



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNFEKTE DİYABETİK AYAK YARASI OLAN HASTALARDA
SİTOKİN ÜRETİMİ, AKUT DEKOMPANSE KALP
YETMEZLİĞİ İLE İLİŞKİSİ VE PROGNOZA ETKİSİ**

DR. HABBAŞ FIRINCIOĞULLARI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. TAMER TETİKER

ADANA-2009

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca gerek tezle ilgili gerek de paramedikal her türlü yardımı ve kolaylığı sağlayan değerli tez hocam Prof. Dr. Tamer Tetiker'e, gelecek ile ilgili yaptığım planlarda sürekli desteğini hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Hikmet Akkız'a, hekimliğime güvendiğini ilk açıklayan ve desteğini sonuna kadar sürdüren rahmetli hocam Prof. Dr. Mustafa Koçak'a, eğitimimde çok önemli katkıları olan bütün İç Hastalıkları A.B.D. (İnfeksiyon, Göğüs hastalıkları ve Kardiyoloji öğretim üyeleri dahil) öğretim üyelerine ve tezimle ilgili ekokardiyografik çalışma ve bilimsel destek konusunda yardımlarını esirgemeyen Kardiyoloji asistan arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Dr. Habbaş Fıncıoğulları

Adana-2009.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	II
TABLOLAR	III
ŞEKİLLER	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	2
2.1. Kalp Yetersizliği	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3 Patofizyoloji	3
2.1.4. Kalp Yetersizliğinde Semptom ve Bulgular	3
2.1.5. Kalp Yetersizliği Evrelemesi	4
2.1.6. Kalp Yetersizliği Laboratuvar Bulguları	4
2.1.7. Kalp Yetersizliğinde Tanı	6
2.2. Diabetes Mellitus	7
2.2.1. Tanım	7
2.2.2. Diabetes Mellitus'un Sınıflaması	7
2.2.3. Diabetes Mellitus tanısı	8
2.2.4. Diabetes Mellitus komplikasyonları	9
2.3. Diyabetik Ayak	11
2.3.1. Tanım	11
2.3.2. Diyabetik Ayak Etiyoloji	12
2.3.3. Diyabetik Ayak Ülserine Yaklaşım	12
2.3.4. Diyabetik Ayak tedavisi	14
2.4. Sitokinler	15
2.4.1. Genel özellikler	15
2.4.2. Sitokinlerin kalp yetmezliği ile ilişkisi	16
2.4.3. Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF- α)	17
2.4.4. İnterlökin 1 (IL-1)	17
2.4.5. İnterlökin 2 (IL-2)	18
2.4.6. İnterlökin 6 (IL-6)	18
2.4.7. İnterlökin 10 (IL-10)	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
7. KAYNAKLAR	40
8. ÖZGEÇMİŞ	49

TABLÖLAR

Tablo 1. Diabetes Mellitusun etiyolojik sınıflaması	8
Tablo 2. Diyabetik ayak yarası Wagner Sınıflaması	13
Tablo 3. Teksas Üniversitesi diyabetik ayak yarası sınıflama sistemi	14
Tablo 4. Kontrol (grup 1) ve hasta (grup 2) gruplarının karşılaştırılması	22
Tablo 5. Yaşayan (grup 3) ve kaybedilen (grup 4) hastaların kontrol grubuyla karşılaştırılması	23
Tablo 6. Kaybedilen hastaların (grup 4) yaşayan hastalarla (grup3) karşılaştırılması	24
Tablo 7. Hasta grubunun (grup 2) sitokin değerlerinin kontrol grubu (grup 1) ile kıyaslanması	25
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunda sitokin düzeylerinin HSCRP düzeyi ile ilişkisi	25
Tablo 9. Hasta grubunda (grup 2) TNF- α düzeyinin diğer sitokin düzeyleri ile ilişkisi	26
Tablo 10. Yaşayan (grup 3) ve kaybedilen (grup 4) hastaların sitokin değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması	27
Tablo 11. Kaybedilen hastaların (grup 4) sitokin ve EF değerlerinin yaşayan hastalarla (grup 3) karşılaştırılması	28
Tablo 12. Hasta grubunun (grup 2) EF değerlerinin sitokin düzeyleri ile ilişkisi	30
Tablo 13. Yaşayan hastalarda (grup 3) konjestif kalp yetmezliği (KKY) varlığında ve düzeldikten sonraki lökosit, HSCRP, ESR, sitokin ve EF değerlerinin kıyaslanması	32
Tablo 14. Yaşayan hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası EF değerlerindeki değişimin sitokin değerlerindeki değişim ile ilişkisi	32

ŞEKİLLER

Şekil 1. Sitokinlerin ve diğer inflamatuvar araçların kalp yetmezliği fizyopatolojisindeki rolü	16
Şekil 2. Kaybedilen hastaların TNF- α değerlerinin yaşayan hastalar ve kontrol grubuyla kıyaslaması	28
Şekil 3. Kaybedilen hastaların IL-6 değerlerinin yaşayan hastalar ve kontrol grubuyla kıyaslaması	29
Şekil 4. Hasta grubunda EF-TNF- α korelasyonu	30
Şekil 5. Hasta grubunda EF-IL-1 β korelasyonu	31
Şekil 6. Hasta grubunda EF-IL-6 korelasyonu	31
Şekil 7. Yaşayan hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası EF değerlerindeki değişimin IL-6 değerlerindeki değişim ile korelasyonu	33

KISALTMALAR

- KVH:** Kardiyovasküler hastalık
HsCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
AKŞ: Açlık kan şekeri
ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa
IL-1: İnterlökin 1
IL-2: İnterlökin 2
IL-6: İnterlökin 6
IL-10: İnterlökin 10
TGF- β : Tümör büyüme faktörü
iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KAH: Koroner arter hastalığı
NPDR: Non-proliferatif diyabetik retinopati
GFH: Glomerüler filtrasyon hızı
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
AKŞ: Açlık kan şekeri
KKY: Konjestif kalp yetersizliği

ÖZET

İnfekte Diyabetik Ayak Yarası Olan Hastalarda Sitokin Üretimi, Akut Dekompanse Kalp Yetersizliği İle İlişkisi ve Prognoza Etkisi

Konjestif kalp yetmezliği gelişiminde sitokinlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmada infekte diyabetik ayak yarası ile beraber gelişen akut dekompanse kalp yetmezliğinde sitokinlerin rolü ve prognoza etkisi araştırıldı.

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine infekte diyabetik ayak yarası ve akut dekompanse kalp yetmezliği ile başvuran 26 hasta (ortalama yaş $61,88 \pm 6,8$, 17 erkek, 9 kadın) alındı. Çalışmaya alınan hastalara ekokardiyografik ölçümleri (EKO), serum tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin 1 β (IL-1 β), interlökin 2 (IL-2), interlökin 6 (IL-6) ve interlökin 10 (IL-10) ölçümleri yapıldı ve diyabetik ayak yarası medikal ya da cerrahi ile tedavi edilip kalp yetmezliği düzeldikten sonra ölçümler tekrarlandı. Kontrol grubu infekte diyabetik ayak yarası olmayan kontrol altındaki diyabetik hastalardan oluşturuldu.

Hastalarda serum TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6 ve IL-10 değerleri yüksek bulundu. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerleri ile serum TNF- α ($p < 0,05$), IL-1 β ($p < 0,05$) ve IL-6 ($p < 0,01$) düzeyleri arasında anlamlı zıt ilişki saptandı. Yaşayan hastalarda tedavi sonrası sol ventrikül EF değerlerindeki yükselme ve serum IL-6 düzeylerindeki düşüş arasında anlamlı ilişki saptandı ($p < 0,01$). TNF- α ve IL-6 değerleri kaybedilen hastalarda yaşayan hastalara göre daha yüksek bulundu ($p < 0,05$ ve $p < 0,05$).

Bu çalışmanın sonucunda kalp yetmezliği dekompanseasyonunda TNF- α , IL-1 β ve en önemli olarak IL-6'nın rol oynayabileceği saptandı. TNF- α ve IL-6'nın hem kalp yetmezliği akut dekompanseasyon, hem de mortalite göstergesi olabileceği saptandı. Kalp yetmezliği akut dekompanseasyonunda IL-6'yı hedef alan tedavi stratejilerinin denenebileceği düşünüldü.

Anahtar sözcükler: akut dekompanse kalp yetmezliği, infekte diyabetik ayak yarası, sitokinler

ABSTRACT

The Production of Cytokines in Patients with Infected Diabetic Foot, Relationship with Acute Decompensated Heart Failure and Effects on Prognosis

We know that cytokines have an important roles in the development of congestive heart failure. In this study we planned to show the roles of cytokines with acute decompensated heart failure in patients with infected diabetic foot.

In this study we analyzed 26 individuals (17 male, 9 female, average age of $61,88 \pm 6,8$) who applied to Çukurova University Medical Faculty Hospital diagnosed as acute decompensated heart failure and infected diabetic foot. We analyzed tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukine-1 β (IL-1 β), interleukine-2 (IL-2), interleukine-6 (IL-6), interleukine-10 (IL-10) and echocardiographic measures (EKO) of patients when applied to hospital. After treatment of diabetic foot medically or surgery and improving congestive heart failure the measurements were repeated. Control group is constituted from diabetic patients who have not any infected diabetic foot and controlled well.

The amount of TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6 and IL-10 was increased in patients. We found a significant opposite correlation between left ventricle ejection fraction (EF) and amount of serum TNF- α ($p < 0,05$), IL-1 β ($p < 0,05$) ve IL-6 ($p < 0,01$). In surviving patients we determined a significant relationship between increasing of left ventricle EF and decreasing amount of serum IL-6 ($p < 0,01$). We observed an important increase in the amount of serum TNF- α and IL-6 in died patients compared to surviving patients ($p < 0,05$ ve $p < 0,05$).

Results of this study suggested that TNF- α , IL-1 β and most importantly IL-6 may play role in decompensation of heart failure. We determined that TNF- α and IL-6 may be predictor of acute decompensation of heart failure and mortality. We thought that in acute decompensated heart failure, treatment strategies targeting IL-6 may be attempted.

Key Words: acute decompensated heart failure, cytokines, infected diabetic foot

1. GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM), tarih boyunca toplumların en önemli sağlık sorunlarından biri olmuştur. Yeni tedavi yaklaşımları ve geliştirilen ilaçlar sayesinde kan glukoz seviyesi kontrol altında tutulabildiğinden, diyabetin ölümcül olan komplikasyonlarından ketoasidoz ve hipoglisemi artık daha nadir görülmektedir. Ayak yarası diyabetin hastaneye en sık yatış gerektiren komplikasyonu olmuştur¹. Eğer infekte ise ayak yarası amputasyon gerektirecek durumda bile olabilmektedir².

Konjestif kalp yetmezliği (KKY), infekte diyabetik ayak yarası (İDAY) olan hastalarda tedaviye yanıtı ve cerrahi amputasyon-greft operasyonlarında mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde etkileyen bir komplikasyondur. Bu hastalarda ayak yarası tedavisi öncesi kalp yetmezliği tedavisine bir direnç gözlenmekte iken ayak yarası tedavisi sonrası kalp yetmezliği tedavisine iyi yanıt alınmaktadır. Her ne kadar kalp yetmezliği gelişimi ve ilerlemesi bir hemodinamik hastalık olarak gözlense de günümüzde kalp yetmezliğinin basitçe ve sadece bir hemodinamik hastalık kabul edilemeyeceği, nörohormonlara ek olarak sitokin olarak adlandırılan biyolojik aktif molekül grubunun kalp yetmezliği gelişiminde ve tedaviye dirençte önemli olduğu ortaya çıkmıştır.

Sitokinler hücreler arası iletişimde önemli rol oynayan hormon benzeri moleküllerdir³. Sitokinler bir çok biyolojik olayda rol oynamakta ve kardiyovasküler sisteme etkileri inflamasyonu başlatma, damar içi pıhtılaşma, oksidatif stres, kardiyak yapısal ve fonksiyonel anormallikler, endotelial hasarlanma ve kardiyomiyosit veya endotelial hücre apoptosisini uyarmak şeklinde olabilmektedir^{4,5}. Sitokinler inflamatuvar hücrelerden olduğu kadar kardiyovasküler sistem yapısal hücrelerinden de sentezlenmektedir^{3,6}. Bu yüzden aşırı proinflamatuvar sitokin üretimini, solubl adhezyon moleküllerini, kemoatraktant proteinleri ve hemopoetik faktörleri içeren anormal inflamatuvar yanıtın kalp yetmezliği ilerleme ve kötüleşmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir^{7,8}. Ek olarak, periferdeki hipoksi ve doku perfüzyon bozukluğuna bağlı ekstramiyokardiyal sitokin üretimi de konjestif kalp yetmezliğine sebep olabilmektedir^{6,7}.

Bu çalışmada infekte diyabetik ayak yarası olan hastalarda sitokin üretimi, konjestif kalp yetmezliği ile ilişkisi ve prognoza etkisinin araştırılması planlandı.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Kalp Yetersizliği

2.1.1. Tanım

Konjestif kalp yetersizliği kalbin pompa fonksiyonunun bozulması sebebiyle periferik dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek kadar kanı pompalayamaması sonucu konjesyon semptomlarının olduğu klinik bir sendromdur⁹. Bu sistolik ve diastolik ventrikül fonksiyon bozukluğu olarak ayrılmaktadır. Sistolik ventrikül fonksiyon bozukluğu, ventrikül hipertrofisi ve/veya dilatasyonunun eşlik ettiği, miyokardın kasılma gücündeki azalma ile ortaya çıkmaktadır. Kalbin diastolik doluş basınçları ve ventrikül hacmi artmış, kalp debisi ise azalmıştır^{9,10}.

Hipertrofik kardiyomiyopati, restriktif kardiyomiyopati gibi bazı hastalıklarda görülen diastolik fonksiyon bozukluğunda ise kalp kaslarında gevşeme yetersizliği ve diastolde ventriküllerin kan ile doluş yetersizliği mevcuttur. Sistolik fonksiyon bozukluğu bulunan hastaların 1/3'ünde diastolik fonksiyon bozukluğu da bulunur¹¹. Normalde kalp gerektiğinde yedek kapasitesini kullanarak debisini %200-600 kadar artırabilmektedir. Kalbin yedek kapasitesinin aşılması veya artan debi ihtiyacını karşılayamaması durumunda KKY görülür. Kalp yetersizliği pulmoner ya da sistemik konjesyona bağlı gelişen semptom ve bulgularla kolayca tanınır. Kalp yetersizliği semptomları çok hafif olsa bile, çok kötü bir sağkalım oranına sahiptir^{9,10,11}.

2.1.2 Epidemiyoloji

Kalp yetmezliği özellikle ileri yaşta görülen yaygın bir sendromdur. Toplumda KKY'nin genel prevalansı % 1.0 ile % 1.6 arasında olup, 30-39 yaşlar arasında bu oran % 0.1 iken 70-79 yaşları arasında % 4.2 düzeyine çıkmaktadır. Tanı ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen bu hastalık dünya çapında yaklaşık 20 milyon insanı etkilemektedir. Ayrıca 55 yaşın üzerindeki hasta sayısında da belirgin bir artış olmuştur. Kalp yetersizliği, yıllık yaklaşık 500.000 hastane başvurusu ile 5 milyon hastanede yatış gününün başlıca nedenidir^{12,13}. Tedavideki bütün ilerlemelere rağmen özellikle New York Heart Association sınıf IV kalp yetmezlikli hastalarda yıllık mortalite %20 civarındadır¹⁴.

2.1.3 Patofizyoloji

Kalp yetersizliğindeki temel bozukluk, kalp debisinin düşmesine neden olan sol ventrikül fonksiyon bozukluğudur. Genel olarak KKY ventrikülün basınç veya hacim ile yüklenmesi ya da miyokard fonksiyon bozukluğuna yol açan miyokard kaybına bağlıdır^{9,10}. Başlangıçta yetersiz kardiyak debi ve sistemik perfüzyon sonucu vücutta dolaşan kan volumunu arttırabilmek için bir çok nörohormonal mekanizma aktive olur. Bu mekanizmalar kalp debisini arttırmaya ve yaşamsal organlara yeterli kan akımını sağlamayı amaçlar. Özellikle sempatik sistem aktivasyonu kalp hızı ve miyokard kasılmasında artışa ve periferik vazokonstriksiyona yol açarak yeterli debiyi sağlamaya çalışır. Renin-anjiyotensin-aldesteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu da vazokonstriksiyonda artışa ve su-tuz tutulumu yaparak plazma hacminde artışa neden olur. Konjestif kalp yetersizliğinde bu iki sistemin aktivasyonunun yanında arginin-vazopressin sistemi de uyarılmakta ve B tipi natriüretik peptit (BNP) salınımında da artış olmaktadır. Periferik vazokonstriksiyon ve böbreklerden su-tuz tutulumunda artmayla sonuçlanan bu dengeleyici mekanizmalar başlangıçta yeterli kardiyak debiyi ve yaşamsal organlara yeterli perfüzyonu sağlamayı amaçlar. Ancak artan ön ve ard yük kalbin işini daha da artırmakta, sol ventrikül iş yükü artıkça sol ventrikülün pompa fonksiyonu daha da bozulmakta ve nöroendokrin aktivasyon daha da şiddetlenerek kısır bir döngü oluşmaktadır^{1,2,3} (Şekil 1). Bu mekanizmalar sonucunda kalbin iş yükü daha da artmakta ve miyokardın büyüklük ve yapısında değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu süreç remodeling (yeniden şekillenme) olarak adlandırılmaktadır. Remodeling gelişimi ile miyokard fonksiyonu daha da bozulur ve nöroendokrin aktivasyon artarak kısır döngü devam eder^{9,10,11}.

KKY patogenezinde rol alan diğer bir sistem de immunolojik sistem ve sitokinlerdir¹⁵. KKY'nde TNF- α yüksekliği saptanmış ve miyokard fonksiyon bozukluğunun derecesiyle orantılı olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda TNF- α 'nın kalp dokusunda üretiminin miyokard üzerine toksik etki gösterdiği ve miyokardın sistolik ve diastolik fonksiyonunu bozduğu saptanmıştır¹⁶.

2.1.4. Kalp Yetersizliğinde Semptom ve Bulgular

Kalp yetmezliğinin çok çeşitli klinik belirti ve bulguları mevcuttur. Hastaların önemli bir kısmında paroksizmal nokturnal dispne, dispne ve ortopne gibi pulmoner konjesyon belirti ve bulguları vardır. Diğerlerinde konjesyon bulguları olmasa da halsizlik, efor kapasitesinde azalma, kaşeksi ve renal perfüzyon azalması gibi düşük kardiyak debi belirti ve bulguları gözlenebilir. Sağ ventrikül yetmezliğinde ise juguler venöz dolgunluk, karaciğer ve dalak büyümesi, asit ve pretibiyal ödem gözlenebilir¹⁷.

2.1.5. Kalp Yetersizliği Evrelemesi

Kalp yetersizliğinin değerlenmesinde sıklıkla New York Kalp Cemiyeti (NYHA) ve Amerika Kalp Cemiyetinin (AHA) sınıflaması kullanılmaktadır.

New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel kapasite sınıflaması:

Sınıf I: Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite kısıtlılığı olmayan hastalardır. Sıradan bir fiziksel aktiviteyle nefes darlığı ya da yorgunluk oluşmamaktadır.

Sınıf II: Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından hafif bir kısıtlılığı olan hastalardır. Dinlenme koşullarında iken rahattırlar, sıradan bir fiziksel aktiviteyle nefes darlığı ya da yorgunluk oluşmaktadır.

Sınıf III: Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından belirgin derecede kısıtlanmış olan hastalardır. Dinlenme koşullarında iken rahattırlar, sıradan bir fiziksel aktiviteden daha az aktivite bile nefes darlığı ya da yorgunluk nedenidir.

Sınıf IV: Kalp hastalığı olup herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık hissetmeden sürdüremeyen hastalardır. Kalp yetersizliği semptomları dinlenme koşullarında da mevcuttur^{9,10}.

Amerika Kalp Cemiyetinin kalp yetersizliği evrelemesi:

Evre A: Kalp yetersizliği gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili olan risk faktörlerine ve çeşitli hastalıklara (sistemik hipertansiyon, diyabetes mellitus) sahip olan hastalardır. Bu hastalarda yapısal kalp hastalığı ve semptom yoktur.

Evre B: Kalp yetersizliği gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş ancak kalp yetersizliği bulgu ve semptomlarını hiç göstermemiş olan hastalardır.

Evre C: Altta yatan kalp hastalığı ile ilişkili eskiden ya da halen bulgu ve semptomları olan hastalardır.

Evre D: Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin KKY semptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyulan son dönem hastalardır¹⁰.

2.1.6. Kalp Yetersizliği Laboratuvar Bulguları

Teleradyografi:

En ucuz ve en kolay tetkiktir. Kalp büyüklüğü bu tetkikle saptanabilir. Ancak bu kalp boşluklarının büyümesine bağlı olabileceği gibi perikardiyal sıvı birikimine bağlı da gelişebilir^{9,10}. Sol kalp yetersizliğinde gelişen ve pulmoner konjesyonu gösteren bulgular;

- İnterlobar fissürlerde sıvı birikimi

- Kardiyomegali – kardiyotorasik oran $>0,5$
- Kerley B çizgileri
- Hiluslar daha geniş ve sınırlar belirgin değil
- Fantom tümörü
- Alveolar ödem
- Çoğunlukla bilateral, ancak tek taraflı görülürse genellikle sağ tarafta lokalize plevral effüzyon

Elektrokardiyografi:

Kalp yetmezliği için özgün bir EKG bulgusu yoktur. Hastaların pek çoğunda anormal elektrokardiyografi (EKG) bulguları izlenir. Kalp yetmezliği temelinde bulunabilecek bazı hastalıklara ait EKG bulguları (iskemi, sol ve/veya sağ ventrikül hipertrofisi, ritm bozukluğu ile birlikte yeni tetikleyici faktörlerin (yeni MI, Akciğer embolisi) bulguları da belirlenebilir^{9,10}.

Ekokardiyografi:

Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde sık kullanılan tetkiklerden birisidir. Kalbin anatomisi ve fonksiyonu hakkında bilgi verir. Hem tanıda hem de etiyolojik değerlendirmede önemli katkısı vardır. Lokalize duvar hareket bozukluğu, sol ventrikül duvar kalınlığı, kapak fonksiyonları hakkında ayrıntılı bilgi verir. Ayrıca kalp yetmezliğinin ayırıcı tanısında ve özellikle perikard efüzyonu ile kalp tümörlerinin tanınmasında oldukça önemlidir^{9,10}.

Hematolojik ve biyokimyasal tetkikler:

Hafif ve orta dereceli kalp yetersizliğinde biyokimyasal ve hematolojik parametreler genellikle normaldir. KKY’de konjestif karaciğer büyüklüğü veya kalp nedenli siroz gelişince karaciğer fonksiyon testleri bozulabilir. Özellikle ileri kalp yetersizliğinde anemi, hipervolemi ve dilüsyonel veya diüretik kullanımına bağlı hiponatremi, yine ilaç kullanımına bağlı hiperkalemi veya hipokalemi, hipomagnezemi, serum BUN ve kreatinin değişiklikleri görülebilir. Dilüsyonel anemi görülebilir. Bunun yanı sıra akciğer alanlarında hemoglobinin oksijenlenmesinin azalması sebebiyle ikincil eritrositoz görülebilir. Serum T3, T4, TSH düzeyi yüksek debili kalp yetersizliğine neden olabilen hipertiroidi ve perikardiyal efüzyona neden olabilen hipotiroidi tanısında incelenebilir. Koroner arter hastalığının risk faktörlerinden olan hiperlipideminin varlığı açısından serum lipid profili (total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid) tetkik edilebilir. BNP düzeyi KKY tanısında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir^{9,10,18}.

Anjiyografi ve kalp kateterizasyonu:

Kalp yetmezliği tanısı için düşünülecek ilk yöntemlerden değildir ancak temelindeki kalp hastalıklarının (ve ortaya çıkaran faktörlerin) aydınlatılmasında yardımcı olabilir. Özellikle miyokardiyal iskemi mevcut ise ya da medikal tedaviye rağmen hastanın anjinası devam ediyorsa koroner anjiyografi yapılması tanıda ve tedavinin değerlendirilmesinde yararlıdır. Kapak hastalığı veya konjenital kalp hastalığı olanlarda tanı ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde kalp kateterizasyonu yol göstericidir. Swan-Ganz kateterizasyonu sol atriyum basıncını dolaylı yoldan öğrenmek amacıyla KKY olan hastalarda kullanılabilen bir yöntemdir^{9,10}.

2.1.7. Kalp Yetersizliğinde Tanı

Framingham sistemine göre kalp yetmezliği tanısı 2 majör veya 1 majör 2 minör kriter varlığında konur.

Majör kriterler:

- Paroksizmal nokturnal dispne
- Boyun ven distansiyonu
- Raller
- Radyografik kardiyomegali
- Akut pulmoner ödem
- S3 galo
- Santral venöz basınç >16 cm H₂O
- Hepatojuguler reflü
- Dolaşım zamanı >25 sn
- Tedaviye yanıt olarak 5 günde >4.5 kg zayıflama

Minör kriterler:

- İki taraflı bilek ödemi
- Gece öksürüğü
- Eforla gelen nefes darlığı
- Plevral efüzyon
- Kalp hızı >120 atım/dak
- Vital kapasitenin maksimum değerinin 1/3 oranında azalması
- Karaciğer büyüklüğü

2.2. Diabetes Mellitus

2.2.1. Tanım

Diabetes Mellitus insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan, hiperglisemiyle seyreden ve hemen tüm doku ve organları etkileyen kronik metabolik bir hastalıktır. İyi bir şekilde tedavi edilmediği takdirde hiperglisemik nonketotik koma, hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz gibi akut ve nefropati, retinopati ve nöropati gibi kronik komplikasyonlar gelişebilir. Komplikasyonlarını önlemek veya ortaya çıktıklarında yönetebilmek için sürekli tıbbi kontrol gerektiren bir hastalıktır.

2.2.2. Diabetes Mellitus'un Sınıflaması

DM sınıflaması Haziran 1997'de Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ve Dünya Sağlık Organizasyonunun (WHO) işbirliği sonucu oluşturulan sınıflama sistemi ile yapılmaktadır¹⁹ (Tablo-1).

Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM genellikle mutlak insülin yetmezliği ile sonuçlanan, immunolojik süreçle ilgili beta hücre harabiyeti ile karakterizedir^{19,20}. Beta hücre yıkımını gösteren otoantikorlar adacık hücre antikorları, insülin antikorları, glutamik asit dekarboksilaz antikorları, tirozin fosfataz IA-2a ve IA-2b antikorlarıdır. Bu antikorların bulunduğu "immün kaynaklı Tip 1 DM" hastalığında Hashimoto Tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo veya Pernisyöz Anemi ile ilişkili antikorlar da bulunabilir. Bazı hastalarda aynı klinik belirti ve bulgular olmasına rağmen hiçbir antikor bulunamamış ve "idyopatik Tip 1 DM" olarak adlandırılmıştır^{19,20}.

Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM beta hücrelerinden insülin salgılama yetersizliği ve periferik dokularda insülin direnci ile karakterizedir. Diyabetin en sık görülen türüdür ve aile öyküsü, ileri yaş, obezite ve egzersiz eksikliği ile ilişkilidir. Etyolojisi multifaktöryel ve muhtemelen genetik ilişkili olmakla birlikte yaşam tarzı ile yakından ilişkilidir^{19,20}.

Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel DM gebelik esnasında ortaya çıkan diyabeti tanımlamaktadır. Diyabet gebelikten önce oluşmuşsa "pregestasyonel diyabet" olarak adlandırılır ve bu gruba dahil edilmez. Gebelikte tanısı konan Tip 1 DM ve daha önce asemptomatik olup da gebelikte saptanan Tip 2 DM gestasyonel diyabet olarak sınıflandırılır.

Tablo 1: Diabetes Mellitusun Etiyolojik sınıflaması

Diabetes Mellitusun Etiyolojik sınıflaması	
1-Tip 1 Diabetes Mellitus 2-Tip 2 Diabetes Mellitus 3-Diğer spesifik tipler: -Beta hücre fonksiyonundaki genetik defektler -İnsülin etkisindeki genetik defektler -Egzokrin pankreas hastalıkları: -Pankreatit -Travma/pankreatektomi -Neoplazi -Kistik fibrosis -Hemokromatozis -Diğerleri -Endokrinopatiler: -Akromegali -Cushing sendromu -Glukagonoma -Feokromositoma -Hipertiroidizm -Somatostatinoma -Aldosteronoma - Diğerleri	 -İlaç veya kimyasal ajanlar: -Pentamidine -Nikotinik asid -Glukokortikoidler -Tiroid hormon -Diazoksid -Beta-adrenerjik agonistler -Tiazidler -Fenitoin -Alfa-interferon - Diğerleri -İnfeksiyonlar -Konjenital rubella -Sitomegalovirus - Diğerleri -İmmün aracılıklı diyabetin nadir formları -Bazen diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar: -Down sendromu -Klinefelter sendromu -Turner sendromu -Wolfram sendromu -Friedreich ataksisi -Huntington koresi -Lawrence-Moon Beidel sendromu -Miyotonik distrofi -Porfiri -Prader-Willi sendromu - Diğerleri 4-Gestasyonel Diabetes Mellitus

2.2.3. Diabetes Mellitus tanısı

12 saatlik açlıktan sonra ölçülen kan şekerinin 70-100 mg/dl arasında olması normal olarak kabul edilir. İki farklı zamandaki iki ölçümün 126 mg/dl'nin üzerinde olması diyabet tanısını koydurur. Açlık kan şekeri (AKŞ) 100-126 mg/dl arasında olursa buna bozulmuş açlık glukoza denir. Bu durumda oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. OGTT yetişkinlerde

standart olarak 75 gr glukoz kullanılarak yapılır. İkinci saat plazma glukozu <140 mg /dl ise normal glukoz toleransı olarak kabul edilir. Eğer 140-199 arasında ise bozulmuş glukoz toleransı denir. 200 mg/dl ve üzerinde ise kesin diyabet tanısı konur¹⁹.

HbA1c : Kan glukoz konsantrasyonunun artışıyla eritrosit içine girişi artan glukoz non enzimatik HbA'nın beta zincirinin N-terminalindeki valin aminoasiti ile birleşerek önce unstable schiff bazı, daha sonra stabil ketoamin formu olan HbA1c oluşturur. Farklı aminoasitlere bağlanmasına göre HbA1a, HbA1b gibi farklı formlar oluşur ancak HbA1c %80'i oluşturduğundan kan şekeri regülasyonu takibinde kullanılır. Glikolize hemoglobin geri dönüşümsüz olduğundan kan düzeyi eritrosit yaşam süresi ve kan glukoz düzeyine bağlıdır. Bu nedenle 8-12 haftalık glukoz düzeyi hakkında bilgi verir. Normal değerleri %4,2-6,2 arasındadır²¹.

2.2.4. Diabetes Mellitus komplikasyonları

Diabetes Mellitus seyri sırasında görülebilen akut metabolik komplikasyonlar 4 grupta toplanmaktadır. Bunlar 1-Diyabetik Ketoasidoz

2-Hiperosmolar Hiperglisemik Sendrom

3-Laktik Asidoz

4-Hipoglisemi'dir.

Diabetes Mellitus seyrinde normoglisemi sağlanamaz ise diyabetin kronik komplikasyonları oluşur. Bu komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler olmak üzere iki grup altında incelenir.

Mikrovasküler komplikasyonlar:

Diyabetik komplikasyonların oluşumunda rol oynayan faktörler kesin olarak anlaşılamamış olsa da bazı mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir:

1-Proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu: Glukozun ortamda fazla olduğu durumlarda kollagen, bazı hücre membran reseptörleri, α -2 makroglobulin, bazal membran proteinleri, HLA antijenleri, immunoglobulinler, hemoglobin gibi proteinler glikolizasyona uğrar ve fonksiyonları bozulur. Kollajenaz enziminin glikolizasyonu sonucu kollagen parçalanamaz ve dokuda birikir ve biriktiği dokuda tahribat meydana getirir. Bazal membranın kollageni glikolize uğrayarak kollagenaza dirençli hale gelir ve kalınlaşır. Bunun sonucunda bazal membran permeabilitesinde artma ve glikolize proteinlerin sızarak mezankimde birikimi gerçekleşir.

2-Poliyol-miyoinozitol yolağının yoğun işlerliği: Miyoinozitol ve glukozun kimyasal benzerliği nedeniyle glukoz ortamda fazla bulunduğunda miyoinozitol taşıyıcıları ile yarışa

girerek hücre içine taşınmasını engeller ve hücrelerde miyoinozitol eksikliği yaratır. Hücre içi miyoinozitol azalması fosfoinozitid metabolizmasının bozulmasına sebep olur. Bunun sonucunda Protein C kinaz enzim ve Na-K ATPaz aktivitesinde azalma, intrasellüler Na birikimi ve sonuçta hücrede şişme görülür. Buna bağlı olarak Na-K ATPaz aktivitesinin fazla olduğu başta sinir sistemi olmak üzere glomerüler hücrelerde ve retinada hasarlanma görülür.

3-Hiperfiltrasyon ve hipertansiyon gibi hemodinamik değişiklikler

4-Endotel, destek dokuları ve ekstrasellüler matriksin primer bozuklukları

5-Koagulasyon sistemi ve büyüme faktörlerine ait anormallikler.

Bu patofizyolojik mekanizmalar sonucunda klinikte şu mikrovasküler komplikasyonlar gözlenir²³:

1-Diyabetik Nefropati: Başlangıçta renal hipertrofi ve hiperfiltrasyon mevcuttur (1.devre). Hiperfiltrasyon devam ederse glomerüler bazal membranda nonspesifik kalınlaşma ve fraksiyonel mezangiyal hacimde artma gözlenir (2. devre). Uygun bir şekilde hiperglisemi kontrolü sağlanmaz ise mikroalbuminüri (idrarda albumin atılımı 30-300mg/24 saat)²² ve filtrasyon yüzeyinde azalma gelişir (3. devre) ve ardından hipertansiyonun yerleşik olduğu, makroalbuminürinin olduğu (albumin atılımı >300mg/24 saat)²², Glomerüler Filtrasyon Hızı'nın (GFH) azaldığı dönem başlar (4. devre). Daha ileri aşamada ağır hipertansiyon, üre ve kreatinin yüksekliği gelişir, GFH 10ml/dk'nın altına iner ve renal replasman tedavisi gerekir (5. devre).

2-Diyabetik Retinopati (DR): Diyabetik Retinopati non-proliferatif DR ve Proliferatif DR olarak iki grupta incelenir. Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR) damarlarda konstriksiyon, dilatasyon, kıvrıntılar, noktasal retinal kanamalar, mikroanevrizmalar, çizgisel veya alev şeklinde preretinal kanamalar, sert ya da yumuşak eksudalar ile karakterizedir. Proliferatif Retinopati döneminde ise optik diskten veya periferik damarlardan ince yeni fragil damar oluşumu ve retina ya da vitreus içinde kanamalar görülür. Daha sonra bağ doku (fibröz doku) bunları sarar ve vitreus jeli ile retina arasında yapışıklıklar olur. Glial proliferasyonla vitreal sıvının traksiyonu, kanama veya retinal dekolmana neden olur. Göz içi basıncı artabilir ve glokom oluşabilir. Bazen proliferatif değişiklikler olmaksızın kapiller sızıntı sonrasında maküler ödem ve görme kayıpları olabilir.

3-Diyabetik nöropati: Diyabetik Nöropatinin mononöropati, simetrik polinöropati ve otonom nöropati olmak üzere üç tipi olduğu kabul edilmektedir. Bunlardan mononöropatiye vaso nervorumların hastalığının neden olduğu, otonom nöropati ve polinöropatinin ise metabolik nedenlerle oluştuğu kabul edilmektedir.

Makrovasküler komplikasyonlar:

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları esas olarak ilerlemiş bir ateroskleroza ikincil olarak oluşur, çünkü diyabet ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Tip 2 diyabetiklerde ölümlerin %80 nedenidir ve bunların da %60'ı koroner kalp hastalığındandır. Diyabet sıklıkla dislipidemi ve hipertansiyon ile birlikte olmakla birlikte ateroskleroz için tek başına da bir risk faktörü oluşturmaktadır. Diyabet ufak aterojenik LDL parçacıklarının, okside veya glikolize LDL'nin artmış olduğu, trombosit agregasyonuna eğilim olan, hipervisköz, fibrinoliz, fibrinojen ve pıhtılaşma faktörlerinin artmış ve endotel hücre fonksiyonlarının bozulmuş olduğu bir ortam yaratır. İnsülin rezistansının olduğu durumlarda hiperinsülinemi muhtemelen düz kas hücresi proliferasyonunu uyararak makrovasküler hastalık oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Diyabet sıklıkla hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, obezite, hiperinsülinemi gibi diğer aterosklerotik risk faktörleri ile birlikte dir. Sonuçta oluşan ateroskleroz diyabetin makrovasküler komplikasyonlarına yol açar:

1- Diyabetik kalp hastalığı: Koroner arter hastalığı (KAH), diyabetik kardiyomiyopati ve diyabetik otonom nöropati olmak üzere başlıca üç ayrı patolojiden oluşur. Diyabette KAH multidamar hastalığı şeklinde olup distal damarların tutulumu fazla ve kadınlarda daha sık ve daha ölümcüldür. Diyabetik miyokardiyopati valvüler, hipertansif, konjenital bir kalp hastalığı olmaksızın ani olarak görülen kalp yetmezliklerinin nedenidir.

2- Periferik arter hastalığı

3- Serebrovasküler hastalık

2.3. Diabetik Ayak

2.3.1. Tanım

Diyabetli hastalarda ülserleşme, infeksiyon, gangren gibi ayak yaraları hastaneye yatış sebeplerinin başında gelmektedir²⁴. Diyabetik ayak ülseri derinin dermis tabakasına uzanan veya dermisi geçen koruyucu bütünlüğünün kaybı ile karakterizedir²⁵. Diyabetik ayak ülseri diyabetin ciddi komplikasyonlarından biridir ve diyabetli hastaların alt ekstremitelerde amputasyonlarının yaklaşık %85'inden sorumludur²⁵. Diyabetli hastaların yaklaşık %15'inde hayatlarında en az bir defa ayak ülseri gelişir²⁶. Diyabetiklerde ayak kesilmesi oranı diyabetik olmayanlara göre 15 kez fazladır ve iyileştikten sonraki 3-5 yıl içinde nüks oranı % 50'dir.

Ayak ülseri önemli bir problemdir, çünkü yaygın, yüksek maliyetli, yüksek amputasyon riski taşıyan, hastada fonksiyon kaybına yol açan ve hastaların bir çoğunda ayak

bakım politikaları, bakım eğitimi ve ilaçlarla önlenebilen bir hastalıktır^{27,28}. Doğru bir şekilde kontrol altına alınmadığı takdirde infekte olmaktadır ve infekte diyabetik ayak yarasında morbidite yüksek seyretmektedir²⁹.

2.3.2. Diyabetik Ayak Etiyoloji

Diyabetik ayak yarası gelişiminde bir çok faktör rol alır. Diyabetik ayak yaralarının yaklaşık %63'ünün kritik üçlü olarak kabul edilen periferik duyu nöropati, travma ve deformiteye bağlı olduğu saptanmıştır³⁰. Diğer faktörler ise iskemi, kallus (nasır) oluşumu ve ödemdir. Her ne kadar enfeksiyon ayak ülseri sebebi olarak nadir görülse de ülser geliştikten sonra enfeksiyona hassasiyet artmaktadır.

Periferik nöropati duyu, motor ve otonom yolları etkilemektedir. Duyu nöropati hastayı enfeksiyon, yumuşak doku şişliği ve ayak giyeceklerinin yaptığı erken işaret olan ağrı ve basıncı hissetmekten mahrum bırakmaktadır. Bu nöropati eldiven tarzı dağılım göstermekte ve hastalar yanıcı veya yakıcı bir his olarak tarif etmektedir.

Otonomik nöropati kronik venöz dolgunluğa yol açar. Bunun sonucu oluşan ciddi yumuşak doku şişliği deri ülserleri ve enfeksiyonlarına yol açar. Motor periferik nöropati veya “charcot artropati” kemik deformitesine yol açabilir ve duyu kaybı ile birlikte nasıra ve basıya bağlı deri ülserleri oluşumuna sebep olabilir.

İskemik periferik vasküler hastalık ayak ülseri ve enfeksiyonu gelişiminde ikinci sırada gelmektedir. Diyabetik hastalardaki periferik arter hastalığı diyabetik olmayanlardan farklı değildir, ancak daha erken başlar, sıktır ve daha hızlı ilerler. Çoğunlukla dizaltındaki küçük ve orta çaplı arterlerin aterosklerotik lezyonları vardır²³.

Bir diğer önemli risk faktörü bu hasta popülasyonunda görülen immün yetersizliktir. Glikozile immün proteinler etkilerini kaybeder, granulosit fonksiyonu bozulur ve böylece normal insanda enfeksiyon yapmayan organizmalara karşı hassasiyet artar.

2.3.3. Diyabetik Ayak Ülserine Yaklaşım

Ülserin değerlendirilmesi oldukça önemli ve yönetimi doğrudan etkilemektedir. Diyabetik ayak yarasının değerlendirilmesinde Endokrin, Plastik Cerrahi, Ortopedi, Enfeksiyon Hastalıkları, Kardiyovasküler Cerrahi ve Nöroloji uzmanlarından oluşan multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Ülserin derinliği, boyu, görünümü ve yerleşimi gibi özelliklerin belirlenmesi tedavinin seyrini izemek açısından önemlidir³¹. Değerlendirmede

ülserin sebebi ve özellikle nöropatik, iskemik veya nöroiskemik olup olmadığının belirlenmesi gereklidir.

İkinci aşamada ülserin içinde sinüs oluşumu olup olmadığının ve tendon, kemik ve eklemleri tutup tutmadığının belirlenmesi gereklidir. Osteomiyelit tanısının gözden kaçırılması tedavinin başarısızlığına yol açabilir. Renk değişikliği, akıntı ve selülit varlığı belirlenmelidir³². Akıntı veya inflamasyon gibi infeksiyon bulguları varlığında aerobik ve anaerobik kültür alınmalıdır. Bütün ülserler kontamine olduğundan infeksiyon bulgusu yoksa kültür alınması önerilmemektedir³¹.

Derin ve uzun süreli ülseri olan bütün hastalar osteomiyelit açısından radyolojik olarak değerlendirilmelidir. Ancak akut kemik infeksiyonlarında radyografik inceleme hassas olmadığından kemik veya lökosit sintigrafisi yardımcı olabilir. Bununla birlikte nöropatik hastalarda Charcot eklemi veya hiperemi varlığında sintigrafik inceleme yanlış pozitif sonuç verebilir. Osteomiyelit tanısı için kemik biyopsisi nadiren gerekebilir³³.

Diyabetik ayak ülseri olan hastalarda alt ekstremitte damarlarının durumu da belirlenmelidir, çünkü varsa iskemi düzeltilmeden yaranın iyileşmesi güçtür. Öncelikle girişimsel olmayan renkli dopler tetkiki yapılmalı ve belirgin arteriyel yetersizlik varlığında anjiyografi yapılarak damar cerrahisi ile konsulte edilmelidir^{31,34}.

Diyabetik ayak yarası sınıflaması için infeksiyon yayılımına, nöropati ve iskemi varlığına, doku kaybının varlığına, derinliğine ve yerleşim yerine dayanan bir çok sistem yapılmıştır. En sık kullanılanı invazyonun derinliğine, osteomiyelit veya gangren varlığı ve doku nekrozunun yaygınlığına dayanan Wagner Sınıflama Sistemi'dir (Tablo 2)³⁵.

Tablo 2:Diyabetik ayak yarası Wagner Sınıflaması

Diyabetik ayak Wagner sınıflaması	
Derece	Yara
0	Açık yara yok; deformite veya sellülit olabilir
1	Yüzeyel diyabetik ülser (kısmi veya tam kalınlık)
2	Ülser ligament, tendon, eklem kapsülü veya derin fasyaya uzanmış, abse veya osteomiyelit yok
3	Derin ülser, abse, osteomiyelit veya eklem sepsisi
4	Ayak başı veya topuğa yerleşik gangren
5	Bütün ayağı tutan yaygın gangren

Tektaş Üniversitesi diyabetik ayak yarası sınıflama sistemi ülser derinliği, infeksiyon varlığı ve iskemi bulgularının varlığını değerlendiren bir sistemdir (Tablo 3). Bu sistem ülser

derinliğini belirtmek için dört derece (0-3) ve enfeksiyon veya iskemi varlığını belirtmek için dört derece (A-D) kullanmaktadır^{36,37}.

Tablo 3: Teksas Üniversitesi diyabetik ayak yarası sınıflama sistemi

derece				
	0	I	II	III
A	Ülser öncesi veya sonrası lezyon, tamamen epitelize	yüzeysel yara, tendon, kapsül veya kemiği tutmamış	Tendon veya kapsülü tutan yara	Kemik veya eklemi tutan yara
B	Ülser öncesi veya sonrası lezyon, tamamen epitelize, enfeksiyon var	yüzeysel yara, tendon, kapsül veya kemiği tutmamış, enfeksiyon var	Tendon veya kapsülü tutan yara, enfeksiyon var	Kemik veya eklemi tutan yara, enfeksiyon var
C	Ülser öncesi veya sonrası lezyon, tamamen epitelize, iskemi var	yüzeysel yara, tendon, kapsül veya kemiği tutmamış, iskemi var	Tendon veya kapsülü tutan yara, iskemi var	Kemik veya eklemi tutan yara, iskemi var
D	Ülser öncesi veya sonrası lezyon, tamamen epitelize, enfeksiyon ve iskemi var	yüzeysel yara, tendon, kapsül veya kemiği tutmamış, enfeksiyon ve iskemi var	Tendon veya kapsülü tutan yara, enfeksiyon ve iskemi var	Kemik veya eklemi tutan yara, enfeksiyon veya iskemi var

2.3.4. Diyabetik Ayak tedavisi

Diyabetik ayak yarası olan hastada öncelikle kan glukoz düzeyi kontrol altına alınmalıdır. Diyabetik ayak ülserinin tedavisinde esas amaç yaranın kapanmasını sağlamaktır. Ayak ülserinin yönetimi yaranın ciddiyetine, damarsal beslenme durumuna ve enfeksiyon varlığına göre belirlenir³².

Hasta başvurduğunda etkilenen ayak istirahate alınır, yükseltilir ve lezyon yerine bası olması engellenir. Nöropatik ülserler için tam temas alçısı (total contact casting) önerilmekle birlikte haftalık değişim ve iyatrojenik lezyon oluşumunu önlemek için yakın gözlem gerektirmektedir. Buna alternatif olarak yürüme bandajları ve yarım ayakkabı kullanılabilir^{38,39,40}.

Ülser tedavisinde bütün nekrotik, nasırlı ve fibröz dokunun debride edilmesi gereklidir. Ülseri bütün boyutlarıyla ortaya çıkarmak ve altta yatan abse veya boşluğu saptamak için kanayan doku ortaya çıkarılıncaya kadar debride edilmelidir. Topikal enzimler tek başına etkili değildir ancak debridman ile birlikte yardımcı olabilir³¹.

Ülserler iskemik veya nöropatik olabilir. Ülser debride edildikten ve temizlendikten sonra yumuşak doku üzerinde iyileştirici granülasyon dokusu belirmeye başlar.

Debridmandan sonra ülser tabanı nekrotik ise ülserin iskemik sebepli olma ihtimali vardır. Bu durumda bir damar cerrahı ile birlikte tedavinin bacağı kurtarmaya veya amputasyona yönelik olması açısından değerlendirilmelidir. Vazodilatör ilaçlar iskemiye bağlı lezyonların iyileşmesinde yararlı bulunmamıştır⁴¹. Hiperbarik oksijen tedavisi yardımcı olabilir ancak bu konudaki çalışmalar sınırlıdır⁴². Genetik teknoloji ile üretilen platelet kökenli büyüme faktörü “becaplermin” yara iyileşmesinde görev alan hücreleri uyarak iyileşmeye katkıda bulunmaktadır⁴³. Yenidoğan sünnet derisi fibroblastlarından üretilen yeni biyolojik aktif implant türleri de tedavide kullanılabilmektedir^{44,45}.

İnfeksiyon varlığında aerobik ve anaerobik kültürler alınmalı ve ardından uygun geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Hastanın yanıtına ve kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi tekrar gözden geçirilir^{31,41}.

Orta ve ağır infeksiyonlarda sıklıkla eşlik eden osteomyelit vardır ve infekte kemik ve eklemlerin geniş rezeksiyonunu gerektirir. Bu durumda kültür sonucu ve antibiyograma uygun antibiyotiklerle 4-6 hafta antibiyotik tedavisi yapılmalıdır^{33,41}.

2.4. Sitokinler

2.4.1. Genel özellikler

Sitokinler hücreler arası iletişimde önemli rol oynayan hormon benzeri protein veya glikoproteinlerdir. Hem doğal, hem de spesifik inflamatuvar yanıtta immün sistem hücrelerinin birbirleriyle olan ilişkilerini düzenleyen, hematopoiesis, yara iyileşmesi gibi bir çok biyolojik olayda önemli görevler üstlenen moleküllerdir. 100’ün üzerinde sitokin tanımlanmıştır.

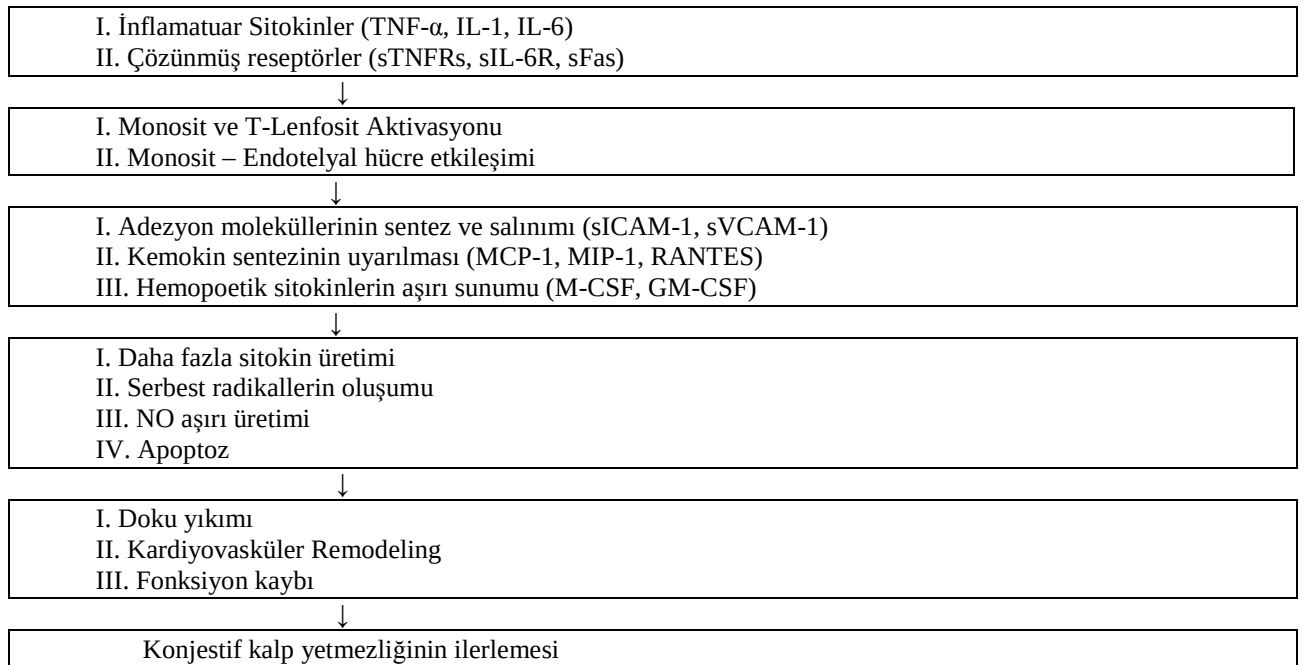
Sitokinler genel olarak dinlenme halindeki hücrelerden değil, uyarılmış hücrelerden sentezlenip salınırlar, depolanmazlar ve dolaşımdaki yarı ömürleri 30 dakikadan azdır. Bir çok farklı hücre türünden yapılırlar ve bir çok farklı hücre türüne etki ederler, aynı hedef hücrede bile farklı etkiler gösterebilirler. Birbirlerinin sentezlerini ve etkilerini arttırabilir veya azaltabilirler. Otokrin, parakrin veya endokrin etki oluşturabilirler.

Sitokinler etkilerini hedef hücredeki özgün reseptörlere bağlanarak gerçekleştirirler. Sitokin reseptörleri çok yüksek afiniteli olduklarından genellikle çok az miktardaki sitokin etkinin oluşması için yeterlidir. Hedef hücredeki reseptörlere bağlandıktan sonra hücre içi sinyal iletimi ile hücre çekirdeğinde spesifik hedef genlerinin transkripsiyonunu sağlayarak mRNA ve protein sentezini başlatırlar.

Sitokin etkileri aşırı olduğunda bu etkileri azaltmak için bir çok inhibitör mekanizma devreye girer. Bunlardan biri TGF- β ve IL-10 gibi inhibitör sitokinlerin diğer sitokinlerin yapımını inhibe etmesidir. İkinci bir mekanizma hücre yüzeyindeki sitokin reseptörlerinin enzimatik ayrılması sonucu oluşan çözünmüş reseptörlerin dolaşan sitokine bağlanarak hücre yüzeyindeki sitokine bağlanmasını engellemesi yoluyla (solubl TNF ve IL-1 reseptörü gibi)^{23,46}. Üçüncü bir mekanizma ise doğrudan sitokin reseptörlerine bağlanarak sitokinlerin bağlanmasını engelleyen proteinlerin oluşumu yoluyla olmaktadır (IL-1 reseptör antagonisti)^{23,47}.

2.4.2. Sitokinlerin kalp yetmezliği ile ilişkisi

Sitokinlerin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri inflamasyon, damar içi pıhtılaşma, oksidatif stres, kardiyak yapısal ve fonksiyonel anormallikler, endotelial hasarlanma, kardiyomiyoit ve endotel hücre apoptozisi ile ilişkilidir^{4,5}. Sitokinler inflamatuvar hücreleri ile birlikte kardiyovasküler sistem yapısal hücrelerinden de salgılanmaktadır^{3,6}. Sitokinlerin aşırı üretiminin kalp yetmezliği oluşumu ve ilerlemesinden sorumlu olabileceğini gösteren kanıtlar giderek artmaktadır^{5,7,8}. Şekil 1 sitokinlerin kalp yetmezliği patogeneğinde nasıl rol aldığını göstermektedir¹⁵.



Şekil 1: Sitokinlerin ve diğer inflamatuvar araçların kalp yetmezliği fizyopatolojisindeki rolü

Miyokard hasarlanması veya mekanik aşırı yüklenme sonucu artan sol ventrikül diastol sonu basıncı miyokard sitokin üretimine yol açar ve bu da kardiyak kasılma gücünü etkileyerek sol ventrikül olumsuz yeniden yapılanmasına (remodeling) neden olur. Miyokard sitokin üretimi aşırı olduğunda periferik dolaşıma taşar ve ikincil olarak immün sistem aktive olur⁶. Bunun sonucunda periferde oluşacak sitokinler de miyokard fonksiyonlarının daha da baskılanmasına yol açar ve bir kısır döngü oluşur^{6,7}.

2.4.3. Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF- α)

TNF- α 157 aminoasitten oluşan bir polipeptid moleküldür. Hem membrana bağlı, hem de salınmış iki formu mevcuttur ve her ikisi de aktiftir⁴⁸. Her iki formunun da esas kaynağı aktif makrofajlardır, ancak nötrofil, fibroblast, mast hücreleri, lenfosit ve düz kas hücrelerinden de salınmaktadır⁴⁹. Yetişkin memeli miyokard hücreleri de endotoksin, hipoksi, miyokard infarktüsü veya artmış mekanik stres sonucu TNF- α salgırlar⁵⁰.

TNF- α 'nın iki tip reseptörü vardır: tip 1 (TNFRI) ve tip 2 (TNFRII). Her iki reseptörün de insan miyokardında bulunduğu saptanmıştır⁵¹. TNF- α 'nın büyümeyi indüklemeye, büyüme inhibisyonu, sitotoksikite ve anjiyogenez gibi önemli fonksiyonları vardır. Adhezyon molekülleri, diğer sitokinler ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi bir çok proteini kodlayan geni uyarabilir veya baskılayabilir. İnterlökin-1 ve İnterlökin-6 aktivasyonu ile immün yanıtı yönetir⁵².

TNF- α 'nın kardiyak fonksiyon üzerine etkisi salınım miktarına ve süresine bağlıdır. Yüksek TNF- α seviyeleri sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, kardiyomiyopati ve akciğer ödemi ve dolayısıyla konjestif kalp yetmezliği ile ilişkilidir^{53,54}. TNF- α bu etkilerini kardiyomiyozit hipertrofisini ve sarkomerik protein sentezini uyarak, nekroz ve apoptoz yoluyla miyozit kaybına yol açarak, ekstrasellüler matriks protein sentezini ve dönüşümünü arttırmak suretiyle olumsuz ventriküler remodelinge yol açarak, nitrik oksit bağımlı ve sfingomiyelinaz yolaklar aracılığı ile miyozit depresyonu yaparak ve endotel fonksiyon bozukluğuna yol açarak gerçekleştirmektedir^{16,55,56,57,58,59}.

2.4.4. İnterlökin 1 (IL-1)

IL-1 α ve β olmak üzere iki formu vardır. Esas kaynağı mononükleer hücreler olmakla birlikte fibroblast, T ve B lenfositler dahil vücuttaki bir çok hücreden salınırlar⁴. Az sayıda çalışma olmakla birlikte IL-1 β 'nın miyokard fonksiyonunu etkilediği iddia edilmektedir^{5,7,52}.

IL-1 α ve β sistemik immün yanıtı prostaglandin üretimi aracılığı ile kontrol ederler⁴. Hipotalamus damar endotelinde Prostaglandin E2 (PGE2) üretimini arttırmak yolu ile vücut ısısı artışını sağlarlar⁶⁰. T lenfosit çoğalmasını uyarırlar. Hepatositlere etki ederek nonspesifik konak savunmasında önemli olan akut faz proteinlerinin sentezini sağlarlar. İnflamasyon yerinde mast hücrelerinden histamin salınımını uyararak vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlik artışına yol açarlar⁶¹.

IL-1 artışının konjestif kalp yetmezliği oluşumu ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığına ilişkin kanıtlar çok azdır. IL-1 β 'nin β -adrenerjik reseptörün adenilat siklazdan ayrılmasını engelleyerek interstisyel kardiyak dokuda metalloproteinaz aktivasyonuna sebep olduğu ve böylece kardiyak remodelinge olumsuz katkıda bulunduğu dair kanıtlar saptanmıştır⁷. Bununla birlikte IL-1 konjestif kalp yetmezliğine yol açan sitokin yolağının temel bir parçasıdır^{5,7,52}.

2.4.5. İnterlökin 2 (IL-2)

IL-2 esas olarak T lenfositlerden salınır. Hem hücrel hem de humoral immün yanıtın regülasyonunda önemli rol oynar. Eksikliğinde özellikle hücrel immün yanıtta önemli aksaklıklar oluşur.

IL-2, T hücreleri üzerinde kendi reseptörlerinin sunumunu artırır ve T hücre çoğalmasını sağlar. INF- γ aracılığı ile aktive makrofajlardan TNF- α ve GM-CSF gibi diğer inflamatuvar faktörlerin salınımını uyarır⁶².

Viral miyokardit ve dilate kardiyomiyopati ile dolaşımdaki IL-2 seviyeleri arasında ilişki bulunması bu hastalıklardaki anormal T lenfosit aktivasyonuna işaret etmektedir^{62,63,64}. IL-2 serum düzeylerinin iskemik kardiyomiyopatiyle kıyaslandığında idiyopatik dilate kardiyomiyopatide belirgin bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır⁶⁴. Diğer taraftan konkavalin A veya anti T3 monoklonal antikorları verildiğinde IL-2 reseptör sunumunun idiyopatik dilate kardiyomiyopatili hastalarda normal kontrol grubuna kıyasla daha fazla azaldığı saptanmıştır⁶⁵. IL-2 reseptör sunumu ile sol ventrikül diastol sonu basıncı arasında ilişki bulunması idiyopatik dilate kardiyomiyopatide IL-2 ve T hücre aktivasyonunun patogeneizde rol oynadığını desteklemektedir⁶⁵.

2.4.6. İnterlökin 6 (IL-6)

IL-6 esas olarak mononükleer fagosit hücrelerden, T lenfositlerden, vasküler endotelial hücrelerden ve fibroblastlardan salınır⁶⁶. IL-1 ve TNF- α ile sinerjist etkiye sahiptir.

Karaciğerden akut faz proteinlerinin sentezini uyarır ve B lenfositlerin büyümesini ve immünglobülin üreten plazma hücrelerine farklılaşmasını sağlar. T hücre aktivasyonu ve farklılaşmasında ve IL-2 ve IL-2 reseptör sunumunda görev alır^{66,67}.

IL-6'nın kardiyak miyozit hipertrofi ve apoptozisinde rol oynadığını ve yüksek seviyelerinin konjestif kalp yetmezliği ile ilişkili olduğunu destekleyen bir çok çalışma mevcuttur^{68,69,70,71,72,73}. Her ne kadar IL-6 miyokarddan sentez edilirse de kalp yetmezliği gelişiminde periferden sentezlenen IL-6'nın rol oynadığı düşünülmektedir⁷⁰. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada konjestif kalp yetmezliği dekompanseasyonu, ölüm ve kardiyak transplantasyon belirteci olarak IL-6'nın TNF- α 'dan daha güçlü olduğu saptanmıştır⁷³.

2.4.7. İnterlökin 10 (IL-10)

IL-10 B lenfosit kaynaklı T lenfosit büyüme faktörü ve sitokin sentez inhibitör faktörü olarak bilinir. Aktifleşmiş mononükleer hücreler, CD4+, CD8+ T lenfosit ve B lenfositlerden sentez edilir⁷⁴. Esas biyolojik fonksiyonu inflamatuvar yanıtı sınırlamak ve sonlandırmak, proinflamatuvar sitokin salınımını engellemek ve T hücreleri, B hücreleri, Naturel killer (NK) hücreleri, mast hücreleri, granulositler ve antijen sunan hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını düzenlemektir⁷⁵.

IL-10'un biyolojik etkisi oldukça karmaşıktır. IL-10 etkisini antijen spesifik T hücre proliferasyonunu azaltarak, Naturel Killer (NK) hücrelerinin IL-2'ye yanıt olarak INF- γ üretimini engelleyerek ve monositlerin IL-4 ve INF- γ 'ya yanıt olarak MHC sınıf II reseptör sunmasını engelleyerek gösterir. IL-10 humoral immüniteden sorumlu yardımcı T hücreleri TH2 tarafından salındığından ve hücrel immüniteden sorumlu T hücreleri TH1'lerin INF- γ gibi sitokinlerinin üretimini engellediğinden T hücre çapraz düzenleyici faktörü olarak değerlendirilmiştir⁷⁶. Ek olarak IL-1 reseptör antagonisti, çözünmüş TNF- α reseptörü ve matriks metalloproteinaz doku inhibitörü gibi bir çok antiinflamatuvar proteinin sunumunu artırır⁷⁷. Bu kadar immün sistem inhibisyonu etkisine rağmen IL-10 aynı zamanda B lenfositleri üzerinde MHC sınıf II reseptör sunumunu artırıcı ve T hücre büyümesi ve sitotoksik T hücre farklılaşmasını sağlayıcı etkiye sahiptir^{77,78}.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesine bilinen tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı olan, infekte diyabetik ayak yarası ve akut dekompanse kalp yetmezliği (Newyork Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre sınıf 4) ile başvuran 17'si erkek 9'u kadın 26 hasta alındı. Kalp yetersizliği ve infekte diyabetik ayak tanısı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre konuldu. Daha öncesinden bilinen iskemi dışı kardiyomiyopati tanısı olanlar, infekte diyabetik ayak yarası dışında bir enfeksiyonu, kanser hastalığı, sistemik inflamatuvar ve romatolojik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu Dahiliye Endokrinoloji polikliniğinde takipte olan, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile bilinen bir kalp yetmezliği, herhangi bir enfeksiyonu, kanser hastalığı, sistemik inflamatuvar ve romatolojik hastalığı olmayan, kan şekeri kontrol altında ve EF değerleri % 60 ve üstünde olan hastalardan oluşturuldu.

Hasta grubuna hem hastaneye başvurdıklarında hem de sağ kalan hastaların ayak yaraları iyileşip kalp yetmezliği düzeldikten sonra hemogram parametreleri, kan şekeri, üre, kreatinin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve yüksek duyarlıklı C reaktif protein düzeylerine aynı gün Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarında bakıldı. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), İnterlökin 1 β (IL-1 β), İnterlökin 2 (IL-2), İnterlökin 6 (IL-6) ve İnterlökin 10 (IL-10) için 5 cc kan örneği alınıp 3000 devir / dakika 5 dakika süre ile çevrilerek serumu ayrıldı ve tüm örnekler toplanana kadar -40 C°'de muhafaza edildi. Ölçümler Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarında Immunotech (Fransa) marka kit kullanılarak mikro ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Tüm hasta ve kontrol olgularına Acuson Sequoia C 256 model cihaz ve 3,5 mHz prob kullanılarak transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografi aleti tarafından modifiye Simpson yöntemine göre otomatik olarak ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 14.0 programı ile yapıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. P değerinin <0.05 olması (%95 güvenlik aralığı) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arası nonparametrik verilerde Mann-Whitney testi, kategorik olan verilerde ise ki-kare testi kullanıldı. Ölçüm yöntemleri korelasyon analizi ile karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya bilinen Tip 2 DM tanısı, infekte diyabetik ayak yarası ve akut dekompanse kalp yetmezliği (NYHA sınıf 4) olan 26 hasta ile kontrol grubu olarak bilinen Tip 2 DM tanısı olan 27 hasta alındı. Hasta (grup 2) ve kontrol (grup 1) grupları arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve diyabet süresi açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4). Hasta ve kontrol grupları arasında mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon varlığı açısından anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0,01$, Tablo 4).

Tablo 4: Kontrol (grup 1) ve hasta (grup 2) gruplarının karşılaştırılması

	Kontrol $n = 27$	Hasta $n = 26$
Yaş (yıl)	58,46±7,1	61,88±6,8
Cinsiyet (Erkek)	41,4 %	58,6 %
Hipertansiyon (%)	57,1 %	42,9 %
Diyabet süresi(yıl)	11,00±6,7	14,96±8,7
Mikrovasküler komplikasyon(%)	35,9 %	64,1 % **
Makrovasküler komplikasyon(%)	13,0 %	87,0 % **
Lökosit sayısı(mm ³)	7375,5±1677,7	18439,2±7545,0 **
ESR (mm/h)	17,0±5,3	78,5±26,7 **
HsCRP (mg/dl)	7,5±3,5	146,5±83,4 **
AKŞ (mg/dl)	140,8±29,9	260,3±104,8 **

*. $p<0,05$, **. $p<0,01$

KVH: Kardiyovasküler hastalık

HsCRP: Yüksek duyarlılık C-Reaktif protein

AKŞ: Açlık kan şekeri

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

Klinik izlemde hastaların 7'si kadın, 7'si erkek olmak üzere 14'ü kaybedildi. Yaşayan (grup 3) ve kaybedilen (grup 4) hasta grupları kontrol grubu ile kıyaslandığında yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve diyabet süreleri açısından bir fark bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 5: Yaşayan (grup 3) ve kaybedilen (grup 4) hastaların kontrol grubuyla karşılaştırılması

	Kontrol <i>n</i> = 27	Yaşayan hastalar <i>n</i> = 12	Kaybedilen hastalar <i>n</i> = 14
Yaş (yıl)	58,46±7,1	61,33±6,1	62,3±7,5
Cinsiyet (Erkek)	41,4 %	73,3 %	50,0 %
Hipertansiyon (%)	57,1 %	41,7 %	50,0 %
Diyabet süresi(yıl)	11,00±6,7	14,8±8,3	15,1±9,4
Mikrovasküler komplikasyon (%)	35,9 %	100,0 % **	92,9 % **
Makrovasküler komplikasyon (%)	13,0 %	75 % **	78,6 % **
Lökosit sayısı (mm ³)	7375,5±1677,7	18790,8±6577,7**	18137,8±8523,8**
ESR (mm/h)	17,0±5,3	76,5±29 **	80,2±25,6 **
HsCRP (mg/dl)	7,5±3,5	158,6±100,7 **	136,2±67,4**
AKŞ (mg/dl)	140,8±29,9	284,5±110,6 **	239,6±98,9 **

*,*p*<0,05, **,*p*<0,01

Yaşayan ve kaybedilen hasta grupları arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon varlığı, diyabet süresi, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6: Kaybedilen hastaların (grup 4) yaşayan hastalarla (grup3) karşılaştırılması

	Yaşayan hastalar <i>n</i> = 12	Kaybedilen hastalar <i>n</i> = 14
Yaş (yıl)	61,33±6,1	62,3±7,5
Cinsiyet (Erkek)	73,3 %	50,0 %
Hipertansiyon (%)	41,7 %	50,0 %
Diyabet süresi(yıl)	14,8±8,3	15,1±9,4
Mikrovasküler komplikasyon (%)	100,0 %	92,9 %
Makrovasküler komplikasyon (%)	75 %	78,6 %
Lökosit sayısı (mm ³)	18790,8±6577,7	18137,8±8523,8
ESR (mm/h)	76,5±29	80,2±25,6
HsCRP (mg/dl)	158,6±100,7	136,2±67,4
AKŞ (mg/dl)	284,5±110,6	239,6±98,9

*,*p*<0,05, **,*p*<0,01

Hasta grubunun TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6 ve IL-10 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,01$, Tablo 7). Bu sitokinlerin HsCRP düzeyi ile ilişkisi belirgin derecede anlamlıydı ($p<0,01$, Tablo 8). Hasta grubunda TNF- α düzeyi IL-1 β , IL-2, IL-6 ve IL-10 düzeyleri ile anlamlı ilişkiliydi (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$, Tablo 9).

Tablo 7: Hasta grubunun (grup 2) sitokin değerlerinin kontrol grubu (grup 1) ile kıyaslanması

	Kontrol $n = 27$	Hasta $n = 26$
TNF- α (pg/ml)	2,49 $\pm$ 1,24	81,37 $\pm$ 144,70 **
IL-1 β (pg/ml)	2,05 $\pm$ 0,85	9,88 $\pm$ 10,61 **
IL-2 (pg/ml)	2,15 $\pm$ 0,65	64,93 $\pm$ 151,40 **
IL-6 (pg/ml)	3,84 $\pm$ 3,04	95,54 $\pm$ 191,76 **
IL-10 (pg/ml)	2,42 $\pm$ 0,79	211,81 $\pm$ 714,44 **

*, $p<0,05$, **, $p<0,01$

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunda sitokin düzeylerinin HsCRP düzeyi ile ilişkisi

	HsCRP düzeyi	
	r	P
TNF- α	0,648	<0,001
IL-1 β	0,526	<0,001
IL-2	0,588	<0,001
IL-6	0,433	<0,01
IL-10	0,588	<0,001

Tablo 9: Hasta grubunda (grup 2) TNF- α düzeyinin diğer sitokin düzeyleri ile ilişkisi

	TNF- α düzeyi	
	r	P
IL-1 β	0,643	<0,001
IL-2	0,705	<0,001
IL-6	0,512	<0,01
IL-10	0,449	<0,05

Yaşayan hasta grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6 ve IL-10 değerleri arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,01$). Kaybedilen hasta grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6 ve IL-10 değerleri arasında anlamlı yükseklik saptandı ($p<0,01$, Tablo 10).

Tablo 10: Yaşayan (grup 3) ve kaybedilen (grup 4) hastaların sitokin değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

	Kontrol $n = 27$	Yaşayan hastalar $n = 12$	Kaybedilen hastalar $n = 14$
TNF- α (pg/ml)	2,49 $\pm$ 1,24	11,50 $\pm$ 12,39 **	141,25 $\pm$ 178,24 **
IL-1 β (pg/ml)	2,05 $\pm$ 0,85	6,73 $\pm$ 5,10 **	12,58 $\pm$ 13,32 **
IL-2 (pg/ml)	2,15 $\pm$ 0,65	28,53 $\pm$ 49,73 **	96,13 $\pm$ 199,29 **
IL-6 (pg/ml)	3,84 $\pm$ 3,04	18,40 $\pm$ 24,33 *	161,65 $\pm$ 244,99 **
IL-10 (pg/ml)	2,42 $\pm$ 0,79	24,35 $\pm$ 46,79 **	372,49 $\pm$ 958,90 **

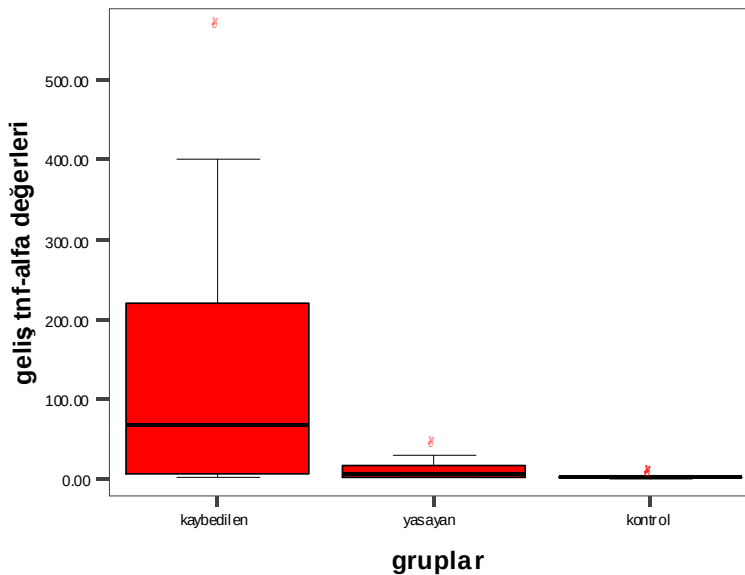
*. $p<0,05$, **. $p<0,01$

Yaşayan hasta grubunda kaybedilen hasta grubu sitokin değerleri ile karşılaştırıldığında TNF- α ve IL-6 değerlerinde anlamlı yükseklik saptandı ve mortalite göstergesi olabilecekleri düşünüldü ($p<0,05$, Tablo 10, Şekil-2, Şekil-3). Yaşayan hasta grubu ile kaybedilen hasta grubu IL-1 β , IL-2, IL-10 ve Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

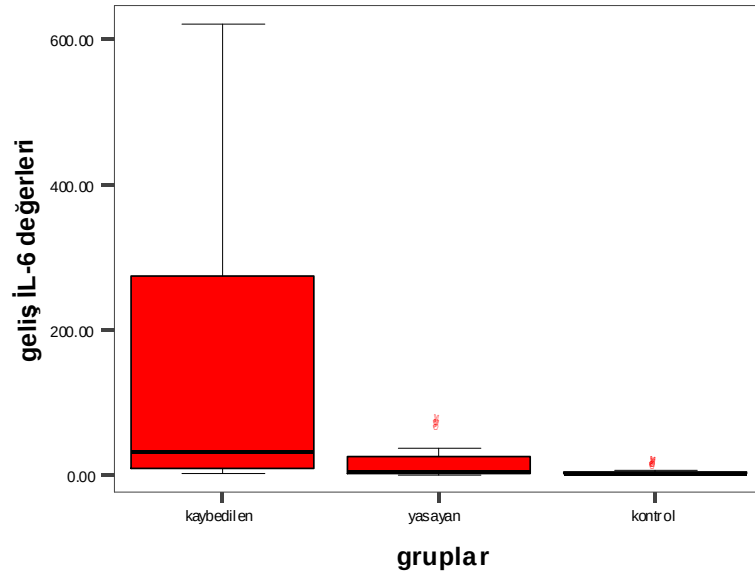
Tablo 11: Kaybedilen hastaların (grup 4) sitokin ve EF değerlerinin yaşayan hastalarla (grup 3) karşılaştırılması

	Yaşayan hastalar $n = 12$	Kaybedilen hastalar $n = 14$
TNF- α (pg/ml)	11,50 $\pm$ 12,39	141,25 $\pm$ 178,24 *
IL-1 β (pg/ml)	6,73 $\pm$ 5,10	12,58 $\pm$ 13,32
IL-2 (pg/ml)	28,53 $\pm$ 49,73	96,13 $\pm$ 199,29
IL-6 (pg/ml)	18,40 $\pm$ 24,33	161,65 $\pm$ 244,99 *
IL-10 (pg/ml)	24,35 $\pm$ 46,79	372,49 $\pm$ 958,90
EF (%)	39,75 $\pm$ 13,10	42,57 $\pm$ 15,82

*, $p<0,05$, **, $p<0,01$



Şekil 2: Kaybedilen hastaların TNF- α değerlerinin yaşayan hastalar ve kontrol grubuyla kıyaslaması



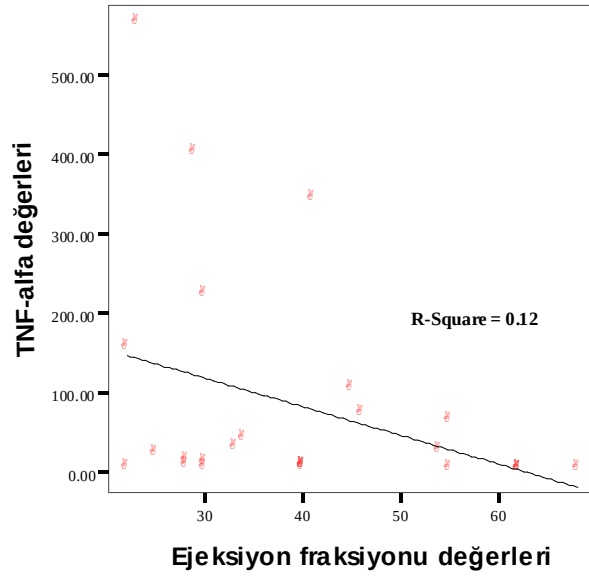
Şekil 3:Kaybedilen hastaların IL-6 değerlerinin yaşayan hastalar ve kontrol grubuyla kıyaslaması

Hasta grubunda (grup 2) yapılan analizde EF değerleri ile TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeyleri arasında zıt bir ilişki saptandı ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,05$ ve $p<0,01$, Tablo 12, Şekil 4, Şekil 5, Şekil 6).

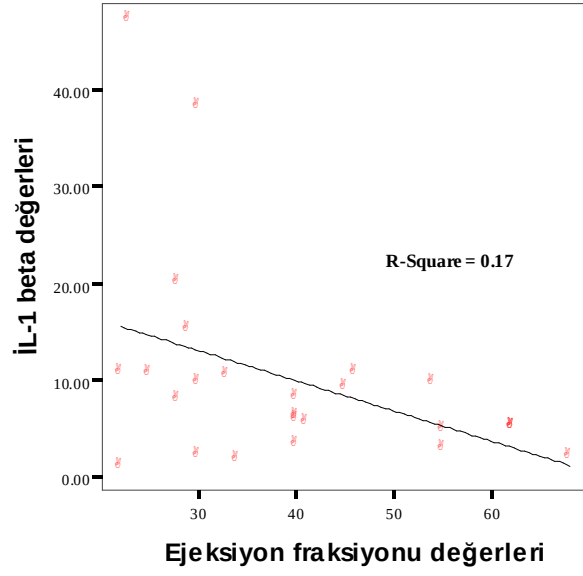
Tablo 12:Hasta grubunun (grup 2) EF değerlerinin sitokin düzeyleri ile ilişkisi

	Ejeksiyon Fraksiyonu	
	r	P
TNF- α	-0,455	<0,05
IL-1 β	-0,436	<0,05
IL-2	-0,081	0,695
IL-6	-0,524	<0,01
IL-10	-0,102	0,620

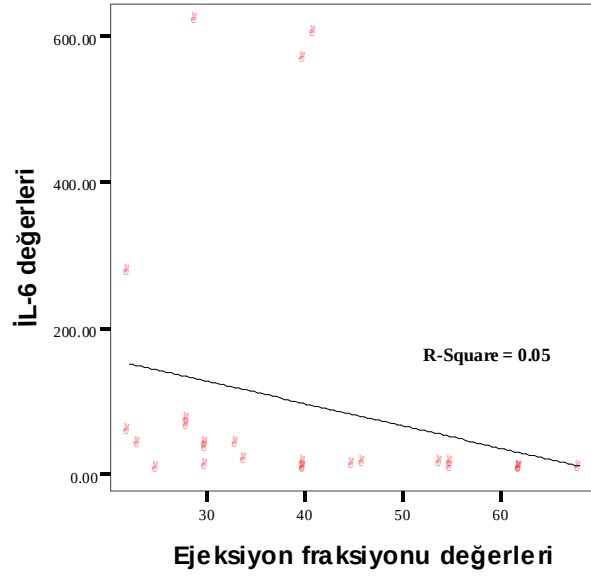
*, $p<0,05$, **, $p<0,01$



Şekil 4:Hasta grubunda EF-TNF- α korelasyonu



Şekil 5:Hasta grubunda EF-IL-1 β korelasyonu



Şekil 6:Hasta grubunda EF-IL-6 korelasyonu

Yaşayan hastalarda tedavi öncesi konjestif kalp yetmezliği varlığındaki lökosit sayısı, HsCRP, TNF- α , IL-6 ve IL-10 değerlerinde tedavi sonrası KKY düzeldikten sonra anlamlı düşüş ve EF değerinde anlamlı yükselme saptandı (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$ Tablo 13). Ancak sadece IL-6 seviyesindeki azalma ile EF değerindeki yükselme arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,01$, Tablo 14, Şekil 7).

Tablo 13: Yaşayan hastalarda (grup 3) konjestif kalp yetmezliği (KKY) varlığında ve düzeldikten sonraki lökosit, HsCRP, ESR, sitokin ve EF değerlerinin kıyaslanması

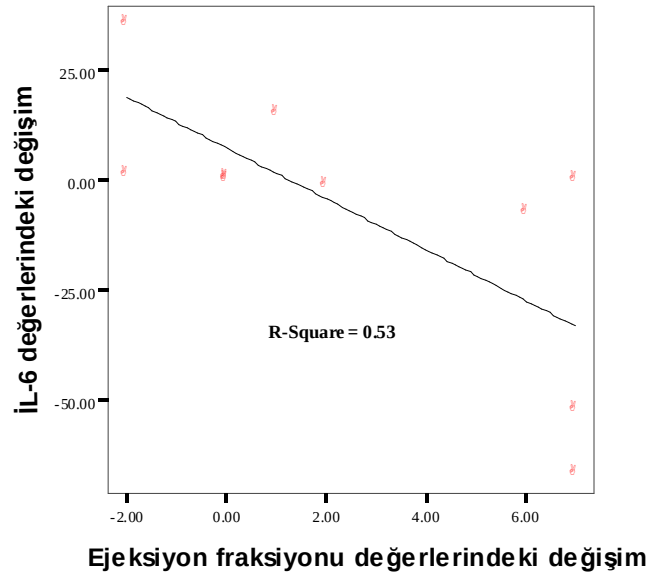
	KKY varken $n = 12$	KKY düzeldikten sonra $n = 12$
TNF- α (pg/ml)	11,50 $\pm$ 12,39	5,73 $\pm$ 6,21 *
IL-1 β (pg/ml)	6,73 $\pm$ 5,10	6,12 $\pm$ 6,92
IL-2 (pg/ml)	28,53 $\pm$ 49,73	23,89 $\pm$ 44,48
IL-6 (pg/ml)	18,40 $\pm$ 24,38	3,49 $\pm$ 2,83 *
IL-10 (pg/ml)	24,35 $\pm$ 46,79	5,19 $\pm$ 3,19 *
EF (%)	39,75 $\pm$ 13,10	42,55 $\pm$ 11,50 *
Lökosit sayısı (mm ³)	18790,8 $\pm$ 6577,7	7667,0 $\pm$ 1204,7 **
HsCRP (mg/dl)	158,6 $\pm$ 100,7	24,2 $\pm$ 19,0 **

*, $p<0,05$, **, $p<0,01$

Tablo 14: Yaşayan hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası EF değerlerindeki değişimin sitokin değerlerindeki değişim ile ilişkisi

	Ejeksiyon Fraksiyonu değişimi	
	r	P
TNF- α değişimi	-0,204	0,572
IL-1 β değişimi	0,427	0,218
IL-2 değişimi	0,422	0,208
IL-6 değişimi	-0,808	<0,01
IL-10 değişimi	-0,296	0,406

*, $p<0,05$, **, $p<0,01$



Şekil 7:Yaşayan hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası EF değerlerindeki değişimin IL-6 değerlerindeki değişim ile korelasyonu

5. TARTIŞMA

Konjestif kalp yetmezliği sendromu son zamanlarda dolaşım ve kalp üzerine toksik etkiler gösterebilen biyolojik aktif moleküllerin aşırı salınımı sonucu gelişen bir nörohormonal model olarak incelenmektedir. Bu moleküllerin başlıcaları norepinefrin, anjiyotensin II, endotelin, aldosteron ve proinflamatuvar sitokinlerdir¹⁵. Proinflamatuvar sitokinlerden özellikle TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6 ve IL-10'un önemli rol oynadığı bilinmektedir^{15,79}. İnfekte diyabetik ayak yarası oluşan hastalarda yeni tanı konjestif kalp yetmezliği ortaya çıkabilmekte veya inaktif kalp yetmezliği aktive olabilmektedir⁸⁰. Ancak bu hastalarda sitokin üretimi ve kalp yetmezliği ile ilişkisini ortaya koyan yeterli bilgi mevcut değildir.

Bakteriyel infeksiyonlar inflamatuvar araçların salınımına sebep olur ve bunlar da sepsis ve/veya sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda rol oynayabilirler. Sepsis ciddi infeksiyona karşı oluşan fizyolojik sistemik yanıt olarak tanımlanmıştır⁸¹. Sepsisli hastalarda yapılan bir çok çalışmada infeksiyon kaynağının Gram (+) veya (-) olmasına göre farklılıklar olmakla birlikte bazı sitokinlerin kan seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır⁸¹. Biz bu çalışmamızda infekte diyabetik ayak yarasına bağlı sepsisi olan hastalarda TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6 ve IL-10 kan düzeylerinin yüksek olduğunu saptadık.

Yaklaşık 15 yıldır TNF- α 'nın ciddi konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda yükseldiği bilinmektedir^{53,82,83}. TNF- α 'nın kalp yetmezliğindeki önemini destekleyen kanıtlar bir çok gözlem sonucu ortaya çıkmıştır. Birincisi, dolaşımdaki TNF- α yüksekliği NYHA sınıf III ve IV kalp yetmezliği olan hastalarda saptanmıştır⁵³. İkincisi, SOLVD çalışmasının bir alt çalışmasında kalp yetmezliği gelişen hastalarda serum TNF- α düzeyi yüksek saptanmıştır⁶⁸. Üçüncüsü, TNF- α yetmezlikteki kalpte saptanmış ancak yetmezlikte olmayan kalpte saptanmamıştır⁸⁴. Son olarak kalp dokusundan aşırı TNF- α salgılayan transjenik sıçanlarda dilate kardiyomiyopati geliştiği ve erken öldükleri gözlenmiştir⁸⁵.

TNF- α 'nın kalp yetmezliğine nasıl yol açtığı henüz kesinleşmiş değildir. Kardiyomiyositlerin sıvı yüklenmeleri veya sol ventrikül basınç artışı⁵⁰ ve miyokard infarktüsü⁸⁶ gibi kardiyak streslere yanıt olarak kalpteki diğer mononükleer hücreler gibi TNF- α sentezleme yeteneğine sahiptir. Kapadia ve arkadaşları Langendorff preparasyonu ile hazırladıkları kedi kalbinde lipopolisakkarit infüzyonuna yanıt olarak TNF- α sentezlendiğini saptamışlardır. İmmun yöntemlerle TNF- α 'nın extrasellüler matrix, miyozit ve miyozit olmayan hücrelerde bulunduğunu saptamışlardır. Daha da önemlisi miyozit hücrelerinde

TNF- α mRNA ve TNF- α reseptörleri bulmuşlardır^{84,87}. Yine benzer bir deneyde kedi kalbinde sıvı yüklenmesi veya basınç artışına yanıt olarak da TNF- α sentezlendiğini saptamışlardır⁵⁰. Normal kalpte ise ne TNF- α ne de TNF- α mRNA bulunmuştur⁸⁴. Bryant ve arkadaşlarının transjenik sıçanlarda dilate kardiyomiyopati ve TNF- α ilişkisini saptadıkları bir çalışmada yüksek miyozit TNF- α seviyesine rağmen serum TNF- α değerlerini ölçülemez seviyede bulmuşlardır⁸⁵. Bu bulgular kalp yetmezliğinde miyokardiyal TNF- α üretiminin önemini ortaya koymuştur.

Buna karşılık kalp dışı kaynaklı TNF- α üretiminin de kalp yetmezliğine yol açtığı pek çok çalışmada gösterilmiştir^{88,89}. Bozkurt ve arkadaşlarının sıçanların periton boşluklarına yerleştirdikleri infüzyon pompası ile TNF- α vererek yaptıkları bir çalışmada sol ventrikül fonksiyonunda zaman bağımlı bir baskılanma saptamışlardır. TNF- α ile uyarılma arteriyel kan basıncında ve kalp hızında bir değişikliğe yol açmadan sol ventrikül fraksiyonel kısalmasında % 15-20 düzeyinde azalmaya yol açmıştır. Hem bu hem de diğer çalışmalarda TNF- α 'nın negatif inotropik etkisinin tamamen geri dönüşümlü olduğu saptanmıştır^{88,90,91,92}. Daha da ötesi spesifik TNF- α inhibitörleri kullanılarak da TNF- α 'nın negatif inotropik etkileri geriye döndürülmüştür⁹³. Günümüzde artık kalp yetmezliği fizyopatolojisinde hem kardiyak hem de kalp dışı TNF- α üretiminin önemli olduğu ve birbirlerinin üretimini arttırdıkları kabul edilmektedir¹⁵.

TNF- α etkilerini TNF-R1 ve TNF-R2 reseptörleri aracılığıyla göstermektedir. Her iki reseptör de miyokard hücrelerinde yaklaşık eşit miktarda bulunmaktadır. TNF- α her iki reseptöre de benzer afinite göstermektedir ancak TNF- α 'nın negatif inotropik etkisi sadece TNF-R1 reseptörü aracılığıyla olmaktadır^{51,84}. Konjestif kalp yetmezliğinde serum TNF- α yüksekliği ile birlikte miyokarda bağlı TNF- α reseptörlerinde azalma ve serbest TNF- α reseptörlerinde artma saptanmıştır⁵⁷. Serbest TNF- α reseptörlerinin fizyolojik konsantrasyonlarda biyolojik olarak aktif TNF- α 'nın yavaş salınımlı rezervuarı olarak görev yapmakta ve yarı ömrünü uzatmaktadır⁹⁴. Konjestif kalp yetmezliği hastalarında olduğu gibi yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu zaman ise serbest TNF- α reseptörleri artmış TNF- α aktivitesini baskılamaktadır^{6,84}. Böylece miyokard hücrelerinden TNF- α reseptörlerinin serbestlenmesi hem TNF- α 'nın miyokard hücrelerine etkisini azaltarak hem de serbest aktif TNF- α moleküllerini bağlayarak kalbe koruyucu etki sağlamaktadır.

Biz bu çalışmamızda Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu ile serum TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeyi arasında ters bir ilişki saptadık. Biz TNF- α ile EF arasındaki ilişkinin tamamen miyozitlerin fonksiyonunun doğrudan periferde üretilen TNF- α tarafından baskılanmasına

bağlı olduğunu düşünmemekteyiz, çünkü bazı hastalarımızın makrovasküler komplikasyon olarak önceden geçirilmiş miyokard infarktüsü (Mİ) ve iskemik dilate kardiyomiyopatileri vardı. Daha da ötesi geçirilmiş Mİ'ü olan ve EF'u düşük olan hastaların miyokard hücrelerinin daha fazla TNF- α ürettikleri bilinmektedir^{6,7,86}. Bu yüzden bu hastalarda kalp yetmezliğine bağlı artmış kardiyak sitokin üretiminin periferdeki sitokin üretimini daha da arttırdığını ve bu sonucun bir kısır döngüye bağlı olarak ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

IL-1 β ile konjestif kalp yetmezliği arasındaki ilişki hakkında çok az bilgi mevcuttur. Mevcut bulgular IL-1 β 'nın doğrudan kalbe bir etkisinin olmasından çok bir sitokin kaskadı elemanı olduğundan kalp yetmezliğinde yüksek saptandığını düşündürmektedir^{5,7,52}. Ancak IL-1 β 'nın viral miyokarditlerde aşırı nitrik oksit üretimine yol açarak sitotoksikite ve negatif inotropik etki yaptığı bilinmektedir^{95,96}. IL-1 β aynı zamanda miyokard hasarı sonrasında fibroblast aktivasyonu yaparak remodelingi etkilemektedir⁹⁷. Cain ve arkadaşları kardiyak cerrahi esnasında yaptıkları bir çalışmada atriyal trabekulada TNF- α ve IL-1 β 'nın kalp fonksiyonları üzerinde sinerjistik baskılayıcı etkiye sahip olduklarını saptamışlardır⁹⁸. Hiroshi ve arkadaşlarının akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalar ile kardiyovasküler hastalığı olmayan kontrol grubunda sitokin üretimini araştırdıkları bir çalışmada IL-1 β düzeyini hasta grubunda belirgin yüksek bulmuşlardır, ancak izlemde IL-1 β düzeyinde değişiklik saptamamışlardır⁹⁹. Bu yüzden kronik kalp yetmezliğinin ciddiyetini ve kardiyak fonksiyonunun yansıtma kullanılabileceğini, ancak akut dekompanse kalp yetmezliği için bir belirteç olarak kullanılamayacağını düşünmüşlerdir. Biz de çalışmamızda IL-1 β seviyesinin EF ile ilişkili olmasını hem sitokin kaskadının bir elemanı olmasına hem de TNF- α ile sinerjistik bir şekilde miyokard depresyonu yapmasına bağlamaktayız. Çalışmamızda yaşayan hastalarda tedavi sonrası IL-1 β seviyesinin tedavi öncesi IL-1 β seviyesinden istatistiksel olarak farklı olmaması IL-1 β 'nın akut dekompanse kalp yetmezliğinde bir belirteç olarak kullanılamayacağını desteklemektedir.

IL-6 bir çok çalışmada konjestif kalp yetmezliği ile ilişkili bulunan bir diğer sitokindir^{68,69,70,71,72,73}. Tsutomoto ve arkadaşları KKY olan hastalarda femoral arter ve vende IL-6 düzeyini araştırdıkları bir çalışmada vende IL-6 düzeyini belirgin derecede yüksek bulmuşlardır⁷⁰. Aynı çalışmada IL-6'nın sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ilişkili olduğunu ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak mortalite göstergesi olduğunu da saptamışlardır. Bu yüzden Tsutomoto ve arkadaşları vasküler endotel ve düz kas hücrelerinden IL-6 salındığını gösteren çalışmalara dayanarak KKY olan hastalarda IL-6'nın vasküler endotel ve düz kas hücrelerinden salındığını düşünmüşlerdir^{100,101}. Bununla birlikte

Plenz ve arkadaşları iskemik ve dilate kardiyomiyopatili hastalardan transplantasyon operasyonlarında aldıkları kalp doku örneklerinde IL-6 ve IL-6 reseptör mRNA seviyelerini kontrol grubundan yüksek ve pulmoner kapiller içi basınç ve sağ atriyum basıncı ile doğru, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile zıt ilişkili bulmuşlardır¹⁰².

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda IL-6 ile TNF- α arasında belirgin bir ilişki olduğu bilinmektedir⁷¹. KKY'nde TNF- α , IL-6, TNF-R1 ve TNF-R2 reseptörleri bağımsız mortalite göstergesidir¹⁰³. Ancak özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalarda kalp yetmezliğinin prognozu, yeni kalp yetmezliği atakları ve kalp transplantasyon ihtiyacı göstergesi olarak IL-6'nın TNF- α 'dan daha değerli bir gösterge olduğunu göstermektedir⁷³. Daha da ötesi Suzuki ve arkadaşları akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda IL-6, IL-1 β , ve TNF- α seviyelerini yüksek bulmakla birlikte tedavi sonrası kalp yetmezliği kompanse hale geldiğinde sadece IL-6 düzeyinin düşüş gösterdiğini ve pulmoner intrakapiller basınç değişimi ile ilişkili olduğunu gözlemişlerdir⁹⁹. Bu da kalp yetmezliği aktivasyonu ve şiddetinin en iyi göstergesi olan sitokinin IL-6 olduğunu desteklemektedir.

Biz bu çalışmamızda serum TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeyleri ile sol ventrikül EF değerleri arasında zıt bir ilişki saptamış olmakla birlikte tedavi öncesi ve sonrası sadece IL-6 seviyesindeki değişim ile sol ventrikül EF değerlerindeki değişim arasında anlamlı bir zıt ilişki saptadık. TNF- α ve IL-6 negatif inotropik etkilerini nitrik oksit üretimi aracılığıyla gerçekleştirmektedir⁹². Ek olarak IL-6'nın kalsiyumdan bağımsız nitrik oksit sentazı uyararak negatif inotropik etki yaptığı gösterilmiştir¹⁰⁴. Suzuki ve arkadaşları akut dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda sitokinlerin kaynağına yönelik bir araştırma yapmamışlardır ancak infeksiyon varlığını dışladıkları hastalarında kaynağın kardiyomiyozitler veya kalbi infiltre eden makrofaj veya lenfositler olduğunu düşünmüşlerdir. Bizim çalışmamızda ise sitokinlerin önemli kaynağının infekte diyabetik ayak yarası olduğu açıktır. Koroner sinüste sitokin düzeylerini araştıramadığımızdan periferik sitokin üretiminin miyozitlerde sitokin üretimini nasıl etkilediğini bilmemekteyiz. Ancak çalışmamızın sonuçları kalp yetmezliği dekompanseasyonunda periferde üretilen sitokinlerin önemli ve hatta tetikleyici olabileceğini göstermektedir. Ayrıca kalp yetmezliği dekompanseasyonunda TNF- α ve IL-6'nın diğer sitokinlerden daha önemli rol oynadığı, ancak IL-6'nın daha güçlü bir faktör olduğu görülmektedir. Bununla birlikte mortalite göstergesi olarak hem TNF- α hem de IL-6'nın önemli olduğunu ve aralarında önemli bir fark olmadığını saptadık.

IL-2'nin konjestif kalp yetmezliği ile ilişkisi hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Mevcut bilgiler serum IL-2'nin viral miyokardit ve idiyopatik dilate kardiyomiyopati patogenezinde

rol oynadığına, bu da bu hastalıklarda anormal T lenfosit aktivasyonuna işaret etmektedir^{62,63,64}. Viral ve idyopatik dilate kardiyomiyopatilerin aksine iskemik kardiyomiyopatiler ile IL-2 seviyeleri arasında ilişki bulunmamıştır⁶⁴. Literatürde IL-2 seviyeleri ile akut dekompanse kalp yetmezliği arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir veri mevcut değildir. Bizim çalışmamızda da serum IL-2 düzeyleri ile kalp yetmezliği aktivasyonu ve kalp yetmezliği derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Diğer sitokinlerin aksine yapılan çalışmalarda konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda IL-10 seviyesi yüksekliği ile birlikte düşüklüğü de saptanmıştır. Yamaoka ve arkadaşları konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda IL-10 seviyesinin yüksek olduğunu saptamışlar ve bunu immün sistemin TNF- α üretimini baskılama çabasının bir göstergesi olarak yorumlamışlardır¹⁰⁵. Stumpf ve arkadaşları ise kalp yetmezliği olan hastalarda IL-10 düzeyini kontrol grubuna göre düşük saptamışlardır ve bunu KKY patogenezinde rol oynayan bir sebep olarak yorumlamışlardır¹⁰⁶. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalardan izole edilen mononükleer hücrelerde IL-10'un TNF- α salınımını azalttığı bilinmektedir¹⁰⁷. Ayrıca Gullestad ve arkadaşları konjestif kalp yetmezliği olan hastalara immünglobulin tedavisi verdiklerinde IL-10 düzeyinin arttığını ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düzelme olduğunu gözlemişlerdir¹⁰⁸. Ancak IL-10 seviyesindeki değişmelerin sebep mi yoksa sonuç mu olduğu henüz bilinmemektedir. Biz çalışmamızda kalp yetmezliği olan hastalarda IL-10 düzeyini kontrol grubuna göre daha yüksek bulduk ancak IL-10 düzeyleri ile EF dereceleri arasında doğrudan bir ilişki saptamadık. Bununla birlikte TNF- α ile IL-10 düzeyleri arasındaki ilişki IL-10 düzeyinin inflamasyonun şiddetine yanıt olarak yükseldiğini düşündürmektedir. Yaşayan hastalarda tedavi sonrası IL-10 düzeyinde düşme saptamış olmamız IL-10'un kalp yetmezliğinde akut dekompanseasyon göstergesi olabileceğini göstermektedir. Ancak IL-10 seviyesinin yükselmesinin kalp yetmezliğine etkisini saptayabilmek için yetmezliğe sokulmuş hayvan kalbine IL-10 infüzyonu yapılması amacını hedefleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sitokinleri hedef alan kalp yetmezliği tedavi çalışmaları çok değişik sonuçlar vermiştir. Başlangıçta yapılan çalışmalar serumdaki TNF- α 'nın tip 2 serbest TNF- α reseptörü (TNF-R2) ile inhibisyonunun (Etanersept) kalp yetmezliği hastalarında kalp fonksiyonlarında düzelmeye yol açtığını ortaya koymuştur¹⁰⁹. Bununla birlikte KKY'nde etanersept'in mortalite ve morbiditeye etkisini araştıran çalışmaları içeren RENEWAL (Randomized Etanercept Worldwide Evaluation) programı faydalı bulunmadığından yakın zamanda sonlandırılmıştır¹¹⁰. Ayrıca anti-TNF- α monoklonal antikoru infliksimab ile yapılan plasebo

kontrollü faz 2 çalışmaları yüksek hastaneye yatış sıklığı ve ölüm riski artışına yol açtığından erken sonlandırılmıştır¹¹¹. Sonuçların bu şekilde olumsuz çıkması şu sebeplerle açıklanmaya çalışılmıştır¹¹²: Birincisi, etanersept'in serum TNF- α düzeylerini düşürmekle birlikte kalpte diğer sitokinleri, özellikle IL-6 seviyesini etkilemediği saptanmıştır¹¹³. İkincisi, anti-TNF- α monoklonal antikoruna infliksimab'ın membrana bağlı TNF- α moleküllerine bağlandığından sitotoksik ve apoptotik mekanizmalar ile TNF- α sunan bütün hücreleri, dolayısıyla kardiyak miyozitleri de hasarlamaktadır¹¹⁴. Üçüncüsü, TNF- α 'nın çok düşük miktarları bile miyozitler için zararlı olabilmektedir¹¹⁵. Sonuncusu ve en önemlisi ise bir çok çalışmanın sadece TNF- α 'yı hedef alması, kalp yetmezliğinde görev alan immün sistemin diğer bileşenlerini hedef almamasıdır. Aksi çalışmalar olmakla birlikte intravenöz immünglobülin (IVIG) ile immün aktivasyonun baskılanması sonucu kalp fonksiyonlarında bir miktar düzelme saptandığını gösteren çalışmalar mevcuttur^{116,117,118,119}. Bizim yaptığımız bu çalışmanın sonucunda özellikle kalp dışı sitokin üretimine bağlı akut dekompanse kalp yetmezliğinde IL-6'yı hedef alan tedavi seçeneklerine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Akut dekompanse kalp yetmezliğinde sitokin sistemine yönelik tedavi seçenekleri için daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Kliniğimize infekte diyabetik ayak yarası sebebiyle yatan hastalarda kalp yetmezliğinin ilaç tedavisine istenilen yanıt vermediğini, infekte diyabetik ayak yarasının amputasyon, greft veya antibiyotik ile tedavisinden sonra ise aynı ilaç tedavisine hızlı bir şekilde yanıt verdiğini gözlemekteyiz. Çalışmaya alınan hastalarda da yara tedavisi öncesinde kalp yetmezliği tedavisine direnç gözledik. Oysa yaşayan hastalarda amputasyon, greft veya medikal tedavi ile diyabetik ayak yarası iyileştikten sonra ilaçların etkilerinde bir artma ve hastalarda hızlı bir iyileşme gözledik. Özellikle Wagner 4. ve 5. derece diyabetik ayak yarası ile çalışmaya alınan ve acil amputasyon yapılan 8 hastada operasyondan sonra saatler içerisinde belirgin klinik düzelme gözledik. Bu hastalarda sitokinler miyozitlerin fonksiyonlarını baskılama ile beraber hücre içi moleküler düzeyde ilaçların etkilerini de bozuyor olabilirler. Bu yüzden sitokinlerin kaynağı olan yara yeri ortadan kaldırıldığında miyozitlerin hem sitokinlerin doğrudan baskılayıcı etkisinden kurtulduğunu hem de ilaç tedavisine daha iyi yanıt verdiğini düşünmekteyiz. Bu konuda ilaçların sitokinlerin varlığında ve yokluğunda miyokard hücre fonksiyonlarına etkisini araştıran deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. İnfekte diyabetik ayak yarası olan hastalarda serum TNF- α , IL-1 β ve IL-6'nın kalp yetmezliği dekompanseasyonunda rol alabileceği saptanmıştır ($p<0,05$, $p<0,05$ ve $p<0,01$). Bu da kalp dışında üretilen sitokinlerin de kalp yetmezliğine yol açabileceğini göstermektedir.
2. TNF- α ve IL-6 kalp yetmezliği akut dekompanseasyon göstergesi olarak kullanılabilir ($p<0,05$ ve $p<0,05$).
3. Serum IL-6 düzeylerindeki değişim ile Ejeksiyon Fraksiyonu değişimleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p<0,01$). IL-6 TNF- α 'dan daha güçlü bir kalp yetmezliği aktivasyon faktörü olabilir.
4. Serum TNF- α ve IL-6 seviyeleri aktif dekompanse kalp yetmezliği gelişen infekte diyabetik ayak yaralı hastalarda mortalite göstergesi olarak kullanılabilir ($p<0,05$ ve $p<0,05$).
5. IL-2'nin kalp yetmezliği akut dekompanseasyonunda görev almadığı saptanmıştır.
6. IL-10 infekte diyabetik ayak yarasına bağlı kalp yetmezliği akut dekompanseasyonunda yükselmektedir. Ancak patofizyolojideki rolünü anlamak için deneysel çalışmalar gerekmektedir.
7. İmmün sistem aktivasyonu ile oluşan özellikle kalp dışı sitokin üretimine bağlı akut dekompanse kalp yetmezliğinde IL-6'yı hedef alan tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. **Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG:** Lower extremity foot ulcers and amputation in individuals with diabetes. In: Harris MI, Cowie CC, Stern MP, Boyko EJ, et al., editors. *Diabetes in America*, 2nd ed. Washington, DC, US Govt Printing Office (DHSS publ NO. 95-1468); **1995**. p. 408-428.
2. **Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM:** Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention. *Diabetes Care*. **1990**;13:513-521.
3. **Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS:** Cytokines. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, eds. *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia: WB Saunders, **1991**;225-243.
4. **Dinarello CA:** Proinflammatory Cytokines. *Chest* **2000**; 118: 503-508.
5. **Mann DL, Young JB:** Basic mechanisms in congestive heart failure: recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest*. **1994**; 105: 897-904.
6. **Kapadia S, Dibbs Z, Kurrelmeyer K, et al:** The role of cytokines in the failing human heart. *Cardiology Clinics* **1998**; 16(4): 645-656.
7. **Paulus WJ:** How are cytokines activated in heart failure? *Eur J of Heart Fail* **1999**; 1: 309-312.
8. **Mann DL:** Mechanisms and models in heart failure: a combinatorial approach. *Circulation* **1999**; 100: 999-1008.
9. **Wilson SC, Eugene B, Braunwald E.** Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 6 nd edition. Eugene B, Douglas P.Z, Peter L, Philadelphia W.B. Saunders Company **2001** : 503-533
10. **Robert C, Edmund H, Arnold M.** Hurst's The Heart 9 nd edition, Wayne A, Robert C, Valentin F. Mc Graw-Hill Companies **1998**: 687-741
11. **Kılıçkalp M, Ömürlü K.** Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi, Kardiyoloji, Candan İ, Oral D, Ankara Antip A.Ş. **2002**: 495-534
12. **Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al.** The Epidemiology of Heart Failure . *Eur Heart J*. **1997**; 340: 208-225.
13. **Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D.** The Epidemiology of Heart Failure : Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*:**1993**; 22: 6-13A.
14. **Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al.** Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. **2001**; 344: 1651-1658.

15. **John T. Parissis, Stamatis Adamopoulos, Spilios M. Karas, Dimitrios Th. Kremastinos.** An overview of inflammatory cytokine cascade in chronic heart failure. *Hellenic J Cardiol* (Athens), **2002**; 43: 18-28.
16. **Feldman AM, Combes A, Wagner D, et al:** The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* **2000** Mar 1; 35(3): 537-544
17. **Remme WJ, Swedberg K.** Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J.* **2001**;22:1527-1560.
18. **Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al.** Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol.* **2001**;37:379-385.
19. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **1997**;20:1183-1197.
20. **National Diabetes Data Group. Diabetes in America. 2d ed. Bethesda, Md.:** National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, **1995**; NIH publication no. 95-1468.
21. **Frazoi RD.** Current Management of Diabetes Mellitus Ed., Mosby Year Book, St. Louis, **1998**.
22. **American Diabetes Association.** Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus *Diabetes Care* **2002**; 25: 33-49
23. **İlçin G, Biberoğlu K, Ünal S, Süleymanlar G.** İç Hastalıkları 2. baskı, Ankara:Güneş Kitabevi, **2003**.
24. **Boulton AJ.** The diabetic foot: a global view. *Diabetes Metab Res Rev* **2000**;16(suppl 1):S2-5.
25. **Reiber GE, Boyko EJ, Smith DC:** Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes. In Diabetes in America. 2nd ed. Harris MI, Cowie CC, Stern MP, Boyko EJ, Reiber GE, Bennett PH, Eds. Washington , DC, U.S. Govt Printing Office, **1995**, p. 408–428 (DHHS publ. no. 95-1468)
26. **Palumbo PJ, Melton LJ:** Peripheral vascular disease and diabetes. In Diabetes in America. Harris MI, Hamman RF, Eds. Washington , DC, U.S. Govt. Printing Office, **1985**, p. XV, 1 – 2 1
27. **Reiber GE:** Who is at risk of limb loss and what to do about it. *J Rehabil Res Dev* **1994**;31:357–362,
28. **Boulton AJM:** Why bother educating the multidisciplinary team and the patient: the example of prevention of lower extremity amputation in diabetes. *Patient Educ Coun-se* **1995**;126:183–188

29. **Reiber GE.** The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabet Med* **1996**; 13(Suppl 1):S6–11.
30. **Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al.** Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* **1999**; 22:157-162.
31. **American Diabetes Association.** Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. *Diabetes Care* **1999**; 22: 1354-1360.
32. **Frykberg RG.** Diabetic foot ulcerations. In: Frykberg RG, ed. The high risk foot in diabetes mellitus. New York: Churchill Livingstone, **1991**:151-195.
33. **Lipsky BA.** Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* **1997**;25:1318-1326.
34. **Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW.** Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* **1994**;331:854-860.
35. **Wagner FW Jr.** The diabetic foot. *Orthopedics* **1987**;10:163-172.
36. **Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ.** A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care* **2001**;24:84-88.
37. **Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB.** Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg* **1996**; 35: 528-531.
38. **Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Caputo GM.** New developments in the biomechanics of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* **2000**;16(suppl 1): S6-10.
39. **Hartsell HD, Fellner C, Saltzman CL.** Pneumatic bracing and total contact casting have equivocal effects on plantar pressure relief. *Foot Ankle Int* **2001**;22:502-506.
40. **Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CH, Boulton AJ, Harkless LB.** Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* **2001**;24:1019-1022.
41. **Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW.** Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* **1994**;331:854-860.
42. **Wunderlich RP, Peters EJ, Lavery LA.** Systemic hyperbaric oxygen therapy: lower-extremity wound healing and the diabetic foot. *Diabetes Care* **2000**;23:1551-1555.
43. **Wieman TJ, Smiell JM, Su Y.** Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factorBB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes Care* **1998**;21:822-827.

44. **Hogge J, Krasner D, Nguyen H, Harkless LB, Armstrong DG.** The potential benefits of advanced therapeutic modalities in the treatment of diabetic foot wounds. *J Am Podiatr Med Assoc* **2000**; 90: 57-65.
45. **Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML.** Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care* **2001**;24:290-295.
46. **Aderka D, Engelmann H, Maor Y, Brakebusch C, Wallach D:** Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med* **1992**; 175: 323-329.
47. **Seckinger PL, Lowenthal JW, Williamson K, et al:** A urine inhibitor of interleukin 1 activity that blocks ligand binding. *J Immunol* **1987**; 139: 1546-1549.
48. **Old LJ:** Tumor necrosis factor (TNF). *Science* **1985**; 230:630-632.
49. **Vassali P:** The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* **1992**; 10: 411-452.
50. **Kapadia S, Oral H, Lee J, et al:** Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor- α gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ Res* **1997**; 81: 187-195.
51. **Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Bies RD, Lebovitz R, Mann DL:** Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation* **1995**; 92: 1487-1493.
52. **Kelly RA, Smith TW:** Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation* **1997**; 95: 778-781.
53. **Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M:** Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* **1990**; 323: 236-241.
54. **Bristow MR:** Tumor necrosis factor-alpha and cardiomyopathy. *Circulation* **1998**; 97: 1340-1341.
55. **Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, et al.** Tumor necrosis factor- α provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation*. **1997**; 95:1247-1252.
56. **Krown KA, Page MT, Nguyen C, et al.** Tumor necrosis factor α induced apoptosis in cardiac myocytes: involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest*. **1996**; 98: 2854-2865.
57. **Ferrari R:** Tumor necrosis factor in CHF: a double facet cytokine. *Cardiovasc Res* **1998**; 37: 554-559.

58. **Ferrari R, Angolleti L, Comini L, et al:** Oxidative stress during myocardial ischemia and heart failure. *Eur Heart J* **1998**; 19 (Suppl. B): B2-B11.
59. **Adams V, Lenk K, Schubert A, et al:** Differentially expressed genes in L6 rat skeletal muscle myoblasts after incubation with inflammatory cytokines. *Cytokine* **2001**; 13: 342-348.
60. **J.S. Warren:** Interleukins and tumor necrosis factor in inflammation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 28,37-59. **1990**
61. **C.A. Dinarello:** Interleukin-1. In: The cytokine handbook. Ed: Thomson A., Academic Press, San Diego, CA. **1994**
62. **Koike S:** Immunological disorders in patients with dilated cardiomyopathy. With special reference to the production of interleukin-2 and the expression of interleukin-2 receptors in the patients' peripheral blood lymphocytes. *Jpn Heart J* **1989**; 30: 799-807.
63. **Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S:** Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J*, **1994**; 72: 561-566.
64. **Marriot JB, Goldman JH, Keeling PJ, Baig MK, Dalglish AG, McKenna WJ:** Abnormal cytokine profiles in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and their asymptomatic relatives. *Heart* **1996**; 75: 287-290.
65. **Takamoto T, Hori Y, Takenaga M, et al:** Surface marker studies on activated peripheral blood lymphocytes in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Lab Immunol* **1987**; 22: 157-161.
66. **Kishimoto T:** The biology of interleukin-6. *Blood* **1989**; 71: 1-10.
67. **T. Hirano:** The biology of interleukin-6. *Chem Immunol* **1992**; 51: 53-80
68. **Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL:** Proinflammatory cytokines levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the SOLVD study. *J Am Coll Cardiol* **1996**; 27: 1201-1206.
69. **Roig E, Orús J, Paré C, et al:** Serum interleukin-6 in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **1998**; 82: 688-690.
70. **Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, et al:** Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* **1998**; 31: 391-398.
71. **Koller-Strametz J, Packer R, Frey B, Kos T, Woloszczuk W, Stanek B:** Circulating tumor necrosis factor- α . Levels in chronic heart failure: relation to its soluble receptor II, interleukin-6, and neurohormonal variables. *J Heart Lung Transplant* **1998**; 17: 356-362.

72. **MacGowan GA, Mann DL, Kormos RL, et al:** Circulating interleukin-6 in severe heart failure. *Am J Cardiol* **1997**; 79: 1128-1131.
73. **Orüs J, Roig E, Perez-Villa F, et al:** Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* **2000**; 19: 419-425.
74. **W.F. Chen & A. Zlotnik:** IL-10: a novel cytotoxic T cell differentiation factor. *J Immunol* **1991**; 147: 528-534
75. **Asadullah K, Sterry W, Volk HD.** Interleukin-10 Therapy—Review of a New Approach. *Pharmacol Rev* **2003**; 55: 241-269.
76. **T.R. Mosmann & K.W. Moore:** The role of IL-10 in crossregulation of TH1 and TH2 responses. *Immunol Today* **1991**;12,:A49-53
77. **Ming-Cai Li, Shao-Heng He:** IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* **2004**;10(5):620-625.
78. **Carol A. Feghali and Timothy M. Wright:** Cytokines in acute and chronic inflammation. *Frontiers in Bioscience* 2, d12-26, January 1, **1997**.
79. **Wilson SC, Eugene B, Braunwald E.** Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 7nd edition. Eugene B, Douglas P.Z, Peter L, Philadelphia W.B. Saunders Company **2005** : 534-535.
80. **Qari FA, Akbar D.** Diabetic foot: presentation and treatment. *Saudi Med J.* **2000** May;21(5):443-446.
81. **Robert J. Feezor, Caroline Oberholzer, Henry V. Baker.** Molecular Characterization of the Acute Inflammatory Response to Infections with Gram-Negative versus Gram-Positive Bacteria. *INFECTION AND IMMUNITY*, Oct. **2003**; p. 5803–5813.
82. **Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, et al.** Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation.* **1997**;96:526–534.
83. **Zhao SP, Zeng LH.** Elevated plasma levels of tumor necrosis factor in chronic heart failure with cachexia. *Int J Cardiol.* **1997**;58:257–261.
84. **Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al.** Tumor Necrosis Factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* **1996**; 93:704-711.
85. **Bryant, D, Becker, L, Richardson, J, et al.** Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- α . *Circulation* **1998**; 97:1375-1381

86. **Prabhu SD, Chandrasekar B, Murray DR, et al.** Beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling. *Circulation*. **2000**; 101:2103–2109.
87. **Kapadia, S, Lee, J, Torre-Amione, G, et al.** Tumor necrosis factor- α gene and protein expression in adult feline myocardium after endotoxin administration. *J Clin Invest* **1996**;1042-1052.
88. **Bozkurt B, Kribbs S, Clubb Jr FJ, et al.** Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*. **1998**;97: 1382–1391.
89. **Murray DR, Freeman GL.** Tumor necrosis factor- α induces a biphasic effect on myocardial contractility in conscious dogs. *Circ Res*. **1996**;78:154-160
90. **Pagani FD, Baker LS, Hsi C, Knox M, Fink MP, Visner MS.** Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor- α in conscious dogs. *J Clin Invest*. **1992**;90:389–398.
91. **Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL.** Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor- α in the adult mammalian heart. *J Clin Invest*. **1993**;92:2303–2312.
92. **Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL.** Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science*. **1992**;257:387–389.
93. **Kapadia S, Torre-Amione G, Yokoyama T, Mann DL.** Soluble tumor necrosis factor binding proteins modulate the negative inotropic effects of TNF- in vitro. *Am J Physiol*. **1995**;37:H517–H525.
94. **De Groote D, Gran GE, Dehart I, Franchimont P:** Stabilization of functional tumor necrosis factor- α by its soluble TNF receptors. *Eur Cytokine Netw* **1993**; 4: 359-362.
95. **Nakano A, Matsumori A, Kawamoto S, et al.** Cytokine gene therapy for myocarditis by in vivo electroporation. *Hum Gene Ther* **2001**;12:1289–1297.
96. **Mikami S, Kawashima S, Kanazawa K, et al.** Low-dose N-nitro-larginine methyl ester treatment improves survival rate and decrease myocardial injury in a murine model of viral myocarditis induced by coxsackievirus B3. *Circ Res* **1997**;81:504–522.
97. **Boluyt MO, O'Neill L, Meredith AL, et al.** Alternation in cardiac gene expression during the transition from stable hypertrophy to heart failure: marked upregulation of genes encoding extracellular matrix components. *Circ Res* **1994**;75:25– 32.
98. **Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, et al.** Tumor necrosis- α and interleukin-1 β synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* **1999**;27:1391– 1393.

99. **Hiroshi Suzuki, Ryuji Sato, Takatoshi Sato, et al.** Time-course of changes in the levels of interleukin 6 in acutely decompensated heart failure. *International Journal of Cardiology* **2005**; 100:415– 420.
100. **Jirik FR, Podor TJ, Hirano T.** Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 production secretion by human endothelial cells. *J Immunol* **1989**;142:144 –147.
101. **Lippnow H, Libby P.** Proliferating or interleukin 1-activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin 6. *J Clin Invest* **1990**;85: 731–738.
102. **Gabriele Plenz, Zhi Fang Song, Tonny D. T. Tjan, et al.** Activation of the cardiac interleukin-6 system in advanced heart failure. *European Journal of Heart Failure* **2001**;3: 415-421.
103. **David R. Murray, Gregory L. Freeman.** Proinflammatory Cytokines Predictors of a Failing Heart? *Circulation.* **2003**;107:1460-1462.
104. **Kinugawa K, Takahashi T, Kohmoto O, et al.** Nitric oxide-mediated effects of interleukin-6 on [Ca²⁺]_i and cell contraction in cultured chick ventricular myocytes. *Circ Res* **1994**;75:285–95.
105. **M. Yamaoka, S. Yamaguchi, M. Okuyama and H. Tomoike,** Anti-inflammatory cytokine profile in human heart failure: behavior of interleukin-10 in association with tumor necrosis factor- α . *Jpn. Circ. J.* 63 **1999**; pp. 951–956.
106. **C. Stumpf, C. Lehner, A. Yilmaz, et al.** Decrease of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with advanced chronic heart failure. *Clinical Science* **2003**; 105: 45–50.
107. **Bolger, A. P., Sharma, R., von Haehling, S. et al.** Effect of interleukin-10 on the production of tumor necrosis factor- α by peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* **2002**; 384–389.
108. **Gullestad, L., Aass, H., Fjeld, J. G. et al.** Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation* 103 **2001**;, 220–225.
109. **A. Deswal, B. Bozkurt, Y. Seta, S. et al.** Safety and efficacy of a soluble p75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, Etanercept) in patients with advanced heart failure, *Circulation* **1999**, pp. 3224–3226.
110. **A. Louis, J.G.F. Cleland, S. Crabbe et al.** Clinical trial update, *Eur J Heart Fail* 3 **2002**; pp. 381–387.
111. **K.A. Lisan, S.J. Stetson, T. Koerner, et al.** The role of tumor necrosis factor- α in the treatment of congestive heart failure, *Congest Heart Fail* 8 **2002**; pp. 275–279.

112. **Lars Gullestad MD, Pål Aukrust MD.** Review of Trials in Chronic Heart Failure Showing Broad-Spectrum Anti-Inflammatory Approaches, *The American Journal of Cardiology*, **2005**;95:17-23
113. **T. Kadokami, C.F. McTiernan, T. Kubota, et al.** Effects of soluble TNF receptor treatment on lipopolysaccharide-induced myocardial cytokine expression, *Am J Physiol* **2001**;280:2281–2291.
114. **A. Lugering, M. Schmidt, N. Lugering, et al.** Infliximab induces apoptosis in myocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway, *Gastroenterology* **2001**;121:1145–1157.
115. **Meldrum,** Tumor necrosis factor in the heart, *Am J Physiol* **1998**;274:577–595.
116. **Gullestad, H. Aass, J. G. Fjeld, et al.** Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure, *Circulation* **2001**;103:220–225
117. **D.M. McNamara, R. Holubkov, R.C. Starling, et al.** Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy, *Circulation* **2001**;103:2254–2259
118. **I. Viard, P. Wehrli, P. Schneider, et al.** Inhibition of toxic necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin, *Science* **1998**;282:490–493.
119. **H.M. Wolf and M.M. Eibl.** Immunomodulatory effect of immunoglobulins, *Clin Exp Rheumatol* **1996**;14 (suppl 15):17–S25.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :Habbaş Fırıncıoğulları

Doğum Tarihi ve Yeri :04,01,1977 ANTAKYA

Medeni Durumu :Bekar

Adres :Huzurevleri mah., 38. sk, Eti Apt. No:7 Da:11
Seyhan/ADANA

Telefon :0 322 248 61 52

E.mail :hfirinci@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi:İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Yabancı Dil :İngilizce