

**KALP YETMEZLİĞİNDE GALANİNİN ROLÜ**

**Miray SAĞBAŞ**

**Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Danışman**

**Yrd.Doç.Dr. Demet ÖZKARAMANLI GÜR**

**2017-TEKİRDAĞ**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KALP YETMEZLİĞİNDE GALANİNİN ROLÜ**

**Miray SAĞBAŞ**

**KARDİYOVASKÜLER FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Demet ÖZKARAMANLI GÜR**

**Tez No: 2017-25**

**2017 – Tekirdağ**

KABUL VE ONAY

Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Kardiyovasküler Fizyoloji Yüksek Lisans Programı

çerçevesinde Yrd. Doç. Dr. Demet ÖZKARAMANLI GÜR danışmanlığında yürütülmüş

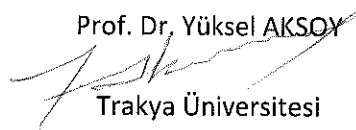
bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından

Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

10/07/2017

Prof. Dr. Yüksel AKSOY

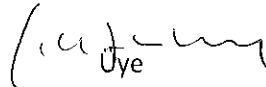


Trakya Üniversitesi

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Cafer ZORKUN

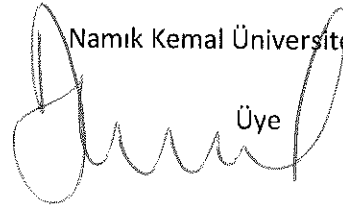
Trakya Üniversitesi



Üye

Yrd. Doç. Dr. Demet ÖZKARAMANLI GÜR

Namık Kemal Üniversitesi

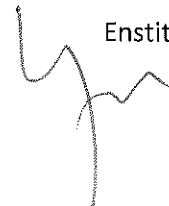


Üye

Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans programı öğrencisi Miray SAĞBAŞ'ın "Kalp Yetmezliğinde Galaninin Rolü" başlıklı tezi 10/07/2017 günü saat 10:00'da Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK

Enstitü Müdür V.



## TEŞEKKÜR

Bu araştırmada ve yüksek lisans eğitimi boyunca bana desteğini esirgemeyen, bilgisi ve tecrübesiyle yardımcı olan Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Niyazi Güler'e,

Tez çalışmam boyunca yürütme ve planlamada bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım, sabrı ve güler yüzü ile beni her aşamada destekleyen tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Demet Özkaramanlı Gür'e,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi eğitim hayatım süresince beni destekleyen sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (NKUBAP.02.YL.16.046).

## ÖZET

**Sağbaş M., Kalp Yetmezliğinde Galaninin rolü, Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı, Başkanlığı yüksek lisans tezi Tekirdağ 2017 .**

Sempatik sinir sistemi aktivasyonunun kendisinin parasempatik sinir sisteminde inhibitör etkisi olduğuna dair artan yayınlar, ‘sempatovagal çapraz iletişim’ olarak adlandırılan bu mekanizmada görevli olan yolları bloke eden ajanlar geliştirilerek, kalp yetmezliği tedavisinde bir boşluğun kapatılmasına ışık tutmaktadır. Hayvan deneylerinde, sempatovagal çapraz iletişiminin bloke edilmesi ile ventrikül fonksiyonlarının olumlu yönde değiştiği saptanmıştır. Biz de çalışmamızda, sempatovagal çapraz iletişimin ana nörotransmitterleri olan nöropeptid Y ve galanin gibi peptidlerin kalp yetmezliği hastalarındaki düzeylerini saptayarak bunların kalp yetmezliği parametreleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Bu çalışmaya sistolik kalp yetmezliği olan 57 hasta (12 kadın; ortalama yaş  $64 \pm 11,3$ ) ile 30 sağlıklı kontrol (11 kadın; ortalama yaş  $48,6 \pm 11,8$ ) dahil edildi. Tüm olguların demografik verileri kayıt edilip ayrıntılı ekokardiyografik incelemede kalp yetersizliğine yönelik sol atrial volüm indeksi, sol ventriküler kitle indeksi, ejeksiyon fraksiyonu, sağ ve sol ventriküler performans indeksleri, sağ ventrikül TAPSE ölçümü ve E/e’ ölçümü hesaplandı. Tüm olgulardan açlık venöz kan örnekleri alınarak bu örneklerden proBNP, copeptin, nöropeptid Y ve Galanin düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı.

İstatistiksel analiz için PASW SPSS 20.0 analiz programı kullanıldı. Veriler Mann Whitney U testi ve bağımsız örneklem T testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler için Ki kare testi kullanıldı. Biyomarkerların birbirleri ve ekokardiyografik parametreler ile korelasyon analizi için Spearman ve Pearson korelasyon analizi testi uygulandı.

Kalp yetersizliği olan ve olmayan hastalar arasında, proBNP, copeptin ve nöropeptid Y düzeyleri açısından yapılan karşılaştırmada, KY hastalarında bu peptidlerin daha yüksek olduğu görüldü (proBNP kalp yetmezliğinde  $2128,9 \pm$

1104,5, kontrol grubunda  $212,6 \pm 96,4$   $p<0,001$ ; Copeptin kalp yetmezliğinde  $139,8 \pm 65,5$ , kontrol grubunda  $79,8 \pm 35,9$ ,  $p<0,001$ ; Nöropeptid Y kalp yetmezliğinde  $872,3 \pm 280,7$ , kontrol grubunda  $640,7 \pm 279$ ,  $p=0,01$ ). Galanin düzeylerinin ise kalp yetmezliği olan ve olmayan gruplarda anlamlı olarak farklı olmadığı saptandı (kalp yetmezliğinde  $32,5 \pm 19,06$ , kontrol grubunda  $31,9 \pm 18,4$ ,  $p=0,9$ ). Benzer şekilde proBNP, copeptin ve nöropeptid Y düzeylerinin kalp yetmezliği ekokardiyografik göstergeleri ile korele olduğu saptandı. Galanin ile ekokardiyografik parametreler arasında korelasyon yok idi; ancak galanin proBNP ve copeptin ile korele saptandı. Bu korelasyonların kalp yetmezliğinden bağımsız farklı patofizyolojik mekanizmalarla ilişkili olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak, proBNP, copeptin ve nöropeptid Y kalp yetersizliği olan hastalarda artmış olup ekokardiyografik kalp yetersizliği parametreleri ile de koreledir. Bu nöropeptid Y'nin kalp yetersizliği sempatovagal çapraz iletişimdeki rolünü kanıtlamaktadır. Ancak galanin kalp yetmezliğinde yüksek saptanmamıştır. Bu da galaninin bu bağlamdaki rolünü sorgulanmasına sebep olmaktadır. Bu konuda kesin bir çıkarım yapmadan önce daha fazla klinik çalışmaya ihtiyacımız vardır.

**Anahtar kelimeler:** Kalp yetmezliği, galanin, sempatovagal çapraz iletişim.

## ABSTRACT

The accumulating data on the inhibitory effect of the stimulated sympathetic nervous system on parasympathetic transmission, so called sympathovagal crosstalk, have increased the research of novel therapies for the blockade of such communication. This can complete the missing parts of the heart failure treatment. In animal heart failure model, studies have proved the improvement in the ventricular function with the blockage of the sympathovagal crosstalk. In our study we aimed to determine the levels of galanin and neuropeptide y, the two main transmitters of sympatovagal crosstalk, and its association with the parameters of heart failure in patients with chronic heart failure.

We have included 57 patients with heart failure (12 female, mean age  $64 \pm 11.3$  years) and 30 healthy control subjects (11 female, mean age  $48.6 \pm 11.8$  years). The demographic data were recorded and a detailed echocardiographic examination was prefomed to determine the lefta atrial volume index, left ventricular mass index, ejection fraction, right and left ventricular performance indices, right ventricular TAPSE and E/e' for all subjects. Fasting blood samples were collected for the measurement of proBNP, copeptin, neuropeptide Y and galanin levels with ELISA method.

The statistical analyses were performed using PASW SPSS 20.0 software. The data were compared by Mann Whitney U and Independent samples T test. The categorical variables were compared by chi square test. The correlation analyses between biomarkers and echocardiographic parameters were conducted bySpearmann and Pearson correlation analyses.

When the patients with heart failure were compared with control subjects in terms of proBNP, copeptin and Neuropeptide Y, the levels of these peptides were significantlyelevated in heart failure patients. ( $2128.9 \pm 1104.5$  in heart failure vs  $212.6 \pm 96.4$  in control  $p < 0.001$ for proBNP;  $139.8 \pm 65.5$  in heart failure vs  $79.8 \pm 35.9$  in control,  $p < 0,001$ for copeptin; $872.3 \pm 280.7$  in heart failure vs  $640.7 \pm 279$  in control,  $p = 0,01$  for neuropeptide Y). The levels of Galanin, on the other hand, were not significantly different between the heart failure and control groups.

( $32.5 \pm 19.06$  in heart failure vs  $31.9 \pm 18.4$  in control subjects,  $p=0,9$ ) Similarly, the levels of proBNP, copeptin and neuropeptide Y were significantly correlated with the echocardiographic markers of heart failure severity. There was no correlation between galanin and echocardiographic parameters but galanin was still correlated with proBNP and copeptin. This correlation reminds us a different pathogenetic mechanism involved between proBNP, copeptin and galanin.

In conclusion, proBNP, copeptin and neuropeptide Y levels are increased and correlate with the echocardiographic parameters of heart failure severity. This proves the role of neuropeptide Y in sympathovagal crosstalk in heart failure. Nevertheless, the galanin was not increased in heart failure patients which results in questioning the role of galanin in heart failure. We need more clinical studies to draw conclusions regarding this issue.

**Key words:** Heart Failure, galanin, sympathovagal crosstalk.



**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Kalp Yetmezliğine Genel Bakış	2
2.1.1 Kalp Yetmezliği Tanımı	2
2.1.2 Kalp Yetmezliği Epidemiyolojisi	3
2.1.3 Kalp Yetmezliği Etiyolojisi	4
2.1.4 Kalp Yetmezliği Semptomatolojisi	6
2.1.5 Kalp Yetmezliğinde Farklı Sınıflandırmalar	6
2.1.5.1 NHYA Sınıflandırma	6
2.1.5.2 Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetmezliği	7
2.1.5.3 Sağ ve Sol Kalp Yetmezliği	8
2.1.5.4 Akut veya Kronik Kalp Yetmezliği	9
2.1.5.5 Düşük veya Yüksek Debili Kalp Yetmezliği	9

2.1.5.6 ACC/AHA Kalp Yetmezliği Evrelendirilmesi	10
2.1.6 Kalp Yetmezliği Fizyopatolojisi	11
2.1.6.1 Frank Starling Mekanizması	13
2.1.6.2 Kalpte Olumsuz Yeniden Şekillenme	14
2.1.6.3 Nörohormonal Mekanizmalar	15
2.1.6.3.1 Sempatik Sinir Sistemi	16
2.1.6.3.2 Renin Anjiyotensin Aldösteron Sistemi	18
2.1.7 Kalp Yetmezliğinde Biyomarkerlar	19
2.1.7.1 Natriüretik Peptidler	19
2.1.7.1.1 Atrial Natriüretik Peptid	21
2.1.7.1.2 Brain Natriüretik Peptid	21
2.1.7.1.3 C Tipi Natriüretik Peptid	23
2.1.7.2 Arginin Vasopressin	24
2.1.7.3 Nöro Peptid Y	25
2.1.7.4 Galanin	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
4. SONUÇLAR	33
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
7. KAYNAKLAR	43

**SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ**

<b>KY</b>	:	Kalp Yetmezliği
<b>NYHA:</b>		New York Heart Association
<b>DKY</b>	:	Diyastolik Kalp Yetmezliği
<b>ABD</b>	:	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ASKH:</b>		Atheroskleroz
<b>KAH</b>	:	Koroner Arter Hastalığı
<b>ACC</b>	:	American College Of Cardiology
<b>AHA</b>	:	American Heart Association
<b>NE</b>	:	Norepinefrin
<b>RAAS</b>	:	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
<b>NP</b>	:	Natriüretik Peptit
<b>ANP</b>	:	Atrial Natriüretik Peptit
<b>BNP</b>	:	Brain-Natriüretik Peptit
<b>CNP</b>	:	C- Natriüretik Peptit
<b>NPY</b>	:	Nöropeptid Y
<b>GAL</b>	:	Galanin
<b>MAP</b>	:	Ortamala Arter Basıncı
<b>AT I</b>	:	Anjiyotensin I
<b>AT II</b>	:	Anjiyotensin II
<b>EKO</b>	:	Ekokardiyografi
<b>EF</b>	:	Ejeksiyon Fraksiyonu

<b>NE</b>	:	Norepinefrin
<b>EKG</b>	:	Elektrokardiyografi
<b>DM</b>	:	Diabetes Mellitus
<b>DKY</b>	:	Diyastolik Kalp Yetmezliği
<b>LAVI</b>	:	Sol Atrium Volum İndeksi
<b>LVMI</b>	:	Sol Ventrikül Kitle İndeksi
<b>RWT</b>	:	Relatif Duvar Kalınlıkları
<b>Tei</b>	:	Sol ve Sağ Ventrikül Miyokardiyal Performans İndeksi
<b>BMI</b>	:	Vücut Kitle İndeksi
<b>TAPSE</b>	:	Triküspit Anüler yer Değiştirme

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

		Sayfa
<b>Şekil 1:</b>	Kalp Yetmezliği patofizyolojisi	13
<b>Şekil 2:</b>	Kalp yetmezliğinde sempatik sinir sistemi aktivasyonu	18
<b>Şekil 3:</b>	Kardiyak Nöropeptidlerin uyarılma mekanizması ve fizyolojik etkileri	20
<b>Şekil 4:</b>	Brain Natriüretik Peptid'in sentezi ve salgılanması	22
<b>Şekil 5:</b>	KKY'nde Brain Natriüretik Peptid'in fizyolojisi	23

**TABLolar DİZİNİ**

	Sayfa
<b>Tablo 1:</b> Kalp yetmezliği etiyolojisi	5
<b>Tablo 2:</b> NHYA işlevsel sınıflandırma sistemi	7
<b>Tablo 3:</b> ACC/AHA kalp yetmezliği sınıflandırma sistemi	11
<b>Tablo 4:</b> Kalp yetmezliğine geçiş modeli	15
<b>Tablo 5:</b> NPY reseptörleri ve fizyolojik etkiler	26
<b>Tablo 6:</b> GAL'in fonksiyonları	27
<b>Tablo 7:</b> Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve ekokardiyografik verileri	33
<b>Tablo 8:</b> KY ve kontrol gruplarının biyokimyasal markerlar açısından karşılaştırılması	35
<b>Tablo 9:</b> Biyokimyasal değişkenler ile ekokardiyografik/demografik veriler arasındaki korelasyon analizi	36

## 1. GİRİŞ

Dünyada yaş ortalamasının gittikçe artması ve teknolojik gelişmeler ile birlikte kalp hastalıklarında mortalite oranı azalmış ve birçok kalp hastalığının ortak sonucu olan kalp yetmezliği (KY) daha sık karşılaşılan bir sağlık sorunu haline almıştır (Erdem and Öztekin 1999). Hal böyle iken, tedavisi açısından elimizdeki sınırlı ajanlarla savaştığımız KY için farklı tedavi yöntemleri araştırılmaya devam edilmektedir. Bunlardan en çok ümit vaat eden tedavi seçenekleri, KY fizyopatolojisinin temelinde yerleşmiş olan bozulmuş sempatik-parasempatik sistem dengesinin iyileştirilmesine yönelik olan farmakolojik veya nonfarmakolojik yöntemlerdir. Sempatik sinir sistemi aktivasyonunun kendisinin parasempatik sinir sisteminde inhibitör etkisi olduğuna dair artan yayınlar, KY tedavisinde bir boşluğu göz önüne koymaktadır. İlerleyen bölümlerde detaylı olarak açıklanacak olan 'sempatovagal çapraz iletişim' olarak adlandırılan bu mekanizmayı bloke eden ajanlar, hayvanlar üzerinde denenerek, KY oluşturulmuş hayvanlarda olumlu etkileri gözlemlenmiştir. Biz de çalışmamızda, sempatovagal çapraz iletişimin ana nörotransmitterleri olan nöropeptid Y ve galanin gibi peptidlerin KY hastalarındaki düzeylerini saptayarak bunların KY parametreleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kalp Yetmezliğine Genel Bakış

KY kardiyovasküler hastalıklar içinde görülme sıklığı ikinci sırada olan hastalıktır (Fatma and Nermin 2011). KY hastalığı ülkemizde ve tüm dünyada giderek artan yaygınlıkta görülmesi, yüksek mortalite ve morbidite oranına sahip olması sebebi ile önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir (Muzaffer, Çetin et al. 2012; Serap 2016).

Kronik ve ilerleyici olan KY hastalığı popülasyonun artması, teknolojik gelişmelerin ışığında tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ihtiyacını doğurmuştur (Nuray and Havva 2012; Gezmiş, Abdullah et al. 2013; Oksel, Akbıyık et al. 2016). Mortalitesi yüksek bir hastalık olan KY'de mortalite, tanı konulmasından sonraki 5 yılda erkek hastalarda %75, kadın hastalarda ise %65 oranındadır (Çiftçi and Dal 2006; Nuray and Havva 2012). Ağır KY'de bir yıllık mortalite oranı %40-50, hafif orta KY'de bir yıllık mortalite oranı %15-25'dir. (Özkan, Bilgi et al. 2002).

#### 2.1.1 Kalp Yetmezliği Tanımı

Yıllar boyunca KY için çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. İlk olarak Thomas Lewis KY'nin tanımlamasını "Kalp içeriğinin yeteri kadar boşaltılamaması durumu" olarak yapmıştır (Mehdi 2011). Thomas Lewis ders kitabında KY konusunda "Kalp yetersizliğini en erken aşamada saptamak kardiyovasküler tıptaki en önemli noktadır" demiştir (Korkmaz 2008; Sercan Okutucu 2010).

KY, kalbin normal dolum basınçlarına rağmen kalp kasının ve nörohormonal düzenin bozulmasına bağlı olarak dokularının metabolizması için yeterli miktarda kanı pompalayamaması ve/veya bunu yüksek dolum basınçlarında yapabildiği nörohormonal aktivite artışı ve çeşitli organ fonksiyonu bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Kalbin yapısal ya da fonksiyonel bir bozukluğu nedeni ile dolumunun ve/veya boşalmasının bozulduğu karmaşık bir klinik sendromdur. KY etkin tedavi edilemez ise ilerleyici bir hastalıktır (Erdem and Öztekin 1999; Aysel, Uğur et al. 2003; Çiftçi and Dal 2006; Melike and Serap 2008; Öztürk 2009).



Klinik bulgularla ifade etmek gerekirse KY; efor intoleransı, sıvı tutulumu ve yaşam süresinin kısalmasına neden olan, sol ventrikül fonksiyonu ve nörohormonal regülasyonda anormalliğin olduğu bir sendromdur (Oksel, Akbıyık et al. 2016).

KY yorgunluk, dispne ve efor intoleransı ile karakterizedir. Dünya Sağlık Örgütü ise KY'ni, kalp hastalığına eşlik eden dispne ve yorgunluk sendromu olarak tanımlamaktadır (Melike ve Serap 2008).

### 2.1.2 Kalp Yetmezliği Epidemiyolojisi

KY toplumun yaklaşık olarak %1'inde görülen, yaşlı nüfusun artmasıyla orantılı olarak insidansı her yıl artmakta olan, yüksek mortalite ve morbidite oranına sahip olan önemli bir sağlık sorunudur. 75 yaş üzeri hastalarda görülme oranı daha da fazladır (Pamir ve Candan 1992; Aktoz 2010; Sezgin ve Mert 2015; Kılıç, Çiçek et al. 2016). Gelişmiş ülkelerde KY tanılı hasta yaş ortalaması 75'dir (Nuray ve Havva 2012).

KY Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) önemli sağlık problemlerinden biridir. ABD'de yaklaşık olarak 3 milyon KY hastasının var olduğu düşünülmekte olup her yıl 400000 yeni olgu saptanmaktadır (Erol 1990; Silistreli ve Oto 1999).

Ülkemizde de KY önemli sağlık problemi olarak görülmektedir. Ülkemizde yaklaşık 3 milyon KY hastası olduğu ve 9 milyon insanın risk altında bulunduğu tahmin edilmektedir (Erol 1990; Sezgin ve Mert 2015; Kılıç, Çiçek et al. 2016). Ülkemizde nüfusun daha genç olmasına rağmen KY hastalığı prevalansı batılı ülkelere oranla daha yüksektir (Özkan, Bilgi et al. 2002; Şahin ve Ural 2008; Muzaffer, Çetin et al. 2012).

KY insidansı on yıllık dilimde yaklaşık olarak iki kat artış göstermiştir ve ayrıca kadınlarda erkeklere oranla daha fazla bir artış gözlemlenmiştir (Bansal ve Chahoud 2006). KY tanısı konulan hastaların 2030 yılında yaklaşık olarak %46 oranında artacağı tahmin edilmektedir (Sezgin ve Mert 2015).

### 2.1.3 Kalp Yetmezliği Etiyolojisi

Koroner arter hastalığı (KAH) KY'nin en sık grlen nedenidir. KY olan bireylerin yaklaşık %60'ında KAH görülür. Akut miyokard infarktüsü geçirmiş olmak KY olma riskini 4-6 kat artırır (Karaca ve Mert 2011).

ABD'de KY sebebi olarak, %50-75 ile ilk sırayı aterosklerotik (ASKH) kalp hastalığı almaktadır. ASKH'yi kardiyomiyopati, akut romatizma, konjenital kalp hastalığı takip eder. Etkili tedavi yapılabildiği için hipertansiyon ise KY sebepleri arasında yüksek oranda grlen bir etken değildir (Erol 1990). KY etiyojisinde rol alabilecek hastalıkların listesi tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1: Kalp Yetmezliği Etiyolojisi (Öztürk ve Dursunoğlu).**

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

### 2.1.4 Kalp Yetmezliği Semptomatolojisi

KY ile uyumlu semptomlar; pulmoner ödeme bağlı olanlar, sistemik venöz konjesyona bağlı olanlar ve düşük kardiyak debiye bağlı olanlar olmak üzere üç başlıkta kategorize edilebilir (Fatma 2008).

Pulmoner konjesyona bağlı olarak gelişen dispne, KY'nin en sık semptomudur. Hasta genellikle inspirasyon sırasında yeterince hava alamadığını tariflemektedir. Dispne başlangıçta yoğun efor sırasında fark edilmekte ve KY ilerledikçe sırasıyla hafif efor ve sonrasında istirahat halinde ortaya çıkmaktadır. Dispneye sıklıkla öksürük ve hırıltılı solunum eşlik etmektedir. KY'nde dispnenin farklı şekilleri olan ortopne ve paroksizmal nokturnal dispne olabilir (Zuhal 2007).

Sağ kalp yetmezlikli hastalarda sistemik venöz konjesyona bağlı olarak sıklıkla periferik ödem ile karşılaşılmaktadır. şiddetli sağ KY'nde asit ve hepatik konjesyon, karın ağrısı, şişkinlik ya da bulantı gibi gastrointestinal semptomlar olabilir.

Yorgunluk, egzersiz intoleransı ve mental durum değişiklikleri ise düşük kalp debisine bağlı görölen semptomlardır (Korkmaz 2008).

Dispne subjektif bir semptom olup derecelendirilmesi için sıklıkla New York Kalp Cemiyeti derecelendirme sistemi kullanılır.

### 2.1.5 Kalp Yetmezliğinde Farklı Sınıflandırmalar

#### 2.1.5.1 New York Kalp Cemiyeti (NYHA) Sınıflaması

KY hastalarının fonksiyonel kapasitelerinin belirlenmesi amacıyla sıklıkla ilk olarak 1928 yılında tanımlanan New York Heart Association (NHYA) sınıflandırılması sistemi kullanılmaktadır (Mehdi 2011). NHYA derecelendirme sisteminde daha çok hastanın kendi algısı ön plandadır. Sınıf I'den sınıf IV'e ilerledikçe hastalığın prognozu kötüleşmektedir. NHYA sisteminde hastaların fiziksel aktivitelerine göre I'den IV'e kadar sınıflandırma yapılmaktadır. NHYA sınıflaması hastanın efor kapasitesini değerlendirmede çok değerli bir ölçektir (Alper

ve Giray 2004; Çimen ve Temizhan 2011). Biz de çalışmamızda, hastaların fonksiyonel kapasitesini değerlendirmek amacı ile NYHA sınıflamasını kullandık.

**Tablo 2:** New York Heart Association işlevsel sınıflandırması (Öztürk 2009).

<b>SINIF 1</b>	Fiziksel aktivite kısıtlaması yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açmaz. Ancak çok ağır eforda nefes darlığı tariflenir.
<b>SINIF 2</b>	Hafif fiziksel etkinlik kısıtlanması. Dinlenme sırasında kişi rahattır, ancak günlük olağan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
<b>SINIF 3</b>	Belirgin fiziksel etkinlik kısıtlanması. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
<b>SINIF 4</b>	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürülememektedir, hatta dinlenme sırasında belirtiler olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda ise rahatsızlık artar.

NHYA sistem derecelendirmesinde her sınıf ilerlemesi için mortalite oranı 2 kat artmaktadır; yani sınıf I ile sınıf IV arasında 8 kat mortalite artışı vardır (Çimen ve Temizhan 2011).

NHYA sistemine göre sınıf IV olan ve ağır KY olarak değerlendirilen bir hasta için bir yıllık sağkalım %40'ın altında bir oran verilmektedir (Silistreli ve Oto 1999).

#### **2.1.5.2 Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetmezliği**

KY hastalığı, miyokarddaki fonksiyon bozukluğunun tipine göre sistolik (kasılma) ya da diyastolik (gevşeme) olmak üzere incelenir (Mehdi 2011). Sistolik

KY'de kalbin kasılma gücü (inotropi) zayıflamış, buna bağlı olarak da atım volümü azalmış, diyastol sonu basınçlar artmıştır.

Diyastolik Kalp Yetmezliği (DKY) kalbin vücut dokuların ihtiyacı olan kanı pompalayacak düzeyde doluş sağlayamadığı bir fonksiyon bozukluğudur (ercan, Tengiz et al. 2003). Ventrikül doluşu, diğer bir deyiş ile sarkomer uzunluğu, diyastol süresindeki venöz dönüş ile ventrikül kompliansına bağlıdır. Ventrikül hipertrofisinde olduğu gibi azalmış ventrikül kompliansı, artmış myokardial stiffness-sertlik nedeni ile diyastol sonu volümünü azaltıp diyastol sonu basıncını artırır. DKY'de gerektiği kadar dolmayan sol ventrikül normal basınç altında yeterli kalp debisini sağlayamaz (Nevnihal 2000). Günümüzde DKY yerine korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY terimi daha sık kullanılmaktadır.

Sistolik kalp yetmezliği olan hastaların çoğunluğunda miyokardın hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon bozukluğu vardır (Aysel, Uğur et al. 2003). KY sebebi ile kliniğe başvuran hastaların 1/3'ü sadece diyastolik, 1/3'ünde sistolik ve 1/3'ünde hem sistolik hem de diyastolik KY birlikte görölmektedir. DKY yaş ilerledikçe insidansında belirgin artış görölmektedir (Ercan, Tengiz et al. 2003).

### **2.1.5.3 Sağ veya Sol Kalp Yetmezliği**

Kalbin sadece tek taraflı etkilenmesidir. Sağ KY ve sol KY genelde birbirini izlemektedir ve sol KY sağ KY'nin en yaygın nedenidir. KY'nde sıvı toplanması kalbin etkilenen boşluğunun gerisinde gerçekleşir (Özer 2002; Fatma 2008; Karaca ve Mert 2011).

Sol KY'nde sağ ventrikülden kan akciğerlere normal kontraksiyon ile pompalanır. Buna karşılık akciğerlerden sol ventriküle gelen kan sistemik dolaşıma efektif biçimde pompalanamaz ve bunun sonucunda geride kalan pulmoner venöz doluş basıncı yükselir. Sağ KY'nde ise kan geride kalan sistemik dolaşımda göllenmektedir. Sol KY'nin ilerleyen dönemlerinde pulmoner arter basıncının yükselmesi, buna ilave olarak, yetersiz böbrek kanlanması, su-tuz birikmesi ve dolaşımda sıvı birikmesi sonucu sağ KY tabloya katılır (Mehdi 2011).

Pulmoner konjesyonla ilgili belirtiler ve plevral efüzyon öncelikli olarak sol kalp ile bağlantılıyken, pretibyal ödem, hepatomegali, asit daha çok sağ KY sonucudur (Ali Fuat 2008; Fatma 2008; Şanlıalp 2015).

#### **2.1.5.4 Akut veya Kronik Kalp Yetmezliği**

Akut KY'nde ani başlayan (saatler veya günler içerisinde) istirahat ve/veya egzersizle gelişen nefes darlığı mevcuttur (Mehdi 2011). Akut KY'nde belirti ve bulgular hızla gelişir ve acil tedavi gerektirir (Karaca 2010). Akut KY kalp rahatsızlığının ilk belirtisi olabilir ya da kronik kalp hastalığının ani kötüleşmesi sonucu olabilir. Akut KY'ni kardiyak kökenli olmayan pek çok hastalık da tetikleyebilmektedir (Özer 2002; Şanlıalp 2015).

Kronik KY uzun süre gerektiren (aylar veya yıllar) yavaş gelişen yetmezliktir. Akut ve kronik KY'ni birbirinden ayıran kesin bir süre yoktur. Klinik bulguların şiddeti ve semptom gelişme sıklığı adaptif mekanizmaların gelişebilmesi için yeterli süre varlığına dayanır. Örneğin önceden herhangi bir şikayeti olmayan hastada birdenbire gelişen anatomik ya da fonksiyonel bir patoloji (miyokard infarktüsü, yüksek ventrikül cevaplı taşiaritmi, infektif endokardite sekonder kapak rüptürü) kardiyak outputta ciddi azalma, yetersiz organ perfüzyonu ya da etkilenen ventrikülün ardında akut konjestif semptomları meydana getirecektir. Fakat bu olaylar zaman içerisinde meydana gelirse kardiyak remodeling, nörohormonal aktivasyon gibi adaptif mekanizmalar ile uzun süre düşük kardiyak output ve anatomik anomali tolere edilecektir (Özer 2002; Ali Fuat 2008; Fatma 2008).

#### **2.1.5.5 Düşük veya Yüksek Debili Kalp Yetmezliği**

Düşük debili KY sol ventrikül disfonksiyonu sonucunda gelişen ve kardiyak debinin yeterli artmadığı KY'dir. Düşük debili KY; konjestif KY, hipertansiyon, KAH, kardiyomiyopati gibi birçok kardiyovasküler hastalık sonucu gelişen KY'nin karakteristik bulgusudur. Düşük debili KY'nde soğuk ve siyanotik ekstremiteler ile karakterizedir, nabız basıncı daralmış ve arter-ven oksijen saturasyon farkı artmıştır (Ali Fuat 2008; Şanlıalp 2015).

Yüksek debili KY kalbin pompa fonksiyonu normal olmasına rağmen dokuların oksijen gereksinimlerinin artmasına ya da kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına bağlı gelişen KY'dir. Yüksek debili KY'nde ekstremiteler sıcak ve kızarıktır, nabız basıncı genişlemiştir ve arter-vensaturasyon farkı normaldir. Tirotoksikoz, arteriyal-venöz fistül, Beriberi, Paget's, septisemi, karaciğer yetmezliği ve anemi gibi hastalıklar yüksek debili KY'ne sebep olan hastalıklar arasındadır (Ali Fuat 2008; Fatma 2008; Şanlıalp 2015).

#### **2.1.5.6 ACC/AHA Kalp Yetersizliği Evrelemesi**

American College Of Cardiology (ACC) ve American Heart Association (AHA)'nin geliştirdiği sınıflama sistemidir. ACC/AHA evreleme sisteminde KY hastalarının gelişmesi ve ilerlemesi beraber ele alınır. ACC/AHA sistemi KY'ni ilerleyici bir sendrom olarak ele alır. ACC/AHA evreleme sistemi NYHA sınıflandırma sistemine göre, semptom ile kalp hasarı birlikte değerlendirildiği için daha objektif değerlendirme seçeneği sunar (Mehdi 2011).



**Tablo 3:** ACC/AHA kalp yetmezliği sınıflandırma sistemi (Sinem 2010; Mehdi 2011).

EVRE	TANIM	ÖRNEK
<b>Evre A</b>	Asemptomatik ve kalp hasarı yok fakat KY için risk faktörleri var.	Sistemik hipertansiyon, kardiyotoksik ajan kullanımı, koroner arter hastalığı, alkol kullanımı.
<b>Evre B</b>	Asemptomatik fakat yapısal kalp hasarı ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu mevcut.	Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi-fibrozis, kardiyak dilatasyon, hipokontraktilite ve eski miyokart enfarktüsü
<b>Evre C</b>	Kalp hasarıyla birlikte semptomatik.	Dispne ya da egzersizle intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için tedavi alan hastalar.
<b>Evre D</b>	Refrakter ve son dönem KY.	Sık hastaneye yatan yada güvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, transplantasyon adayları, yardımcı kalp cihazları olan hastalar.

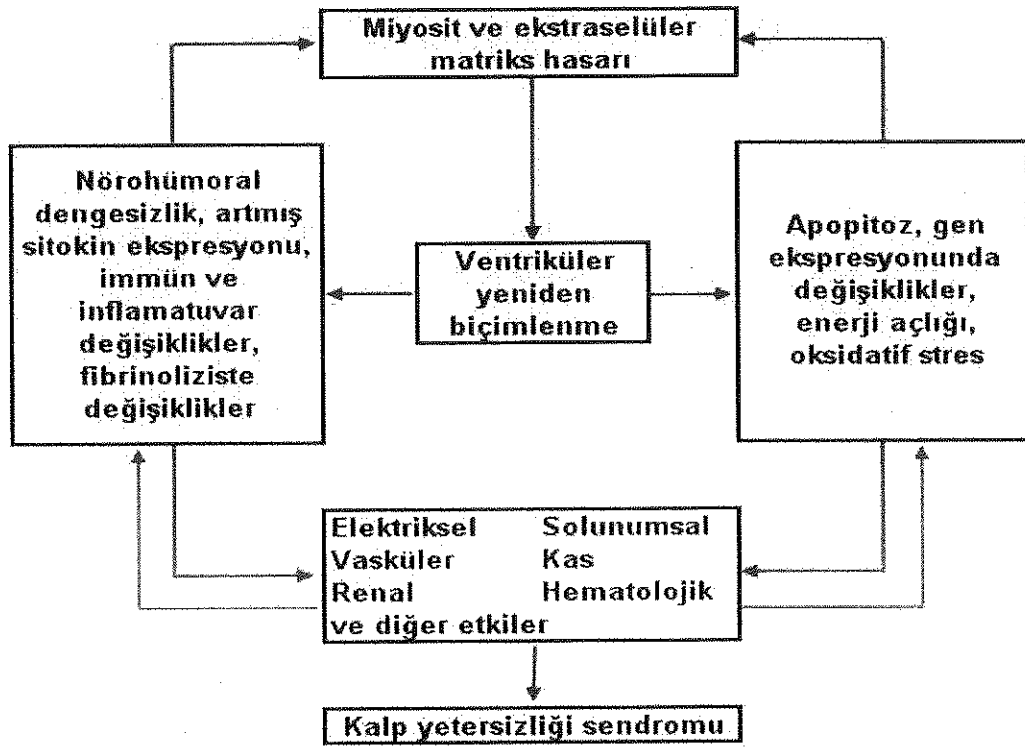
### 2.1.6 Kalp Yetmezliği Fiziopatolojisi

KY sebep olan ana patolojik olay herhangi bir nedenle miyokard hücrelerinin, kritik düzeyde kaybı, miyokardın kontraktıl elemanlarında fonksiyon kaybı ve pompa bozukluğudur. Birçok olguda sebep bilinmemesine rağmen akut miyokard

infarktüsü, toksinler, virüs ya da paraziter hastalıklar, kardiyovasküler stres tetikleyici mekanizma olabilir (Birsal).

KY bulguları ortaya çıkmadan önce miyokardın işlev bozukluğu gelişmiştir. Miyokard fonksiyon bozukluğu bulunan bir hastada kalp debisini normal sınırlarda tutmak için ilk olarak kompensasyon mekanizmaları devreye girer. Ancak başlangıçta bu mekanizmalar ile normal olan kalp debisi ve atım hacmi giderek egzersizde, ilerleyen zamanlarda ise dinlenme sırasında düşer. Kompensasyon mekanizmaların yetersiz kaldığı bu durumda KY kliniği ortaya çıkar. Kompensasyon mekanizmaları 'nörohumoral aktivasyon' başlığı altında özetlenebilir. Bu mekanizmalar 1. Sempatik sistem aktivasyonu; 2. Renin Anjiyotensin sistem aktivasyonu; 3. Artmış antidiüretik hormon (ADH-vasopressin) salınımı; ve 4. Natriüretik peptidlerin salınımını içerir. Nörohumoral yanıtın net etkisi arteriyel vasokonstriksiyon, venöz konstriksiyon ve artmış kan hacmi şeklinde olur.

Ventrikül kanı yeteri miktarda pompalayamaz ve vücudun metabolik ihtiyaçları karşılanamadığı durumda, kan basıncı ve kardiyak output düşer, böbrek perfüzyonu azalır. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı artar ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) azalır. Bunu kompanse etmek için ise sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olarak periferik vasküler direnci artırır. Renin; jukstaglomerular aparatın hipoperfüzyonuna bağlı olarak buradaki arteriollerin endotelinden salgılanır. Karaciğerden salgılanan Anjiotensinojenden anjiotensin I oluşumunu katalize eden bir enzimdir. Oluşan Anjiotensin I akciğerdeki anjiotensin converting enzim sayesinde Anjiotensin II'ye dönüşür. Anjiotensin II çok güçlü bir vazokonstriktör olup periferik vasküler direnci yani afterloadu artırır. Kan basıncını yükseltir. Aynı zamanda Aldosteron oluşumunu sağlar. Oluşan aldosteron böbreklerde su ve tuz tutulumunu artırır. İntravasküler volumun artmasına ve kan basıncının biraz daha yükselmesine sebep olur. Nörohormonal mekanizmanın etkisiyle konjesyon tablosunun ağırlaşması ve periferik vasküler direncin artması, hem ardyükü (afterload) hemde önyükü (preload) artırarak KY'ni daha da ağırlaştırır. Bu süreç esnasında rol alan mekanizmalar olan Frank-Starling mekanizması ve nörohormonal mekanizmaların aktivasyonu ventriküllerin yeniden yapılanmasına (remodeling) neden olur (Adalet 2013).



Şekil 1: KY patofizyolojisi (Öztürk 2009)

### 2.1.6.1 Frank Starling Mekanizması

Sağlıklı bir kalpte, kalp kası dolma esnasında ne kadar fazla gerilirse kasılma kuvveti ve aortaya pompalanan kan miktarı o denli fazla olacaktır (Hall 2013). Buna Frank Starling mekanizması denmektedir. Kalp kasının uyarana karşı yanıtı ya hep ya hiç olur ve kontraksiyonun büyüklüğü diyastolik hacim ve basınç tarafından belirlenmektedir. Sonuç olarak miyokardın pre-sistolik lif uzunluğu ne kadar çok ise kontraksiyon yanıtı o denli güçlü olur. Ventrikül fonksiyon bozukluğu başladığında yukarıda bahsedilen mekanizmalar ile kan hacmi artarak Frank Starling mekanizmasını devreye sokmaktadır.

KY'nde kalp kası kasılabilirliği azalmış olduğu için ventrikül performansı ve kalp debisi düşer. Düşük kalp debisi ventrikülde diyastol sonu hacim artışına ve basınç artışına ayrıca bunlara ek olarak da miyokard lif uzunluğunun artmasına neden olur (Adalet 2013).

Eğer dilate olan ventrikül vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeyde kalp debisi sağlayabiliyor ise kompanse KY'nden bahsedilebilmektedir. Dilate ventrikül duvar basıncını yükselterek miyokardın oksijen gereksinimini artırır ve zamanla miyokard vücudun metabolik gereksinimini karşılayamaz ve dekompanse KY oluşur (Mitchell 2008).

### 2.1.6.2 Kalpte Olumsuz Yeniden Şekillenme (Remodeling)

KY'ne sebep olan etkene bağlı olarak ventrikül biçiminde ve çapında değişiklik olabilir. KY'nde miyosit hasarı ya da kaybından sonra, hemodinamik yüklenme ve eşlik eden nörohumoral etmenler sebebiyle kardiyomiyositlerde ve ekstrasellüler matriks yapısında değişim başlar. Artan sol ventrikül çapları ve hipertrofi sebebiyle sol ventrikül şekli değişir ve dilate, küremsi bir şekil alır. Buna olumsuz yeniden şekillenme (remodeling) denir (Alper ve Giray 2004; Öztürk 2009).

Sistolik KY'de azalan ileri atım hacmi, gereksinimi karşılayabilmek için devreye giren kompensatuar adaptasyon mekanizması ile ventrikül hacimleri genişler. Bu biçimle EF düşmesine rağmen daha çok atım hacmi sağlanabilir. Remodeling'de hem miyokard hem de intertisyel kitle artışı sebebiyle ventrikül kalınlığı artar (hipertrofi). Ventrikül kalınlığı artışı Laplace kanununa göre duvar stresini kısmen azaltır ve kontraksiyonu artırır.

Ancak, başlangıçta kompensasyona yarayan remodelingin uzun dönem sonuçları zarar vericidir. Genişleyen ventrikül miyokard duvarında stresi ve bunun sonucu metabolik ihtiyaçları artırmaktadır. Artan metabolik ihtiyaçlar sonuç olarak miyokard iskemisini meydana getirir. Ventrikül genişlemesi sonucu yeterince karşılanamayan atım hacmi ve ventrikül hipertrofisi sebebiyle duvar gerginliğinin yeterince azaltılamaması sebebiyle yapısal değişiklikler ilerleyerek daha ciddileşir (Adalet 2013).

KY temelde tetikleyici bir olay ile başlar, daha sonra remodeling evresine ve en sonunda da klinik bulgularla ortaya çıkan KY sendromuna dönüşür. Dönüşümde fenotip esnek olup hastalığın ilerleme hızı değişkendir (Fatma 2008).

**Tablo 4:** Kalp Yetersizliğine geçiş modeli (Fatma 2008)

Temel Hastalık	Yapısal remodelling ve hastalığın progresyonu	Klinik kalp yetersizliği sendromu
Akut myokardinfarktüsü	Miyosithipertrofisi	Tuz ve su tutulumu
Gen mutasyonları	Fibrozis	Konjesyon
Akut enflamasyon	Odacık dilatasyonu	Ödem
Hipertansiyon	Kollagen ağında çözülme	Düşük kardiyak debi
Kalp kapak hastalıkları	Hücre nekrozu	Diyastolikdisfonksiyon
	Noroendokrin aktivasyon	Semptomlarda artış
	Sitokin salınımı	
	Artmış duvar gerilimi	
	Odacık disfonksiyonu	

### 2.1.6.3 Nörohormonal Mekanizmalar

Kalp debisi ve periferik vasküler direnç hastalık gibi durumlarda renal sodyum ve su atılımını belirleyen ana faktörlerdir. Kalp debisindeki azalma ya da periferik arteriyel dilatasyon, kardiyak outputta azalmaya neden olarak nörohormonal refleksi uyarır. Nörohormonal reflekslerin uyarılması sonucu vücut sodyum ve su tutulmasına sebep olur. Normal kişilerde su ve sodyumun böbreklerden atılımı ve alımı paralellik gösterirken, KY'nde intravasküler volüm artışına rağmen su ve sodyum tutulumu vardır. KY hastalarında renal sodyum ve su geri Emilimi total kan hacmi tarafından belirlenmeyip, efektif kan hacmi tarafından belirlenmektedir. Arteriyel dolaşımında kan hacminin düşmesine ya da periferik arteriyel direncin azalmasına duyarlı olan mekanoreseptörler vücut sıvı hacminin düzenlenmesinde rol

almaktadır. Sistemik kan basıncında azalma, atım hacminde azalma, renal perfüzyon ya da periferik arteriyel dirençte azalma, santral sinir sisteminden sempatik uyarı artışına, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonuna, arginin ve vasopressin'in salınmasına neden olmaktadır (Adalet 2013).

#### 2.1.6.3.1 Sempatik Sinir Sistemi

KY'nde sempatik sinir sistemi aktivasyonu sol ventrikül içerisinde, karotisler ve arkus aortadaki aortadaki baroreseptörler tarafından sağlanır. Sistemik basınçtaki düşüş, nabız basıncı ve atım hacmindeki azalma baroreseptör gerginliğinin azalmasına ve merkezi yolla sempatik sinir sistemi aktivasyonuna yol açmaktadır. Sempatik sinir sistemi uyarılması bu sistemin ana nörotransmitteri olan NE salınmasına yol açar. Buna bağlı olarak kalp kontraksiyonu (inotropi) ve kalp hızı artar (kronotropi), periferik arteriolar vazokonstriksiyon ile periferik arteriyel direnç artar buna bağlı kan basıncı yükselir (Öztürk 2009).

Sempatik sinir sistemi alfa ve beta adrenerjik reseptörler aracılığıyla yukarıda bahsedilen etkilere yol açar. Beta-adrenerjik reseptörler  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ve  $\beta_3$  olmak üzere üç tiptir.  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  reseptörler kalpte sinoatrial düğümde kalp hızında artışa, AV nodda iletim hızında artışa, atriyumda ise kasılabilirlikte artışa yol açmakta, ventriküllerde ise kasılabilirlik, iletim hızı ve idiyoventriküler pacemakerların otomatikliğinde artışa sebep olmaktadır.  $\beta_2$  reseptörler; arter ve venlerde vazodilatasyona yol açmaktadır.  $\beta_3$  reseptör tipi ise lipoliz ve kalpte inhibisyona aracılık eder (MUTLU 2010; Kara 2014). KY'nde  $\beta_1$  reseptörlerin yoğunluğu azalırken,  $\beta_2$  reseptör yoğunluğunda değişiklik olmaz ve böylece  $\beta_1/\beta_2$  oranı 70-80/30-20'den yetersizliği olan kalpte 60/40'a kadar düşer. KY'nde  $\beta_1$  adrenerjik reseptörlerin yoğunluğunun azalmasının yanı sıra duyarlılığı da azalmıştır. Alfa adrenerjik sistemde ise  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  olmak üzere iki ana reseptör vardır. Periferik  $\alpha_1$  reseptörlerin uyarılması vazokonstriksiyona,  $\alpha_2$  reseptörlerinin uyarılması vazodilatasyona yol açar (Kara 2014). Normal kalpte alfa-1 adrenerjik reseptörlerin yoğunluğu azdır ve bu durum KY'nde değişmez.

NE miyositler üzerinde toksik etki göstererek ve  $\beta$  reseptörlerin duyarlılığını bozarak dinlenme ve egzersiz sırasında miyokard fonksiyonunun azalmasına yol

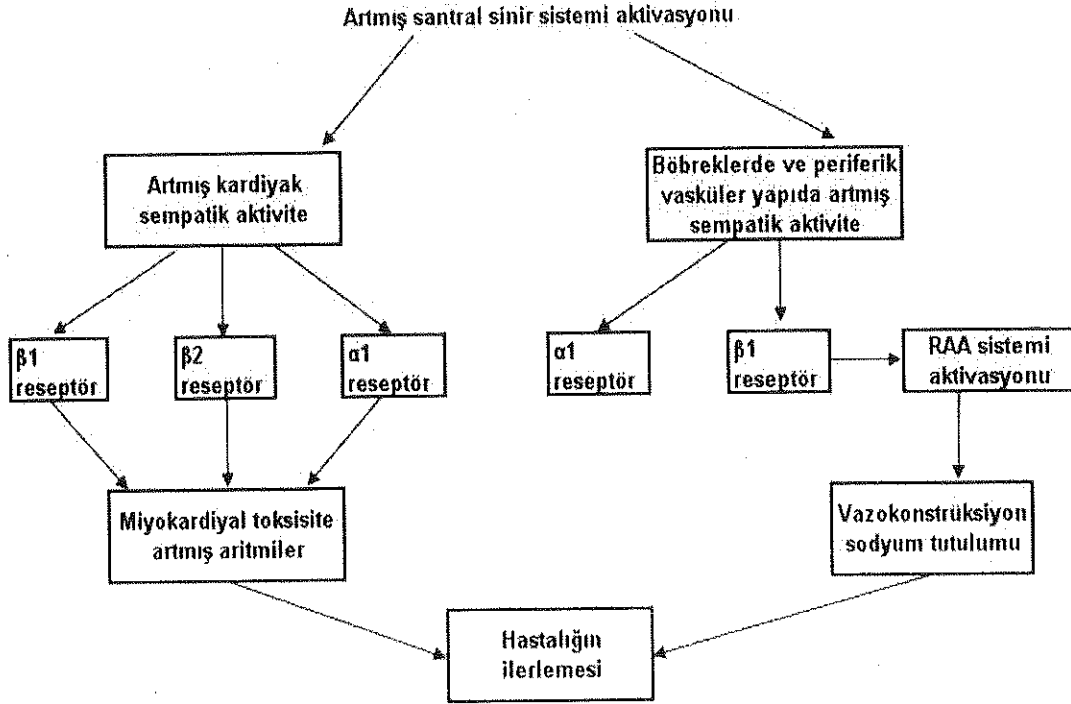
açar. Miyokardın enerji ihtiyacının artmasına yol açarak sadece KAH'na bağlı KY'nde değil, iskemi dışındaki KY olgularında da iskemik alanların oluşmasına neden olabilir. Taşikardi sonucu diyastolik fazın kısalması subendokardiyal kan akımını bozarak iskeminin daha çoğalmasına neden olur. Ayrıca, artmış sempatik uyarı aritmiye sebep olabilir. Bunlardan başka artmış sempatik uyarı ve vagal uyarıda azalma kalp hızı değişkenliğinin azalmasına yol açarak ani ölüm riskini artırmaktadır (Ayşe 2004).

KY'nde sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılması sonucu özellikle miyokard iskemisi olan hastalarda ventriküler taşiaritmi ve ani ölümü tetikleyebilmektedir. Sempatik sinir sisteminin uyarılmasıyla miyokard enerji tüketimi artar, dilate ve hipertrofik ventrikülde iskemiye neden olur ya da mevcut iskemiye ağırlaştırabilir.

KY'nde dolaşımdaki norepinefrin seviyesi hastalığın şiddeti ile doğru orantılıdır. Ciddi KY hastalığında NE konsantrasyonu normal kişilerdeki NE konsantrasyonundan 2-3 kat fazladır. Fakat plazma NE düzeyi yüksekken doku NE düzeyi azalmaktadır.

Adrenerjik aktivitenin belli seviyedeki artışı dolaşımın düzenlenmesinde faydalı olurken miyositler üzerinde doğrudan toksik etki göstermektedir. İntrasellüler kalsiyum düzeyini artırarak miyokard hücrelerinde apoptozisi başlatarak ölümüne neden olur.

KY'nde sempatik sinir sistemi ve lokal otoregülatör mekanizmaların karmaşık refleks faaliyetleri beyine ve kalbe giden kan miktarını korumaya çalışır buna karşılık deri, iskelet kasları, splanik alan ve böbreklere giden kan miktarı azalır.



**Şekil 2:** KY'nde Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu (Öztürk 2009).

Otonom sinir sistemi boyunca sempatik nöronlar NE' e ek olarak Nöropeptid Y (NPY) ve GAL gibi ko-transmitterler içerir. KY tablosunda artmış olan sempatik aktivite, özellikle yüksek frekanslı sempatik deşarj, NE ile birlikte bu kotransmitterlerin sinaptik boşluğa salgılanmasını sağlar. Bu kotransmitterler, vagus siniri üzerine inhibitör etki ile parasempatik sistemin aktive olmasını engellerler. Otonom sinir sisteminin dengesizliğini sempatik sinir sistemi lehine daha da arttıran bu mekanizma Sempatovagal çapraz iletişim (Sympathovagal cross talk) olarak adlandırılır (Herring, Cranley et al. 2012; Chen, Li et al. 2015).

#### 2.1.6.3.2 Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

KY'nde renal kan akımının azalması ve artmış adrenerjik aktivite jukstaglomerüler aparatın renin salınımını tetikler. Renal kan akımında azalma, renal vasküler yatakta bulunan baroreseptörleri uyarak renin salgılanmasında artmaya sebep olur. Renin; jukstaglomerular aparatın hipoperfüzyonuna bağlı olarak buradaki arteriollerin endotelinden salgılanır. Karaciğerden salınan Anjiyotensinojenden anjiyotensin 1 oluşumunu katalize eden bir enzimdir. Oluşan Anjiyotensin 1 akciğerdeki anjiyotensin converting enzim sayesinde Anjiyotensin II'ye



dönüşür. Anjiyotensin II çok güçlü bir vazokonstriktör olup periferik vasküler direnci yani afterloadu artırır. Kan basıncını yükseltir. Aynı zamanda Aldosteron oluşumunu sağlar. Oluşan aldosteron böbreklerde su ve tuz tutulumunu artırır. İntravasküler volümün artmasına ve kan basıncının biraz daha yükselmesine sebep olur.

Ayrıca anjiyotensin II kalbin vagal tonusunu inhibe eder, sempatik sinir sistemi aktivasyonu yapar ve kontraktiliteyi artırır. Sempatik sinir sisteminden NE salınımına sebep olarak vazokonstriksiyonun artışına sebep olur. Anjiyotensin miyokardın işlev ve yapısında değişiklik meydana getirebilir. Miyositlerde hipertrofi ve apoptoz meydana getirebilir ayrıca kalpte olumsuz yeniden şekillenmeye katkı sağlar.

Anjiyotensinin aldosteron seviyesini artırması sodyum ve su tutulmasına sebep olarak ödem oluşturur. Bunun sonucunda KY daha ağırlaşır (Soylu, Şahin et al. 2006; Adalet 2013).

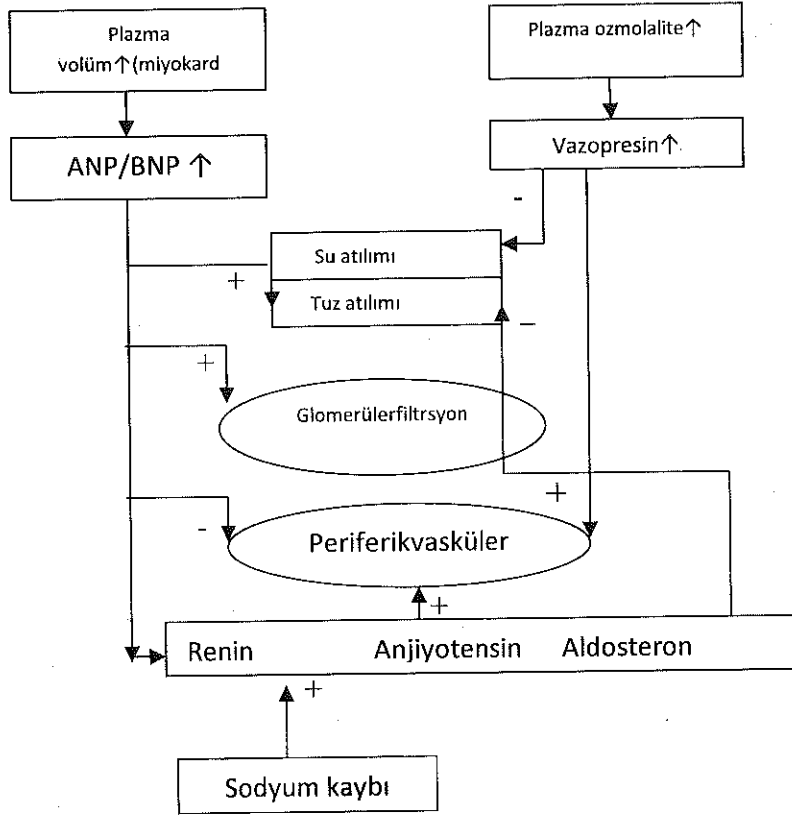
Asemptomatik KY hastalarında ve orta derecede tedavi gerektirmeyen KY hastalarında renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki (RAAS) artış belirgin değildir.

## **2.1.7 KY' de Biyomarkerlar**

### **2.1.7.1 Natriüretik Peptidler**

Natriüretik Peptidler (NP) kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden hormon sınıfıdır. NP'ler ilk olarak 1981 yılında atriyumdan salınan, diüretik ve natriüretik etkisi bilinen Atrial Natriüretik Peptid'in (ANP) keşfi ile tanımlanmıştır. ANP'den sonra insanda miyokard hücrelerinde üretilen Brain Natriüretik Peptid (BNP) ve ventrikül ile santral sinir sisteminden salınan C-Natriüretik Peptid olmak üzere iki önemli NP keşfedilmiştir. NP'ler kalp ve vasküler yapılar tarafından salgılanmaktadır (Çam ve Vural 2003; Celal 2005; Soylu, Şahin et al. 2006). Kardiyak NP'lerin vücutta natriürez, diürez, vazodilatasyon etkileri vardır. Ayrıca, sempatik sinir sistemi ile RAAS etkileri ile endotelin, sitokinler ve vazopressin gibi çeşitli hormonların etkilerinin inhibisyonu gibi vücutta pek çok türlü

fizyolojik rolü vardır (Cilt 2005). NP'ler diüretik, natriüretik ve vazadilatör etkileri ile yetmezliğe giren kalbin yükünü hafifletmektedir (Çam ve Vural 2003).



**Şekil 3:** Kardiyak NP'lerin uyarılma mekanizmaları ve fizyolojik etkileri (Celal 2005).

NP'ler vasküler geçirgenliği artırıp, plazma volümünü ve önyükü azaltarak kardiyak debiyi artırabilirler. KY'nde plazmada dolaşan ANP ve BNP düzeyi artar, atriyumdaki ANP düzeyi değişmez. BNP seviyesi 10, CNP seviyesi 2-3 kat, ventriküllerde ise üç NP seviyesi ise artar. Plazmada yükselen natriüretik seviyelerinin ana kaynağı ventrikülde yapılan natriüretik hormonlardır (Öztürk 2009).

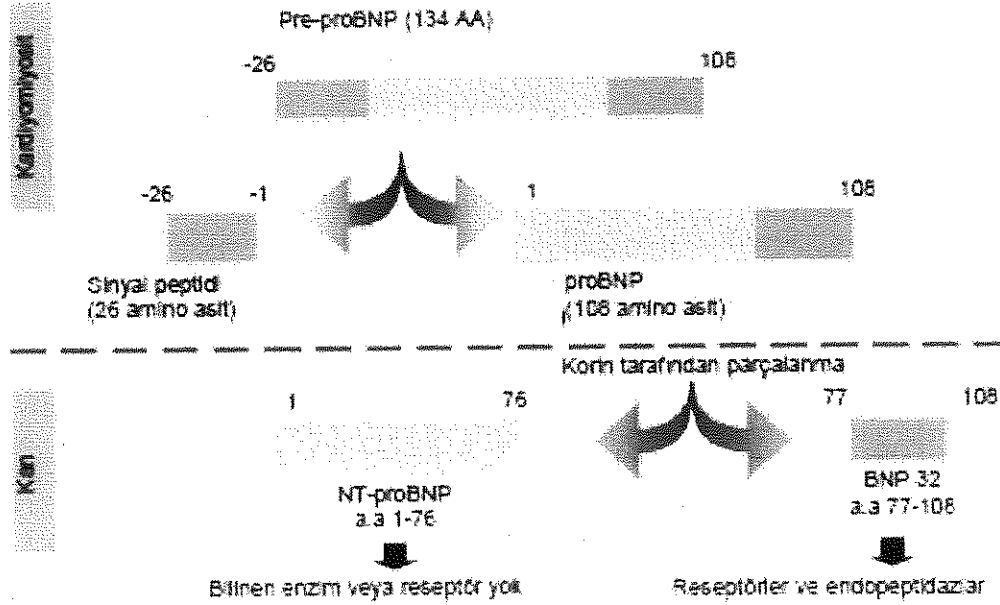
NP'ler KY'nin tanı, prognoz ve tedavisinde önemli yer tutmaktadır.

### 2.1.7.1.1 Atriyal Natriüretik Peptid (ANP)

ANP yaygın olarak atriyum hücrelerinde sentez edilerek plazmaya salınan natriüretik, diüretik ve vazoaaktif özelliği olan 28 aminoasit içeren peptid hormondur (San ve Selçuk 1993; Yıldırım, Mengi et al. 2012). ANP daha çok sağ atriyumda bulunur, atriyal miyositlerde pro-ANP şeklinde depo edilmektedir. ANP atriyal basınç artışında yanıt olarak salınmaktadır. Sağ atriyum basıncı ve plazma ANP seviyesi arasında pozitif ilişki vardır. ANP RAAS, adrenerjik sistem ve arginin vasopressin'in su ve tuz tutucu etkilerine karşı işlev görür. ANP glomerüllerde efferent arteriyollerde vazokonstriksiyon, afferent arteriyollerde vazodilatasyon meydana getirerek glomerül filtrasyon hızını artırmaktadır. Toplayıcı kanallarda sodyum reabsorbsiyonunu azaltarak idrar ile atılımını sağlar. ANP ayrıca renin ve aldosteron salınımını inhibe etmektedir. ANP granüllerde depolandığı için egzersiz gibi küçük bir uyarı ile beraber kana önemli seviyede peptid salınımı gerçekleşebilmektedir (San ve Selçuk 1993; Çam ve Vural 2003; Soylu, Şahin et al. 2006; Adalet 2013).

### 2.1.7.1.2 Brain Natriüretik Peptid (BNP)

32 aminoasitlik bir peptid hormon olan BNP'nin başta gelen üretim yeri sol ventriküldür (Banu ve Ercan 2011). BNP ilk olarak domuz beyin dokusunda izole edilmiştir. BNP miyositlerde pre-pro-hormon olarak sentezlenir. pre-pro-BNP 134 aminoasitten oluşur. pre-pro-BNP'den 26 aminoasit içeren sinyal peptidin ayrılmasıyla 108 aminoasit içeren proBNP oluşur. ProBNP'nin parçalanması ile 32 aminoasitli biyolojik aktif form BNP ve 76 aminoasitten oluşan inaktif form N-terminal BNP (NT-proBNP) oluşur (Celal 2005; Çakır, Sarıtaş et al. 2006; Moe 2006; Can, Uğurbaş et al. 2008).



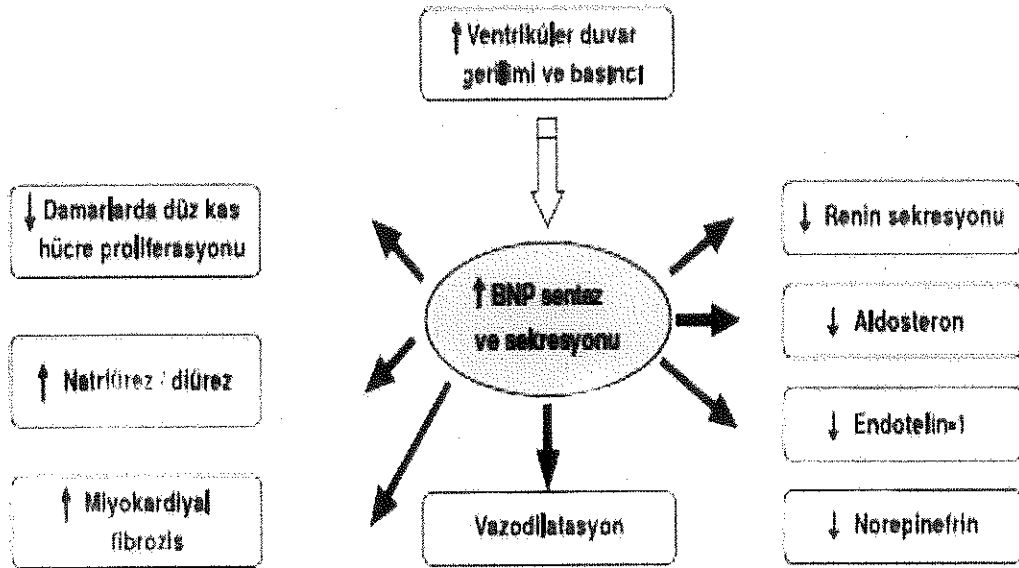
Şekil 4: BNP'nin sentezi ve salgılanması (Moe 2006).

BNP ventrikül miyokardında depolanır ve ventrikül dolum basınç artışında cevap olarak salınımı olur. BNP'de ANP gibi renin ve aldosteron salınımını inhibe eder. BNP'nin ANP'den farklı olarak ana kaynağının ventrikülden olması, ventrikül bozuklukları için belirleyici olarak diğer NP'lere göre daha duyarlı ve spesifik kılmaktadır (Çam ve Vural 2003; Adalet 2013). RAAS, vazopressin ve sempatik sinir sistemi kan basıncını desteklerken, BNP ve BNP'nin fizyolojik olarak benzerleri aşırı su ve tuz tutulması yada kan basıncının artması gibi durumlarda bu sisteme ters yönde etki göstermektedir. BNP natriürezis, hipotansiyon ve düz kas gevşemesini sağlar. Kan basıncı, glomeruler filtrasyon oranı veya kan akımını değiştirmezsiniz, idrar akış hızı ve sodyum atılımını artırmaktadır (Banu ve Ercan 2011).

Kalpde BNP sentezi için başlıca uyarıcı kalp duvar geriliminin artması iken, arteriyel daralma ve kardiyak hasar peptidin sentezini hızla azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda miyokardiyal fibroz ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunun BNP tarafından önlenildiği ve BNP'nin damar endotel hücrelerinde doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 ekspresyonunu baskıladığı ve bu yüzden konjestif durumlarda trombozu önleme konusunda yardımcı olacağını ileri sürmüşlerdir (Banu ve Ercan 2011).

BNP seviyesi KY hastalığının dışında; yaşlanma ile, kadınlarda, böbrek yetmezliği bulunanlarda, akciğer hastalıklarında, maligntelerde,  $\beta$ -bloker tedavilerinde ve ventrikül yükünü artıran tüm durumlarda yükselmektedir. Obez kişilerde, ani pulmoner ödem olanlarda ise yalancı düşüklük gösterir. Bu gibi durumlarda BNP düzeyi değişkenlik gösterdiği için KY tanısı koymada diğer tanı parametrelerinden yararlanılmalıdır (Moe 2006).

BNP, KY hastalarının risk faktörlerinin belirlenmesi, teşhis ve takibinde önemli bir parametredir. BNP'nin sol ventrikül disfonksiyonunda yükseldiği tespit edilmiştir (Yardan, Demircan et al. 2009).



Şekil 5: KKY'nde BNP'nin fiziyojisi (Yardan, Demircan et al. 2009).

#### 2.1.7.1.3 C Tip Natriüretik Peptid (CNP)

CNP daha çok damar sisteminde bulunur. CNP ilk olarak santral sinir sistemi ve vasküler dokularda sentezlenir. ANP ve BNP'den farklı olarak kalp dokusunda yok denecek kadar az bulunmaktadır. CNP 22 ve 53 aminoasitli iki ayrı peptid olarak ifade edilir. CNP-22, CNP-53'den çok miktarda sentezlenmektedir. CNP'nin vasküler düz kas poliferasyonu ve endotelial hücre göçünü engellemesi yanı sıra

güçlü vazodilatör etkisi kardiyovasküler fizyolojide önemli yer alır. Etkileri ile ilgili bilgiler sınırlıdır (Cilt 2005; Öztürk 2009; Karakılıç 2014).

### 2.1.7.2 Arginin Vasopressin

Arginin-vasopressin (AVP/ADH) hipofizden salınan, su tutucu (antidiüretik) ve mitojenik etkileri olan vasokonstriktör bir hormon olup hipotalamik-hipofiz-adrenal aksın ana hormonlarından biridir. Normal şartlarda plazma osmolaritesinin artması AVP salınımını artırmakta, osmolarite düşüşü ise azaltmaktadır. Sistemik kan basıncının düşüşü karotislerde bulunan baroreseptörleri uyararak arginin vasopressin'nin osmolatiteden bağımsız salınımına, kan basıncının yükselmesi ise AVP salınımının inhibisyonuna yol açar. Ayrıca atriyumlarda basınç artışı refleks yolla AVP salınımını inhibisyonu söz konusu olur.

KY'nde vasopressin salınımı, hipo-osmolar bir durum olmasına rağmen, arteriyel dolun basıncının azalması, anjiyotensin-II, prostaglandinler ve sempatik aktivitedeki artma sonucu tetiklenmektedir. Sempatik aktivite artışı, hipotalamik magnocelluler nöronlarda GAL ile birlikte depolanmış olan AVP'nin salınmasına neden olur. Bu aynı zamanda GAL seviyesinde artışa sebep olur.

KY'nde hiponatreminin eşlik ettiği durumda normal şartlarda hipo-osmolaritenin AVP salınımını inhibisyonu söz konusu iken plazma AVP seviyesi yüksek bulunmuştur (Soylu, Şahin et al. 2006; Adalet 2013).

AVP/ADH konsantrasyonunun ölçümü analitik olarak mümkün olmadığından klinik pratikte kullanılmaz. Kopeptin, pre-provasopressin prekürsörünün C terminal bölgesindeki 39 aminositli glikopeptid olup AVP sisteminin aktivasyonu posterior hipofizden dolaşıma salgılanmasına sebep olur. Dolayısıyla Kopeptin AVP konsantrasyonunu yansıtır ve AVP sekresyonu için bir biomarker olarak kullanılır (Dobša ve Cullen Edozien 2013).

GAL tüm merkezi ve periferik sinir sisteminde bulunan bir peptid olarak temel nöropeptit olan AVP ile birlikte hipotalamik magnocelluler nöronlarda AVP ile kolokalize olarak bulunur ve birlikte salgılanır.

### 2.1.7.3Nöropeptid Y

NPY 1982 yılında ilk olarak domuz beyninden izole edilerek keşfedilmiştir. NPY 36 aminoasitten oluşan bir peptiddir. Beyinde ve periferik sinir sisteminde NPY yaygın olarak dağılım göstermektedir. NPY kalpte yüksek oranda bulunmaktadır. Anjiyogenezisi uyarır, vazokonstrüktif ve mitojenik etkisi vardır. NPY'nin kan basıncının fizyolojik olarak düzenlenmesi kadar hipertansiyon gelişiminde de rol oynadığı düşünülmektedir (Hülya, Serkan et al. 2004; Timaç 2013).

NPY'nin NPY1-NPY6 olmak üzere altı reseptörü tanımlanmıştır. NPY ve NPY reseptörleri gıda alımını düzenlenmesinde, kan basıncı kontrolü, sempatik aktivite, bilgi işleme, biliş, öğrenme ve bellek, cinsel davranış, stres ve anksiyete düzenlenmesinde önemli olarak rol oynamaktadır (Hülya, Serkan et al. 2004; Murat, Lut et al. 2012). NPY'nin reseptörlerinin yeme hastalıkları, metabolik hastalıklar, KKY ve akciğer hastalıkları gibi birçok hastalığının fizyopatolojisinde yer aldığı görülmüştür (Timaç 2013).

**Tablo 5:** NPY reseptörleri ve fizyolojik etkileri (Timaç 2013).

<b>Fizyolojik Roller</b>	<b>NPY Reseptörleri</b>
Ağrı duyarlılığı	Y1, Y2
Anjiyogenez	Y1, Y2
Anksiyete	Y1, Y2, Y5
Besin alımı	Y1, Y2, Y4, Y5
Depresyon	Y1, Y2
Etanol tüketimi	Y1
Gastrointestinal motilitenin düzenlenmesi	Y2, Y4
Kan basıncının düzenlenmesi	Y2
Kemik oluşumunun hipotalamik düzenlenmesi	Y2
LH sekresyonu	Y1
Nöbet düzenlenmesi	Y1, Y2, Y5

NPY santral ve periferik nöronlarda bulunmaktadır. Periferde NPY kaynağı adrenal medulladır. Periferde çeşitli organların kan damarı çevresindeki sinir plexuslarında, adrenerjik sinir uçlarında ve adrenal medullanın kromofin hücrelerinde NE ile beraber bulunur ve birlikte salınarak, depo edilir. NPY yoğun olarak sempatik sinirlerde bulunmasına rağmen bazı parasempatik sinirlerde de bulunduğu gösterilmiştir. Parasempatik nöronların alt popülasyonlarında da ekspresse edilir (Ejder ve Sibel 2002; Timaç 2013).

NPY'nin kardiyovasküler sistem üzerinde birçok etkisi vardır. Stress kardiyomiyopatisi, KY, diyabetik kardiyomiyopati, hipertansiyon gibi birçok kardiyovasküler hastalığın patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir (Dvorakova ve ark). Vazokonstriksiyon gibi bazı etkilerini Y1 reseptörü üzerinden direkt gösterirken,



NPY diğer vazokonstriksiyon olayları amplifiye etmesi, nörotransmitter açığa çıkmasını inhibe etmesi, hormon salınımını modüle etmesi ve endotelial ve immün hücrelerle etkileşmesini indirekt yapmaktadır (Ejder ve Sibel 2002). NPY'nin sıçanlarda mitekondriyal yapıyı bozarak enerji metabolizmasını bozduğu gösterilmiştir (Luo ve ark.).

#### 2.1.7.4 Galanin

Galanin (GAL) ilk olarak 1983 yılında domuz bağırsağından izole edilen 30 aminoasit nöropeptididir (Hülya, Serkan et al. 2004). GAL merkezi sinir sisteminde ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak bulunmaktadır. GAL'in işlevsel yönü büyük oranda bilinmemektedir. İlk keşfedildiğinde biyolojik aktivitesi olmadığı düşünülen GAL'in sonraları yapılan çalışmalar ile merkezi sinir sisteminde, öğrenme ve bellek, ağrı kontrolü, yiyecek alınımı, nöroendokrin kontrol ve merkezi kardiyovasküler düzenleme gibi birçok işlevi olduğu ortaya konmuştur.

**Tablo 6:** GAL'in fonksiyonları

GAL'in merkezi ve periferik sinir sisteminde nöronal etkileri	GAL'in Non-neural etkileri
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Beslenme ve enerji hemostazı</li> <li>2. Osmotik regülasyon ve su alımı</li> <li>3. Ağrı</li> <li>4. Nöron rejenerasyon ve büyümesi</li> <li>5. Santral Kardiyovasküler kontrol</li> <li>6. Cilt ve cilt ekleri</li> <li>7. Kanser</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Endokrin ve nöroendokrin fonksiyonları: Glikoz metabolizması ve diyabet</li> </ol>

GAL'in rol aldığı patolojiler arasında Alzheimer hastalığı, Serebral iskemi ve inme, Nöbet ve epilepsi, Anksiyete bozuklukları, Depresyon, Madde bağımlılığı, Obezite bulunmaktadır.

Son zamanlarda insan ve sıçanlarda GAL-R1, GAL-R2 VE GAL-R3 olmak üzere üç tane GAL reseptör alt tipi klonlanmıştır.

GAL kardiyovasküler regülasyonda rol almaktadır. Birçok çalışma GAL'in kan basıncını düşürdüğünü göstermiştir. GAL'in intrasisternal enjeksiyonu zayıf bir hipotansiyona ve taşikardiye neden olmaktadır ve sıçanlarda GAL antagonisti M40 ile engellenmiştir. Egzojen GAL'in rostral ventrolateral medulla'ya uygulanmasının sempatik kardiyovasküler aktiviteyi azalttığı ve hipotansif bir etki gösterdiği çalışmalarda kanıtlanmıştır. Buna karşılık intasisternal GAL enjeksiyonu ortalama arter basıncını (MAP) ve kalp hızını geçici bir artışına ve ardından hızlı bir düşüşüne yol açar. Bu erken MAP artışı, enjeksiyondan 5 dakika sonra ortaya çıkmaktadır. Fakat 10. dakikadan itibaren MAP'de aşamalı olarak düşüş gözlemlenmektedir. Bununla birlikte 60 dakikanın boyunca önemli bir taşikardi gözlenmiştir.

ATP, NPY ve GAL sempatik kotransmitterler olup bunlar nörepinefrine ek olarak sempatik sinirlerin yardımcı nörotransmitterleridir. GAL'in merkezi kardiyovasküler kontrole dahil olduğu kabul edilmektedir. Önceki çalışmalarda sempatik sinirler tarafından salınan hem GAL hem de NPY'nin vagal nörotransmisyonu zayıflattığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada sempatik sinirlerden salınan GAL'in asetilkolin deşarjını azaltabileceğini ve kardiyak kolinerjik nöronlarda lokalize GAL-R1 üzerinde etki ederek vagal bradikardiyi inhibe edebileceğini doğrulamaktadır. KY sırasında artmış olan sempatik aktivite, otonom sinir sisteminin dengesizliğini artıran GAL salınımını teşvik eder. Dolayısıyla GAL-R1 antagonisti M40'ın KY'nde GAL tarafından indüklenen vagal sinir üzerindeki baskılayıcı etkiyi baskılayabileceğini ve böylece otonom sinir sisteminin ve kalp fonksiyonunun dengesini iyileştirebileceği düşünülmektedir ve bu yönde çalışmalar yapılmaktadır (Díaz-Cabiale, Narváez et al. 2000; Smith-White, Iismaa et al. 2003; Diaz-Cabiale, Parrado et al. 2005; Díaz-Cabiale, Parrado et al. 2010; Chen, Li et al. 2015; Mikulášková, Maletínská et al. 2016; Fang, Yu et al. 2017).

Bugüne kadar kotransmitterler hem periferel hem de santral olarak major sinir yoğunluğunun büyük bir kısmını oluşturuyor olarak tanımlandı. Buna rağmen, farklı kotransmitterlerin rolü değişik türler, hastalıklar ve gelişim durumu arasında fazlasıyla değişkenlik göstermektedir. Kotransmitterlerin salınımı nöronal aktivite seviyesine yüksek bir oranda bağımlıdır ve bunlar genellikle yavaş diffüze olan moleküllerdir. ATP gibi dikkate değer istisnalar olmasına rağmen, kotransmitterler

ve metabolitleri çoğunlukla ana nörontransmitterlerden daha uzun biyolojik yarı ömre sahiptir. Farklı nöronlar arasında kotransmitterler tarafından oluşturulan çapraz iletişim (cross talk) santral sinir sistemi içerisinde yoğun bir şekilde çalışıyor ve nöral aktivitenin önemli bir modulatörü olarak tanımlanıyor. Buna rağmen artan kanıtlar kalpteki nöronlar arasındaki çapraz iletişimin de otonom kontrolde önemli olduğunu ortaya koyuyor.

Yüksek sempatik aktivite ve azalmış vagal tonus konjestif KY ve myokard enfarktüsüyle ilişkili karakteristik fenotiptir. La Rovere 1998'de "... iskemik hastalarda hemen her zaman sempatik aktivitede konkomitant artışa eşlik eden vagal aktivitedeki azalma, çeşitli mekanizmalarla kardiyak ölümü kolaylaştırmak için yeterli" demiştir. Bu kısmen asetilkolin salınımını azaltmak için kardiyak kolinerjik nöronlarda lokal etkili sempatik cotransmitterden dolayı olabilir.

Otonom sinir sistemi boyunca sempatik sinirler ATP, NPY ve NE yanında GAL gibi kotransmitterler içerir. Sıçan atriumlarında adrenoceptör aracılığıyla NE nedeniyle asetilkolin salınımında kısa süreli inhibisyonunun kanıtı olmasına rağmen NE'nin tek başına, insanlarda ve gine domuzlarında kardiyak vagal asetilkolin salınımını regüle ettiği düşünülmüyor. In vitro olarak izole atriumave de in vivo olarak sinus coronarius'a perfuze olan NPY salınımına neden olan sempatik stimülasyon seviyeleri, vagal fonksiyonu bozanlarla aynıdır. GAL salınımı, NPY için gözlemlenenden daha düşük seviyelerde in vitro olarak taranabilir. Yüksek sempatik stimülasyon koşulları altında karaciğer ve barsakta bir kotransmitter olarak GAL salınımının kanıtı da rapor edilmiştir. NPY Y2 reseptör ve GAL R1 antagonistleri in vitro ve in vivo olarak vagal bradikardi inhibisyonunun postsempatik stimülasyonunu tersine döndürebilir ve in vivo olarak bu reseptörleri gen düzeyinde bloke edebilir. Immunohistokimyasal işaretlemeyle NPY Y2 reseptörü ve ayrıca sağ atrium ve sinoatrial nod çevresinde sempatovagal cross talk için anatomik temel oluşturan vagal nöronlardaki GAL GalR1 reseptörü de lokalize edilmiştir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1 Araştırmanın Yeri

Bu çalışma, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından onay alındıktan sonra, Mart - Ağustos 2016 tarihleri arasında Namık Kemal Üniversitesi Kardiyoloji Kliniği'nde yürütülmüştür.

Hastanemize KY semptom ve bulgularıyla ile başvuran ve aşağıda belirtilen dahil edilme kriterlerine uyan; bilgilendirilmiş onam veren ardışık 57 KY hastası dahil edilmiştir. Çalışmanın kontrol grubunu ise spesifik olmayan kardiyovasküler yakınmalarla ayaktan polikliniğe başvuran ve yapılan detaylı muayene sonrasında kardiyak patoloji saptanmamış, ekokardiyografik (EKO) inceleme sonrasında sistolik veya diastolik fonksiyonlarında bozukluk olmayan 30 gönüllü birey oluşturmuştur.

#### 3.1.1 Olguların Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Çalışmamıza KY hastalarında;

- a. EF  $\leq$  % 45 olan
- b. NHYA sınıflamasına göre fonksiyonel kapasitesi II-III olan
- c. En az 3 aylık KY öyküsü bulunan
- d. Son 3 ay içerisinde resvaskülarizasyon ya da kardiyak resenkronizasyon tedavisi almamış olan
- e. 18 yaşından büyük olan gönüllü hastalar dahil edilmiştir.

#### 3.5. Olguların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmamıza;

- a. İnflamatuvar hastalığı bulunan
- b. Konjenital ve ya kapak hastalığı olan
- c. Aktif miyokardit hastalığı bulunan
- d. Primer olarak DKY olan (örneğin hipertrofik kardiyomiyopati, kronik böbrek yetmezliği)

- e. Kronik böbrek yetersizliği olan (eGFR <60 ml/dk)
- f. Akut dekompanse KY olup NHYA sınıf IV hastalar
- g. 18 yaşından küçük hastalar dahil edilmemiştir.

Hasta ve kontrol grubunun ayrıntılı anamnezleri alınıp elektrokardiyografileri (EKG) çekildi. Her olgunun boy ve kiloları ölçüldükten sonra detaylı kardiyovasküler sistem muayenesi yapıldı. Hastaların düzenli olarak kullandıkları ilaçlar, kardiyovasküler risk faktörleri ve ailede bulunan hastalıklar ayrıca sorgulandı.

### **Ekokardiyografik Değerlendirme**

Tüm olgular, General Electric Vivid 6S (GE Healthcare USA) eko cihazı ile detaylı olarak değerlendirildi. Tüm olgularda, güncel kılavuzlara uygun olarak, sol atrium volum indeksi (LAVI), sol ventrikül kitle indeksi (LVMI), relatif duvar kalınlıkları (RWT), EF, mitral kapak E/e' oranı, sol ve sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi (Tei) ve triküspit anüler yer değiştirme (TAPSE) değerlerine bakıldı (Lang, Badano et al. 2015).

### **Kan Alma ve Analiz**

GAL ve NPY semptomvagal çapraz iletişim belirteci olarak, proBNP ve kopeptin ise humoral aktivite belirteci olarak değerlendirildi.

Tüm olgulardan yaklaşık olarak 5cc açlık periferik venöz kan örneği venöz kompresyon uygulanmadan tüplere alındı, santrifuj edilerek serumu ayrıştırıldı ve alınan örnekler - 86°C'de depolandı. Alınan kan örneklerinde GAL, NPY, pro-BNP ve kopeptin çalışıldı.

Serumdaki GAL düzeyi competition prensibine ve microtiter ayrımı tekniğine dayanarak Elabscience ELISA Kit'i tarafından belirlendi. Kit'in inter-assay ve intra-assay değişkenlik yüzdeleri (CV) %10'dan küçüktü. Bu kit ile insanda saptanabilir minimum GAL düzeyi 9,375pg/mL idi. Serum NPY düzeyi, benzer şekilde intra ve interassay değişkenleri %10'dan küçük olarak Elabscience NPY ELISA Kit'i ile ölçüldü. Bu kit ile ölçülebilen minimum NPY düzeyi 18.75pg/mL idi. Serum proBNP ve kopeptin düzeyleri de intra ve interassay değişkenleri %10'dan küçük olarak Elabscience ELISA kitleri ile ölçüldü. Bu kitler ile

ölçülebilen proBNP'nin minimum saptanabilir konsantrasyonu 23.43818,75pg/mL,  
ve minimum kopeptin düzeyi ise 18,75pg/mL idi

## 4. SONUÇLAR

Tablo 7:Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve ekokardiyografik verileri

	KY hastaları		Kontrol Grubu		P değeri
	Ortalama± SD	medyan	Ortalama± SD	medyan	
Yaş (yıl)	64±11.3		48.6±11.8		<0.001
Cinsiyet, bayan,%(n)	21.1(12)		36.7(11)		0.12
Sigara kullanımı, %(n)	7(4)		36.7(11)		0.01
Aile öyküsü,%(n)	47.4(27)		50(15)		0.815
Diabetes mellitus,%(n)	31.6(18)		16.7(5)		0.134
Hipertansiyon,%(n)	78.9(45)		23.3(7)		<0.001
Hiperlipidemi,%(n)	47.4(27)		36.7(11)		0.339
BMI,kg/m <sup>2</sup>	28.1±4.1		29.3±4.5		0.22
BSA,m <sup>2</sup>	1.9±0.14		1.95±0.19		0.18
NY fonksiyonel kapasite					
I, %(n)	1.8(1)				
II, %(n)	87.7 (50)				
III,%(n)	10.5 (6)				
Etiyoloji					
İskemik,%(n)	68.4(41)				
Non-iskemik,%(n)	31.6(19)				
Sinus ritmi,%(n)	81.6(47)		100(30)		
LAVI,mL/m <sup>2</sup>	67.2±20.9	61	28±6.3	28.5	<0.001*
LVMİ, g/m <sup>2</sup>	140.1±36.1	137	88.6±17.4	85	<0.001**
RWT	0.29±0.06	0.28	0.36±0.06	0.36	<0.001**
EF,%	28.9±6.6	28.8	62.5±5.3	62	<0.001**
Tei LV	0.72±0.25	0.71	0.47±0.18	0.43	<0.001*
Tei RV	0.68±0.26	0.59	0.39±0.17	0.31	<0.001*
TAPSE,mm	18±3.5	17	25.6±3.8	25	<0.001*
E/c <sup>2</sup>	15.1±4.4	17	6.8±1.68	6.7	<0.001

P\*: Değişkenler Mann Whitney U testi ile kıyaslanmıştır.

P\*\* :Değişkenler Bağımsız örneklem t testi ile kıyaslanmıştır.

KY ve kontrol grubu arasında, cinsiyet, aile öyküsü, DM, vücut kitle indeksi (BMI), BSA ve hiperlipidemi açısından istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır. Diğer taraftan, KY hastalarında kontrol grubuna göre yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (64% vs 48.16%;  $p<0.001$ ). Hipertansif hasta sayısı KY grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı (78.9% VS 23.3%;  $p<0.001$ ). Sigara kullanımı ise anlamlı olarak kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur (7% vs %36.7;  $p:0.01$ ).

EKO parametrelere bakıldığında KY hastalarında kontrol grubuna kıyasla LAVI (67.2% vs 28%;  $p<0.001$ ), LVMI, KY grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (140.1% vs 88.6%;  $p<0.001$ ). RWT, KY hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda düşük bulunmuştur ( $p<0.001$ ). EF, KY hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Tei LV, KY hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Tei RV, KY hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ). TAPSE kontrol grubunda KY hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ).

E/e' KY hastalarında anlamlı olarak kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ).



**Tablo 8:** KY ve kontrol gruplarının biyokimyasal markerlar açısından karşılaştırılması

	KY hastaları		Kontrol Grubu		P
	Ortalama± SD	Medyan(min- max)	Ortalama± SD	Medyan(min- max)	
NPY,pg/mL	872.3±280.7	914(181.5-1340.4)	640.7±279	600(173.4-1033.4)	0.001**
Galanin,pg/mL	32.5±19.06	30	31.9±18.4	29.4	0.9*
Pro-BNP,pg/mL	2128.9±1104.5	2140	212.6±96.4	219.1	<0.001*
Kopeptin,pg/mL	139.8±65.5	133.7	79.8±35.9	76.5	<0.001*

P\*: Değişkenler Bağımsız örneklem t testi ile kıyaslanmıştır

P\*\*\*: Değişkenler Mann Whitney U testi ile kıyaslanmıştır.

Tablo 8'de biyokimyasal belirteçlerin KY hastaları ve kontrol gruplarındaki karşılaştırılması verilmiştir. Serum NPY düzeyleri KY hastalarında ortalama 872.3±280.7pg/mL, kontrol grubunda 640±279pg/mL bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. GAL düzeyi KY hastalarında ortalama olarak 32.5±19.06pg/mL saptanırken kontrol grubunda 31.9±18.4 saptanmıştır ve fark anlamlı olarak görülmemiştir (p>0.05). Pro-BNP düzeyi KY hastalarında ortalama 2128.9±1104.5pg/mL, kontrol grubunda ise 212.6±96.4pg/ml saptanmıştır ve bu fark anlamlı olarak saptanmıştır (p<0.001). Kopeptin düzeyi KY hastalarında ortalama 139.8±65,5pg/mL, kontrol grubunda 79.8±35.9pg/mL olarak saptanmıştır ve fark anlamlı olarak saptanmıştır (p<0.001).

**Tablo 9:** Biyokimyasal değişkenler ile ekokardiyografik/demografik veriler arasındaki korelasyon analizi

	Pro-BNP		Kopeptin		Neuropeptide Y		Galanin	
	r	p	r	p	R	p	r	P
Pro-BNP	1	1	0.69	<0.001	<b>0.22</b>	<b>0.046</b>	<b>0.39</b>	<b>&lt;0.001</b>
Kopeptin	0.69	<0.001	1	1	0.09	0.42	<b>0.41</b>	<b>&lt;0.001</b>
NPY	0.22	0.046	0.088	0.416	1	1	-0.122	0.26
Galanin	0.39	<0.001	0.41	<0.001	-0.122	0.261	1	1
LVMİ	0.64	<0.001	0.45	<0.001	0.159	0.141	0.017	0.874
LAVI	0.66*	0.008	0.4*	<0.001	0.3*	0.05	0.008	0.943
RWT	0.45*	<0.001	0.25*	0.02	0.159	0.572	-0.095	0.381
EF	-0.71	<0.001	0.43	<0.001	<b>-0.22</b>	<b>0.03</b>	0.002	0.987
Tei left	0.43*	<0.001	0.34*	0.001	0.185	0.086	-0.085	0.43
Tei right	0.46*	<0.001	0.26*	0.01	<b>0.30*</b>	<b>0.005</b>	-0.03	0.782
TAPSE	-0.55*	<0.001	-0.25*	0.01	<b>-0.23*</b>	<b>0.03</b>	0.026	0.808
E/e'	0.68*	<0.001	0.43*	<0.001	<b>0.24*</b>	<b>0.024</b>	0.009	0.93
BMI	-0.17	0.12	0.25	0.01	-0.08	0.465	<b>0.24</b>	<b>&lt;0.001</b>
Age	0.33	0.002	0.21	0.056	<b>0.3</b>	<b>0.005</b>	-0.011	0.92

### **Biomarkerlar arasındaki korelasyon analizi;**

Tablo 9'de biyokimyasal değişkenler ile ekokardiyografik ve demografik veriler arasındaki korelasyon analizi gösterilmiştir. Burada görüldüğü üzere:

Serum Pro-BNP düzeyi ile Kopeptin, NPY ve GAL'in arasında pozitif korelasyon vardır (sırasıyla;  $r:0.69, p<0.001, r:0.22, p:0.046, r:0.39, p<0.001$ ).

Kopeptin ve GAL arasında pozitif korelasyon görülmüştür ( $r:0.41, p<0.001$ ). Kopeptin ve NPY arasında korelasyon görülmemektedir.

NPY ve Pro-BNP arasında pozitif korelasyon vardır ( $r:0.22, p:0.046$ ). NPY ve GAL korele değildir ( $r:-0.122, p:0.26$ ).

GAL düzeyi ile Pro-BNP ve Kopeptin arasında pozitif korelasyon görülmektedir (sırasıyla,  $r:0.39, p<0.001; r:0.41, p<0.001$ ).

### **Biyokimyasal markerlar ile ekokardiyografik parametreler arasındaki korelasyon;**

pro-BNP ile LVMI ( $r:0.64, p<0.001$ ), LAVI ( $r:0.64, p:0.008$ ), RWT( $r:0.45, p<0.001$ ), sol ventrikül Tei ( $r:0.43, p<0.001$ ), sağ ventrikül Tei ( $r:0.46, p<0.001$ ), E/e'( $r:0.68, p<0.001$ ) arasında pozitif korelasyon; pro-BNP ile EF ( $r:0.71, p<0.001$ ) ve TAPSE ( $r:0.55, p<0.001$ ) arasında negatif korelasyon izlenmiştir.

Kopeptin ile LVMI ( $r:0.45, p<0.001$ ), LAVI ( $r:0.4, p<0.01$ ), RWT( $r:0.25, p<0.002$ ), sol ventrikül Tei ( $r:0.34, p:0.001$ ), sağ ventrikül Tei ( $r:0.26, p:0.001$ ), E/e'( $r:0.43, p<0.001$ ) arasında pozitif korelasyon; Kopeptin ile EF ( $r:0.43, p<0.001$ ) ve TAPSE ( $r:0.25, p:0.01$ ) arasında negatif korelasyon izlenmiştir.

NPY ile LAVI ( $r:0.03, p:0.05$ ), sağ ventrikül Tei ( $r:0.3, p:0.005$ ), E/e' ( $r:0.24, p:0.024$ ) ile pozitif korelasyon; EF ( $r:0.22, p:0.03$ ) ve TAPSE ( $r:0.23, p:0.03$ ) arasında negatif korelasyon izlenmiştir.

GAL ile ekokardiyografik parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışmada KY hastalarında ve KY olmayan kişilerde GAL, kopeptin, NPY ve pro-BNP'nin laboratuvar parametreleri ve ekokardiyografik değerlendirmeler ile aralarındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Araştırmamızda pro-BNP düzeyi KY hastalarında sağlıklı kişilere oranla yüksek düzeyde bulunmuştur. Natriüretik peptidlerin KY'in hem tanısında hem de prognozu öngörmesindeki rolü birçok kontrollü klinik çalışma ve kohortta gösterilmiş olup KY de altın standard olarak kabul gören bir biyomarkerdir. BNP düzeyi ile KY'nin ilişkili olduğu ve KY tanısında güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir. McCullough ve ark.'nın yaptığı çalışmada KY tanısında laboratuvar bulgularının klinik değerlendirmeden daha doğru sonuçlar verdiği belirtilmiştir (McCullough, Nowak et al. 2002). Peacock ve ark.'nın yaptığı çalışmada KY semptomları ortaya çıkmadan, hastalığın gelişim sürecinin başlangıcında BNP seviyesinin yükselmeye başlaması tanısal açıdan duyarlılığını artırmaktadır (Peacock 2002). Bizim çalışmamızda da proBNP düzeylerinin KY grubunda yüksek saptanması beklenen bir bulgu olup kontrol grubundaki proBNP'nin normal olması da kontrol grubumuzun KY dışlanmasında iyi seçilmiş bir grup olduğunun göstergesidir. Yine beklendiği şekilde proBNP seviyesi KY'nin göstergesi olan tüm ekokardiyografik parametrelerle anlamlı korelasyon göstermektedir.

Pro-BNP ile benzer şekilde, son yıllarda yapılan çalışmalarda kopeptin, KY ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hanna Kim Gaggin 2016). Kopeptin, AVP hormonu (anti diüretik hormon) ile birlikte salgılanan, ondan daha uzun yarı ömre sahip ve daha stabil bir peptid olduğundan, AVP'nin kan düzeylerini öngörmede kullanılan bir peptiddir. Beklenildiği üzere KY hastalarımızda kopeptin yüksek saptanmıştır. KY olan hastalarda kopeptin seviyesi kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (Stoiser, Mörtl et al. 2006). Kopeptin, proBNP'den bağımsız olarak kronik KY hastalarında mortlite ve tekrarlayan hospitalizasyonu göstermektedir. Çalışmamızda KY hastalarında kopeptin düzeyi, literatürle uyumlu olarak, yüksek seviyede bulunmuştur. Yan JJ. ve ark.'nın yaptığı çalışmada yükselmiş plazma kopeptin seviyesi yüksek KY riski ve KY'ne bağlı olarak mortalite ile ilgili olduğunu düşünmekte (Yan, Lu et al. 2017). Zhang P. ve ark.'nın yaptığı 17

prospektif çalışmadan 5989 katılımcının dahil edildiği çalışmada KY hastalarında dolaşımdaki kopeptin düzeyinin tüm nedenlere bağlı mortalite riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir (Zhang, Wu et al. 2017). Kopeptin, proBNP gibi KY'in ciddiyetini gösteren ekokardiyografik parametreler ile yakından korele saptanmıştır. proBNP den farklı olarak BMI ile pozitif korele olduğu görülmektedir. Abdominal obeziteyi predikte ettiğini gösteren ve artmış BMI ile kopeptin seviyelerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir (van Gastel, Meijer et al. 2015).

Çalışmamızda elde ettiğimiz önemli bir diğer sonuç; NPY'nin KY hastalarında yüksek seviyede bulunması ve NPY düzeyinin KY ciddiyetini gösteren ekokardiyografik parametreler ile korele saptanmasıdır. Berry ve ark.'nın çalışmasında, NPY'nin KY hastalarında yükseldiği ve terminal sinirlerden noradrenalin ile beraber salındığını bildirilmiştir (Berry ve Clark 2000). KY yüksek kardiyak sempatik aktivite ile karakterizedir. Bu koşullar altında noradrenalinin yanı sıra NPY gibi sempatik nörotransmitterler salınır ve plazma seviyesi mortalite ile korelasyon gösterir (Herring 2015). Literatürde NPY'yi KY varlığı ile ilişkilendiren çalışmalar olmakla beraber, NPY düzeylerinin ekokardiyografik KY parametreleri ile korelasyonunu gösteren çalışma yoktur. Biz çalışmamızda NPY'nin EF, sağ ventrikül Tei indeksi, TAPSE ve E/e' ile korele olduğunu gösterdik. Bu çalışma ile NPY'nin sempatovagal çapraz iletişimdeki rolünü bir kez daha kanıtlamış olmaktadır.

GAL, ilk olarak domuz bağırsağından izole edilen 29 aminoasitlik peptittir. Beyinde yaygın olarak bulunur. GAL nöroendokrin kontrol, besin alımı, nosisepsiyon, öğrenme ve hafıza, santral kardiyovasküler kontrol gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda etkilidir. İn vivo hayvan deneyleri ve in vitro organ banyosu çalışmalarında GAL ve NPY'nin sempatik aktivasyona yanıt olarak arttıkları ve sonuç olarak kardiyak vagal inhibisyonun ortadan kalktığı gösterilmiştir (Herring 2015). Benzer şekilde kedilerde intravenöz GAL verilmesi, sempatik aktivasyona benzer yanıtı sebep olmuştur (Potter 1998). GAL'nin KY de önemli rolü olduğuna dair çalışma Chen ve ark.'nın KY modeli oluşturdukları sıçanlarda yaptıkları çalışmalarında GAL reseptör antagonisti M40'ın olumlu sonuçlarını

gösterdikleri çalışmadır (Chen, Li et al. 2015). Ancak Bizim çalışmamızda GAL seviyeleri hasta ve kontrol grubunda benzer saptandı. Bunun yanı sıra, GAL ile ekokardiyografik KY parametreleri arasında korelasyon saptanmadı. GAL düzeyleri sadece vücut kitle indeksi ile korele izlendi. Bu da obesite ve yeme işlevleri ile yakından ilişkisi bilinen GAL için beklenen bir bulgudur. Bu GAL'in daha önce bahsedilen sempatovagal çapraz iletişimde rolünü sorgulamamıza neden olmaktadır. İnsanlarda sempatovagal çapraz iletişimde NPY'nin rolü bir kez daha kanıtlarken, GAL rolü olmadığı düşünülebilir. GAL hayvan ve insanlarda türler arası yapısal değişkenlik gösteren bir peptid olduğundan bu güne kadar yapılan hayvan çalışmaları GAL'in insanlardaki rolünün hakkında yanılıya sebep olmuş olabilir. Hem GAL hem de NPY nin her ikisinin de parasempatik nörotransmisyonunu modüle etkilerinin gösterildiği ilk tür, Potter ve ark.'nın yaptığı çalışma ile fareler olmuştur (Potter ve Smith-White 2005). Ayrıca GAL'in NPY üzerine nucleus tractus solitariusdaki NPY Y1 reseptörleri üzerinden karşılıklı etkileşim içinde olduğu gösterilmiştir (Díaz-Cabiale, Parrado et al. 2006). Diğer taraftan, GAL ve NPY farklı nöropeptidler olup aynı şekilde davranmadıkları bilinmektedir. Herring ve ark.'nın yaptığı hayvan deneylerinde; GAL' in NPY den daha yavaş salındığı, sinaptik aralıkta çok daha düşük konsantrasyonda bulunduğu ve yarı ömrünün çok daha kısa olduğu gösterilmiştir (Shanks ve Herring 2013). Bu durumda GAL serum seviyeleri, teknik kısıtlılıklar yüzünden beklediğimizden daha düşük ölçülmüş olabilir. İlk olarak 1983 yılında izole edilmiş olan fakat etkileri henüz yeni yeni anlaşılan GAL peptidinin kan seviyelerinde farklılık çıkmaması, hakkında bilgilerimizin yeterli olmaması nedeni ile de olabilir. Aynı zamanda KY hastalarının  $\beta$ -bloker kullanıyor olması GAL seviyelerinin ölçümünü beklenenden düşük olmasına sebep olabilir.

Biyokimyasal parametrelerin birbirleri ile olan korelasyon analizi değerlendirildiği zaman; proBNP' nin KY'nde önemli diğer belirteçler olan kopeptin ve NPY ile korele olduğu görülmekte olup, bu öngörülen bir sonuçtu. Diğer taraftan KY ile ilişkili bulmadığımız GAL'in hem kopeptin hemde proBNP ile korelasyonunun saptanması beklenmeyen bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Burada proBNP'nin aynı zamanda direkt proadrenerjik özelliklerinin bulunmasının rol aldığı düşünülmekteyiz (Narváez, Díaz-Cabiale et al. 2000; Díaz-Cabiale, Parrado et al. 2010). Chang ve ark. yaptıkları ex vivo ginepig hayvan deneylerinde

BNP'nin kardiyak sempatik sinirlerden NE salınımını tetiklediğini göstermişlerdir. Aynı zamanda farelerde kronik BNP infüzyonunun kalp hızını artırdığı, kardiyak sempatik tonusu artırdığı gösterilmiştir. Nesiritide (rekombinant BNP) tedavisinin akut KY hastalarında etkisiz bulunmasının sebebinin bu olması düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da artan proBNP düzeyleri ile sempatik aktivitenin artması ve buna bağlı olarakda GAL düzeylerinin yükseldiği anlaşılmaktadır.

Meister ve ark.'nın yaptığı çalışmada GAL'in aynı zamanda merkezi sinir sisteminde vasopressin hormonu ile birlikte sentezlenip kolokalize olduğu ve artan plazma osmolaritesine cevap olarak birlikte salgılandığı gösterilmiştir (Mikulášková, Maletínská et al. 2016). GAL'nin enerji osmotik homeostazın sağlanmasında fizyolojik görevi olduğu bilinmektedir. Bu nedenlerle, KY ile direk ilişkili olmasa bile kopeptin düzeyi ile GAL düzeylerinin korele olması beklenen bir sonuçtur.

KY'nde otonom sinir sistemi dengesinin yeniden kurulmasına yönelik birçok tedavi yöntemi kullanılmaktadır. Bunlardan en çok bilinen ve mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkisi kanıtlanmış  $\beta$ -bloker ilaçlar haricinde hiçbir tedavi seçeneğinin uzun dönem mortalitede fayda sağladığı gösterilmemiştir. Özellikle parasempatik tonusu artırmaya yönelik karotis ve vagus sinir uyarıcı cihaz tedavileri yakın zamanda ümit vadeden seçenekler olarak karşımıza çıkmıştır. Ancak yapılan uzun süreli ve büyük ölçekli klinik çalışmalarda olumlu etkileri gösterilememiştir. KY tedavisinde yeni bir ümit olarak görülen parasempatik tonus inhibisyonunun yukarıda bahsedilen cotransmitter antagonistleri ile önlenmesi için hayvan çalışmaları devam etmektedir. İnsanlarda KY progresyonunda önemli bir faktör olan sempatovagal çapraz iletişimin önlenmesi için gelecekte bir tedavi yöntemi olarak sempatik cotransmitter antagonistleri geliştirilebilir. Bu aşamada çalışmamızda NPY'nin sempatovagal çapraz iletişimdeki rolünü göstermiş bulunmaktayız. NPY reseptörleri antagonistlerinin ileride KY tedavisinde rolü olabilir. Ancak GAL'nin KY hastalarında düzeylerinin normal hastalara oranla artmamış olması onun sempatovagal çapraz iletişimde rolünü sorgulamamıza sebep olmaktadır. Bu nedenle GAL için daha fazla çalışmaya ihtiyacımız vardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak KY olan hastalarında proBNP, kopeptin ve NPY düzeyleri KY olmayan hastalara göre daha yüksek saptanmış olup, bu biyomarkerların KY'nin ekokardiyografik parametreleri ile korele olduğu gösterilmiştir. GAL ise KY hastaları ile KY olmayan hastalarda benzer düzeylerde tespit edilmiştir. KY'nde sempatovagal çapraz iletişimde NPY'nin rolü çalışmamız ile bir kez daha kanıtlanmış olup GAL için daha fazla çalışmaya ihtiyacımız olduğu görülmektedir.



## 7. KAYNAKLAR

- Adalet, K. (2013). Klinik Kardiyoloji.
- Aktoz, M. (2010). "Poliklinikte Kalp Yetersizliği Hastası Takibi ve Tedavisi." Trakya Univ Tıp Fak Derg 27(1): 57-62.
- Ali Fuat, K. (2008). "İskemik Kalp Yetmezlikli Hastalarda Maksimal Oksijen Tüketim Değerinin Mortalite Üzerine Olan Etkisi." T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ.
- Alper, K. ve K. Giray (2004). "Kalp Yetersizliği Tedavisi." Hacettepe Tıp Dergisi.
- Aysel, A., Y. Uğur, et al. (2003). "Kalp Yetersizliğinin Farmakolojik Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar: Nöroendokrin ve İmmün Yanıtın Baskılanması " Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.
- Ayşe, G. E. (2004). "Kalp yetersizliği tedavisinde yeni bir yaklaşım: beta-adrenerjik blokerler." Türk Pediatri Arşivi.
- Bansal, D. ve G. Chahoud (2006). "Kalp yetersizliğinin önlenmesi." Current Opinion in Cardiology 1(4): 237-244.
- Banu, A. ve K. Ercan (2011). "Son Yıllarda Belirlenen Bazı Endojen Peptidler ve Fizyolojik Etkileri."
- Berry, C. ve A. Clark (2000). "Catabolism in chronic heart failure." European heart journal 21(7): 521-532.
- Birsel, K. "KRONİK KALP YETMEZLİĞİNİN FİZYOPATOLOJİSİ."
- CAN, M., E. UĞURBAŞ, et al. (2008). "Kalp Yetmezliğinin Belirlenmesinde Biyokimyasal Bir Belirteç: B Tipi Natriüretik Peptid (BNP)." Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences 20(1): 17-22.
- Celal, C. (2005). "Akut Miyokard İnfarktüsünde Serum NT-proBNP Düzeyi ve Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu İlişkisi."
- Chen, A., M. Li, et al. (2015). "Effects of the Galanin Receptor Antagonist M40 on Cardiac Function and Remodeling in Rats with Heart Failure." Cardiovascular therapeutics 33(5): 288-293.
- Cilt, D. (2005). "NATRIÜRETİK PEPTİTLER." DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ 1: 49.
- Çakır, Z., A. Sarıtaş, et al. (2006). "Brain Natriüretik Peptidin Acil Serviste Kullanım Alanı ve Önemi." The Eurasian Journal of Medicine 38: 130-133.
- Çam, N. ve M. Vural (2003). "Kalp Yetersizliği Tanı, Tedavi ve Prognozunun Belirlenmesinde B-tipi Natriüretik Peptidin Yeri." TÜRK KARDİYOLOJİ DERNEĞİ ARŞİVİ 31(8): 458-465.
- Çiftçi, Ç. ve K. A. Dal (2006). "Kalp yetersizliğinde fonksiyonel kapasite tayini." Anadolu Kardiyol Derg 6: 333-334.
- Çimen ve A. TEMİZHAN (2011). "Kronik Kalp Yetersizliğinde Prognostik Faktörler."
- Díaz-Cabiale, Z., J. A. Narváez, et al. (2000). "Galanin/alpha2-receptor interactions in central cardiovascular control." Neuropharmacology 39(8): 1377-1385.

- Díaz-Cabiale, Z., C. Parrado, et al. (2010). "The Galanin N-terminal fragment (1–15) interacts with neuropeptide Y in central cardiovascular control: Involvement of the NPY Y2 receptor subtype." Regulatory peptides **163**(1): 130-136.
- Díaz-Cabiale, Z., C. Parrado, et al. (2005). "Role of galanin and galanin (1–15) on central cardiovascular control." Neuropeptides **39**(3): 185-190.
- Díaz-Cabiale, Z., C. Parrado, et al. (2006). "Galanin–neuropeptide Y (NPY) interactions in central cardiovascular control: involvement of the NPY Y1 receptor subtype." European Journal of Neuroscience **24**(2): 499-508.
- Dobša, L. and K. Cullen Edozien (2013). "Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases." Biochemia medica **23**(2): 172-190.
- Ejder, A. Y. ve T. Sibel (2002). "Anksiyete, Stres ve Yeme Davranışında Nöropeptid Y".
- ERCAN, E., İ. TENGİZ, et al. (2003). "Diyastolik Kalp Yetersizliği: Klinik ve Ekokardiyografik Tanı." Türkiye Klinikleri Journal of Cardiology **16**(5): 433-438.
- Erdem, S. ve O. Öztekin (1999). "Son Dönem Kalp Yetmezliğinde Uygulanan Cerrahi Tedavi Modaliteleri " GKDC Dergisi.
- Erol, Ç. (1990). "Kalp Yetmezliği ve Aritmiler." Türkiye Klinikleri Journal of Cardiology **3**(2): 102-108.
- Fang, P., M. Yu, et al. (2017). "Low levels of plasma galanin in obese subjects with hypertension." Journal of Endocrinological Investigation **40**(1): 63-68.
- Fatma, E. ve O. Nermin (2011). "Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Dispne, Yorgunluk ve Yaşam Kalitesi Üzerine Eğitimin Etkisi." Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi.
- Fatma, P. (2008). "Akut Dekompansasyon Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Levosimendan İnfüzyonunun QT Dispersiyonuna Etkisi."
- Gezmiş, K., S. Abdullah, et al. (2013). "Kalp Yetmezliğinin Tanısında ve Tedavi Sonrası Takibinde Brain Natriüretik Peptidin Önemi ve Karvedilol Tedavisinin Etkinliği." Smyrna Tıp Dergisi
- Hall, J. E. (2013). Guyton ve Hall Tıbbi fizyoloji, Nobel Tıp Kitapevleri.
- Hanna Kim Gaggin, J. L. J. J. (2016). "Cardiac Biomarkers and Heart Failure." american college of cardiology.
- Herring, N. (2015). "Autonomic control of the heart: going beyond the classical neurotransmitters." Experimental physiology **100**(4): 354-358.
- Herring, N., J. Cranley, et al. (2012). "The cardiac sympathetic co-transmitter galanin reduces acetylcholine release and vagal bradycardia: implications for neural control of cardiac excitability." Journal of molecular and cellular cardiology **52**(3): 667-676.
- Hülya, G., Ş. Serkan, et al. (2004). "Beslenme Davranışı: Farmakolojik Hedef Moleküller." Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.
- Kara, D. (2014). "Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde Beta Bloker Kullanımının Mortalite ve Morbidite Üzerine Etkileri."
- KARACA, S. (2010). Kalp Yetmezliği Olan Hastaların Hastaneye Tekrarlı Yatış Sıklığı ve Nedenlerinin İncelenmesi, DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- Karaca, S. and H. Mert (2011). "KALP YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARIN HASTANEYE TEKRAR YATIŞ SIKLIĞI VE NEDENLERİNİN İNCELENMESİ." Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences **14**(3).
- Karakılıç, M. E. (2014). "Kardiyovasküler Toksikite Olasılığı Bulunan Bazı İlaçlar İle Zehirlenmelerin Beyin Natriüretik Peptid Düzeyi İle İlişkisi."
- Kılıç, B., H. S. Çiçek, et al. (2016). "KALP YETERSİZLİĞİ OLAN BİREY VE YAKINLARININ EVDE BAKIM HİZMETLERİ HAKKINDAKİ GÖRÜŞ VE BEKLENTİLERİNİN BELİRLENMESİ." Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi **5**(1): 33-41.
- Korkmaz, A. F. (2008). "İSKEMİK KALP YETMEZLİKLİ HASTALARDA MAKSİMAL OKSİJEN TÜKETİM DEĞERİNİN MORTALİTE ÜZERİNE OLAN ETKİSİ."
- Lang, R. M., L. P. Badano, et al. (2015). "Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging." Journal of the American Society of Echocardiography **28**(1): 1-39. e14.
- McCullough, P. A., R. M. Nowak, et al. (2002). "B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure." Circulation **106**(4): 416-422.
- Mehdi, Z. (2011). "Kalp Yetersizliğinin Tanısı, Evreleri ve Sınıflandırması."
- Melike, D. ve Ü. Serap (2008). "Kalp Yetmezliği ve Evde Bakım " Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi.
- Mikulášková, B., L. Maletínská, et al. (2016). "The role of food intake regulating peptides in cardiovascular regulation." Molecular and Cellular Endocrinology **436**: 78-92.
- Mikulášková, B., L. Maletínská, et al. (2016). "The role of food intake regulating peptides in cardiovascular regulation." Mol Cell Endocrinol **436**: 78-92.
- Mitchell, K. A. F. (2008). Temel Patoloji. Nobel Tıp Kitapevleri.
- Moe, G. W. (2006). "Kalp yetersizliğinde B tipi natriüretik peptit." Current Opinion in Cardiology **1**(3): 121-129.
- Murat, G., T. Lut, et al. (2012). "Nöropeptid Y ve Stres İlişkisi." Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry **2012;4**(1):14-36
- doi:10.5455/cap.20120402.
- MUTLU, B. (2010). "Vasodilatator Beta Blockers in Cardiovascular Disease." Balkan Medical Journal **2010**(1).
- Muzaffer, D., E. Çetin, et al. (2012). "Türkiye'deki Kalp Yetersizliği Prevalansı ve Öngördürücüleri: HAPPY Çalışması."
- Narváez, J. A., Z. Díaz-Cabiale, et al. (2000). "The galanin receptor antagonist M40 blocks the central cardiovascular actions of the galanin N-terminal fragment (1-15)." European journal of pharmacology **399**(2): 197-203.
- Nevnihal, E. (2000). "Diyastolik kalp yetersizliği." Türkiye Klinikleri Journal of Cardiology **13**(2): 98-104.
- Nuray, E. ve Ö. A. Havva (2012). "Kronik Kalp Yetersizliğinde İlaçların Güvenli Kullanımı." Türk Kardiyol Dern Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi.

- Oksel, E., A. Akbıyık, et al. (2016). "Kronik Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Öz-Bakım Davranışlarının İncelenmesi." İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 1(2).
- Özer, S. (2002). Kalp yetmezliğinde sağlık davranışları ve yaşam kalitesi ilişkisinin incelenmesi, Ege Üniversitesi.
- Özkan, M., C. Bilgi, et al. (2002). "KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİNDE KARDİYAK TROPONİN T, CK-MB, MYOGLOBİN DÜZEYLERİ." GÜLHANE TIP DERGİSİ (GTD) GÜLHANE MEDICAL JOURNAL (GMJ): 405.
- Öztürk, M. D. D. D., Dr. Hidayet Göksoy, Dr. Simin Rota, Dr. Şükrü Gür (2009). "Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Serum Adiponektin Düzeylerinin Değerlendirilmesi ve Fonksiyonel Kapasite ile İlişkisi."
- Pamir, G. ve İ. Candan (1992). "Kronik Konjestif Kalp Yetmezliği Tedavisi." Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 12(2): 128-138.
- Peacock, W. F. (2002). "The B-type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure." Cleveland Clinic journal of medicine 69(3): 243-251.
- Potter, E. (1998). "Cardiovascular Actions of Galanin a." Annals of the New York Academy of Sciences 863(1): 170-174.
- Potter, E. K. and M. A. Smith-White (2005). "Galanin modulates cholinergic neurotransmission in the heart." Neuropeptides 39(3): 345-348.
- San, A. ve N. Selçuk (1993). "Atrial natriüretik peptid." Türk Neph Dial Transpl 1: 1-6.
- Serap, Ö. (2016). "Kalp Yetersizliğinde Kanıta Dayalı Bakım Uygulamaları." Journal of Cardiovascular Nursing.
- Sercan Okutucu, G. K. (2010). "Yaşlıda Kalp Yetersizliği ve Tedavisi." Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Sezgin, D. ve H. Mert (2015). "Kalp yetersizliği olan bireylerin hemşirelik bakımında kanıta dayalı yaklaşımlar." Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi 8(2).
- Shanks, J. and N. Herring (2013). "Peripheral cardiac sympathetic hyperactivity in cardiovascular disease: role of neuropeptides." American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 305(12): R1411-R1420.
- Silistireli, E. ve Ö. Oto (1999). "Son dönem kalp yetmezliğinde uygulanan cerrahi tedavi modaliteleri." TGKDCCD 7: 161-179.
- Sinem, C. (2010). "Kalp Yetmezliği Olan Bireylerde Cinsiyetin Hastalık Algısına Etkisi."
- Smith-White, M. A., T. P. Iismaa, et al. (2003). "Galanin and neuropeptide Y reduce cholinergic transmission in the heart of the anaesthetised mouse." British journal of pharmacology 140(1): 170-178.
- Soylu, K., M. Şahin, et al. (2006). "Kalp Yetersizliğinde Nörohormonal Aktivasyon." Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences 18(3): 211-221.
- Stoiser, B., D. Mörtl, et al. (2006). "Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure." European journal of clinical investigation 36(11): 771-778.
- Şahin, M. ve F. Ural (2008). "Kalp Yetersizliği Hastasının Değerlendirilmesi: Klinik Değerlendirme." Türkiye Klinikleri Journal of Cardiology Special Topics 1(1): 1-8.

- Şanlıalp, S. Ç. (2015). "Konjestif kalp yetmezliği ile kitotriozidaz enzimi arasındaki ilişki."
- Timaç, İ. (2013). Kainik asit uygulaması ile oluşturulan temporal lob epilepsisinde nöropeptid-Y ve leptin genlerinin transkripsiyon analizi, İstanbul Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- van Gastel, M. D., E. Meijer, et al. (2015). "Modifiable factors associated with copeptin concentration: a general population cohort." American Journal of Kidney Diseases **65**(5): 719-727.
- Yan, J. J., Y. Lu, et al. (2017). "Predictive value of plasma copeptin level for the risk and mortality of heart failure: a meta-analysis." Journal of Cellular and Molecular Medicine.
- YARDAN, T., S. DEMİRCAN, et al. (2009). "B-Tipi Natriüretik Peptidin Kalp Yetersizliğindeki Yeri: Derleme."
- Yıldırım, E. A., M. Mengi, et al. (2012). "Atrial Natriüretik Peptidin Kronik İmmobilizasyon Stresine Maruz Bırakılmış Sıçanlarda Davranışsal Umutsuzluk Üzerine Etkisi." Klinik Psikiyatri Dergisi **15**(1).
- Zhang, P., X. Wu, et al. (2017). "Prognostic role of copeptin with all-cause mortality after heart failure: a systematic review and meta-analysis." Therapeutics and clinical risk management **13**: 49.
- Zuhal, A. U. (2007). "Konjestif Kalp Yetersizliğinde Aneminin Mortalite ve Hastanede Kalış Süresine Etkisi."