaki muhtemel ilişkiyi araştırdık.

Bizim çalışmamızda düşük EF'li kalp yetersizliği hastalarından oluşan grupta, kontrol grubumuz arasında endotrofin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamadı. Bu durum aktive fibrozisin çoğunlukla devam etmediği, kardiyak fibrozis gelişmiş hastaların serumundan ölçüm yapıldığı için olabileceği gibi farklı ilaç kullanımı etkilerine bağlı da olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda RAAS sistemini bloke edici ilaç alan hastalarda kardiyak fibrozisin azaldığı literatürde bilinen bir gerçektir. Bir çalışmada ADEİ'lerin fibroblast proliferasyonunu, kollajen üretimini azalttığı ve sol ventrikül remodelingini engellediği gösterilmiştir (4,5). ADEİ'lerin bu başarısı, kardiyak fibrozise destek olan anjiyotensin 2'yi azaltmalarına atfedilir (6). Ayrıca aldosteronun da fibrotik etkileri vardır (7,8,9). Bu durumdan yola çıkarak hastaları RAAS bloke edici ilaç alıp almamalarına göre gruplara ayırdık. AKK'nin EF'ye göre KY şiddeti sınıflamasına bağlı olarak hastaları EF 30 altı, 30-50 arası ve kontrol grubu (EF 50 ve üzeri) olmak üzere ayırdık. Bunlar da kendi içerisinde RAAS bloke edici alan ve almayanlara göre ayrıldı. EF'si 30 ve üzeri olan gruplarda RAAS blokajı ilaç alanlarda almayanlara göre endotrofin değerleri anlamlı olarak düşük saptandı. Bu durum bize endotrofin salınımı ve RAAS arasında muhtemel bir ilişki olabileceğini düşündürdü. Daha önce yapılan çalışmalarda anjiyotensin 2 ile uyarılan kardiyak fibroblastların tip VI kollajen ürettiği, myokard infarktüsü sonrası remodelingte tip VI kollajen miktarının arttığı belirlenmiştir (52). Bu halde anjiyotensin 2 üretimini azaltan ilaç alan kalp yetersizliği hastaları ve kontrol grubundaki hipertansif hastalarda tip VI kollajenin profibrotik bir yan ürünü olan endotrofin düzeyinin düşük bulunmasının ilişkili olabileceğini düşündük. EF' si 30 ve altı olan grupta fark bulunamadı. Ejeksiyon fraksiyonu çok düşük olan bu grupta muhtemel yaygın fibrozise sekonder RAAS blokajına yanıt verecek miyofibroblast sayısının düşük olabilir. Doku düzeyinde yapılacak çalışmalarla belki de RAAS blokajının fibrozisi engellemedeki rolünün endotrofin bağlantılı olabileceği de gösterilebilir.

Ek olarak çalışmamızda total kolesterol ve endotrofin arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptandı. Total kolesterol yüksekliğinin yağ doku mikroçevresini bozarak endotrofin salımını artırıyor olabileceği düşünüldü. VKİ ve endotrofin arasında bir ilişki saptanmadı. Daha önce yapılan çalışmalarda obez hayven modellerinin yağ dokularında endotrofinin arttığı gösterilmiştir (55). Bu çalışmada serum endotrofin düzeyleri ölçüldüğünden bir ilişki bulunamamış olabileceği gibi, yukarıda bahsedilen mekanizmalarla bağlantılı olarak hasta grubunda sık kullanılan RAAS blokajı ilaçların endotrofin düzeyleri etkilemiş olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında hasta ve kontrol grubu sayısının azlığı sayılabilir. Ayrıca nispeten yeni bir molekül olan endotrofin hakkında yeterli literatür olmayışı, endotrofin düzeylerinin etkileyen faktörlerin net olarak bilinmiyor olması da çalışmayı zorlaştırmıştır.

6. SONUÇ

Biz bu çalışma ile düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında serum endotrofin düzeylerini araştırdık. Elinizdeki çalışma bu konu hakkında literatürdeki ilk çalışmadır.

RAAS'ı bloke edici ilaç kullanan ejeksiyon fraksiyonları %30 ve üzerinde olan kalp yetersizliği hastalarında endotrofin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. Yine kalp yetersizliği olmayan fakat hipertansiyon tanısıyla ADEİ kullanan kontrol grubu bireylerinde de serum endotrofin değerleri anlamlı olarak düşük saptandı. Bu çalışma ve gelecekte yapılacak moleküler düzeydeki ileri çalışmalarla kollajen VI'nın profibrotik bir yan ürünü olan endotrofinin kalp yetersizliği ve kardiyak remodelingteki rolü ve bütün bunların RAAS ile ilişkisi daha da netleştirilebilir. Hipertansif hastalarda gelişen kardiyomiyopati ve fibroziste endotrofinin etkisi ileri araştırmaların konusu olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46(6):e1-82
2. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: a combinational approach. *Circulation*;1999; 100:999-1008
3. Katz AM: Heart Failure, Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins, 2000 Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology, 11 th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2006
4. Ricard-Blum, S. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect. Biol.* 3, a004978 (2011).
5. Heeneman S, Cleutjens JP, Faber BC, et al. The dynamic extracellular matrix: intervention strategies during heart failure and atherosclerosis. *J Pathol* 200; 516 –525, 2003
6. Spiro MJ and Crowley TJ. Increased rat myocardial type VI collagen in diabetes mellitus and hypertension. *Diabetologia* 36: 93–98, 1993.
7. Kitamura M, Shimizu M, Ino H, et al. Collagen remodeling and cardiac dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the significance of type III and VI collagens. *Clin Cardiol* 24: 325–329, 2001.
8. Park J, Scherer PE (2012) Adipocyte-derived endotrophin promotes malignant tumor progression. *J Clin Invest* 122:4243–4256
9. Karsdal, M. A. et al. Serum endotrophin identifies optimal responders to PPAR γ agonists in type 2 diabetes. *Diabetologia* 1–10 (2016). doi:10.1007/s00125-016-4094-1
10. Sun K, Park J, Gupta OT et al (2014) Endotrophin triggers adipose tissue fibrosis and metabolic dysfunction. *Nat Commun* 5:3485
11. Sun, K., Park, J., Kim, M. & Scherer, P. E. Endotrophin, a multifaceted player in metabolic dysregulation and cancer progression, is a predictive biomarker for the response to PPAR γ agonist treatment. *Diabetologia* (2016). doi:10.1007/s00125-016-4130-1
12. Park, J. & Scherer, P. E. Endotrophin – Linking Obesity with Aggressive Tumor Growth. *Oncotarget* 33, 1487–1488 (2012).
13. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847
14. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A
15. Mosterd A, Deckers JW, Hoes AW, et al. Classification of heart failure in population based research: an assessment of six heart failure scores. *Eur J Epidemiol* 1997; 13:491.
16. McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl P:P9.
17. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127:e6.
18. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47:320.
19. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 1985; 312:277
20. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194.
21. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251-9.
22. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, et al. Differences between patients with a preserved and depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2004 Jul;25(14):1214-20.

23. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Influence of nonfatal hospitalization of heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007 Sep 25;116(13):1482-7.
24. Curtis LH, Greiner MA, Hammill BG, et al. Early and long-term outcomes of heart failure in elderly persons, 2001-2005. *Arch Intern Med*. 2008 Dec 8;168(22):2481-8.
25. Gorodeski EZ, Chu EC, Reese JR, et al. Prognosis on chronic dobutamine or milrinone infusions for stage D heart failure. *Circ Heart Fail*. 2009 Jul;2(4):320-4.
26. Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, et al. Türkiye'deki kalp yetersizliği prevalansı ve öngördürücüleri: HAPPY çalışması. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2012;40:298-308.
27. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, D et al. Clinical applications of B type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003; 24: 1710-8.
28. Levin ER, Gardner DG et al. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
29. Vickery S, Price CP, John RI, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005;46:610-20.
30. Daniels LB, Allison MA, Clopton P, et al. Use of natriuretic peptides in pre-participation screening of college athletes. *Int J Cardiol* 2008; 124:411-4.
31. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-1353.
32. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure. Applications, Utility and New Horizons. *J AM Coll Cardiol* 2007;50:381-96.
33. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H et al. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
34. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
35. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325: 293– 302.
36. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173 –1184.
37. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283:1295 –1302
38. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709 –717
39. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838.
40. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:115 –128.
41. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363:1751 –1756.
42. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991;83:52 –60.
43. Wyse DG, Friedman PL, Epstein AE. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1576 –1583.

44. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877 –883.
45. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;292:2874 – 2879
46. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481 –2488.
47. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005;353:1471 – 1480.
48. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, Lloyd MS, Saxon LA. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001289
49. Opreanu M, Wan C, Singh V, et al. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: a national database analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1305 –1309.
50. Gonzalez A, Lopez B, Querejeta R, Diez J. Regulation of myocardial fibrillar collagen by angiotensin II. A role in hypertensive heart disease? *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 1585–1593, doi: 10.1006/jmcc.2002.2081.
51. Fenton, A. et al. Serum endotrophin, a type VI collagen cleavage product, is associated with increased mortality in chronic kidney disease. *PLoS One* 12, e0175200 (2017).
52. Naugle Jennifer, E. et al. Type VI collagen induces cardiac myofibroblast differentiation: implications for postinfarction remodeling. *Am J Physiol Hear. Circ Physiol* 290, 323–330 (2006).
53. Rasmussen DGK, Fenton A, Jesky M, et al. Urinary endotrophin predicts disease progression in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2017;7:17328.
54. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. (2014) The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *International journal of surgery (London, England)* 12 (12):1495-1499. doi:10.1016/j.ijsu.2014.07.013
55. Park J, Morley TS, Scherer PE. Inhibition of endotrophin, a cleavage product of collagen VI, confers cisplatin sensitivity to tumours. *EMBO Mol Med* 5: 935-948, 2013
56. Goldstein S, Ali AS, Sabbah H. Ventricular remodeling. Mechanisms and prevention. *Cardiol Clin* 1998;16:623–32, vii–vii
57. Cohn JN. Neuroendocrine activation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65(1 Suppl):28-31.
58. Francis GS, McDonald KM, Cohn JN. Neurohumoral activation in preclinical heart failure. *Circulation* 1993;87(4 Suppl):90-6
59. Van Krimpen C, Smits JFM, Cleutjens JPM. DNA synthesis in the noninfarcted cardiac interstitium after left coronary artery ligation in the rat: effects of captopril. *J Mol Cell Cardiol* 1991;23:1245-53.
60. Litwin SE, Litwin CM, Raya TE, et al. Contractility and stiffness of non infarcted myocardium after coronary ligation in rats: effects of chronic angiotensin converting enzyme inhibition. *Circulation* 1991;83:1028-37
61. Sun Y, Cleutjens JPM, Diaz-Arias AA, et al. Cardiac angiotensin converting enzyme and myocardial fibrosis in the rat. *Cardiovasc Res* 1994;28:1423-32.
62. Weber MA, Purdy RE. Catecholamine mediated constrictor effects of aldosterone on vascular smooth muscle. *Life Sci* 1982;30:2009-17
63. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hypoaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:563-75.
64. Barr CS, Hanson J, Kennedy N, et al. The effect of a mineralocorticoid antagonist on myocardial mIBG uptake in cardiac heart failure. *Circulation* 1993;88:250-6.
65. Brilla CG, Weber KT. Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension in the rat. *Cardiovasc Res* 1992;26:671-6.
66. Robert V, Van Theim N, Cheav SL, et al. Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone salt hypertension. *Hypertension* 1994;24:30-6.
67. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev.* 1999; 79(1): 215–262. [PubMed: 9922372]

68. Brilla CG, Matsubara L, Weber KT. Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis. *Hypertension*. 1996; 28(2):269–275. [PubMed: 8707393]
69. Ramires FJ, Mansur A, Coelho O, et al. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000; 85(10):1207–1211. [PubMed: 10802002]
70. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015; 131(14):1247–1259. [PubMed: 25637629]
71. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES) Rales Investigators. *Circulation*. 2000; 102(22):2700–2706. [PubMed: 11094035]
72. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000; 102(12):1388–1393. [PubMed: 10993857]
73. Diez J, Querejeta R, Lopez B, et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation*. 2002; 105(21):2512–2517. [PubMed: 12034658]
74. 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(5):293–302. [PubMed: 2057034]
75. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Investigators C and Committees Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003; 362(9386):759–766. [PubMed: 13678868]
76. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. 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(10):709–717. [PubMed: 10471456]
77. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure E and Survival Study I. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 348(14):1309–1321. [PubMed: 12668699]
78. Tsutsui H, Matsushima S, Kinugawa S, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker attenuates myocardial remodeling and preserves diastolic function in diabetic heart. *Hypertens Res*. 2007; 30(5):439–449. [PubMed: 17587756]
79. Agocha A, Sigel AV, and Eghbali-Webb M. Characterization of adult human heart fibroblasts in culture: a comparative study of growth, proliferation and collagen production in human and rabbit cardiac fibroblasts and their response to transforming growth factor-beta1. *Cell Tissue Res* 288: 87–93, 1997.
80. Koshy SK, Reddy HK, and Shukla HH. Collagen cross-linking: new dimension to cardiac remodeling. *Cardiovasc Res* 57: 594–598, 2003.
81. Brilla CG, Zhou G, Rupp H, Maisch B, and Weber KT. Role of angiotensin II and prostaglandin E2 in regulating cardiac fibroblast collagen turnover. *Am J Cardiol* 76: 8D–13D, 1995.
82. Dostal DE, Booz GW, and Baker KM. Angiotensin II signaling pathways in cardiac fibroblasts: conventional versus novel mechanisms in mediating cardiac growth and function. *Mol Cell Biochem* 157: 15–21, 1996.
83. Villarreal F and Kim NN. Regulation of myocardial extracellular matrix components by mechanical and chemical growth factors. *Cardiovasc Pathol* 7: 1–7, 1998.
84. Brilla CG. Renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial fibrosis. *Cardiovasc Res* 47: 1–3, 2000.
85. Burlew BS and Weber KT. Cardiac fibrosis as a cause of diastolic dysfunction. *Herz* 27: 92–98, 2002.
86. Weber KT and Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 83: 1849–1865, 1991.
87. Diez J, Laviades C, Mayor G, Gil MJ. Monreal I Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension. Relation to cardiac alterations. *Circulation*. 1995; 91(5):1450–1456. [PubMed: 7867186]

88. Klappacher G, Franzen P, Haab D, et al. Measuring extracellular matrix turnover in the serum of patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy and impact on diagnosis and prognosis. *Am J Cardiol.* 1995; 75(14):913–918. [PubMed: 7733000]
89. Lopez B, Gonzalez A, Ravassa et al. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(22):2449–2456. [PubMed: 26046739]
90. Mansour IN, Bress A, Groo V, et al. Circulating Procollagen type III N-terminal Peptide and Mortality Risk in African Americans with Heart Failure. *Journal of cardiac failure.* 2016;22(9):692-699. doi:10.1016/j.cardfail.2015.12.016.
91. Chatzikyriakou SV, Tziakas DN, Chalikias GK, et al. Chronic heart failure patients with high collagen type I degradation marker levels benefit more with ACE-inhibitor therapy. *Eur J Pharmacol* 2010;628:164–70.
92. D.J. Luther, C.K. Thodeti, P.E. Shamhart, et al. Absence of type VI collagen paradoxically improves cardiac function, structure, and remodeling after myocardial infarction., *Circ. Res.* 110 (2012) 851–6. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.252734.
93. Nielsen SH, Mygind ND, Michelsen MM, et al. Accelerated collagen turnover in women with angina pectoris without obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 719–727.



EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ YÖNETİMİNE

BAŞVURUYU YAPANIN	
ADI -SOYADI	Ö. Emek KOCATÜRK
GÖREVİ	Eğitim Sorumlusu
ÜNVANI	Doç. Doktor
KADROSU (4/B veya Kadrolu)	Kadrolu
BİRİMİ	Dermatoloji
TC KİMLİK NO	65365131134
SİCİL NO	DR106330
KONU	Etik Kurul Karar Yazısı

İç Hastalıkları Kliniğinden Prof. Dr. Tufan TÜKEK 'e ait 07.02.2017 tarihli etik kurul karar yazısı
ektedir. Söz konusu yazının kişiye iletilmesi hususunda;
Gereğini saygılarımla arz ederim.

Ek: 1 adet karar yazısı

SBU OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ - SBU OKMEYDANI SAĞ GENEL
EVRAK BİRİMİ

10/02/2017 11:05 / 48670771-000-2157



00039199506

Doç. Dr. Ö.Emek KOCATÜRK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim
Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Tufan TÜKEK
7/2

Prof. Dr. Tufan TÜKEK
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı
Hastane Yönetim Kurulu Üyesi

Doç. Dr. Ö.Emek KOCATÜRK
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Dermatoloji Klinik Sorumlusu
Dip. No: 106330

Ek 1 : Etik Kurul Onayı



T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 48670771 -514.10
Konu : Etik Kurul

Prof. Dr. Tufan TÜKEK
İç Hastalıkları Kliniği

Kliniğinizde yürütmeyi planladığınız ‘ Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Serum Endotrophin Düzeylerinin Araştırılması ‘ isimli çalışmanız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 07.02.2017 tarihli toplantısında alınan 593 sayılı kararına göre etik açıdan uygun bulunmuştur.
Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Ek:1 adet karar evrakı

Doç. Dr. Ö.Emek KOCATÜRK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

T.C. Sağlık Bakanlığı
Okmeydanı Eğ. ve Araştırma Hastanesi
Doç.Dr. Emek KOCATÜRK BAŞKAN
Dermatoloji Klinik Sorumlusu
Bölge No:99-311-145

S.B.Ü. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tel: 0212 314 55 88
Darülaceze Cad. No: 25 Şişli / İSTANBUL

Ayrıntılı Bilgi için: Keziban TOKGÖZ
Etik kurul birimi

ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Hasan Eruzun

Doğum Yeri-Tarihi: Samsun – 04.12.1989

Medeni Durum: Evli

Yabancı Dili: İngilizce

İletişim Adresi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Kaptan Paşa Mahallesi, Darülaceze Caddesi No:25, 34384 Şişli / İstanbul

E-Posta Adresi: hasaneruzun@gmail.com

Eğitimi (Tarih Sırasına Göre Yeniden Eskiye Doğru)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
2014-Halen

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi 2008-2014

Samsun Milli Piyango Anadolu Lisesi 2003-2007

Samsun İstiklal İlköğretim Okulu 1995-2003

Mesleki Deneyimi

Asistan doktor, SBÜ Okmeydanı SUAM İç Hastalıkları Kliniği, Aralık 2014-Halen

Pratisyen Doktor: İstanbul Eyüp Devlet Hastanesi Eylül 2014-Aralık 2014

Bilimsel İlgi Alanları

Yayınlar;

Uluslararası indekslerde taranan dergilerde yayınlanan çalışmalar;

- 1- Yürüyen G, Toprak İD¹, Toprak Z, Akarsu M, Demir P, Arman Y, Çil EÖ, Özcan M, Irmak S, Altun Ö, Aydın Yoldemir Ş, Eruzun H, Tükek T. Choice of treatment based on Turkish hypertension consensus report: Do we follow the recommendations? Turk Kardiyol Dern Ars. 2018 Jan;46(1):25-31. doi: 10.5543/tkda.2017.86344.

Türk Tıp Dizini ve ULAKBİM’de taranan dergilerde yayınlanan çalışmalar

- 1- KUTLU, O , TÜKEK, T , ERUZUN, H . (2016). COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, 79 (3), 122-129. DOI: 10.18017/iuitfd.279884
- 2- Kutlu O, Bekircan Kurt CE, Ünsal İ, Arıbaş Z, Renkliyıldız B, Eruzun H, Karagülmez AD, Erdem Özdamar S. Disferlinopati: Olgu Sunumu ve Literatür Güncellemesi. (Istanbul Med J 2016; 17: 136-140) DOI: 10.5152/imj.2016.27870
- 3- KUTLU, O , KOCATÜRK, E , CÜRE, K , DEMİRKESEN, C , ERUZUN, H , TÜKEK, T . (2016). DAPSONE-INDUCED METHEMOGLOBINEMIA IN A PATIENT WITH WELLS SYNDROME: A CASE REPORT. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, 79 (2), 97-100. DOI: 10.18017/iuitfd.01209

Bilimsel etkinlikleri;

Ödüller;

1-Eretil disfonksiyonun oksidatif stres ve serum endokan düzeyleri ile ilişkisi, Akarsu M, Atalay HA, Arman Y, Özcan M, Kutlu O, Eruzun H, Tükek T. Geleneksel İç Hastalıkları Günleri, İnteraktif Güncelleştirme Toplantısı 11-13 Mart 2016 Sapanca. Prof. Dr. Ali Nihat Dilşen en iyi bildiri 3. lük ödülü.

Diğer Bilgiler;

TİKA-Acil tıp kapasite arttırma projesi, Bosna Hersek Sivil Savunma İdaresi, Crush Sendromu ve Şoklu hastaya yaklaşım semineri, 12-16 Ekim 2017, Saraybosna/Bosna-Hersek

Aarhus Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Doğum Hastalıkları ve Pediatri Stajı, Haziran-Ağustos 2012, Aarhus/Danimarka

