



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

KALP YETMEZLİĞİ
HASTALARINDA SERUM
CAVEOLİN-3 DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET SÜSENBÜK

DANIŞMAN

DOÇ. DR. HAKAN KAYA

ADYAMAN-2023



ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

KALP YETMEZLİĞİ
HASTALARINDA SERUM
CAVEOLİN-3 DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET SÜSENBÜK

DANIŞMAN
DOÇ. DR. HAKAN KAYA

ADYAMAN-2023



ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Hakan KAYA danışmanlığında Dr. Ahmet SÜSENBÜK tarafından yapılan “Kalp Yetmezliği Hastalarında Serum Caveolin-3 Düzeyinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması 17/04/2023 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından **KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI’nda** Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:.....Prof. Dr. Ahmet AKÇAY

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı

(İmza)

ÜYE:.....Doç. Dr. Hakan KAYA

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı

(İmza)

ÜYE:.....Doç. Dr. Mehmet KAPLAN

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı

(İmza)

Yukarıda imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Gün.../ay.../yıl...

Prof. Dr. Mehmet TURGUT

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekan V.

(İmza)

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bana rehberlik eden, bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve bu süreçte eğitimime büyük katkıları olan başta tez danışmanım Doç. Dr. Hakan Kaya'ya, Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Akçay'a, Prof. Dr. Serdar Türkmen'e, Prof. Dr. Arif Süner'e, Doç Dr. Fethi Yavuz'a, Dr. Öğr. Üyesi Hakan Tibilli'ye; İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı hocalarıma, Kalp ve Damar Cerrahi Ana Bilim Dalı hocalarıma; kendilerinden çok şeyler öğrendiğim Dr.Veysi Kavalcı'ya, Dr.Mehmet Bozkurt'a; Kardiyoloji Ana Bilim dalında görevli olan başta tezimi hazırlarken yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Sabri Abuş olmak üzere tüm uzman hekimlere, beraber çalışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarıma ve yine Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'nda görevli diğer tüm hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getirip yetiştiren sevgili anneme, ablalarıma, üzerimde emeği olan tüm öğretmenlerime, yoğun çalışma temposu içerisinde bana zaman ayırıp destek olan sevgili eşim Elif Sena'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLOLAR	vii
ŞEKİLLER.....	vii
GRAFİKLER	vii
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kalp Yetmezliği	2
2.1.1. Tanım	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Etiyoloji	3
2.4. Kalp yetmezliği nedenleri.....	3
2.5. Patofizyolojisi	3
2.6. Belirti ve Bulguları.....	4
2.7. Kalp Yetmezliğinin Fonksiyonel Kapasitesinin Sınıflandırılması	5
2.8. Kalp Yetmezliğinin Risk Faktörleri	6
2.9. Kalp yetmezliğinin Evreleri.....	6
2.10. Sol Ventriküler Ejeksiyon Fraksiyonu ile KY Sınıflandırması	7
2.11. LVEF'e Göre KY Sınıflandırması için Tanı Algoritması.....	9
2.12. Kalp Yetmezliğinde Kullanılan Tanısal Testler ve Görüntüleme Yöntemleri	11
2.12.1. Laboratuvar Testleri	11
2.12.2. Elektrokardiyografi.....	12
2.12.3. Ekokardiyografi.....	12
2.12.4. Göğüs Radyogramı	13
2.12.5. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi	13

2.12.6. Nükleer Görüntüleme (SPECT)	14
2.12.7. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI).....	14
2.12.8. Girişimsel Tanı Yöntemleri	14
3. CAVEOLİN AİLESİ.....	15
3.1. Caveolin-1	15
3.2. Caveolin-2	15
3.3. Caveolin-3	16
3.4. Caveolinler ve Aterosklerozis.....	16
3.5. Caveolinler ve Aritmiler.....	17
3.6. Caveolinler ve Kalp Yetmezliği-Kardiyak Hipertrofi	18
3.7. Caveolinler ve Miyokardiyal İskemi.....	19
4. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4.1. Hasta Seçimi	21
4.2. Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması	22
4.3. Ekokardiyografi	22
4.4. İstatistiksel Analiz.....	22
5. BULGULAR.....	23
6. TARTIŞMA.....	29
7. SONUÇ	32
8. KISITLAMALAR.....	32
9. KAYNAKLAR	33

TABLolar

Tablo 1: Kalp Yetmezliği Belirti ve Bulguları.....	5
Tablo 2: NEW YORK KALP DERNEğİ (NYHA) SINIFLAMASI	6
Tablo 3: KY'nin EVRELERİ	7
Tablo 4: ACC/AHA 2022 KALP YETMEZLİğİNİN LVEF'ye GÖRE DERECELENDİRİLMESİ.....	8
Tablo 5: ESC 2021 KALP YETMEZLİğİ LVEF'ye GÖRE DERECELENDİRİLMESİ	9
Tablo 6: Yüksek Natriüretik Peptid Seviyelerinin Potansiyel Nedenleri	12
Tablo 7: KY Hastaları ile KY Olmayanların Sosyodemografik ve Komorbid Hastalıklarının Karşılaştırılması	23
Tablo 8: KY Hastaları ile KY Olmayanların EKO Parametrelerinin Karşılaştırılması .	25
Tablo 9: KY Hastaları ile KY Olmayanların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	26
Tablo 10: Gruplar Arasında Farklılık Gösteren Parametrelerin ROC Analizi	28
Tablo 11: Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre CAV-3 Değerlerinin Karşılaştırılması.....	28

ŞEKİLLER

Şekil 1: KY ve EF Sınıflandırma için Tanı Algoritması.....	10
---	-----------

GRAFİKLER

Grafik 1:Gruplardaki CAV-3 değerlerinin Nokta Grafiği.....	27
Grafik 2:Gruplar Arasında Farklılık Gösteren Parametrelerin ROC Eğrisi.....	28

KISALTMALAR

ACC/AHA	Amerikan Kalp Cemiyeti
AF	Atrial Fibrilasyon
AKS	Akut Koroner sendrom
BNP	B tipi Natriüretik Peptid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca	Kalsiyum
Cav-1	Caveolin-1
Cav-2	Caveolin-2
Cav-3	Caveolin-3
Cr	Kreatin
CRP	C-reaktif protein
CRT	Kardiyak resenkorinizasyon tedavisi
CO	Kardiyak Output
DEF-KY	Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
DKMP	Dilate kardiyomiyopati
DM	Diabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HIV	Human İmmunodeficiency Virüs
HKMP	Hipertrofik kardiyomiyopati
HR	Kalp hızı
HT	Hipertansiyon
İCD	İmplant edilebilir kardiyak defibrilatör
İVS	İnterventriküler septum
K	Potasyum
KAG	Koroner anjiyografi
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KEF-KY	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
KMP	Kardiyomiyopati
KMR	Kardiyak Manyetik Rezonans
KO	Knock-out
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
KY	Kalp Yetmezliği
KYTT	Kılavuza yönelik tıbbi tedavi
LA	Sol Atrium
LV	Sol Ventrikül
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVEDD	Sol ventrikül diyastol sonu çap
LVESD	Sol ventrikül sistol sonu çap
LVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi

MβCD	Metil-beta-siklodekstrin
MI	Miyokard enfarktüsü
MR-proANP	Orta bölge pro atrial natriüretik peptid
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit sentaz
NT-proBNP	N- terminal pro B tipi natriüretik peptid
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
PAB	Pulmoner arter basıncı
PET	Pozitron Emisyon tomografisi
PW	Posterior duvar
SKB	Sistolik kan basıncı
SPECT	Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi
TAPSE	Triküspid Anüler plane sistolik excursion
TTE	Transtoraksik Ekokardiyografi
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü



ÖZET

Amaç: Kalp yetmezliği (KY); ventriküler dolum veya kan ejeksiyonunun herhangi bir yapısal veya fonksiyonel nedenden dolayı bozukluğundan kaynaklanan komplike klinik bir sendromdur. Caveolin-3 (Cav-3), kardiyak ventriküler miyositlerde T tübül oluşumunda ve işlevinde rol oynayan bir protein olup, caveolin ailesinin kardiyovasküler sistemdeki fonksiyonel önemi, caveolin kaybının ciddi kardiyak patolojinin gelişmesine yol açmasıdır. Caveolin-3'ün kalp yetmezliğindeki rolü tartışmalıdır. Çalışmamızdaki amaç KY hastalarında serum Caveolin-3 düzeylerinin değerlendirilmesidir.

Metod: Çalışmamız 45 tane KY hastası, 45 tane sağlıklı bireyden oluşturuldu. Çalışma prospektif olarak planlandı. Hasta grubu Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniğine başvuran KY hastalarından oluşturuldu. Kontrol grubu Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniğine başvuran sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Her iki grubun demografik ve klinik özellikleri kayıt edildi. Her iki gruptan kan alındı ve serum Cav-3 düzeyleri değerlendirildi. Hemogram, biyokimya, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), NT-proBNP (N- terminal pro B tipi natriüretik peptid), d-dimer gibi kan parametreleri her iki grupta değerlendirildi. Her iki gruba ekokardiyografi (EKO) yapıldı. Sonrasında ekokardiyografi parametreleri, laboratuvar parametreleri ve Cav-3 düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: KY grubunda serum Cav-3 median değeri 4,83 [2,81-24,00] ng/L idi. KY olmayan grubun serum Cav-3 median değeri 3,97 [1,40-24,00] ng/L idi. Buna göre KY grubunda Cav-3 değeri KY olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). KY grubunda LA (sol atrium) çap ortalaması $42,56 \pm 6,47$ mm idi. KY olmayan grubun LA çap ortalaması $33,24 \pm 3,87$ mm idi. Buna göre KY grubunda LA çap ortalaması KY olmayan gruba göre açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). KY grubunda serum NT-proBNP median değeri 705 [70-26400] pg/ml idi. KY olmayan grupta serum NT-proBNP median değeri 103 [70-7210] pg/ml idi. Buna göre KY grubunda NT-proBNP değeri KY olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$).

Sonuç: Çalışmamız KY hastalarında Cav-3'ün önemli yere sahip olduğunu ve klinik gözlemde önemli bir parametre olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetmezliği, Caveolin-3, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

ABSTRACT

Objective: Heart failure (HF) is a complicated clinical syndrome resulting from disturbance of ventricular filling or blood ejection for any structural or functional reason. Caveolin-3 (Cav-3) is a protein involved in T tubule formation and function in cardiac ventricular myocytes, the functional importance of the caveolin family in the cardiovascular system is that the loss of caveolin leads to the development of severe cardiac pathology. The role of caveolin-3 in HF is controversial. The aim of our study is to evaluate serum Caveolin-3 levels in HF patients.

Method: Our study consisted of 45 HF patients and 45 healthy individuals. The study was planned prospectively. The patient group consisted of HF patients who applied to the cardiology outpatient clinic of Adıyaman Training and Research Hospital. The control group consisted of healthy individuals who applied to the cardiology outpatient clinic of Adıyaman Training and Research Hospital. Demographic and clinical characteristics of both groups were recorded. Blood was drawn from both groups and serum Cav-3 levels were evaluated. Blood parameters such as hemogram, biochemistry, sedimentation, C-reactive protein (CRP), NT-proBNP (N-terminal pro B type natriuretic peptid), d-dimer were evaluated in both groups. echocardiography (ECHO) was performed in both groups. Afterwards, echocardiographic parameters, laboratory parameters and Cav-3 levels were compared between the groups.

Results: The median serum Cav-3 value in the HF group was 4,83 [2,81-24,00] ng/L. The median serum Cav-3 value in the group without HF was 3,97 [1,40-24,00] ng/L. Accordingly, the Cav-3 value in the HF group was statistically significantly higher than in the non-HF group ($p<0.001$). The mean LA diameter in the HF group was $42,56\pm6,47$ mm. The mean LA diameter of the group without HF was $33,24\pm3,87$ mm. Accordingly, the mean LA diameter in the HF group was statistically significantly higher than in the non-HF group ($p<0.001$). The median serum NT-proBNP value in the HF group was 705 [70-26400] pg/ml. The median serum NT-proBNP value in the group without HF was 103 [70-7210] pg/ml. Accordingly, the NT-proBNP value in the HF group was statistically significantly higher than in the non-HF group ($p<0.001$)

Conclusion: Our study showed that Cav-3 has an important role in HF patients and can be used as an important parameter in clinical observation.

Keywords: Heart failure, Caveolin-3, left ventricular ejection fraction

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliği, temelinde miyokardiyal disfonksiyon olan bir hastalıktır. KY; kalbin pompa gücünün bozularak atım hacminin azalması sonucunda periferik dokuların ihtiyacını karşılayabilecek kadar kanın perifere gönderilememesi ile gelişen ve artmış ventriküler dolum basınçlarına ve sistemik hipoperfüzyon bağlı oluşan pulmoner ve/veya sistemik konjesyonun eşlik ettiği karmaşık bir sendrom olarak tanımlanmıştır [1]. BNP ve NT-proBNP testleri sıklıkla KY'nin varlığını ve ciddiyetini belirlemek, aynı zamanda KY'nin tedavisinin belirlenmesinde ve tedavinin etkinliğinin takibinde sık kullanılan önemli biyobelirteçlerdir. Ancak natriüretik peptidlerin düzeyleri; kalp yetersizliği dışında AF, yaş, renal yetmezlik ve obezite gibi durumlardan da etkilenebilmektedir [2]. Artan hastalık, ölüm riskleri ve pahalı maliyetler göz önüne alındığında KY'ni değerlendirmek için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Caveolin-3 (Cav-3) kardiyak ventriküler miyositlerde T tübül oluşumunda ve işlevinde rol oynayan aynı zamanda kardiyak hipertrofi ve yetmezlikte ekspresyonları azalan bir proteindir [3]. Bu çalışma, caveolinlerin kalp yetmezliği hastalarında oynadığı role genel bir bakış sağlayacaktır. Kalp yetmezliği ve kardiyovasküler patofizyolojide caveolinlerin rolüne ilişkin anlayışımızı ilerletmek, caveolinlerin yeni terapötik hedef olarak kullanılma potansiyelini değerlendirmek ana hedefimizdir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetmezliği

2.1.1. Tanım

Kalp yetmezliği tek bir patolojik tanı değildir; beraberinde belirtilerin (örn. yüksek juguler ven basıncı, pulmoner raller ve periferik ödem) eşlik edebileceği kardinal semptomlardan (örn. nefes darlığı, ayak bileği şişmesi, yorgunluk) oluşan klinik bir sendromdur [2]. Bu durum, istirahatte ve/veya egzersiz sırasında yüksek intrakardiyak basınçlara ve/veya yetersiz kalp debisine neden olan kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliğinden kaynaklanır.

2.2. Epidemiyoloji

Kalp yetmezliği dünyada yaşam süresindeki artışa bağlı olarak görülme sıklığı gitgide artan ve yüksek ekonomik maliyetlere sebep olan önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. KY, büyük ölçüde yaşlanan nüfus nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri için artan bir sağlık ve ekonomik yüküdür [4], [5]. 2012'den bu yana, KY için kişi başına yaşa göre düzeltilmiş ölüm oranı Amerika Birleşik Devletleri'nde artmıştır [6]. KY hastalığının iyi yönetimine bağlı olarak gelişmiş ülkelerde yaşa göre ayarlanmış KY insidansı düşmesine rağmen yaşlanmadan dolayı genel insidans artmaktadır [7]. Şu anda, Avrupa'da KY insidansı yetişkinlerde yaklaşık 3/1000-5/1000 kişi yılıdır [8], [9]. KY prevalansı yetişkinlerde %1-2 gibi görünmektedir [10], [11]. Prevalans yaş ilerledikçe artar; 70 yaş ve üzerindeki için >%10 iken, 55 yaşın altındakiler için yaklaşık %1 oranındadır [12]. Ülkemizde gerçekleştirilen HAPPY (Heart Failure Prevalence and Predictors) çalışması sonuçları incelendiğinde Türkiye'de KY sıklığının %2.9 olduğu, bundan 1.5 milyon insanın etkilendiği ve gelecekte birçok insanın KY riskiyle karşı karşıya olduğu gösterilmiştir [13]. Yapılan çalışmalarda hastaneye yatışların %50'si düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEF-KY), %50'sinin ise hafif derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HDEF-KY) ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY) hastaları olduğu kanısına varılmıştır [14]. ESC (Avrupa Kardiyoloji Derneği) uzun vadeli kayıtlarda; ayakta tedavi edilen KY hastalarının, %60'ının DEF-KY, %24'ünün HDEF-KY ve %16'sının KEF-KY'ye sahip hastalar olduğunu bildirmektedir [15]. KY hastalarının erkeklere kıyasla kadın oranı %50'den biraz fazladır [16]. Prognoz olarak değerlendirildiğinde DEF-KY hastalarındaki prognoz KEF-KY hastalarına göre daha kötü seyretmektedir [17].

2.3. Etiyoloji

Kalp yetmezliği etiyolojisiinde miyokard hücresinin fonksiyonunda ve yapısında değişikliğe neden olan birçok etken bulunmaktadır. Bu etkenlerin çoğu geri dönüşümsüz bir durum ve işlev kaybına sebep olarak kalp yetmezliği kliniğinin oluşmasına neden olmaktadır. Koroner Arter Hastalığı (KAH), sistolik kalp yetmezliğinin dünyada en sık nedeni olarak bilinmektedir [18]. Kalp yetmezliği esasında iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon ve diyabet gibi nedenlerin miyokardda hasar oluşturmasından kaynaklanmaktadır [19]. Daha az yaygın etiyolojiler arasında kardiyomiyopatiler, kapak hastalığı, miyokardit, enfeksiyonlar, sistemik toksinler ve kardiyotoksik ilaçlar bulunur.

2.4. Kalp yetmezliği nedenleri

- Hipertansiyon (HT)
- Koroner Arter Hastalığı (KAH)
- Kalp Kapak Hastalığı
- Diabetes Mellitus (DM)
- Aritmiler
- Kardiyomiyopatiler (KMP): Hipertrofik KMP, Dilate KMP, Restriktif KMP, Aritmojenik Sağ Ventrikül KMP, Peripartum KMP, Toksinler, Takotsubo Sendromu
- Konjenital Kalp Hastalıkları: Büyük Damar Transpozisyonu, Şant Lezyonları, Fallot Tetralojisi, Ebstein anomalisi
- Enfeksiyonlar: Viral miyokardit, Chagas Hastalığı, HIV, Lyme hastalığı
- İlaç Nedenli (Antrasiklinler, Transtzumab, VEGF İn.)
- İnfiltratif (Amiloidoz, Sarkoidoz, Neoplastik)
- Depo Hastalıkları (Hemokromatozis, Fabry Hastalığı, Glikojen Depo Hastalıkları)
- Endomiyokardiyal Hastalıklar (Radyoterapi, karsinoid)
- Perikardiyal Hastalıklar
- Metabolik Hastalıklar
- Nöromüsküler Hastalıklar (Friedreich Ataxia)

2.5. Patofizyolojisi

Belirli bir sürede kalbin pompaladığı kan miktarı kardiyak output (CO) olarak bilinir ve bu da dakikadaki kalp atım sayısı (HR) ve atım hacminin (SV) çarpımıdır ve ortalama 4-8 l/dk'dır. Ek olarak ventriküler kasılma, ventriküler duvar bütünlüğu ve kapak yetkinliğinin

tümü kardiyak outputu etkileyen faktörlerdir [19]. Altta yatan birçok nedenden dolayı KY patogenezini açıklamak zordur. KY kalbin kendine gelen kanı akciğerlere ve diğer organlara pompalamada yetersiz kalmasından kaynaklanır. Yani kalbin atım hacminde ki azalmasıdır. Pompa fonksiyonundaki yetersizlik, kalp kasının kasılmasından ki performans azalmasından veya kalp kasının gevşemesindeki anormalliklerden kaynaklanabilir. Kalp kasında kasılma gücünde azalma varsa genellikle kalp kası gevşeme bozukluğu da eşlik eder. Kalp kasında ki gevşeme anormalliği tek başına yaşlı, hipertansif, diyabetik gibi hastalarda görülebilir. Kalp yetmezliğinde, kalp bir taraftan kanı doku ve organlara yeterli sağlamaya çalışırken, doku ve organlar da KY durumuna uyum sağlamaya çalışır. Bu durumda diğer organlarımız gibi kalp de yapısal ve işlevsel bozukluğa adaptasyon oluşturmaya çalışır. Bu adaptasyon durumunda kalp daha fazla kanı pompalamak için dakikadaki atım sayısını, kendi boyutunu (dilatasyon), kalp duvar kalınlığını (hipertrofi) artırabilir. Bu durumlar başlangıçta kalbin kasılabilirliğini artırırken, ileri dönemde adaptasyon mekanizmaları yetersiz kalmaya başlar ve yarardan çok zararlı süreçlerin başlamasına sebep olur. Zamanla kardiyak işlevlerde azalma olur ve sonuç olarak da KY belirtileri ortaya çıkmaya başlar. Ventriküllerde kütle, şekil ve hücresel değişikliğinin olduğu bu duruma ventrikül yeniden şekillenme (remodelling) denir. Günümüzde KY'nin basit ve tek bir modelle açıklanamayacağı, başlangıçtaki tetikleyici olayı takiben nöro hormonal aktivasyon ve ventriküler yeniden şekillenmenin KY progresyonunu belirleyen başlıca olaylar olduğu kabul edilmiştir. Sol ventrikül (LV) disfonksiyonu iki kategoriye ayrılabilir: sistolik disfonksiyon (bozulmuş ventriküler kasılma ve ejeksiyon) ve diyastolik disfonksiyon (bozulmuş gevşeme ve ventriküler dolum). KY'nin %70 ni sistolik disfonksiyon, %30'unu da diyastolik disfonksiyon oluşturur [19].

2.6. Belirti ve Bulguları

Kalp yetmezliğindeki geniş klinik belirtiler, etkilenen dolaşım sistemine göre sağ ve sol ventrikül disfonksiyonu olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir. KY'nin belirti ve bulguları yetersiz kardiyak output ve etkili venöz dönüşün olmamasından kaynaklı olarak ortaya çıkan sonuçlardır (Tablo1) [1]. Düşük kalp atım hacmine, akciğer ödeme ve sistemik venöz konjesyona bağlı olarak belirti ve bulgular oluşmaktadır. Dispne, öksürük ve hırıltı, sol ventrikülden etkili olmayan ileri akış nedeniyle pulmoner kapiller yatakta artan basınçtan kaynaklanır. Asit ve alt ekstremité ödemi, sağ ventrikülün sistemik venöz dönüşü uyum sağlayamadığından kaynaklanır. Kalp yetmezliğinin semptomları spesifik değildir, altta yatan başka nedenlere bağlı olarak da hastalarda (pulmoner arter embolisi, astım vs.)

ortaya çıkabilir. KY'nin erken evrelerinde tanı koymak zor olabilir, efor sırasında erken evrelerde görülebileceği gibi ileri dönemde istirahatte de semptomlar oluşabilir [20]. Sonuç olarak kalp yetmezliği egzersiz kapasitesinde azalmaya, hayat kalitesinde kötüleşmeye, hastaneye yatışlara ve en önemlisi de ölüme neden olabilmektedir. Hastanın tedaviye yanıtı ve uyumunda belirti ve bulgular önem taşır. Kalp yetmezliği hastalarında vital bulgular ve klinik konjesyon durumu, her başvuruda ilaç ayarlanması ve hasta yönetimi için mutlaka değerlendirilmelidir. Tedaviye rağmen belirtilerin devam etmesi halinde ek tedaviler gerekebilir.

Tablo 1: Kalp Yetmezliği Belirti ve Bulguları

BELİRTİLER Tipik	BULGULAR Özgül
Ortopne, Dispne, Paroksizmal Nokturnal Dispne Egzersiz Toleransında Azalma Egzersiz Sonrası Toparlanma Süresinin Uzaması Ayak bileğinin şişmesi	Juguler Ven Basıncında Artış Hepato Juguler Reflü S3 (Gallop Ritmi) Kalp Tepe Atımının Sola Kayması Üfürüm
Daha Az Tipik	Daha Az Özgül
Gece gelen öksürük Wheezing (hışıltı) Kilo artışı Kilo kaybı Şişkinlik Konfüzyon, Depresyon, Çarpıntı, Senkop	Periferik ödem Akciğerlerde krepitasyon Akciğerlerde havalanma azlığı Plevral efüzyon Kaşeksi, asit, hepatomegali Düzensiz nabız Taşipne

2.7. Kalp Yetmezliğinin Fonksiyonel Kapasitesinin Sınıflandırılması

New York Kalp Derneği (NYHA) Fonksiyonel Sınıflandırması olarak bilinen bu sınıflandırma sistemi, KY'nin fonksiyonel kapasite sınırlamalarına göre dört kategoriye ayırmaktadır. Amerikan Kalp Birliği KY'nin risk faktörlerini, hastaların fonksiyonel kapasitesini ve KY ciddiyetini gösteren, aynı zamandan mevcut klinik ciddiyetine göre hekimlerin tedaviyi yönlendirmesine yardımcı olabilecek bir sınıflandırma tanımlamıştır (Tablo 2) [21].

Tablo 2: NEW YORK KALP DERNEĞİ (NYHA) SINIFLAMASI

SINIF	Belirtiler
I	Fiziksel aktivite kısıtlaması yok. Sıradan fiziksel aktivite aşırı yorgunluğa, çarpıntıya veya dispneye neden olmaz
II	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlama. İstirahat halindeyken rahattır, ancak sıradan fiziksel aktivite yorgunluk, çarpıntı veya nefes darlığı ile sonuçlanır.
III	Fiziksel aktivitede belirgin sınırlama. İstirahat halindeyken rahat, ancak normalden daha az aktivite yorgunluk, çarpıntı veya nefes darlığına neden olur.
IV	Herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık duymadan gerçekleştirememe. İstirahat halindeyken kalp yetmezliği belirtileri. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılsa rahatsızlık artar.

2.8. Kalp Yetmezliğinin Risk Faktörleri

Çoğu büyük kohort çalışmalarından elde edilen birçok KY risk skoru yayınlanmıştır. KY'nin en sık risk faktörü koroner arter hastalığıdır. Miyokard Enfarktüsüne (MI) bağlı sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu saptanan hastaların 8 yıl içerisinde KY gelişme riski %36'ya kadar çıktığı gösterilmiştir [22]. Diğer önemli risk faktörleri olarak da sigara, yaş, sedanter yaşam tarzı, diyet, cinsiyet, genetik, DM, HT ve obezite gibi durumlardır.[23]

2.9. Kalp yetmezliğinin Evreleri

Kalp yetmezliği hastalarının evrelemesi Amerikan Kalp Cemiyeti'nin (ACC/AHA) 2022 KY kılavuzunda ifade edilmiştir. ACC/AHA kılavuzunda, KY'nin Evre A-B hastaları hastalığın gelişimini ve ilerlemesini vurgularken, Evre C-D hastaları ileri evreleri gösterir ve sağ kalım ile ilişkilidir (Tablo 3) [24]. Evre A-B hastalarda kardiyovasküler risk ile mücadele gerekirken, Evre C-D hastalarda semptomlarının giderilmesi, hayat kalitesinin artırılması ve prognozunun iyileştirilmesi için yakın takip ve tedavi gerektirir.

Tablo 3: KY'nin EVRELERİ

EVRELER	Tanım ve Kriterler
EVRE A: KY Risk Altında	KY riski altındadır fakat semptom, yapısal kalp hastalığı veya kardiyak biyobelirteçlerin pozitifliği yoktur (örn. hipertansiyonu, KVH, diyabet, metabolik sendrom ve obezite, kardiyotoksik ajanlara maruz kalma, kardiyomiyopati için genetik varyant veya pozitif aile kardiyomiyopati öyküsü olan hastalar).
EVRE B: KY Öncesi	<u>KY semptom veya bulgusu yok ve aşağıdakilerden 1'inin kanıtı:</u> Yapısal kalp hastalığı*: -Azalmış sol veya sağ ventrikül sistolik fonksiyonu -Azalmış ejeksiyon fraksiyonu, azalmış strain -Ventriküler hipertrofi -Odacık genişlemesi -Duvar hareket anormallikleri -Kalp kapak hastalığı Artan dolum basınçlarının kanıtı: -İnvaziv hemodinamik ölçümlerle -Artmış dolum basınçlarını düşündüren noninvaziv görüntüleme ile (örn. Doppler ekokardiyografi). Risk faktörleri olan hastalar ve -Artan BNP ve NT-proBNP seviyeleri veya -Kalıcı olarak yükselmiş kardiyak troponin Akut koroner sendrom, KBH, pulmoner emboli veya miyoperikardit gibi biyobelirteç yükselmelerine neden olan diğer tanılarının olmadığı durumlar
EVRE C: Semptomatik KY	KY'nin mevcut veya önceki semptomları olan yapısal kalp hastalığı.
EVRE D: İleri KY	KYTT'yi optimize etme girişimlerine rağmen günlük yaşamı ve tekrarlayan hastaneye yatışları engelleyen belirgin KY semptomları

BNP, B tipi natriüretik peptid; NT-NT-proBNP, N-terminal prohormone brain natriüretik peptid; KBH, kronik böbrek hastalığı; KVH, kardiyovasküler hastalık; KYTT, kılavuza yönelik tıbbi tedavi; ve KY, kalp yetmezliği.

2.10. Sol Ventriküler Ejeksiyon Fraksiyonu ile KY Sınıflandırması

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ile KY derecelendirilmesinde ACC/AHA ve ESC Kılavuzlarındaki tablolar aşağıda karşılaştırılmalı olarak belirtilmiştir (TABLO 4-5) [1], [2]. LVEF, farklı prognoz ve tedavilere yanıt nedeniyle KY olan hastaların sınıflandırılmasında önemli kabul edilir ve çoğu klinik çalışma hastaları ejeksiyon fraksiyonuna (EF) göre seçer. KY tedavisine yanıtın iyi alındığı, mortalitenin azaldığı ve hayat kalitesinin artırıldığı EF değeri genellikle $\leq$ %35-40 olarak değerlendirilmiştir [25]. ACC/AHA kılavuzunda düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEF-KY), LVEF $\leq$ %40 olarak tanımlanmıştır. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY), KY'li popülasyonun en az %50'sini temsil eder ve prevalansı giderek artmaktadır [26].

Kalp yetmezliği olan ve LVEF'si DEF-KY ile KEF-KY aralığı arasında olan hastalar “orta düzey ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği” veya “hafif derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği” (HDEF-KY) olarak adlandırılmıştır [27]. HDEF-KY, LVEF

değeri %41 ile %49 arasındadır. HDEF-KY ve KEF-KY teşhisi zor olabilir. HDEF-KY ve KEF-KY tanısı için sırasıyla %41 ile %49 veya $\geq$ %50 EF ile birlikte KY'nin klasik klinik belirti ve semptomları gereklidir. KY'nin belirti ve semptomları spesifik değildir ve diğer klinik durumlarla örtüşebilir. Yüksek natriüretik peptit seviyeleri tanıyı destekler, ancak normal seviyeler HDEF-KY veya KEF-KY tanısını dışlamaz. HDEF-KY ve KEF-KY teşhisinin özgüllüğünü iyileştirmek için, bu EF kategorilerinde KY'nin klinik teşhisi, objektif ölçümlerle daha fazla desteklenmelidir.

2013 ACCF/AHA Kalp Yetersizliği Yönetimi Kılavuzu, KEF-KY'li hastaların alt grubu altında EF'si daha düşük bir seviyeden EF>%40'a yükselenler için tedavi edilmiş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (TEEF-KY) ile geliştirilmiş terminolojiyi kullanmıştır [25]. Başlangıç LVEF $\leq$ %40, başlangıç LVEF'den $\geq$ %10 artış veya ikinci bir ölçümün LVEF >%40 olan hastalara tedavi ile iyileşen EF tanımını önermiştir [27]. Daha iyi sonuçlarla ilişkili olmasına rağmen, LVEF'deki iyileşme tam miyokardiyal iyileşme veya LV fonksiyonunun normalleşmesi anlamına gelmez. Çoğu hastada, LV odacık dilatasyonu ve ventriküler sistolik ve diyastolik disfonksiyon gibi kardiyak yapısal anormallikler devam edebilir. Ayrıca, LVEF'deki değişiklikler tek yönlü olmayabilir; altta yatan nedene, hastalığın süresine, kılavuza yönelik tıbbi tedaviye (KYTT) bağlılık veya kardiyotoksisiteye yeniden maruz kalmaya bağlı olarak bir hastada iyileşme ve ardından EF'de azalma olabilir veya tam tersi olabilir [28].

Tablo 4: ACC/AHA 2022 KALP YETMEZLİĞİNİN LVEF'ye GÖRE DERECELENDİRİLMESİ

LVEF'e Göre KY Tipi	Kriterler
DEF KY	LVEF $\leq$ %40
TEEF KY	Önceki LVEF $\leq$ %40 ve takip ölçümü LVEF>%40
HDEF KY	LVEF %41–%49 Spontan veya provoke edilebilir artmış LV dolum basınçlarının kanıtı (örn. yükselmiş natriüretik peptit, invaziv olmayan ve invaziv hemodinamik ölçüm)
KEF KY	LVEF $\geq$ %50 Spontan veya provoke edilebilir artmış LV dolum basınçlarının kanıtı (örn. yükselmiş natriüretik peptit, invaziv olmayan ve invaziv hemodinamik ölçüm)
DEF-KY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, TEEF: Tedavi Edilmiş Ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, HDEF: Hafif Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, KEF: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği	

Tablo 5: ESC 2021 KALP YETMEZLİĞİ LVEF'ye GÖRE DERECELENDİRİLMESİ

KY Tipi	DEF KY	HDEF KY	KEF KY
1	LVEF $\leq$ %40	LVEF %41–%49	LVEF $\geq$ %50
2	Semptom veya bulgular	Semptom veya bulgular	Semptom veya bulgular
3			LV yapısal veya fonksiyonel disfonksiyona ilave olarak LVDD veya artmış LV dolum basıncına eşlik eden BNP yüksekliği
DEF KY: Düşük EF'li KY, HDEF KY: Hafif Düşük EF'li KY, KEF KY: Korunmuş EF'li KY, LV: Sol Ventrikül, LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, LVDD: Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu			

2.11. LVEF'e Göre KY Sınıflandırması için Tanı Algoritması

HDEF KY ve KEF KY tanı kriterleri, istirahat, egzersiz veya diğer provokasyonlarda artmış LV dolum basınçlarının kanıtını gerektirir. Kriterler, yüksek natriüretik peptit seviyeleri, $E/e' \geq 15$ gibi ekokardiyografik diyastolik parametreler veya yüksek dolum basınçlarının diğer kanıtları veya istirahat veya egzersiz sırasında invaziv hemodinamik ölçüm ile karşılanabilir [29]. KEF KY tanısını daha da desteklemek için yapısal kalp hastalığının kanıtı (örneğin, LV yapısal veya fonksiyonel değişiklikler) kullanılabilir. Anahtar yapısal değişiklikler: sol atriyal boyut ve hacimde (sol atriyal hacim indeksi) ve/veya LV kütleinde (LV kütle indeksi) artışlardır.

Egzersiz stres testi, diyastolik parametrelerin ekokardiyografik değerlendirmesi tanı yetersizse bize yardımcı olabilir [30]. Dolum basınçlarının (pulmoner kapiller kama basıncı veya LV diyastol sonu basınçları, pulmoner arter [PA] basınçları, atım hacimleri ve kalp debisi) istirahatte veya egzersizle invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesine ek olarak, tanıyı koymada daha fazla yardımcı olmak için invaziv değerlendirme yapılabilir [31].

KEF KY tanısı genellikle zordur. KEF KY'yi teşhis etmek için H2FPEF skoru kullanılabilir [32]. Bunlar:

1. Obezite,
2. Atriyal fibrilasyon (AF),
3. Yaş >60 ,

4. ≥ 2 antihipertansif ilaç tedavisi,
5. EKO ile E/e' oranı > 9 , ve
6. EKO ile PA sistolik basıncı > 35 mm Hg.

Bu 6 değişkene dayalı 0 ile 9 arasında puanı verilir. KEF KY Puanlar < 2 ise düşük, ≥ 6 ise yüksek olasılığı yansıtır. 2 ile 5 arasında bir puan, KEF KY tanısını doğrulamak veya reddetmek için egzersiz EKO veya kardiyak kateterizasyon ile hemodinaminin değerlendirilmesini gerektirebilir. Bu H2FPEF skorunun kullanılması, KEF KY'nin, dispnenin kardiyak olmayan nedenlerinden ayırt edilmesini kolaylaştırmaya yardımcı olabilir ve açıklanamayan efor dispnesi olan hastaların değerlendirilmesinde ileri tanısal test ihtiyacının belirlenmesine yardımcı olabilir [32]. Skor; fonksiyonel, morfolojik ve biyobelirteç alanlarını kullanarak KEF-KY hastalarının tanısında bize yardımcı olur.

ESC bir tanı algoritması geliştirmiştir (ŞEKİL 1) [33]. Bu algoritma, KY semptom ve belirtilerini, tipik klinik demografik özelliklerini (obezite, hipertansiyon, diyabet, yaşlı, AF), tanısal laboratuvar testlerini, EKG ve EKO'yu değerlendiren bir ön testi içerir. Belirgin kardiyak olmayan nefes darlığı nedenlerinin yokluğunda, anormal LVEF, önemli kalp kapak hastalığı veya kardiyak iskemi yoksa ve en az 1 tipik risk faktörü varsa KEF KY'den şüphelenilebilir.

KY şüphesi olan hastalar için Tanısal Algoritma		
Değerlendirme; -Klinik Öykü, Fizik muayene, EKG, Laboratuvar		
Natriüretik peptid -NT-proBNP > 125 pg/ml, -BNP ≥ 35 pg/mL		
-Transtorasik EKO gerekliyse ilave testler		
KY Tanısı Doğrulandı Nedenini belirle ve sınıflandır		
DEF-KY LVEF ≤ 40	HDEF-KY LVEF $\%41-49$	KEF-KY LVEF ≥ 50
Hızlandıran faktörleri değerlendir Tedavi başla		
BNP, Brain natriüretik peptid; EKG, elektrokardiyogram; EF, Ejeksiyon Fraksiyonu; KY, kalp yetmezliği; HDEF-KY, hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kal yetmezliği; KEF-KY, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; DEF-KY, azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; LVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; ve NT-proBNP, N-terminal pro B tipi natriüretik peptid.		

Şekil 1: KY ve EF Sınıflandırma için Tanı Algoritması

2.12. Kalp Yetmezliğinde Kullanılan Tanısal Testler ve Görüntüleme Yöntemleri

2.12.1. Laboratuvar Testleri

Tam kan sayımı, idrar tahlili, serum elektrolitleri (sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum), kan üre nitrojeni, serum kreatinin, glikoz, açlık lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri, demir çalışmaları (serum demiri, ferritin, transferrin doygunluğu) ve tiroid fonksiyon testleri kalp yetersizliği olan bir hastanın standart tanısal değerlendirmesinin bir parçasıdır. Rutin değerlendirmeye ek olarak, KY hastalarında spesifik nedeni ve diğer komorbiditeleri belirlemek için spesifik tanısal test ve değerlendirme sıklıkla gereklidir. KY'nin spesifik nedenini belirlemek önemlidir, çünkü KY'ye neden olan durumlar özel tedaviler gerektirebilir [1], [2].

BNP ve NT-proBNP testleri sıklıkla KY'nin varlığını ve ciddiyetini belirlemek, aynı zamanda KY'nin hem tanıda hem de tedavinin etkinliğinin takibinde sık kullanılan önemli biyobelirteçlerdir. Ancak natriüretik peptid düzeylerinin kalp yetersizliği dışında AF, yaş, renal yetmezlik ve obezite gibi durumlardan da etkilenebileceği unutulmamalıdır (TABLO 6)[2]. Obezite, daha düşük BNP ve NT-proBNP seviyeleri ile ilişkilidir, bu nedenle teşhis hassasiyetlerini azaltır [34]. Ayakta tedavi planında ve acil serviste semptomların bir nedeni olarak KY'yi dışlamak için natriüretik peptid biyobelirteçlerinin kullanımı önem arz etmektedir. BNP ve NT-proBNP düzeylerinin ölçülmesi, dispne nedeninin net olmadığı ve fizik muayenenin şüpheli olduğu durumlarda, klinik değerlendirmede tanısal değer sağlar. Düşük BNP ve NT-proBNP seviyeleri KY varlığını dışlamaya yardımcı olabilir, yüksek seviyeleri ise KY teşhisi için yüksek pozitif prediktif değer sağlar. Ancak çeşitli kardiyak ve non-kardiyak nedenleri olan hastalarda da hem BNP hem de NT-proBNP seviyelerinde artışların olduğu bildirilmiştir [35], [36]. Yüksek BNP ve NT-proBNP seviyeleri, KY hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm ve majör kardiyovasküler olaylar dahil olmak üzere daha büyük olumsuz sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan birçok çalışma da, bu biyobelirteçlerin KVH risk değerlendirmesinde standart yaklaşımlara artan prognostik değeri gösterilmiştir [37]. Taburculuk öncesi BNP ve NT-proBNP seviyeleri, KY nedeniyle ölüm veya hastaneye yeniden yatış riskini belirlemede önemli bir yere sahiptir [38]. Plazmadaki konsantrasyonları BNP <35 pg/mL, NT-proBNP<125 pg/mL veya MR-proANP < 40 pmol/L (orta bölge pro A tipi natriüretik peptit) olduğu takdirde KY tanısı dışlanabilir [1], [2].

Tablo 6: Yüksek Natriüretik Peptit Seviyelerinin Potansiyel Nedenleri

KARDİYAK	Sağ -Sol Kalp Yetmezliği Akut Koroner Sendrom (AKS) Kardiyak hipertrofi (LVH) Kalp Kapak hastalıkları Perikard hastalıkları Miyokardit Atrial Fibrilasyon (AF) Kardiyak Cerrahi Kardiyoversiyon Toksik-metabolik miyokardiyal hasarlar, Kanser Kemoterapisi
KARDİYAK OLMAYAN	İleri yaş Anemi Böbrek yetmezliği Obstrüktif uyku apnesi, şiddetli pnömoni Pulmoner Emboli, Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Sepsis Şiddetli Yanıklar

2.12.2. Elektrokardiyografi

EKG, kalp yetersizliği olan bir hastanın rutin değerlendirmesinin bir parçasıdır ve hastanın EKG'sinde ritmi, kalp hızı, QRS morfolojisi ve süresi, kalp yetersizliğinin nedeni ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlar. Aritmi, iskemi veya miyokard hasarı, iletim veya diğer kardiyak anormallikler şüphesi gibi klinik bir endikasyon olduğunda tekrarlanır [1]. EKG, daha önce geçirilmiş miyokard enfarktüsüne bağlı patolojik dalgaları, kalp boşluklarının dilatasyonunu, miyokard hipertrofisini, ileti defektlerini, ventriküler ve supraventriküler aritmileri saptamada önemli bir yere sahip olduğu gibi ritim ve QRS dalga süresinin uzunluğu ile tedavi yönetimi açısından önemli yol gösterici bir tanısal testtir [39].

2.12.3. Ekokardiyografi

Görüntüleme olarak EKO, KY tanısında ve tedaviyi yönlendirmede önemli bir rol oynamaktadır. Yaygın olarak bulunabilmesi, güvenlik, maliyet radyasyon eksikliği ve sağlanan bilgilerin zenginliği göz önüne alındığında; EKO, KY şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde tercih edilen ilk görüntüleme yöntemidir. Transtorasik

ekokardiyografi (TTE), kardiyak yapı ve işlev hakkında bilgi sağlar ve miyokard, kalp kapakçıkları ve perikard anormalliklerini tanımlar. EKO, sonraki riski öngören yapısal ve fonksiyonel bilgileri ortaya çıkarır [40]. EKO, LVEF ölçümleri, bölgesel duvar hareketi, diyastolik işlevi, LV dolumu ve sol atriyal basıncı, kalbin anatomisi ve fonksiyonları ile ilgili bilgiler sağlamaktadır. Sağ ventrikül (RV) ve atrium boyutunu ve işlevini, tüm kapakların anatomik ve akım anormalliklerini, inferior vena kava çapı ve solunum sırasındaki tepkisini, triküspit kapak yetersizliği gradiyentini, sistolik PA basınç ve santral venöz basıncın değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir [41]. Global Longitudinal Strain (GLS) gibi miyokard deformasyon belirtileri, KY veya tekrarlayan KY hastaneye yatışları geliştirme riski ile ilişkili olan subklinik LV sistolik disfonksiyonunu tanımlayabilir [42]. Klinik durumunda açıklanamayan, önemli bir değişiklik olan hastalarda ekokardiyografi, kötüleşen ventriküler veya valvüler fonksiyon gibi önemli bilgiler sağlayabilir. EF'nin yeniden değerlendirilmesi (MI'den >40 gün, revaskülarizasyondan >90 gün, KYTT'den >90 gün sonra), implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) veya kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) için adaylığı belirlemek için yararlıdır. Son olarak, kemoterapi gibi potansiyel olarak miyokarda zarar veren tedavilere maruz kalan hastalarda LV fonksiyonunun tekrar izlenmesi uygundur.

2.12.4. Göğüs Radyogramı

Göğüs röntgeni, kardiyomegali, pulmoner venöz konjesyon ve interstisyel veya alveolar ödemi değerlendirdiği ve hastanın kardiyopulmoner veya başka türlü alternatif nedenlerini ortaya çıkarabildiği için, KY belirtileri ve semptomları ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde yararlı bir başlangıç tanı testidir [43]. Sınırlı duyarlılık ve özgüllük göz önüne alındığında, göğüs röntgeni KY'nin spesifik nedeninin veya varlığının tek belirleyicisi olarak kullanılmamalıdır.

2.12.5. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi

BT kardiyak yapı ve fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılabilecek noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. BT ile, sol ve sağ ventrikül fonksiyonunun, ventriküler morfolojinin, doğal ve prostetik kapakların ve pulmoner damar yapıları, pulmoner parankimin konjesyon durumunu, anatomisinin değerlendirilmesi gibi bir çok değerlendirme yapılabilir [44]. Bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografi KAH'nın boyutunu saptayabilir ve karakterize edebilir.

2.12.6. Nükleer Görüntüleme (SPECT)

SPECT koroner arter hastalığı şüphesi olan durumlarda iskemi ve miyokard canlılığının değerlendirilmesinde başvurulan bir yöntemdir. Ayrıca, pozitron emisyon tomografisi (PET), miyokardiyal perfüzyon, metabolizma ve canlılığın doğru bir şekilde değerlendirilmesinde yüksek kaliteli görüntüler sağlar [45].

2.12.7. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

MRI; kalbin hacmini, kütlesini ve EF'sinin doğru ve yüksek oranda tekrarlanabilir bir şekilde değerlendirmeyi sağlar. MRI, kalbin ve çevresindeki yapıların tüm yönlerinde yüksek anatomik çözünürlük sağlar [46]. Fibrozu ve hasarlı miyokardı yansıtan geç gadolinyum artışı, akut ve kronik MI'yi tanımlayabilir ve KAH'nın neden olduğu KY'yi belirleyebilir. Ayrıca amiloidoz, sarkoidoz, Fabry hastalığı gibi depo hastalıklarını ve “non-compaction” kardiyomiyopati ve hemokromatozis gibi tanılara spesifik miyokard tutulumunu göstermede duyarlı bir tetkiktir [47].

2.12.8. Girişimsel Tanı Yöntemleri

Kalp yetmezliği hastalarının invaziv değerlendirmesi, KY'nin nedenini ve tedavi seçeneklerini belirlemek için önemli klinik bilgiler sağlayabilir. KY'nin en sık sebebi koroner aterosklerozdur ve miyokardiyal iskemi, yeni veya kötüleşen KY semptomlarına katkıda bulunabilir. Revaskülarizasyon için uygun olan hastalarda koroner anjiyografi faydalı olabilir. İnvaziv koroner anjiyografi KAH'nın durumunu saptayabilir ve karakterize edebilir [48]. Sağ kalp kateterizasyonu, tedaviye rağmen semptomları devam eden dikkatle seçilmiş akut KY hastalarında yararlı olabilir [49].

3. CAVEOLİN AİLESİ

İlk olarak 1905'lerde hücrel ince yapıyı araştıran elektron mikroskobu ile tanımlanan Caveolae, kardiyomiyositlerin sarkolemmal zarında küçük plazma zarının şişe şeklindeki invajinasyonları ve özelleşmiş mikro bölgeleridir [50]. Caveolae, plazma zarı bütünlüğünün korunmasında, hücrenin yüzey alanını büyük ölçüde artırır ve veziküler kaçakçılık ve sinyal iletimi süreçlerinde kilit bir role sahiptir [51]. Caveolinler, hücre dışı sinyalleri hücrenin içine etkili bir şekilde iletmek için çeşitli sinyal moleküllerini düzenlemek için plazma zarıyla ilişkili caveola'da bir platform görevi görürler. Caveolae, kinazlar ve fosfatazlar dahil olmak üzere birçok çeşitli sinyal proteinleri ve hücre yüzeyi reseptörlerini içerir [52]. Caveolinlerin kardiyovasküler sistemdeki fonksiyonel önemi, caveolin kaybının ciddi kardiyak patolojinin gelişmesine yol açmasıdır.

3.1. Caveolin-1

Caveolalar, caveolin-1 (Cav-1), caveolin-2 (Cav-2) ve caveolin-3 (Cav-3) olmak üzere üç izoformdan oluşan bir protein ailesidir [53]. Cav-1, 178 amino asit kalıntısından oluşan 22–24 kDa'lık bir integral membran proteinidir. Cav-1, özellikle adipositler, endotel, düz kas hücreleri ve tip I pnömositler gibi çeşitli dokularda, terminal olarak farklılaşmış hücrelerde eksprese edilir. Kalpteki Cav-1 ekspresyonu endotelial hücreler ve fibroblastlarla sınırlı değildir, miyositlerde de bulunur. Farelerde Cav-1'in susturulması, insanlarda olduğu gibi hipertrofik kardiyomiyopatiye benzer bir kardiyak fenotip oluşur [54]–[56].

3.2. Caveolin-2

Cav-2, Cav-1 ile büyük ölçüde örtüşen bir doku dağılımına sahip olup bilinen üç izoforma (α , β , η) sahiptir. Cav-2, kendi başına caveola oluşumunu yönlendirmez. Cav-1 ile heterooligometrik komplekslerde stabilize edilir. Cav-2, membran lokalizasyonu açısından önemlidir. Genellikle Cav-1 ile ifade edilir. Birkaç laboratuvar çalışmasındaki kardiyak preparatlarda, endotel hücrelerinde, fibroblastlarda, ve kardiyomiyositlerde Cav-2 mRNA veya proteini saptanmıştır [57], [58]. Bu durum, Cav-2'nin kardiyomiyositler de dahil olmak üzere çizgili kas hücrelerinde caveola biyogenezini etkileyebileceğini düşündürür. Kardiyomiyositlerde kardiyak gelişim sırasında Cav-2 ve Cav-3'te paralel artışlar görülmüştür [59]. Cav-2 Knock-out (KO) farelerde, vasküler sistem disfonksiyonunu veya lipid bozukluklarını göstermez; ancak, Cav-2'den yoksun fareler, caveolar invajinasyonlarda herhangi bir bozulma olmadan ciddi pulmoner disfonksiyonu

gösterir [60].

3.3. Caveolin-3

Cav-3 ise iskelet ve düz kas dokusunda ve ayrıca son zamanlarda glial hücrelerde ve doğum sonrası erken periferik sinirlerde tanımlanmıştır [51], [61], [62]. Aslında her üç caveolin tipi Cav-1, Cav-2 ve Cav-3, kardiyovasküler sistem boyunca, özellikle endotel hücreleri, kardiyak miyositler, düz kas hücreleri ve fibroblastlar dahil olmak üzere ilgili ana hücre tipleri tarafından eksprese edilir. Cav-3, KO ve transgenik farelere odaklanan çok sayıda çalışmada, Cav-3'ün kardiyovasküler patofizyolojide önemini vurgulamıştır [63], [64]. Cav-3, caveolin ailesinin kasa özgü bir formu olarak tanımlanmıştır ve kardiyak hipertrofi, kardiyak aritmiler, miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarı ve kalp yetmezliği gibi kalbin patofizyolojisinde çok önemli bir rol oynamaktadır [65]–[67]. Cav-3 eksikliği, kardiyak hipertrofi, genişleme ve azalmış fraksiyonel kısalma ile ilerleyici kardiyomiyopati geliştirdiğini ve adipoz doku birikiminde artışa sebep olduğu gösterilmiştir [68]. Cav-3 seviyelerinin artmış olması ise kas distrofisi, kardiyomiyopati, iskemi/reperfüzyondan korunma ve kardiyak hipertrofinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir [69]–[71]. Bu durumun sebebi muhtemelen Cav-3'ün global ve kardiyak miyosit spesifik ifadesinden kaynaklanmaktadır. Cav-3 mutasyonları, ailesel hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkilidir.

Üç caveolinin de kardiyovasküler sistemde yer alan sinyal olaylarının düzenlenmesinde ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

3.4. Caveolinler ve Aterosklerozis

Caveolin proteinlerinin hücre tipine özgü incelemelerinde, kardiyovasküler sistemin endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, fibroblastlarda ve miyositlerde bol miktarda ekspresyon olduğunu gösterilmiştir [72], [73]. Bundan dolayı, caveolin seviyelerindeki değişikliklerin vasküler hastalık ile ilişkili olması olasıdır. Aterosklerotik lezyonlardan endotel hücrelerindeki caveola sayısının önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür, bundan dolayı plazmalemmadaki caveola yapısındaki değişikliklerin aterosklerozda endotel disfonksiyonunun gelişimine zemin hazırladığı düşüncesi akıllara gelmiştir [73]. KO fareleri kullanılarak yapılan araştırmalarda, caveolin proteini eksikliğinin vasküler sistemle ilgili çeşitli patolojik durumlara yol açabileceğini görülmüştür. Cav-1 molekülünün ekson 3'ünün silinmesiyle Cav-1'in ortadan kaldırılması, kardiyovasküler sistemde nitrik oksit (NO) sinyalini bozulmasına sebep olarak endotel bağımlı gevşeme, kasılma ve miyojenik tonusun korunmasında bir sapmaya sebep olur [74]. Zhao ve

arkadaşları, pulmoner arter basıncında sağ ventrikül hipertrofisine yol açan belirgin artışlar gösteren Cav-1 KO fareleri üretmiştir [75]. Razani ve diğerleri, Cav-1 null hayvanlarda eNOS aktivitesinin upregüle edildiğini ve bu aktivitenin spesifik NOS inhibisyonu ile köreltilebileceğini gözlemlemiştir [76]. Benzer şekilde, bir Cav-3 mutantının transgenik aşırı ekspresyonu ile kardiyomiyositlerde endojen Cav-3'ün down regülasyonu, kardiyak eNOS aktivitesinde bir artışa neden olduğu gösterilmiştir [76]. Genel olarak, Cav-1 KO fareleri, yüksek NO üretimi ve bozulmuş sol ventrikül kontraktilesine karşılık gelen sistemik arteriyel kan basıncında bir azalmaya sahiptir. Caveolin'in eNOS aktivitesinin önemli bir negatif modülatörü olduğu hipotezi, bu bağımsız yaklaşımlardan güç almaktadır. Bazı kardiyovasküler risk faktörlerinin, caveolar alanların organizasyonunu değiştirdiği gösterilmiştir. LDL-kolesterol seviyelerinin artması Cav-1'in seviyelerinde artmaya neden olur ve bu da NO'yu azaltır. Statinleri kullanan kardiyovasküler hastalarda farmakolojik tedavilerin Cav-1'i downregüle ederek eNOS aktivitesini arttırdığı yakın zamanda gösterilmiştir [77].

3.5. Caveolinler ve Aritmiler

Kalp hücrelerinde, caveola iyon kapılı kanallar (birincil voltaj kapılı sodyum (Na) kanalı (Nav1.5), voltaja bağlı kalsiyum (Ca) kanalları (Cav1.2), voltaj kapılı Potasyum (K) kanalları (Kv1.5), ATPazlar (Na/K ve Ca) ve Na/Ca değiştiriciler) içerir [78],[82]. Yapılan son araştırmalarda, Cav-3'ün yapısındaki mutasyonlar insanlardaki ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölümle ilişkilendirilmiştir [83]. Uzun QT sendromu Tip 9 (LQT-9) ile ilişkili Cav-3 mutasyonları, Cav-3 ve Nav1.5 iyon kanalı arasındaki ilişkiye müdahale ederek geç Na akımında bir artışa neden olur [65]. Uzun QT-3 ayrıca Cav-3'ü kodlayan gendeki genetik varyantlarla da ilişkili ve bu da geç Na akımında bir artışa neden olduğu görülmüştür [84]. Cav-3 mutasyonu (V14L, T78M ve L79R) sonrası normal sodyum kanalı işlevini bozduğu için ani bebek ölümü sendromuna neden oldu görülmüştür [85]. Diğer kardiyomiyopatiler, miyokard enfarktüsü ve hipertrofi durumlarında görülen aritmiler, yine hücre yüzeyindeki morfolojik caveola ve Cav-3 protein ekspresyonundaki değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Caveola ve caveolin-3 proteinlerindeki değişikliklerin, caveolar mikro alanlardaki iyon kanallarının düzensizliğine ve işlev bozukluğuna sebep olabileceği ve bundan dolayı kardiyovasküler hastalıklarda aritmi riskini değiştirebileceği görülmüştür.

3.6. Caveolinler ve Kalp Yetmezliği-Kardiyak Hipertrofi

Kardiyak hipertrofi, basınç veya hacim yüklenmesinden kaynaklanan hemodinamik strese maruz kaldığında yararlı ve fizyolojik veya patofizyolojik bir yanıt olarak kardiyomiyositlerde morfolojik ve biyokimyasal değışiklikler olup boyutunda bir artış olarak tanımlanabilir [86]. Kardiyak hipertrofi, kardiyak yeniden şekillenme (remodeling) ve kalp yetmezliğinin oluşmasında rol oynayan önemli bir durumdur [87]. Cav-1 ve -3'ün kardiyak hipertrofiye yol açtığı ve kasılma disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir [88]. Cav-1 KO farelerinden alınan kalpler, artan kardiyomiyosit boyutu ve interstisyel fibroz ile karakterize edilen ilerleyici bir kardiyak hipertrofi gösterilmiştir [89]. Bundan dolayı kalp fonksiyonunun bozulması, sol ventrikül çapı genişlemesi, duvar incelmesi, sistolik fonksiyon ve kontraktilite azalması ile dilate bir kardiyomiyopati ortaya çıkmaktadır [89]. Caveola'nın, alfa adrenerjik reseptörler, Gq proteinleri, fosfolipaz C, epidermal büyüme faktörü reseptörleri, Ras, Src kinazlar, natriüretik peptid reseptörleri ve Cav-3 dahil olmak üzere ve sadece bunlarla sınırlı olmayıp kardiyak hipertrofiye neden olan çok sayıda sinyal molekülü içerdiği bilinmektedir [90], [91]. Woodman ve arkadaşları, Cav-3 geninin devre dışı bırakılmasının, Ras/hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar (ERK 1/2) sinyal yolunun hiperaktivasyonuna, kardiyak hipertrofiye ve azalmış kardiyak fonksiyona yol açtığını göstermişlerdir [63].

Yazarlar, Cav-3 kaybının, moleküler bir kardiyak hipertrofi programını başlatmak için yeterli olduğu sonucuna varmışlardır. H9c2 kardiyomiyoblastlarında katekolamin kaynaklı kardiyak hipertrofi, Cav-3'ün caveolaya gecikmiş translokasyonu ile işaretlenmiştir ve böylece Cav-3'ün uzamsal dağılımı değıştirilmiştir [92]. Bu sonuçlar, Cav-3 ekspresyonunun kardiyak hipertrofinin düzenlenmesinde rol oynayabileceği şeklindeki ilgi çekici hipotezi ortaya çıkarmaktadır. Koga ve arkadaşları bu hipotezi in vitro olarak test etmişler ve bir adenovirüs vektörü zayıflatılmış fenilefrin ve endotelin kullanılarak yenidoğan kardiyak miyositlerinde Cav-3'ün aşırı ekspresyonunun ERK1/2 aktivasyonunu indüklediğini ve miyosit hipertrofisini bloke ettiğini göstermişlerdir [69]. Sıçanlarda istemli egzersiz eğitimi, fizyolojik kardiyak hipertrofiye neden olur ve kalp içindeki Cav-3 ekspresyonunu arttırır, bu da Cav-3 ekspresyonunun fizyolojik ve patolojik kardiyak hipertrofide rol oynayabileceğini düşündürmüştür [93]. Bu bağlamda, hafif egzersiz eğitimi ile artan Cav-3 ekspresyonunun apoptozu engellediği ve kalbi hipertrofiye karşı koruduğu gösterilmiştir [94].

Kalp yetmezliği modellerinde ve kardiyomiyopatili hastalarda Cav-3 ekspresyonundaki değişikliklere dair bazı kanıtlar vardır. Cav-3'teki mutasyonlar hastalarda kardiyomiyopati ile ilişkili olduğu görülmüştür [95]. Spontan hipertansif sıçanlarda hiperdinamik miyokard, 6 aylıkken hipertrofik bir fenotiple birlikte daha az Cav-3 gösterilmiştir ve Cav-3'ün mRNA seviyesi, aşırı basınç yükü olan sıçanlarda azaldığı görülmüştür [90], [93]. Bu sonuçlar, Cav-3 ekspresyonunun hipertrofik uyaranların bir sonucu olarak arttığını ve muhtemelen kalp yetmezliğinin sonraki aşamalarında azaldığını ve Cav-3'ün kalp yetmezliğinde önemli bir telafi edici rolü olduğunu düşündürmüştür. Ancak, bu hipotez için çelişkili veriler var. Cav-3'ün farelerde aşırı ekspresyonu, ciddi kardiyak doku dejenerasyonu, fibrozis ve kardiyak fonksiyonlar da azalmaya neden olabilir. İdiyopatik dilate kardiyomiyopatili hastalardan çıkarılan kalplerdeki Cav-3 seviyesi ise artığı izlenmiştir [71], [96].

Yapılan son çalışmalar, kalp yetmezliğinde yer alan adrenerjik sinyalleşmedeki değişikliklerde caveolanın rol aldığını desteklemektedir. Head ve arkadaşları, Cav-3'ün yetişkin kardiyak miyositlerin t-tübüllerindeki β 2-adrenerjik reseptörlerle etkileşime girdiğini göstermişlerdir [97]. Nikolaev ve arkadaşları, kalp yetmezliğinde β -adrenerjik reseptörün yeniden dağılımında lipid raftlarını suçlamıştır [98]. Kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliğinde caveolinlerin rolüne ilişkin gelecekteki çalışmalar, patofizyolojik mekanizmalar hakkındaki anlayışımızı ilerletme ve kalp yetmezliği hastaları için yeni terapötik hedeflere ve stratejilere yol açma konusunda önemli bir yere sahiptir.

3.7. Caveolinler ve Miyokardiyal İskemi

Miyokard enfarktüsü (MI), genellikle aterosklerotik bir koroner arterin tıkanmasından kaynaklı koroner kan akışının kesintiye uğraması sonucu kardiyak miyositlerin nekroz geçirmesidir [99]. Membran kolesterolünü tüketmek ve caveolayı bozmak için metil- β -siklodekstrin (M β CD) ile tedavi edilen miyositler, ve opioid aracılı kardiyak koruma gösteremez. Bununla birlikte, önceden kolesterol yüklenmiş M β CD ile tedavi edilen miyositler, caveolada normal Cav-3 ekspresyonu göstermiştir ve iskemi/reperfüzyon hasar kaynaklı hücre ölümüne karşı koruma sağlar. Cav-3 ve Cav-1 KO fareleri, izofluranın miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarına karşı kardiyoprotektif etkilerine dirençli olduğu gösterilmiştir [70]. İskemi/reperfüzyon hasarından kardiyak miyosit korumasında Cav-3'ün rolünün doğrulanması, in vitro Cav-3'ün adenovirüs aracılı aşırı ekspresyonu ve in vivo Cav-3'ün miyosit spesifik aşırı ekspresyonu kullanılarak yapılan deneylerle doğrulanmıştır

[70]. Cav-3'ü aşırı eksprese eden farelerden alınan kalpler, miyokardiyal iskemi ve reperfüzyondan sonra gelişmiş fonksiyonel iyileşmeye bu da Cav-3'ü aşırı eksprese eden farelerde RISK sinyal yolunun arttığını düşündürmektedir. Bu nedenle Cav-3, miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarından kardiyak koruma sağlamak için hem gerekli hem de yeterlidir. Bu sonuçlar, caveolinlerin kardiyak korumanın önemli araçları olduğunu ve kalp ve diğer organ sistemlerinin korunmasını artırmak için önemli terapötik hedefler haline gelebileceğini göstermektedir.



4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak T.C. Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 2021/01-26 sayı numarası ile onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

4.1. Hasta Seçimi

Araştırmaya; 45 tane kalp yetmezliği hastası, 45 tane sağlıklı birey olmak üzere 90 kişi bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra dahil edildi.

Hasta grubu 01.2.2021 ile 01.09.2021 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran 18-80 yaş aralığında olan ve yapılan transtorasik ekokardiyografi ile Ejeksiyon Fraksiyonu düşük kalp Yetmezliği tespit edilen bireylerden oluşturuldu. Kontrol grubu ise 01.2.2021 ile 01.09.2021 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran 18-80 yaş aralığında olan ve transtorasik ekokardiyografi ile Normal Ejeksiyon Fraksiyonu tespit edilen sağlıklı bireylerden oluşturuldu.

Hastaların Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri;

1. Konjestif Kalp Yetmezliği varlığı
2. Güncel Kalp Yetmezliği Kılavuzlarına uygun olarak kalp yetmezliği tedavisi alması
3. 18 yaşından büyük olmak
4. Şahsen olur verebilecek gönüllüler

Hastaların Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri;

1. Dekompanse Kalp Yetmezliği
2. Atrial Fibrilasyon hastaları
3. Akut Böbrek Yetmezliği
4. Aktif Sepsis durumu
5. Karaciğer Sirozu
6. Gebelik
7. Akut Serebrovasküler Olay
8. Akut Koroner Sendrom
9. Son Dönem Böbrek Hastalığı Olanlar

4.2. Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması

Hasta ve Sağlıklı gruplarından bir kez antekübital venden 10 cc venöz kan alındı. EDTA'lı tüplere alınan kanlar 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum ayırıştırılıp ependorftlarda -80 °C de saklandı. Örnek kanlar ölçümünden önce yalnızca bir kez eritildi. Caveolin-3 düzeyleri Enzim Bağlı İmmünosorbent Deneyi (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Ölçümler için Human Caveolin-3 kiti kullanıldı. Diğer kan parametreleri (Serum glukoz, NT-proBNP, D-dimer vs.) standartize edilmiş protokollerle belirlendi.

4.3. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi görüntülerinin sorumlu araştırmacı tarafından hastalara ve sağlıklı gruplara 5 dakikalık istirahat sonrası sol dekübit pozisyonu verilerek, Philips EPIQ7 EKO cihazı kullanılarak yapıldı. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin standart ekokardiyografik değerlendirmesi güncel ekokardiyografi kılavuzlarına (Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti) göre yapıldı [100]. Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerdiği şekilde standart pencerelerden; LV sistolik fonksiyonları, Doppler ekokardiyografik inceleme, M-mode ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları, sol atriyum çapı (LA), interventriküler septum (İVS), posterior duvar (PW), apikal 4 boşluk (A4C), apikal uzun aks (PLAX) ve 2 boşluk görüntüler kaydedildi. Kayıt esnasında tüm hastalar EKG ile monitörize edildi. LVEF parasternal uzun aks görüntüleme ile ölçüldü.

4.4. İstatistiksel Analiz

Veriler istatistiksel analizi için IBM Sosyal Bilimler için İstatistik programı- Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Macintosh versiyon 26.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler median (minimum-maksimum) olarak verildi. Normal dağılıma uyan verilerde ikili karşılaştırmada bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerde ikili karşılaştırmada Pearson ki-kare analizi kullanıldı. Gruplar arasında farklılık gösteren değerlerin tanısal sensitivite ve spesifitesinin değerlendirilmesinde Alıcı işlem karakteristikleri-Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi kullanıldı ve ROC eğrisi çizildi.

5. BULGULAR

KY grubu ile KY olmayan grubun sosyodemografik ve komorbid hastalıklarının karşılaştırılması Tablo-7’de gösterildi. Buna göre KY grubunun yaş ortalaması $66,40 \pm 10,18$ idi. KY olmayanların yaş ortalaması $63,87 \pm 9,76$. Buna göre gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,465$). KY grubunda 17 erkek ve 28 kadın vardı. KY olmayan grupta 26 erkek ve 19 kadın vardı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel fark yoktu ($p=0,058$). KY grubunda 18 DM hastası varken KY olmayan grupta 5 DM hastası vardı. Buna göre DM, KY grubunda anlamlı olarak daha sıklıkla ($p=0,002$). KY grubunda 34 HT hastası varken, KY olmayan grupta 18 HT hastası vardı. Buna göre HT, KY grubunda anlamlı olarak daha sıklıkla ($p=0,001$). KY grubunda 40 KAH hastası varken, KY olmayan grupta 16 KAH hastası vardı. Buna göre KAH, KY grubunda anlamlı olarak daha sık izlendi ($p=0,001$). KY grubunda 2 SVO öyküsü olan hasta varken, KY olmayan grupta SVO öyküsü olan hasta yoktu. KY grubunda 15 hasta sigara kullanımı varken, KY olmayan grupta 13 hastada sigara kullanımı vardı. Buna göre gruplar arasında sigara kullanımı açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0,649$).

Tablo 7: KY Hastaları ile KY Olmayanların Sosyodemografik ve Komorbid Hastalıklarının Karşılaştırılması

	KY Hastaları (n=45) n/% veya Ort.±SS	KY Olmayanlar (n=45) n/%	p
Yaş (yıl)	66,40±10,18	63,87±9,76	0,465
Cinsiyet			0,058 ³
Kadın	28 (62,2)	19 (42,2)	
Erkek	17 (37,8)	26 (57,8)	
DM	18 (40,0)	5 (11,1)	0,002³
HT	34 (75,6)	18 (40,0)	0,001³
KAH	40 (88,9)	16 (35,6)	0,001³
SVO	2 (4,4)	0 (0)	-
Sigara	15 (33,3)	13 (28,9)	.649 ³

KY grubu ile KY olmayan grubun EKO parametrelerinin karşılaştırılması Tablo-8’de gösterildi. Buna göre KY grubunda LVEF’nin median değeri %35 (minimum:20, maksimum:50) iken, KY olmayan grupta %60 (minimum:55, maksimum:60)’tı. Gruplar arasında LVEF değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). KY grubunun LVESD ortalaması $43,58\pm8,04$ mm idi. KY olmayanların LVESD ortalaması $35,69\pm4,03$ mm. Buna göre gruplar arasında LVESD ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). KY grubunun LVEDD ortalaması $53,02\pm8,34$ mm idi. KY olmayanların LVEDD ortalaması $46,42\pm3,74$ mm. Buna göre gruplar arasında LVEDD ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). KY grubunun LA ortalaması $42,56\pm6,47$ mm idi. KY olmayanların LA ortalaması $33,24\pm3,87$ mm. Buna göre gruplar arasında LA ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). KY grubunda İVS’nin median değeri 12 mm (minimum:7, maksimum:19). KY olmayan grubunda İVS’nin median değeri 11 mm (minimum:8, maksimum:18). Buna göre gruplar arasında İVS değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0,021$). KY grubunda PW’nin median değeri 11 mm (minimum:8, maksimum:18). KY olmayan grubunda PW’nin median değeri 8 mm (minimum:6, maksimum:12). Buna göre gruplar arasında PW değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). KY grubunun İVC ortalaması $15,42\pm2,71$ mm idi. KY olmayanların İVC ortalaması $14,67\pm2,21$ mm. Buna göre gruplar arasında İVC ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,152$). KY grubunda PAB’ın median değeri 11 mmHg (minimum:8, maksimum:18). KY olmayan grubunda PAB’ın median değeri 8 mmHg (minimum:6, maksimum:12). Buna göre gruplar arasında PAB değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). KY grubunun TAPSE ortalaması $16,87\pm3,48$ mm idi. KY olmayanların TAPSE ortalaması $26,00\pm3,67$ mm. Buna göre gruplar arasında TAPSE ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$).

Tablo 8: KY Hastaları ile KY Olmayanların EKO Parametrelerinin Karşılaştırılması

	KY Hastaları (n=45) n/% veya Ort.±SS veya median [min-maks]	KY Olmayanlar (n=45) n/% veya Ort.±SS veya median [min-maks]	P
LVEF (%)	35 [20-50]	60 [55-65]	<0,001 ²
LVESD (mm)	43,58±8,04	35,69±4,03	<0,001 ¹
LVEDD (mm)	53,02±8,34	46,42±3,74	<0,001 ¹
LA (mm)	42,56±6,47	33,24±3,87	<0,001 ¹
İVS (mm)	12 [7-19]	11 [8-18]	0,021 ²
PW (mm)	11 [8-18]	8 [6-12]	<0,001 ²
İVC (mm)	15,42±2,71	14,67±2,21	0,152 ¹
PAB (mmHg)	25 [12-80]	16 [10-35]	<0,001 ²
TAPSE (mm)	16,87±3,48	26,00±3,67	<0,001 ¹

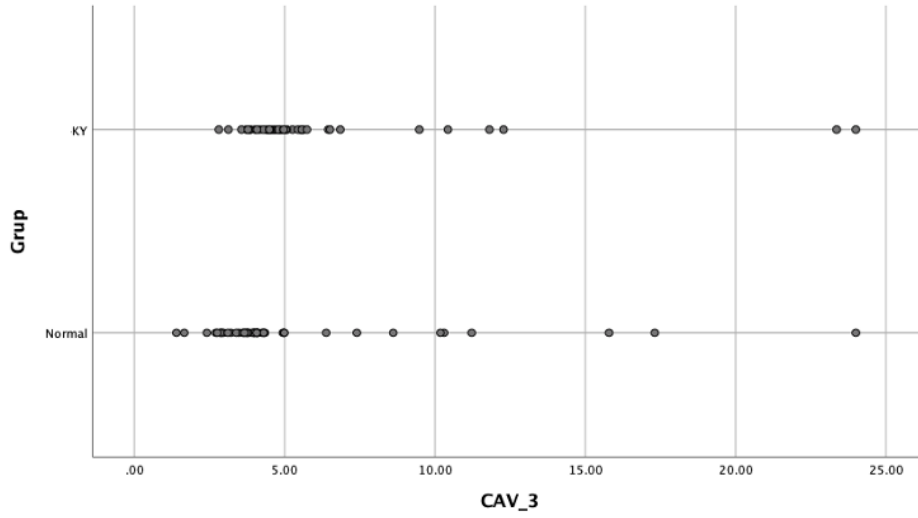
KY hastaları ile KY olmayanların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo-9’da gösterildi. Hemoglobin ortalaması KY grubunda 12,76±2,37 mg/dL iken KY olmayan grupta 12,98±1,48 mg/dL idi. Buna göre hemoglobin değeri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,607). WBC ortalaması KY grubunda 7,94±2,23 10³/μL iken, KY olmayan grupta 6,61±2,37 10³/μL idi. Buna göre KY grubunda WBC ortalaması KY olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p=0,008). KY grubunda serum glukozunun median değeri 129 [minimum:73, maksimum:436] mg/dl idi. KY olmayan grubun serum glukozunun median değeri 94 [minimum:68, maksimum:246] mg/dL idi. Buna göre KY grubunda glukoz değeri KY olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p<0,001). KY grubunda serum Cav-3 median değeri 4,83 [2,81-24,00] ng/L idi. KY olmayan grubun serum Cav-3 median değeri 3,97 [1,40-24,00] ng/L idi. Buna göre KY grubunda Cav-3 değeri KY olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p<0,001). KY grubunda serum NT-proBNP median değeri 705 [70-26400] pg/mL idi. KY olmayan grubun serum NT-proBNP median değeri 103 [70-7210] pg/mL idi. Buna göre KY grubunda NT-proBNP değeri KY olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p<0,001). KY grubunda serum d-dimer median değeri 504 [106-17900] ng/mL idi. KY olmayan grubun serum d-dimer

median değeri 348 [105-3150] ng/mL idi. Buna göre KY grubunda d-dimer değeri KY olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). KY grubunda serum sedimantasyon median değeri $13,20\pm9,46$ mm/saatti. KY olmayan grubun serum sedimantasyon median değeri $5,24\pm6,04$ mm/saatti. Buna göre KY grubunda sedimantasyon değeri KY olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). KY grubunda serum kreatin median değeri 0,90 [0,57-2,70] mg/dL idi. KY olmayan grubun serum kreatin median değeri 0,67 [0,43-1,34] mg/dL idi. Buna göre KY grubunda kreatin değeri KY olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,001$). KY grubunda serum troponin median değeri 0,90 [0,57-2,70] mg/dL idi. KY olmayan grubun serum troponin median değeri 0,67 [0,43-1,34] mg/dL idi. Buna göre gruplar arasında troponin değeri istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,945$).

Tablo 9: KY Hastaları ile KY Olmayanların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

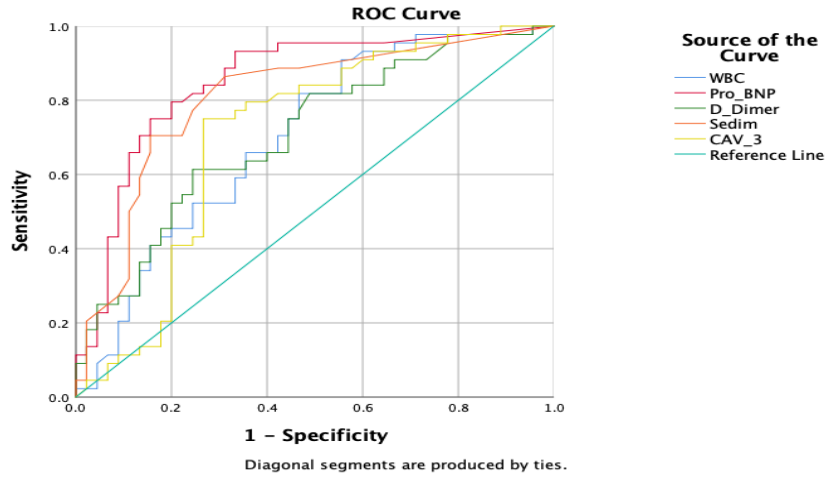
	KY Hastaları (n=45) n/% veya Ort.±SS veya median [min-maks]	KY Olmayanlar (n=45) n/% veya Ort.±SS veya median [min-maks]	P
Hemoglobin, mg/dL	12,76±2,37	12,98±1,48	0,607 ¹
WBC, 10 ³ /μL	7,94±2,23	6,61±2,37	0,008¹
Platelet, 10 ³ /μL	251,02±77,56	225,84±55,42	0,080 ¹
Glukoz, mg/dL	129 [73-436]	94 [68-246]	<0,001²
Kreatin, mg/dL	0,90 [0,57-2,70]	0,67 [0,43-1,34]	<0,001²
Üre, mg/dL	38 [20-178]	34 [15-61]	0,157 ²
Na, mEq/L	136,42±3,26	134,82±17,89	0,557 ¹
K, mEq/L	4,54±0,42	4,26±0,35	0,001¹
Troponin I, ng/mL	0,01±0,01	0,01±0,02	0,945 ¹
NT-proBNP, pg/mL	705 [70-26400]	103 [70-7210]	<0,001²
D-Dimer, ng/mL	504 [106-17900]	348 [105-3150]	0,001²
CRP, mg/dL	0,30 [0,10-5,30]	0,30 [0,10-2,00]	0,166 ²
PCT, ng/mL	0,12 [0,12-0,41]	0,12 [0,12-0,40]	0,993 ²
Sedimantasyon, mm/saat	13,20±9,46	5,24±6,04	<0,001¹
CAV-3, ng/L	4,83 [2,81-24,00]	3,97 [1,40-24,00]	<0,001²

Grafik 1: Gruplardaki CAV-3 değerlerinin Nokta Grafiği



Gruplar arasında farklılık gösteren laboratuvar parametrelerinin ROC analizinde değerlendirilmesi Tablo 10'da ve ROC eğrisi Grafik 2'de gösterildi. WBC, pro-BNP, d-dimer, sedim ve CAV-3 için ROC analizi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Buna göre ROC eğrisi altında kalan değeri ifade eden AUC değeri pro-BNP için en yüksek bulundu. Pro-BNP için cut-off 254,50 pg/mL bulundu. Pro-BNP için sensitivite %79,5 ve spesifite %80,0 bulundu. Sedimentasyon için AUC 0,807 ve cut-off 5,50 mm/saat bulundu. Sedimentasyon için sensitivite %77,3 ve spesifite %75,6 bulundu. D-dimer için AUC 0,807 ve cut-off 399 ng/mL bulundu. D-dimer için sensitivite %63,6 ve %64,4 bulundu. CAV-3 için AUC 0,705 ve cut-off 4,36 bulundu. CAV-3 için sensitivite %75,0 ve spesifite %73,3 bulundu. WBC için AUC değeri 0,700 iken cut-off 7,05 $10^3/\mu\text{L}$ idi. WBC için sensitivite %65,9, spesifite %64,4 bulundu.

Grafik 2: Gruplar Arasında Farklılık Gösteren Parametrelerin ROC Eğrisi



Tablo 10: Gruplar Arasında Farklılık Gösteren Parametrelerin ROC Analizi

		%95 Güven Aralığı						
Parametre	AUC	En düşük	En büyük	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	p değeri	OO
WBC	0,700	0,591	0,809	7,05	%65,9	%64,4	0,001	1,853
NT-proBNP	0,850	0,766	0,934	254,50	%79,5	%80,0	<0,001	3,977
D-Dimer	0,709	0,602	0,816	399,00	%63,6	%64,4	0,001	1,789
Sedimentasyon	0,807	0,712	0,901	5,50	%77,3	%75,6	<0,001	3,161
CAV-3	0,705	0,592	0,819	4,36	%75,0	%73,3	0,001	2,812
AUC: ROC eğrisi altında kalan alan, OO: Olabilirlik oranı (Likelihood ratio)								

KY Hastaları LVEF düzeylerine göre iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında ve sırası ile bu iki grup normal sağlıklı bireylerle kıyaslandığında grup 1 LVEF<%40 olanların serum CAV-3 düzeyleri grup 3 LVEF>%50 olanlara göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,004). Grup 2 %41<LVEF<%49 olanların serum CAV-3 düzeyleri grup 3 LVEF>%50 olanlara oranla anlamlı olarak yüksekti (p=0,008). Grup 1 olan hastalar ile grup 2 olan hastalar arasında ise serum CAV-3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,855).

Tablo 11: Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre CAV-3 Değerlerinin Karşılaştırılması

	CAV-3 median [min-maks]	p değeri
Grup 1: LVEF<%40 (n=28)	4,81 [2,81-24,00]	0,004 (Grup 1-3)
Grup 2: %41≤LVEF<%49 (n=17)	4,89 [3,73-10,43]	0,008 (Grup 2-3)
Grup 3: %50<LVEF (n=45)	3,98 [1,40-24,00]	0,855 (Grup 1-2)

6. TARTIŞMA

Kalp yetmezliği dünyada birçok bölgede farklı sıklıklarda ve nedenlerden kaynaklı olarak ortaya çıkmakta olup aynı zamanda sağlık politikalarında yüksek ekonomik maliyetlere sebebiyet veren global bir sağlık sorunudur. Caveolin-3, iskelet ve kalp kaslarındaki caveolae membran alanlarının ana yapısal proteinidir. Cav-3'ün moleküler olarak tanımlanmasından bu yana, kardiyak miyosit sinyalleşmesinde Cav-3'ün rolünü gösteren çok sayıda *in vitro* veri birikmiş olup literatürde; birçok kardiyovasküler hastalığın patofizyolojisinde nedensel bir ajan olarak Cav-3 ü gösteren çok sayıda çalışma vardır. Birçok çalışmada Cav-3'ün işlevi, hayvan modellerinde temsil edilmiştir [64], [65], [70]. Literatürde hayvan modelleri dışında insanlarda Cav-3 ün değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Woodman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KO farelerde Cav-3 ekspresyonunun kaybının, p42/44 MAPK kaskadının inhibisyonuna yol açarak hipertrofik kardiyomiyopati gelişimine neden olduğu bulunmuştur [63]. İnvaziv olmayan teknikler (MRI, TTE) ve histolojik analizin kombine edildiği bu çalışmada Cav-3 KO farelerinin ilerleyici, hafif ile orta dereceli bir kardiyomiyopatik fenotip geliştirdikleri gösterilmiştir [63]. Transgenik bir caveolin-3 yapısını barındıran farelerde kardiyak yapısal bir bütünlüğü ve işlevi değerlendiren bir çalışmada caveolin-3 transgenik farelerin ciddi miyosit dejenerasyonu ve azalmış sol ventrikül fonksiyonu sergilediği gösterilmiştir [71]. Horikawa ve arkadaşlarının KO farelerinde yaptığı başka bir çalışmada kardiyak miyositlere özgü Cav-3 overekspresyonunun basınca bağlı kardiyak hipertrofiyi körelttiği ve natriüretik peptid ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir [70]. Cav-3'ün kalp hastalığı üzerindeki etkisini, doğrulamak için klinik veriler oldukça eksiktir. Çalışmamızdan elde edilen başlıca bulgulara baktığımızda: Tıbbi öyküden (KAH, HT, DM, vb.) ve klinik parametrelerden (NT-proBNP, d-dimer, sedimantasyon, WBC, Kreatinin, vb.) elde edilen veriler, KY hastaları ve normal sağlıklı bireyler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak KY hastalarında anlamlı yüksek izlendi. KAH, Kuzey Amerika ve Avrupa'daki KY hastalarının %50'sinden fazlasında temel etiyolojik faktördür [101]. HT, kalp yetmezliği popülasyonunda oldukça yaygındır. Framingham çalışmasında, yeni kalp yetmezliği olan hastaların %91'inde altta yatan hipertansiyon vardı [102]. Diyabetli hastalarda kalp yetmezliği gelişme riskinin önemli ölçüde arttığı, diyabetli ve kalp yetmezliği olan hastaların prognozunun, diyabeti olmayan kalp yetmezliği olan hastalardan önemli ölçüde daha kötü olduğu gösterilmiştir [103]. Kalp yetmezliği olan hastalarda plazma BNP ve NT-proBNP seviyeleri belirgin şekilde artmaktadır [104]. Kalp yetmezliği olan hastalarda d-

dimer düzeylerinin prognostik değer olarak önem kazanmıştır [105]. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da KAH, HT, DM hasta yüzdesi ve NT-proBNP, d-dimer düzeyleri KY grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Cav-3'ün aritmideki önemini vurgulamak için AF'li hastalarda yapılan çalışmada; AF'li hastalarda sinüs ritmindeki hastalara kıyasla Cav-3 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir [106]. Ek olarak aynı çalışmada Cav-3 konsantrasyonlarının Grup persistan AF'de Grup paroksizmal AF'den çok daha yüksek olduğu ve Cav-3 düzeylerinin, AF'nin yaygın ve hayati bir risk faktörü olan sol atrium çapı ile yakın bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir [106]. Bu da Cav-3 konsantrasyonlarının AF'nin sıklığı ve süresi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bizim çalışmamıza baktığımızda KY hastalarında serum Cav-3 değerlerinin, normal sağlıklı gruptakilere kıyasla daha yüksek olduğu izlenmiştir. Cav-3 konsantrasyonlarının KY'nin EF değerleri ile ilişkili olabileceğini düşünerek hastaları LVEF değerine göre kıyaslandığımızda, Cav-3 konsantrasyonları grup 1 DEF-KY hastalarında grup 3 normal sağlıklı gruba göre çok daha yüksek olduğu izlenmiştir. Ancak grup 2 Hafif azalmış KY ile grup 1 DEF-KY hastalarının Cav-3 düzeyleri birbirine yakın olup anlamlı fark izlenmemiştir. Ayrıca çalışmamızda, Cav-3 düzeylerinin, KY'nin yaygın ve prognostik değer olarak kullandığımız NT-proBNP ile yakın bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Natriüretik peptidler, KY'deki biyobelirteçler için altın standardı temsil eder ve önemi piyasaya sürüldüklerinden bu yana katlanarak artmıştır. Bu bağlamda Cav-3 ile NT-proBNP düzeylerinin birbiriyle korelasyonlu olması KY hastalarında Cav-3 ün prognostik bir faktör olarak kullanılmasını düşündürülebilir. Yapılan in vitro çalışmalarda caveolin-3 transgenik farelerde kardiyak hipertrofi gözlemlenmiştir [63]. Cav-3 ün kardiyak aritmilerde, hipertrofide ve iletimde yer alan sinyal moleküllerinin ve iyon kanallarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar [52], [65], [107]. Kardiyak miyositlerde Cav-3 overekspresyonunun, patolojik kardiyak hipertrofide koruyucu sinyali uyarmak için gerekli olduğunu gösterilmiştir [108]. Aksine, Cav-3 ekspresyonunun kaybı ise kardiyak miyosit hipertrofisine ve kardiyomiyopatiye yol açan bir moleküler programı indüklemeye eğiliminde olduğu gösterilmiştir [63]. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da KY hastalarında sol ventrikül ve sol atrium çapları, İVS ve posterior duvar kalınlıkları normal sağlıklı gruba oranla anlamlı olarak yüksek izlendi. Bu da bize KY hastalarındaki miyosit patofizyolojisindeki değişikliklerin Cav-3 ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu sonuçlar, kalp yetmezliği ile caveolin-3 seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu ve caveolin-3'ün kalp yetmezliği tedavisi için yeni bir hedef sağlayabileceğini öne sürüyor.

Bu da KY hastalarında serum Cav-3 seviyelerinin önemli ölçüde yükseldiğini ve anlamlı bir değere sahip olduğunu göstermektedir. Cav-3 seviyeleri, NT-proBNP ve KY ile ilişkili olabilir. Cav-3'ün KY'deki patofizyolojik rolünü daha iyi açıklamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ile serum Cav-3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve kalp yetmezliği hastalarında kontrol grubuna göre serum Cav-3 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Her ne kadar literatürde Cav-3 düzeyleri ile miyokardiyal disfonksiyon arasındaki ilişkinin değerlendirildiği kısıtlı sayıda çalışma olsa da bu çalışmaların çoğu hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalardır. Bizim çalışmamızın en önemli özelliği insan popülasyonu üzerinde yapılan ve kalp yetmezliğinde Cav-3 düzeylerinin araştırıldığı literatürdeki ilk çalışma olmasıdır. Çalışmamızın sonuçlarına göre kalp yetmezliği hastalarında Cav-3 düzeyi tanı, tedavi ve prognoz açısından kullanılabilecek yeni bir biyobelirteç olabilir. Kesin sonuçlar için daha büyük ölçekli çok merkezli başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KISITLAMALAR

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması hasta sayısının az olması ve tek merkezli olmasıdır. Kalp yetmezliği hastalarının komorbid durumlarının olması (KAH, DM, HT vs.) ve bu komorbid durumların Cav-3 düzeylerine etkisinin bilinmemesi çalışmamızın bir diğer kısıtlamasıdır.

9. KAYNAKLAR

- [1] P. A. Heidenreich vd., “2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, c. 79, sayı 17, ss. e263–e421, 2022, doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
- [2] T. A. McDonagh vd., “2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure”, *Eur. Heart J.*, c. 42, sayı 36, ss. 3599–3726, 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [3] C. H. T. Kong vd., “Cardiac-specific overexpression of caveolin-3 preserves t-tubular ICa during heart failure in mice”, *Exp. Physiol.*, c. 104, sayı 5, ss. 654–666, 2019, doi: 10.1113/EP087304.
- [4] P. A. Heidenreich vd., “Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States”, *Circ. Hear. Fail.*, c. 6, sayı 3, ss. 606–619, May. 2013, doi: 10.1161/HHF.0b013e318291329a.
- [5] S. S. Virani vd., “Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update”, *Circulation*, c. 143, sayı 8, Şub. 2021, doi: 10.1161/CIR.0000000000000950.
- [6] H. Ni ve J. Xu, “Recent Trends in Heart Failure-related Mortality: United States, 2000–2014.”, *NCHS Data Brief*, sayı 231, ss. 1–8, Ara. 2015, [Çevrimiçi]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26727546>
- [7] N. Conrad vd., “Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals”, *Lancet*, c. 391, sayı 10120, ss. 572–580, Şub. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
- [8] S. Meyer vd., “Sex differences in new-onset heart failure”, *Clin. Res. Cardiol.*, c. 104, sayı 4, ss. 342–350, Nis. 2015, doi: 10.1007/s00392-014-0788-x.
- [9] F. P. Brouwers vd., “Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND”, *Eur. Heart J.*, c. 34, sayı 19, ss. 1424–1431, May. 2013, doi: 10.1093/eurheartj/eh066.
- [10] S. L. James vd., “Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017”, *Lancet*, c. 392, sayı 10159, ss. 1789–1858, Kas. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- [11] S. S. Virani vd., “Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association”, *Circulation*, c. 141, sayı 9, Mar. 2020, doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
- [12] E. E. S. van Riet, A. W. Hoes, K. P. Wagenaar, A. Limburg, M. A. J. Landman, ve F. H. Rutten, “Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review”, *Eur. J. Heart Fail.*, c. 18, sayı 3, ss. 242–252, Mar. 2016, doi: 10.1002/ejhf.483.
- [13] M. Degertekin vd., “Heart fAilure Prevalence and Predictors in TurkeY (HAPPY) Çalışması”, *Türk Kardiyol. Dern. Arsivi-Archives Turkish Soc. Cardiol.*, c. 40, sayı

4, ss. 298–308, 2012, doi: 10.5543/tkda.2012.65031.

- [14] E. E. S. van Riet, A. W. Hoes, A. Limburg, M. A. J. Landman, H. van der Hoeven, ve F. H. Rutten, “Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion”, *Eur. J. Heart Fail.*, c. 16, sayı 7, ss. 772–777, Tem. 2014, doi: 10.1002/ejhf.110.
- [15] O. Chioncel vd., “Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry”, *Eur. J. Heart Fail.*, c. 19, sayı 12, ss. 1574–1585, Ara. 2017, doi: 10.1002/ejhf.813.
- [16] V. L. Roger, “Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-Based Population”, *JAMA*, c. 292, sayı 3, s. 344, Tem. 2004, doi: 10.1001/jama.292.3.344.
- [17] D. Levy vd., “Long-Term Trends in the Incidence of and Survival with Heart Failure”, *N. Engl. J. Med.*, c. 347, sayı 18, ss. 1397–1402, Eki. 2002, doi: 10.1056/NEJMoa020265.
- [18] L. Tavazzi, “Towards a more precise definition of heart failure aetiology”, *Eur. Heart J.*, c. 22, sayı 3, ss. 192–195, Şub. 2001, doi: 10.1053/euhj.2000.2393.
- [19] C. D. Kemp ve J. V. Conte, “The pathophysiology of heart failure”, *Cardiovasc. Pathol.*, c. 21, sayı 5, ss. 365–371, Eyl. 2012, doi: 10.1016/j.carpath.2011.11.007.
- [20] E. Tanai ve S. Frantz, “Pathophysiology of Heart Failure”, içinde *Comprehensive Physiology*, Wiley, 2015, ss. 187–214. doi: 10.1002/cphy.c140055.
- [21] M. Jessup vd., “2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults”, *Circulation*, c. 119, sayı 14, ss. 1977–2016, Nis. 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192064.
- [22] J. P. Hellermann, S. J. Jacobsen, M. M. Redfield, G. S. Reeder, S. A. Weston, ve V. L. Roger, “Heart failure after myocardial infarction: clinical presentation and survival”, *Eur. J. Heart Fail.*, c. 7, sayı 1, ss. 119–125, Oca. 2005, doi: 10.1016/j.ejheart.2004.04.011.
- [23] W. C. Meijers ve R. A. de Boer, “Common risk factors for heart failure and cancer”, *Cardiovasc. Res.*, c. 115, sayı 5, ss. 844–853, Nis. 2019, doi: 10.1093/cvr/cvz035.
- [24] K. A. Ammar vd., “Prevalence and Prognostic Significance of Heart Failure Stages”, *Circulation*, c. 115, sayı 12, ss. 1563–1570, Mar. 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666818.
- [25] C. W. Yancy vd., “2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary”, *Circulation*, c. 128, sayı 16, ss. 1810–1852, Eki. 2013, doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
- [26] S. M. Dunlay, V. L. Roger, ve M. M. Redfield, “Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction”, *Nat. Rev. Cardiol.*, c. 14, sayı 10, ss. 591–602, Eki. 2017, doi: 10.1038/nrcardio.2017.65.
- [27] J. E. Wilcox, J. C. Fang, K. B. Margulies, ve D. L. Mann, “Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, c. 76, sayı 6,

ss. 719–734, Ağu. 2020, doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.075.

- [28] B. P. Halliday *vd.*, “Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial”, *Lancet*, c. 393, sayı 10166, ss. 61–73, Oca. 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X.
- [29] P. Ponikowski *vd.*, “2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure”, *Eur. J. Heart Fail.*, c. 18, sayı 8, ss. 891–975, Ağu. 2016, doi: 10.1002/ehf.592.
- [30] T. Erdei, O. A. Smiseth, P. Marino, ve A. G. Fraser, “A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group”, *Eur. J. Heart Fail.*, c. 16, sayı 12, ss. 1345–1361, Ara. 2014, doi: 10.1002/ehf.184.
- [31] B. A. Borlaug, R. A. Nishimura, P. Sorajja, C. S. P. Lam, ve M. M. Redfield, “Exercise Hemodynamics Enhance Diagnosis of Early Heart Failure With Preserved Ejection Fraction”, *Circ. Hear. Fail.*, c. 3, sayı 5, ss. 588–595, Eyl. 2010, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701.
- [32] S. Selvaraj *vd.*, “Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction to the Community”, *JACC Hear. Fail.*, c. 8, sayı 8, ss. 640–653, Ağu. 2020, doi: 10.1016/j.jehf.2020.03.013.
- [33] B. Pieske *vd.*, “How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)”, *Eur. Heart J.*, c. 40, sayı 40, ss. 3297–3317, Eki. 2019, doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
- [34] T. B. Horwich, M. A. Hamilton, ve G. C. Fonarow, “B-Type Natriuretic Peptide Levels in Obese Patients With Advanced Heart Failure”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, c. 47, sayı 1, ss. 85–90, Oca. 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.050.
- [35] S. Anwaruddin *vd.*, “Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, c. 47, sayı 1, ss. 91–97, Oca. 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.051.
- [36] M. M. Redfield, R. J. Rodeheffer, S. J. Jacobsen, D. W. Mahoney, K. R. Bailey, ve J. C. Burnett, “Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, c. 40, sayı 5, ss. 976–982, Eyl. 2002, doi: 10.1016/S0735-1097(02)02059-4.
- [37] A. C. Don-Wauchope *vd.*, “Incremental predictive value of natriuretic peptides for prognosis in the chronic stable heart failure population: a systematic review”, *Heart Fail. Rev.*, c. 19, sayı 4, ss. 521–540, Ağu. 2014, doi: 10.1007/s10741-014-9443-x.
- [38] P. Bettencourt, A. Azevedo, J. Pimenta, F. Friões, S. Ferreira, ve A. Ferreira, “N-Terminal–Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Outcome After Hospital Discharge in Heart Failure Patients”, *Circulation*, c. 110, sayı 15, ss. 2168–2174, Eki. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000144310.04433.BE.
- [39] A. P. Davie *vd.*, “Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction”, *BMJ*, c. 312, sayı 7025, ss. 222–222, Oca.

1996, doi: 10.1136/bmj.312.7025.222.

- [40] J. B. Echouffo-Tcheugui, S. Erqou, J. Butler, C. W. Yancy, ve G. C. Fonarow, “Assessing the Risk of Progression From Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Overt Heart Failure”, *JACC Hear. Fail.*, c. 4, sayı 4, ss. 237–248, Nis. 2016, doi: 10.1016/j.jchf.2015.09.015.
- [41] A. M. Shah vd., “Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone”, *Circulation*, c. 132, sayı 5, ss. 402–414, Ağu. 2015, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015884.
- [42] L. Al Saikhan, C. Park, R. Hardy, ve A. Hughes, “Prognostic implications of left ventricular strain by speckle-tracking echocardiography in the general population: a meta-analysis”, *Vasc. Health Risk Manag.*, c. Volume 15, ss. 229–251, Tem. 2019, doi: 10.2147/VHRM.S206747.
- [43] R. G. Badgett, C. D. Mulrow, P. M. Otto, ve G. Ramírez, “How well can the chest radiograph diagnose left ventricular dysfunction?”, *J. Gen. Intern. Med.*, c. 11, sayı 10, ss. 625–634, Eki. 1996, doi: 10.1007/BF02599031.
- [44] M. L. Sala, M. B. Bizino, J. Amersfoort, A. de Roos, ve H. J. Lamb, “Computed Tomography Evaluation of Cardiac Structure and Function”, *J. Thorac. Imaging*, c. 29, sayı 3, ss. 173–184, May. 2014, doi: 10.1097/RTI.0000000000000080.
- [45] G. Angelidis vd., “SPECT and PET in ischemic heart failure”, *Heart Fail. Rev.*, c. 22, sayı 2, ss. 243–261, Mar. 2017, doi: 10.1007/s10741-017-9594-7.
- [46] D. LONGMORE, “DIMENSIONAL ACCURACY OF MAGNETIC RESONANCE IN STUDIES OF THE HEART”, *Lancet*, c. 325, sayı 8442, ss. 1360–1362, Haz. 1985, doi: 10.1016/S0140-6736(85)91786-6.
- [47] J. A. Gonzalez ve C. M. Kramer, “Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance”, *Curr. Heart Fail. Rep.*, c. 12, sayı 4, ss. 276–283, Ağu. 2015, doi: 10.1007/s11897-015-0261-9.
- [48] M. R. Patel vd., “ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, c. 69, sayı 17, ss. 2212–2241, May. 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.001.
- [49] “Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness”, *JAMA*, c. 294, sayı 13, s. 1625, Eki. 2005, doi: 10.1001/jama.294.13.1625.
- [50] G. E. PALADE, “AN ELECTRON MICROSCOPE STUDY OF THE MITOCHONDRIAL STRUCTURE”, *J. Histochem. Cytochem.*, c. 1, sayı 4, ss. 188–211, Tem. 1953, doi: 10.1177/1.4.188.
- [51] R. G. Parton, “Caveolae and caveolins”, *Curr. Opin. Cell Biol.*, c. 8, sayı 4, ss. 542–548, Ağu. 1996, doi: 10.1016/S0955-0674(96)80033-0.
- [52] R. S. Ostrom ve P. A. Insel, “The evolving role of lipid rafts and caveolae in G protein-coupled receptor signaling: implications for molecular pharmacology”, *Br.*

- J. Pharmacol.*, c. 143, sayı 2, ss. 235–245, Eyl. 2004, doi: 10.1038/sj.bjp.0705930.
- [53] T. M. Williams ve M. P. Lisanti, “The Caveolin genes: from cell biology to medicine”, *Ann. Med.*, c. 36, sayı 8, ss. 584–595, Oca. 2004, doi: 10.1080/07853890410018899.
 - [54] W. J. Cho, A. K. Chow, R. Schulz, ve E. E. Daniel, “Caveolin-1 exists and may function in cardiomyocytes”, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, c. 88, sayı 1, ss. 73–76, Oca. 2010, doi: 10.1139/Y09-114.
 - [55] D. S. Park vd., “Caveolin-1 Null (–/–) Mice Show Dramatic Reductions in Life Span”, *Biochemistry*, c. 42, sayı 51, ss. 15124–15131, Ara. 2003, doi: 10.1021/bi0356348.
 - [56] H. Robenek, G. Weissen-Plenz, ve N. J. Severs, “Freeze-fracture replica immunolabelling reveals caveolin-1 in the human cardiomyocyte plasma membrane”, *J. Cell. Mol. Med.*, c. 12, sayı 6a, ss. 2519–2521, Ara. 2008, doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00498.x.
 - [57] W. P. Li, P. Liu, B. K. Pilcher, ve R. G. Anderson, “Cell-specific targeting of caveolin-1 to caveolae, secretory vesicles, cytoplasm or mitochondria”, *J. Cell Sci.*, c. 114, sayı 7, ss. 1397–1408, Nis. 2001, doi: 10.1242/jcs.114.7.1397.
 - [58] G. Sowa, L. Xie, L. Xu, ve W. C. Sessa, “Serine 23 and 36 Phosphorylation of Caveolin-2 Is Differentially Regulated by Targeting to Lipid Raft/Caveolae and in Mitotic Endothelial Cells”, *Biochemistry*, c. 47, sayı 1, ss. 101–111, Oca. 2008, doi: 10.1021/bi701709s.
 - [59] V. O. Rybin, P. W. Grabham, H. Elouardighi, ve S. F. Steinberg, “Caveolae-associated proteins in cardiomyocytes: caveolin-2 expression and interactions with caveolin-3”, *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.*, c. 285, sayı 1, ss. H325–H332, Tem. 2003, doi: 10.1152/ajpheart.00946.2002.
 - [60] B. Razani vd., “Caveolin-2-Deficient Mice Show Evidence of Severe Pulmonary Dysfunction without Disruption of Caveolae”, *Mol. Cell. Biol.*, c. 22, sayı 7, ss. 2329–2344, Nis. 2002, doi: 10.1128/MCB.22.7.2329-2344.2002.
 - [61] H. J. Lee vd., “Expression of caveolin-3 immunoreactivities in the developing sciatic nerve of the rat”, *Muscle Nerve*, c. 38, sayı 2, ss. 1021–1026, Ağu. 2008, doi: 10.1002/mus.20973.
 - [62] P. E. Scherer, Z. Tang, M. Chun, M. Sargiacomo, H. F. Lodish, ve M. P. Lisanti, “Caveolin Isoforms Differ in Their N-terminal Protein Sequence and Subcellular Distribution. IDENTIFICATION AND EPITOPE MAPPING OF AN ISOFORM-SPECIFIC MONOCLONAL ANTIBODY PROBE”, *J. Biol. Chem.*, c. 270, sayı 27, ss. 16395–16401, Tem. 1995, doi: 10.1074/jbc.270.27.16395.
 - [63] S. E. Woodman vd., “Caveolin-3 Knock-out Mice Develop a Progressive Cardiomyopathy and Show Hyperactivation of the p42/44 MAPK Cascade”, *J. Biol. Chem.*, c. 277, sayı 41, ss. 38988–38997, Eki. 2002, doi: 10.1074/jbc.M205511200.
 - [64] H. H. Patel, F. Murray, ve P. A. Insel, “Caveolae as Organizers of Pharmacologically Relevant Signal Transduction Molecules”, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, c. 48, sayı 1, ss. 359–391, Şub. 2008, doi:

10.1146/annurev.pharmtox.48.121506.124841.

- [65] M. Vatta *vd.*, “Mutant Caveolin-3 Induces Persistent Late Sodium Current and Is Associated With Long-QT Syndrome”, *Circulation*, c. 114, sayı 20, ss. 2104–2112, Kas. 2006, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635268.
- [66] J. Zhao *vd.*, “Sevoflurane Preconditioning Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury via Caveolin-3–Dependent Cyclooxygenase-2 Inhibition”, *Circulation*, c. 128, sayı 11_suppl_1, Eyl. 2013, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000045.
- [67] E. C. Feiner *vd.*, “Left Ventricular Dysfunction in Murine Models of Heart Failure and in Failing Human Heart is Associated With a Selective Decrease in the Expression of Caveolin-3”, *J. Card. Fail.*, c. 17, sayı 3, ss. 253–263, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.cardfail.2010.10.008.
- [68] F. Capozza *vd.*, “Caveolin-3 knockout mice show increased adiposity and whole body insulin resistance, with ligand-induced insulin receptor instability in skeletal muscle”, *Am. J. Physiol. Physiol.*, c. 288, sayı 6, ss. C1317–C1331, Haz. 2005, doi: 10.1152/ajpcell.00489.2004.
- [69] A. Koga, N. Oka, T. Kikuchi, H. Miyazaki, S. Kato, ve T. Imaizumi, “Adenovirus-Mediated Overexpression of Caveolin-3 Inhibits Rat Cardiomyocyte Hypertrophy”, *Hypertension*, c. 42, sayı 2, ss. 213–219, Ağu. 2003, doi: 10.1161/01.HYP.0000082926.08268.5D.
- [70] Y. T. Horikawa *vd.*, “Cardiac-Specific Overexpression of Caveolin-3 Attenuates Cardiac Hypertrophy and Increases Natriuretic Peptide Expression and Signaling”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, c. 57, sayı 22, ss. 2273–2283, May. 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.032.
- [71] B. Aravamudan, “Transgenic overexpression of caveolin-3 in the heart induces a cardiomyopathic phenotype”, *Hum. Mol. Genet.*, c. 12, sayı 21, ss. 2777–2788, Eyl. 2003, doi: 10.1093/hmg/ddg313.
- [72] R. Mathew, J. Huang, M. Shah, K. Patel, M. Gewitz, ve P. B. Sehgal, “Disruption of Endothelial-Cell Caveolin-1 α /Raft Scaffolding During Development of Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension”, *Circulation*, c. 110, sayı 11, ss. 1499–1506, Eyl. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000141576.39579.23.
- [73] B. Darblade, “Alteration of plasmalemmal caveolae mimics endothelial dysfunction observed in atheromatous rabbit aorta”, *Cardiovasc. Res.*, c. 50, sayı 3, ss. 566–576, Haz. 2001, doi: 10.1016/S0008-6363(01)00251-6.
- [74] M. Drab *vd.*, “Loss of Caveolae, Vascular Dysfunction, and Pulmonary Defects in Caveolin-1 Gene-Disrupted Mice”, *Science (80-.)*, c. 293, sayı 5539, ss. 2449–2452, Eyl. 2001, doi: 10.1126/science.1062688.
- [75] Y.-Y. Zhao *vd.*, “Defects in caveolin-1 cause dilated cardiomyopathy and pulmonary hypertension in knockout mice”, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, c. 99, sayı 17, ss. 11375–11380, Ağu. 2002, doi: 10.1073/pnas.172360799.
- [76] Y. Ohsawa, “Overexpression of P104L mutant caveolin-3 in mice develops hypertrophic cardiomyopathy with enhanced contractility in association with

- increased endothelial nitric oxide synthase activity”, *Hum. Mol. Genet.*, c. 13, sayı 2, ss. 151–157, Kas. 2003, doi: 10.1093/hmg/ddh014.
- [77] A. Brouet, P. Sonveaux, C. Dessy, S. Moniotte, J.-L. Balligand, ve O. Feron, “Hsp90 and Caveolin Are Key Targets for the Proangiogenic Nitric Oxide–Mediated Effects of Statins”, *Circ. Res.*, c. 89, sayı 10, ss. 866–873, Kas. 2001, doi: 10.1161/hh2201.100319.
- [78] E. J. Folco, G.-X. Liu, ve G. Koren, “Caveolin-3 and SAP97 form a scaffolding protein complex that regulates the voltage-gated potassium channel Kv1.5”, *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.*, c. 287, sayı 2, ss. H681–H690, Ağu. 2004, doi: 10.1152/ajpheart.00152.2004.
- [79] R. C. Balijepalli, J. D. Foell, D. D. Hall, J. W. Hell, ve T. J. Kamp, “Localization of cardiac L-type Ca²⁺ channels to a caveolar macromolecular signaling complex is required for β 2 -adrenergic regulation”, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, c. 103, sayı 19, ss. 7500–7505, May. 2006, doi: 10.1073/pnas.0503465103.
- [80] J. R. Martens, N. Sakamoto, S. A. Sullivan, T. D. Grobaski, ve M. M. Tamkun, “Isoform-specific Localization of Voltage-gated K⁺Channels to Distinct Lipid Raft Populations”, *J. Biol. Chem.*, c. 276, sayı 11, ss. 8409–8414, Mar. 2001, doi: 10.1074/jbc.M009948200.
- [81] H. Wang vd., “Ouabain Assembles Signaling Cascades through the Caveolar Na⁺/K⁺-ATPase”, *J. Biol. Chem.*, c. 279, sayı 17, ss. 17250–17259, Nis. 2004, doi: 10.1074/jbc.M313239200.
- [82] E. Camors vd., “Association of annexin A5 with Na⁺/Ca²⁺ exchanger and caveolin-3 in non-failing and failing human heart”, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, c. 40, sayı 1, ss. 47–55, Oca. 2006, doi: 10.1016/j.yjmcc.2005.08.009.
- [83] M. Catteruccia vd., “Rippling muscle disease and cardiomyopathy associated with a mutation in the CAV3 gene”, *Neuromuscul. Disord.*, c. 19, sayı 11, ss. 779–783, Kas. 2009, doi: 10.1016/j.nmd.2009.08.015.
- [84] C. Napolitano, I. Rivolta, ve S. G. Priori, “Cardiac Sodium Channel Diseases”, *Clin. Chem. Lab. Med.*, c. 41, sayı 4, Oca. 2003, doi: 10.1515/CCLM.2003.066.
- [85] L. B. Cronk vd., “Novel mechanism for sudden infant death syndrome: Persistent late sodium current secondary to mutations in caveolin-3”, *Hear. Rhythm*, c. 4, sayı 2, ss. 161–166, Şub. 2007, doi: 10.1016/j.hrthm.2006.11.030.
- [86] A. Anselmi vd., “Role of apoptosis in pressure-overload cardiomyopathy”, *J. Cardiovasc. Med.*, c. 9, sayı 3, ss. 227–232, Mar. 2008, doi: 10.2459/JCM.0b013e328277f1d7.
- [87] T. Stanton, C. B. Ingul, J. L. Hare, R. Leano, ve T. H. Marwick, “Interaction of Left Ventricular Geometry and Myocardial Ischemia in the Response of Myocardial Deformation to Stress”, *Am. J. Cardiol.*, c. 104, sayı 7, ss. 897–903, Eki. 2009, doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.028.
- [88] A. S. Augustus vd., “Hearts lacking caveolin-1 develop hypertrophy with normal cardiac substrate metabolism”, *Cell Cycle*, c. 7, sayı 16, ss. 2509–2518, Ağu. 2008, doi: 10.4161/cc.7.16.6421.

- [89] A. P. De Souza vd., “MR imaging of caveolin gene-specific alterations in right ventricular wall thickness”, *Magn. Reson. Imaging*, c. 23, sayı 1, ss. 61–68, Oca. 2005, doi: 10.1016/j.mri.2004.11.011.
- [90] T. Fujita, “Accumulation of molecules involved in $\alpha 1$ -adrenergic signal within caveolae: caveolin expression and the development of cardiac hypertrophy”, *Cardiovasc. Res.*, c. 51, sayı 4, ss. 709–716, Eyl. 2001, doi: 10.1016/S0008-6363(01)00348-0.
- [91] W. M. Krajewska ve I. Masłowska, “Caveolins: structure and function in signal transduction.”, *Cell. Mol. Biol. Lett.*, c. 9, sayı 2, ss. 195–220, 2004, [Çevrimiçi]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15213803>
- [92] K. Jeong, H. Kwon, C. Min, ve Y. Pak, “Modulation of the caveolin-3 localization to caveolae and STAT3 to mitochondria by catecholamine-induced cardiac hypertrophy in H9c2 cardiomyoblasts”, *Exp. Mol. Med.*, c. 41, sayı 4, s. 226, 2009, doi: 10.3858/emmm.2009.41.4.025.
- [93] T. Aoyagi, Y. Ishikawa, H. Oshikawa, K. Kinugawa, I. Yokoyama, ve R. Nagai, “Caveolin-3 is Up-Regulated in the Physiological Left Ventricular Hypertrophy Induced by Voluntary Exercise Training in Rats.”, *J. Sports Sci. Med.*, c. 1, sayı 4, ss. 141–6, Ara. 2002, [Çevrimiçi]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24748846>
- [94] B. Giusti vd., “Gene expression profile of rat left ventricles reveals persisting changes following chronic mild exercise protocol: implications for cardioprotection”, *BMC Genomics*, c. 10, sayı 1, s. 342, 2009, doi: 10.1186/1471-2164-10-342.
- [95] T. Hayashi vd., “Identification and functional analysis of a caveolin-3 mutation associated with familial hypertrophic cardiomyopathy”, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, c. 313, sayı 1, ss. 178–184, Oca. 2004, doi: 10.1016/j.bbrc.2003.11.101.
- [96] T. Damy vd., “Increased neuronal nitric oxide synthase-derived NO production in the failing human heart”, *Lancet*, c. 363, sayı 9418, ss. 1365–1367, Nis. 2004, doi: 10.1016/S0140-6736(04)16048-0.
- [97] B. P. Head vd., “Microtubules and Actin Microfilaments Regulate Lipid Raft/Caveolae Localization of Adenylyl Cyclase Signaling Components”, *J. Biol. Chem.*, c. 281, sayı 36, ss. 26391–26399, Eyl. 2006, doi: 10.1074/jbc.M602577200.
- [98] V. O. Nikolaev vd., “ $\beta 2$ -Adrenergic Receptor Redistribution in Heart Failure Changes cAMP Compartmentation”, *Science (80-.)*, c. 327, sayı 5973, ss. 1653–1657, Mar. 2010, doi: 10.1126/science.1185988.
- [99] H. H. Patel vd., “Protection of adult rat cardiac myocytes from ischemic cell death: role of caveolar microdomains and δ -opioid receptors”, *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.*, c. 291, sayı 1, ss. H344–H350, Tem. 2006, doi: 10.1152/ajpheart.01100.2005.
- [100] H. Rakowski vd., “Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography”, *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, c. 9, sayı 5, ss. 736–760, Eyl. 1996, doi: 10.1016/S0894-7317(96)90076-0.

- [101] B. R. Pagliaro, F. Cannata, G. G. Stefanini, ve L. Bolognese, “Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure”, *Heart Fail. Rev.*, c. 25, sayı 1, ss. 53–65, Oca. 2020, doi: 10.1007/s10741-019-09831-z.
- [102] D. Levy, “The Progression From Hypertension to Congestive Heart Failure”, *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, c. 275, sayı 20, s. 1557, May. 1996, doi: 10.1001/jama.1996.03530440037034.
- [103] G. A. Nichols, C. M. Gullion, C. E. Koro, S. A. Ephross, ve J. B. Brown, “The Incidence of Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes”, *Diabetes Care*, c. 27, sayı 8, ss. 1879–1884, Ağu. 2004, doi: 10.2337/diacare.27.8.1879.
- [104] M. Emdin vd., “Comparison of Brain Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal NT-proBNP for Early Diagnosis of Heart Failure”, *Clin. Chem.*, c. 53, sayı 7, ss. 1289–1297, Tem. 2007, doi: 10.1373/clinchem.2006.080234.
- [105] A. Zorlu, M. B. Yilmaz, H. Yucel, G. Bektasoglu, M. Refiker Ege, ve I. Tandogan, “Increased d-dimer levels predict cardiovascular mortality in patients with systolic heart failure”, *J. Thromb. Thrombolysis*, c. 33, sayı 4, ss. 322–328, May. 2012, doi: 10.1007/s11239-011-0635-0.
- [106] L.-Y. Sun vd., “Potential Roles of Serum Caveolin-3 Levels in Patients with Atrial Fibrillation”, *Front. Aging Neurosci.*, c. 9, Nis. 2017, doi: 10.3389/fnagi.2017.00090.
- [107] A. W. Cohen, R. Hnasko, W. Schubert, ve M. P. Lisanti, “Role of Caveolae and Caveolins in Health and Disease”, *Physiol. Rev.*, c. 84, sayı 4, ss. 1341–1379, Eki. 2004, doi: 10.1152/physrev.00046.2003.
- [108] Y. S. Markandeya vd., “Caveolin-3 Overexpression Attenuates Cardiac Hypertrophy via Inhibition of T-type Ca^{2+} Current Modulated by Protein Kinase Ca in Cardiomyocytes”, *J. Biol. Chem.*, c. 290, sayı 36, ss. 22085–22100, Eyl. 2015, doi: 10.1074/jbc.M115.674945.