T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA FRACTALKİNE (CX3CL1) SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülser Eylül ÇERİK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mustafa CANDEMİR

ANKARA, 2025

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA FRACTALKİNE (CX3CL1) SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülser Eylül ÇERİK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mustafa CANDEMİR

ANKARA, 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince gösterdiği sabır, hoşgörü, verdiği emek için ve tez sürecim boyunca bana bilgi ve tecrübesiyle destek olan değerli hocam ve tez danışmanım, her konuda bana yol gösteren canım abim Doç. Dr. Mustafa Candemir'e ,

Bir üyesi olmaktan gurur duyduğum Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki ihtisasım süresince destek, bilgi, birikim ve özverileriyle yanımda olan Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Rıdvan Yalçın başta olmak üzere tüm kıymetli ve saygıdeğer hocalarıma,

Eğitim sürecimde her daim yanımda olan kıymetli hocam Prof. Dr. Asife ŞAHİNARSLAN'a,

Bu süreçte birlikte her türlü sevinci, üzüntüyü, emeği, özveriyi, güçlüğü ve sayamadığım birçok duyguyu paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm kardiyoloji kliniği çalışanlarına,

Tezimin hazırlanış ve yazım sürecinde ve uzmanlık sürecimde en büyük destekçim olan canım arkadaşım Erhan TAN'a,

Uzmanlık sürecimde her zaman yanımda olan, canım dostum Elif YAZGAN'a

Bana her konuda ilham veren, desteğini her zaman arkamda hissettiğim, iyi ve kötü anımda her zaman yanıma olan Doğa DÖNMEZ'e

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan, hayatım boyunca maddi ve manevi katkılarının yanı sıra karşılıksız sevgisi ile daima yanımda olan, bana

her konuda ilham olan, hayatım boyunca en büyük rehberim, canım annem Filiz YILMAZ'a

Tıp fakültesine başladığım andan beri benim için her konuda elinden geleni yapan canım anneannem Gülser YILMAZ ve canım dedem Halil İbrahim YILMAZ'a

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

Gülser Eylül ÇERİK

Ankara, Temmuz 2025

KABUL ve ONAY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

KABUL ve ONAY iii

İÇİNDEKİLER iv

KISALTMALAR vi

TABLOLAR ix

ŞEKİLLER x

1.GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 4

2.1. Kalp Yetersizliği: Klinik Genel Bakış ve Küresel Yük 4

2.1.1 Akut Dekompanse Kalp Yetersizliği 6

2.2. Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi 7

2.3. Kalp Yetersizliğinde İnflamasyonun Rolü 10

2.4. Fractalkine (CX3CL1) 11

2.5. Fractalkine ve Kalp Yetersizliği 12

2.6. Kalp Yetersizliğinde Biyomarkerlar ve Fractalkine 15

3. GEREÇ VE YÖNTEM 24

3.1. Fractalkine düzeylerinin ölçümü 26

3.2. İstatistiksel Analiz 26

3.3. Etik Kurul Onayı 27

4. BULGULAR 28

5. TARTIŞMA 39

6. SONUÇ 52

7. KAYNAKLAR 53

8. ÖZET 57

9. ABSTRACT 59

10. EKLER 61

Ek-1: Etik Kurul Onayı 61

11. ÖZGEÇMİŞ 62

KISALTMALAR

AF	Atriyal Fibrilasyon
AKY	Akut Dekompanse Kalp Yetersizliği
ANP	Atriyal Natriüretik Peptit
BNP	B tipi Natriüretik Peptit
BUN	Kan Üre Azotu
CRP	C Reaktif Protein
CX3CL1	Fractalkine, Kemokin (C-X3-C motifi) Ligandı 1
CX3CR1	Fractalkine Reseptörü
DEFKY	Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
DKY	Dekompanse Kalp Yetersizliği
DM	Diyabetes Mellitus
EAA	Eğri Altında Kalan Alan
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
ELISA	Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi
EV	Enterovirüs
FKN	Fractalkine
GA	Güven Aralığı
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HB	Hemoglobin
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HT	Hipertansiyon
ICAM-1	Hücreler Arası Yapışma Molekülü-1

ICD	İmplante Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör
IL-18	İnterlökin-18
IL-6	Interlökin 6
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
KEFKY	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
KKY	Kronik Kompanse Kalp Yetersizliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KY	Kalp Yetersizliği
MAPK	Mitogenle Aktive Olan Protein Kinazlar
MCP-1	Monosit Kemotaktik Protein-1
MI	Miyokard Enfarktüsü
MMP-9	Matriks Metalloproteinaz-9
MRNA	Haberci Ribonükleik Asit
NK	Doğal Öldürücü Hücreler
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
NP	Natriüretik Peptit
NT-proBNP	N-Terminal B Tipi Natriüretik Peptit
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
PKMH	Periferik Kan Mononükleer Hücreleri
RAAS	Renin-Anjiyotensin- Aldosteron Sistemi
ROC	Alıcı İşletim Karakteristiği
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
SA	Sol Atriyum
SPSS	Sosyal Bilimler İçin İstatistiksel Paket

SSS	Sempatik Sinir Sistemi
SV	Sol Ventrikül
SVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
SVO	Serebrovasküler Olay
tGFR	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
VKİ	Beden Kitle İndeksi

TABLOLAR

Tablo 1. New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) Kalp Yetersizliği Sınıflaması ... 6

Tablo 2. Yüksek Natiüretik Peptid seviyelerinin kardiyak ve non-kardiyak nedenleri 16

Tablo 3. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları 33

Tablo 4 Çalışma popülasyonunda sonlanım noktaları. 34

Tablo 5. Akut kalp yetersizliğinin bağımsız tahmin edicilerinin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları..... 34

ŞEKİLLER

Şekil 1. Kalp yetersizliğinin patofizyolojisi 8

Şekil 2. Akut kalp yetersizliği tahmininde fractalkine için çizilen Alıcı İşletim Karakteristiği eğrisi. 35

Şekil 3. Kalp yetersizliği hastalarında fractalkine seviyelerine göre tabakalandırılmış sağkalımı gösteren Kaplan-Meier eğrileri. 36

Şekil 4. Kalp yetersizliği olan hastalarda fractalkine düzeylerine göre diyalizsiz sağkalımı gösteren Kaplan-Meier eğrileri. 37

Şekil 5. Kalp yetersizliği hastalarında fractalkine düzeylerine göre yoğun bakıma yatış gerektirmeyen sağkalımı gösteren Kaplan-Meier eğrileri. 38

1.GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY), tek bir patolojik tanı olmanın ötesinde, nefes darlığı, yorgunluk, ayak bileklerinde şişlik gibi başlıca semptomlarla birlikte; juguler venöz dolgunluk, akciğerde raller ve periferik ödem gibi objektif bulgularla karakterize edilen klinik bir sendromdur. Bu sendrom, kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklerinden kaynaklanmakta olup, istirahat veya egzersiz sırasında intrakardiyak basınçlarda artış ya da yetersiz kardiyak debi sonucu oluşmaktadır (1). KY, önemli derecede morbidite ve mortalite sebebi olmasının yanı sıra, düşük fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi ve yüksek maliyetlerle karakterize edilen çok yönlü ve yaşamı tehdit eden bir sendromdur. KY'nin, dünya çapında 64 milyondan fazla kişiyi etkilediği bilinmektedir (2).

KY, genellikle kronik kompanse kalp yetersizliği (KKY) ve akut dekompanse kalp yetersizliği (AKY) olarak ikiye ayrılır. KKY, yerleşik bir KY tanısı olan veya semptomların daha kademeli olarak başladığı kişileri tanımlar. KKY, aniden ya da yavaşça kötüleşirse bu durum dekompanse kalp yetersizliği (DKY) olarak tanımlanabilir. AKY tablosunda olan bir kişide, hastaneye yatış ve intravenöz (i.v.) diüretik ile tedavi edilme gereksinimi doğabilir (1).

AKY, KY belirtilerinin ve bulgularının yeni başlangıç veya tekrarlayan formda ortaya çıkması, acil veya hızlı müdahale gerektirmesi ve hastaneye yatışla sonuçlanması olarak tanımlanabilir. Literatürde bu durum için çeşitli başka terimler de kullanılmıştır; AKY Sendromları arasında, AKY ve KKY'nin akut dekompansasyonu yer alır. Bu terim çeşitliliği, AKY'nin tek bir tanıdan ziyade,

bir dizi farklı birincil kardiyovasküler hastalıktan kaynaklanan ve çeşitli kardiyak veya kardiyak olmayan durumlarla tetiklenebilen, ilişkili sendromlar grubunu ifade ettiğini göstermektedir (3).

KY'nin moleküler patolojik mekanizmaları içerisinde, kardiyak hipertrofinin ve KY'nin ilerlemesinin, çeşitli şekillerde inflamasyonla ilişkili olduğuna dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda KY hastalarında artmış serum Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF-α) ve Interlökin-6 (IL-6) seviyelerinin izlenmesi bunu kanıtlar niteliktedir. İnflamasyonun derecesinin, New York Kalp Cemiyeti KY sınıflaması (NYHA), kardiyak kaşeksi derecesi ve genel hastalık prognozu ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (4). Deneysel olarak uygulanmış aşırı basınç yükünün, proinflamatuar sitokinler olan TNF-α ve IL-6'nın kardiyak ekspresyonunu indüklediği gösterilmiş olmakla birlikte nitekim bu sitokinlerin de kardiyak hipertrofi, kardiyak yeniden şekillenme ve KY'ye katkıda bulunmakta olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (5, 6, 7).

Fractalkine (FKN), miyokardiyal iskemi ve KY esas olarak endotel hücrelerinde eksprese edilen yeni bir membran bağlı kemokindir. FKN aynı zamanda CX3CL1 olarak da bilinir ve membran bağlı formda veya parçalanmış çözünür kemokin olarak bulunan atipik bir kemokindir. FKN, kardiyomyositler tarafından da eksprese edildiği bilinmekle birlikte KY'de oynadığı role ilişkin bilinen çok az şey mevcuttur. FKN'nin KY gelişimiyle ilişkili olduğu ve KY şiddetine ilişkin biyomarker olabileceği deneysel olarak gösterilmekle birlikte kardiyak yeniden şekillenme ve miyokardiyal hasarda bir biyomarker olabileceği belirtilmiştir (8, 9). KY hastalarında artan FKN düzeylerinin hastalığın şiddeti ve

hastaların rehospitalizasyonları ile ilişkili olduğunu gösteren klinik çalışmalar da yine mevcuttur (10). Ancak bilimsel literatürde bu alanda sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır.

Tüm bu bilgiler ışığında planlanan tez çalışmasında, KY hastalarında plazma çözünür FKN düzeylerinin ölçümüne ve prognostik bir faktör olarak değerlendirilmesine ilişkin ülkemizde bir klinik çalışmaya rastlanmamıştır. Buna ek olarak sunulan bu tez çalışmasında, AKY ve KKY bulunan hastaların plazma seviyelerindeki çözünür FKN seviyesini ve bu hasta gruplarındaki hemodiyaliz tedavisi, yoğun bakım yatışı ve sağ kalım üzerinde FKN'nin kısa dönem içerisindeki prognostik değerininin analiz edilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca, plazma çözünür FKN ile diğer prediktör biyomarker olan Beyin Natriüretik Peptit (BNP) arasındaki korelasyon da araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetersizliği: Klinik Genel Bakış ve Küresel Yük

Kalp yetersizliği (KY), Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından; tek bir patolojik tanının ötesinde, nefes darlığı, yorgunluk, ayak bileklerinde şişlik gibi başlıca semptomlarla birlikte; juguler venöz dolgunluk, akciğerde raller ve periferik ödem gibi objektif bulgularla karakterize edilen klinik bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu sendrom, kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklerinden kaynaklanmakta olup, istirahat veya egzersiz sırasında intrakardiyak basınçlarda artışa ya da yetersiz kardiyak debiye yol açmaktadır. KY tanısında altta yatan kardiyak disfonksiyonun etiyolojisinin belirlenmesi zorunludur; çünkü uygulanan tedavi, esas olarak bu patolojik duruma göre şekillenir. KY'nin en yaygın nedeni, miyokardiyal fonksiyon bozukluklarıdır ve bu bozukluklar sistolik, diyastolik ya da her ikisinin kombinasyonu şeklinde olabilir. Bununla birlikte, kapak hastalıkları, perikard ve endokard patolojileri ile ritim ve ileti bozuklukları da KY'ye neden olabilir ya da mevcut tabloyu ağırlaştırabilir (1).

KY, önemli bir sağlık sorunu olup, fazla kaynak kullanımı ve artan sağlık hizmetleri maliyetiyle ilişkilidir. KY'nin insidansı zaman içinde sabit kalmış veya hatta hafifçe azalmış olsa da KY tedavilerinin iyileştirilmesi ve nüfusun yaşam beklentisinin uzaması nedeniyle prevalansı artış göstermektedir. KY tedavilerinde önemli gelişmelerin artmasına karşın, morbidite ve mortalite düzeyleri hala yüksek seviyelerde seyretmektedir. KY, ileri yaş bireylerde oldukça yaygın bir

durum olmasının yanı sıra, 65 yaş üstü hastalarda hastaneye yatışların başlıca nedenidir ve batı ülkelerinde tüm hastaneye yatışların %1-2'sini oluşturduğu bilinmektedir (2, 11).

KY, Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) aralıklarına göre sırasıyla ≤%40, %41–49 ve ≥%50 olarak üç EF kategorisine göre sınıflandırılabilmektedir: Düşük EF (DEFKY), hafif azalmış EF ve korunmuş EF (KEFKY) (2).

KY'nin fonksiyonel sınıflaması için New York Kalp Cemiyeti'nin, KY'nin derecesini sınıflandırmak için kullanılan bir yöntem bulunmaktadır (Tablo 1). NHYA sınıflamasının KY'de mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca, bu sınıflandırma klinik uygulamada ve araştırmalarda yaygın olarak kullanılmasının yanı sıra hastaların belirli sağlık hizmetlerine uygunluğunu belirlemek için de kullanılmaktadır. Ancak, KY semptomlarının şiddeti ile sol ventrikül (SV) fonksiyonunun ölçümü arasında zayıf bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. KY semptomlarının şiddeti ile sağkalım arasında açık bir ilişki olmasına rağmen, hafif semptomları olan hastalarda, morbidite ve mortalite riski artmış olabilir (12). NYHA sınıflandırması, KY'nin derecesini sınıflandırmanın basit bir yolunu sunmakla birlikte hastaları rutin fiziksel aktivite sırasında yaşadıkları kısıtlamalara göre dört kategoriden birine sınıflamaktadır. NYHA sınıflandırma sisteminin fonksiyonel yetersizlik sınıfları boyunca KY hastalarını yeterince ayırt edememesi gibi bir kısıtlaması mevcuttur (13).

Tablo 1. New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) Kalp Yetersizliği Sınıflaması (14)

Sınıf I	Fiziksel aktivitede herhangi bir kısıtlama olmadığına karşılık gelmektedir.
Sınıf II	Hastada orta derecede egzersiz esnasında yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı veya anjina yaşanabilir ancak dinlenme esnasında bunlar gözlenmemektedir.
Sınıf III	Normal gündelik aktiviteyi kısıtlayan minimum eforla belirtiler meydana gelmektedir.
Sınıf IV	Dinlenme esnasında kalp yetersizliği belirtileri mevcuttur ve herhangi bir efor ile bu belirtiler kötüleşmektedir bu nedenle herhangi bir fiziksel aktivite yapılamaz.

2.1.1 Akut Dekompanse Kalp Yetersizliği

Akut Dekompanse Kalp yetersizliği (AKY) acil tedavi gerektiren ve hastaneye yatışla sonuçlanan KY belirtileri ve semptomlarının yeni başlangıcı veya nüksetmesi olarak tanımlanabilir. Bilimsel literatürde, AKY Sendromları, AKY ve KKY'nin akut dekompansasyonu gibi bir dizi başka terimler de kullanılabilmektedir. Literatürde kullanılan terimlerin sayısı, AKY'nin tek bir tanı değil, çeşitli kardiyak ve kardiyak olmayan durumlar tarafından kötüleştirilebilen bir dizi farklı birincil altta yatan kardiyovasküler hastalığın neden olduğu bir grup ilgili sendrom olduğunu yansıtmaktadır (3).

Altta yatan patofizyoloji heterojendir ve altta yatan kalp hastalığının niteliğine, zaman içindeki seyrine ve ciddiyetine ve kardiyak olmayan tetikleyici faktörlerin varlığına ve ciddiyetine bağlıdır (3).

Düşük kardiyak debinin klinik bulguları olsun veya olmasın, sol atriyal basıncın yükselmesine bağlı pulmoner konjesyon ve buna bağlı dispne semptomları, bu sendromlu hastalarda tutarlı bir bulgudur. AKY nedeniyle

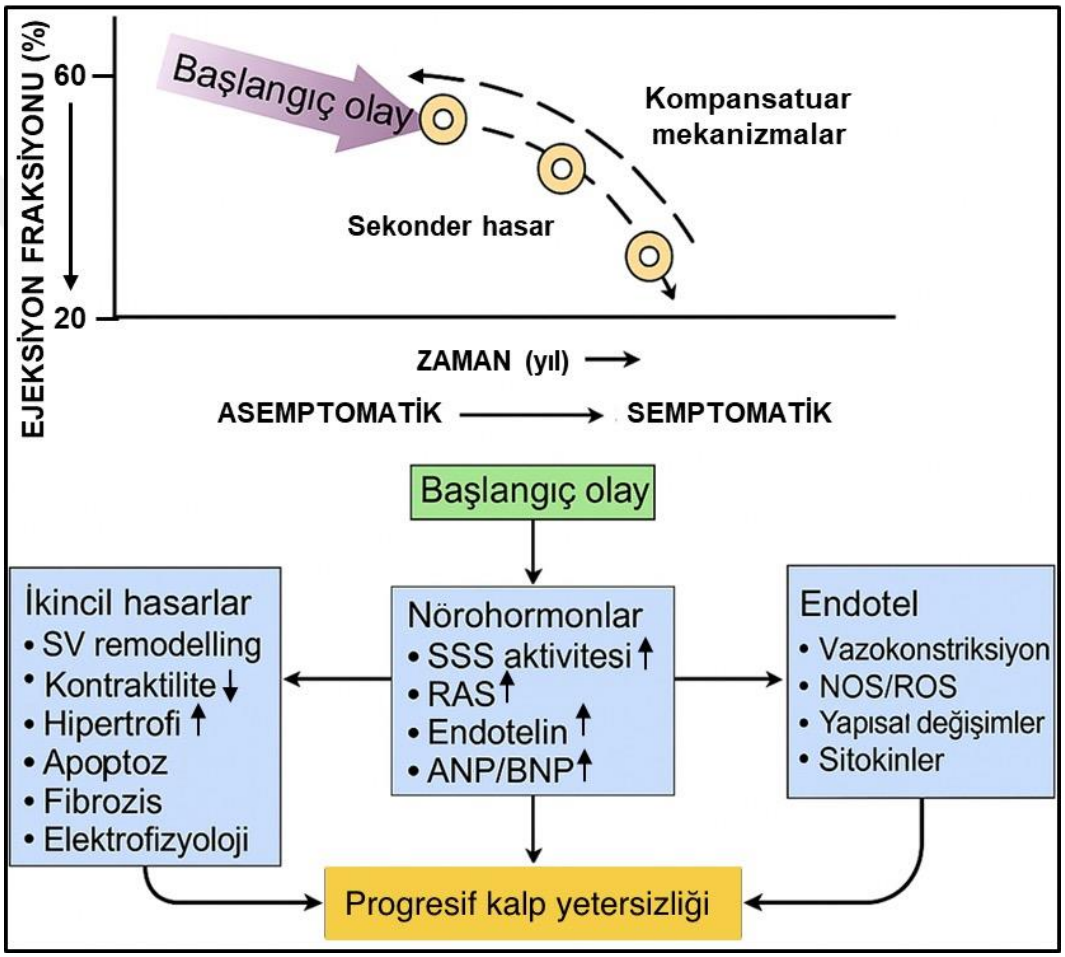
hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %70'i daha önce KY tanısı almıştır, %25'i yeni başlayan KY ve %5'inde ise ileri veya refrakter KY vardır. Kardiyovasküler kaynaklı olarak; koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kalp kapak hastalığı ve kardiyomiyopati altta yatan nedenler olarak sıklıkla görülebilmektedir. Non-kardiyak sebepler olarak ise böbrek fonksiyon bozukluğu, diyabet, anemi ve enfeksiyon (bilhassa solunum yolu enfeksiyonları) gibi durumlar altta yatan etkenler olarak sıklıkla görülebilmekte olup, KY'nin dekompansasyonuna neden olabilirler (15, 16).

2.2. Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde (DEFKY) bir indeks olayın kalp kasını hasarlandırması ve bunun sonucunda kardiyak miyositlerin kaybına yol açması veya alternatif olarak miyokardın kuvvet üretme yeteneğini bozması ve böylece kalbin normal şekilde kasılmasını engellemesi ile başlar. Bu indeks ve hasar verici olay, miyokard enfarktüsü (MI) durumunda olduğu gibi ani bir başlangıç gösterebilir (Şekil 1) (17).

Kalbin kanı pompalama kapasitesindeki bu ilk düşüşün ardından, sempatik sinir sistemi (SSS) renin-anjiyotensin sistemi (RAAS) ve sitokin sistemleri dahil olmak üzere çeşitli kompansatuar mekanizmalar aktive olur. Kısa vadede, bu sistemler kardiyovasküler fonksiyonu normal homeostatik aralığa geri döndürebilir ve sonuç olarak hasta asemptomatik kalabilir. Ancak zaman geçtikçe, bu sistemlerin sürekli aktivasyonu, adaptif miyokard değişikliklerine yol açabilir, bu durum sol ventrikül (SV) remodellingi olarak adlandırılmaktadır. Bu durum

kardiyak dekompansasyon ile sonuçlanmakta olup, bu değişikliklerin sonucu olarak, hastalar asemptomatik kalp yetersizliğinden semptomatik kalp yetersizliğine ne geçiş yaşarlar (18, 19).



Şekil 1. Kalp yetersizliğinin patofizyolojisi (17).

SV: Sol ventrikül, SSS: Sempatik sinir sistemi, RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, ANP: Atriyal natriüretik peptit, BNP: B-tipi natriüretik peptit NOS: Nitrik oksit sentaz, ROS: Reaktif oksijen türleri

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEFKY) patofizyolojisinde ise öncelikle hemodinamik açıdan bakıldığında, KEFKY

hastalarında en önemli anormallik, istirahat halinde veya efor sırasında SV diyastol sonu basıncının yükselmesidir (bunun sonucunda sol atriyum (SA) basıncı da yükselir). KEFKY hastalarında, minimal eforla yükselmiş pulmoner kapiller kama basıncı (PKKB) belirgin bir yükselme görülür. KEFKY klinik olarak belirgin hale geldiğinde, çeşitli potansiyel patofizyolojik anormallikler mevcut olabilmektedir. Anormal miyokardiyal relaksasyon ve SV kompliyansında azalma KEFKY'de yaygın olarak görülür ve önceleri KEFKY'deki başlıca patofizyolojik anormallik olarak düşünülse de, KEFKY'nin diyastolik disfonksiyonun ötesinde çok sayıda kardiyak ve ekstrakardiyak patofizyolojik mekanizmaya sahip sistemik bir sendromu temsil ettiği düşünülmektedir. Kardiyak bir perspektiften bakıldığında, SV'nin EF'si korunmuş olmasına rağmen SV sistolik disfonksiyonu sıklıkla bozulmuştur. Longitudinal lif SV sistolik disfonksiyonu (örneğin, anormal SV global longitudinal gerilme ve doku Doopler görüntülemede azalmış s′ hızları) KEFKY'de sıklıkla görülür. Buna ek olarak, KEFKY hastalarında sıklıkla SV kontraktil rezervinde bozulma görülmektedir. SA disfonksiyonu KEFKY'de yaygındır ve bazı hastalarda SV disfonksiyonuna ile orantısız şekilde birincil SA miyopatisi görülebilir. SA rezervuar fonksiyonunun kötüleşmesi (SV sistolü sırasında SA'nın genişleme kapasitesinin bozulması), pulmoner venöz basıncın kronik olarak artışına neden olur ve bu durum pulmoner hipertansiyon ve sağ KY'ye yol açabilir (20, 21, 22).

KEFKY, primer veya sekonder miyokardiyal hasardan kaynaklanabilir ancak ikincil hasar bu sendromda daha yaygındır. Komorbiditelerin sistemik inflamasyona yol açtığı düşünülmektedir. Bu inflamasyon, sistemik endotel

disfonksiyonu ve Nitrik oksit-siklik guanozin monofosfat- proteinkinaz G sinyalinin azalmasıyla ilişkilidir ve bu durum ikincil miyokardiyal hasara neden olur. Nedeni ne olursa olsun, SV konsantrik remodelling ve hipertrofi ortaya çıkar ve bu da SV disfonksiyonu, SA disfonksiyonu ve sağ ventrikül disfonksiyonuna yol açar ve sonuçta pulmoner ve sistemik venöz konjesyona neden olur. Sistemik endotel disfonksiyon, KEFKY hastalarının büyük çoğunluğunda görülen iskelet kası disfonksiyonuna ve renal disfonksiyona katkıda bulunur (23).

2.3. Kalp Yetersizliğinde İnflamasyonun Rolü

Sistemik inflamasyon, hem AKY hem de KKY'de ortak bir patobiyolojik özelliği olarak kabul edilmektedir (24). Çok sayıda çalışma, AKY ve KKY'de çeşitli sitokin ve kemokin gruplarının potansiyel rolünü ortaya koymaktadır (25). İnflamasyonun, etiyolojisi ne olursa olsun KY gelişimi ve progresyonunda önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. İnflamatuvar biyomarkerların örn. İnterlökin-6 (IL-6) Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (TNF-α) vb. AKY ve KKY hastalarının tanı ve prognozunda oynadığı rollere ilişkin birçok çalışma ortaya konmuştur (26).

Nitekim yapılan çalışmalarla, KY hastalarında artmış serum TNF-α ve IL-6 düzeyleri gözlenmekte olup ve bu artmış TNF-α ve IL-6 düzeylerinin, NYHA KY sınıfı, kardiyak kaşeksi derecesi ve genel prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27, 28, 29, 30). Aukrust ve ark. (1998) tarafından yapılan çalışmada ise KY hastalarında yüksek C-C kemokin düzeyleri, semptomların şiddeti ve sol ventrikül disfonksiyonunun derecesi ile önemli ölçüde ilişkili olarak saptanmıştır (31). Nitekim Marcano ve ark. (2020) tarafından yapılan başka bir

çalışmada, DEFKY hastalarında KY olmayan grupla kıyaslandığında, artmış FKN düzeyleri gözlendiği ortaya konmuştur. Buna ek olarak FKN düzeylerinin, DEFKY grubunda hastalığın şiddetine bağlı olarak progresif şekilde arttığı gösterilmiştir (NYHA I:471,2 ± 52,4 pg/ml, NYHA II: 500,5 ± 38,4 pg/ml, NYHA III: 638,9 ± 54,3 pg/ml, lineer trend için p değeri p=0,023 olarak saptanmıştır) (32). Ji ve ark. tarafından yapılan (2019) çalışmada ise KY hastalarında plazma çözünür FKN, BNP ve İnterlökin-18 (IL-18) plazma düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışma kapsamında ayrıca plazma çözünür FKN ve BNP konsantrasyonları, NYHA sınıflandırmasına göre sınıflandırılan KY'nin şiddetli ile artış gösterdiği ortaya konmuştur ($p<0,05$). KY grubundaki hastalarda plazma çözünür FKN düzeyi ile BNP ve IL-8 düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı incelenmiş ve BNP ($r= 0,441$, $p<0,001$) ve IL-18 ($r=0,592$, $p<0,001$) ile plazma çözünür FKN düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (10).

2.4. Fractalkine (CX3CL1)

Fractalkine (FKN), CX3CL1 olarak da bilinen, membrana bağlı formda veya parçalanmış çözünür kemokin olarak bulunan atipik bir kemokindir. Membran bağlı form, bir adhezyon molekülü olarak işlev görür ve monositler, doğal öldürücü hücreler (NK) ve T hücrelerinin küçük bir alt kümesinde eksprese edilen FKN reseptörüne (CX3CR1) bağlanarak lökositlerin adhezyonunu sağlayabilir. İnflamatuar koşullar altında, membran bağlı form parçalanarak

monositler ve T hücreleri için kemoatraktan görevi gören çözünür bir kemokin olarak salınabilir (8). FKN' nin, aktif hale gelmiş veya stres altındaki vasküler endotel hücreleri, düz kas hücreleri, iskelet kas hücreleri, makrofajlar, nöronlar, hepatositler ve adipositlerce eksprese edildiği bilinmektedir. FKN ayrıca birçok hastalık için potansiyel bir tanı ve prognostik biyomarker olarak çalışılmış bir kemokindir (33).

2.5. Fractalkine ve Kalp Yetersizliği

Endotel fonksiyonu, miyokardiyal iskemi progresyonu ayrıca kardiyak remodelling ve KY ile yakından ilişkilidir. Fractalkine (FKN), ilk defa 1997 yılında tanımlanmış olup, başlıca endotel hücrelerinde eksprese edildiği ortaya konmuştur. FKN'nin miyokardiyal iskemi ve kronik KY'deki rolü halen büyük ölçüde ortaya konmuş olmamakla birlikte artan kanıtlar aterosklerozis gibi çeşitli inflamatuvar patojenezi ilgilendirdiği yönündedir (9, 34). Teupser ve ark. (2004) tarafından yapılan çalışmada FKN knock-out farelerde, aterosklerotik lezyonlarda majör bir azalma gösterdiği ortaya konmuştur (35).

FKN'nin kardiyak hasar üzerindeki etkisinin araştırıldığı hayvan modelleri üzerine sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Xuan ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada çözünür FKN'nin kalp kası hücrelerinde olan zararları ve işlevsel inhibisyonunun oluşturabileceği potansiyel kardiyoprotektif etki değerlendirilmiştir. İlk olarak yetersizlik gelişen farelerin miyokardlarında FKN ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Ortaya konulan veriler ışığında SV fraksiyonel kısalması (ekokardiyografi ile ölçülen), pulmoner konjesyon (akciğer

ağırlığı ile vücut ağırlığı oranıyla ölçülen) ve BNP düzeyleri ile (yüksek ventriküler gerilmesi ile ölçülen) ve KY fenotiplerinin kötüleşmesi ile FKN düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. Çalışmadaki bulguların neticesinde FKN indüksiyonunun, SV disfonksiyonunun progresyonunu ile yakından ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışma kapsamında yürütülen hücre kültürü araştırmasında, çözünür FKN'ye maruz kalmanın kardiyomiyositlerde Atriyal natriüretik peptit (ANP), endotel hücrelerinde Hücreler Arası Yapışma Molekülü-1 (ICAM-1) ve fibroblastlarda matris metalloproteinaz-9, prokollajen I/I ve Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta'nın haberci ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunu artırdığını ve tüm bu *in vitro* deney ortamlarında FKN reseptörüne karşı nötralize edici bir antikorla ön tedavi uygulandığında FKN yanıtının zayıfladığını bulmuşlardır. Bu deneyler ayrıca FKN'nin etkilerinin tek bir hücre tipiyle sınırlı olmadığını, bütün kalpteki majör hücrelerini etkilediğini ortaya konmuştur.

Çalışmada i*n vivo* olarak yapılan kısımda ise, FKN nötralize edici antikorlarla yapılan tedavinin, SV fraksiyonel kısalmasının progresif olarak azalttığını ve SV genişlemesinin kötüleşmesini azalttığı ortaya konmuştur. Sonuç olarak, çözünür FKN'yi nötralize ederek SV disfonksiyonunun kısmen düzeldiğini gösterilmiştir. Buna ek olarak, Miyokard infarktüsü (MI)'dan 3 hafta sonra, nötralize edici antikor alan farelerde, antikor almayan hasarlı farelere kıyasla hipertrofi (kalp ağırlığı/vücut ağırlığı oranıyla gösterilmiştir), daha küçük enfarktüs boyutu ve vasküler endotelin ICAM-1 immünohistokimyasal boyamasında azalma gözlenmiştir. Kardiyak basınç aşırı yükleme modelinde ise,

FKN nötralize edici antikor ile tedavinin, SV arka duvar kalınlığı, SV çapı, hipertrofi derecesi, perivasküler ve miyokardiyal fibrozis ile gösterilen kardiyak remodellingi azalttığı ve pulmoner konjesyonun bir göstergesi olarak akciğer ağırlığının vücut ağırlığına oranını düşürdüğü gözlenmiştir.

Husberg ve ark. (2008) tarafından yapılan çalışmada, KY patogenezinde CX3CL1 ve reseptörü CX3CR1'in rolü detaylı şekilde araştırılmıştır. Çalışmada, MI sonrası gelişen KY modeli oluşturulan farelerde ve neonatal sıçan kardiyomiyositleri ile fibroblastlarında yapılan deneysel analizlere yer verilmiştir. C57BL/6 cinsi farelerde sol koroner arter ligasyonu ile oluşturulan MI modelinde, enfarktüs sonrası 3., 5., 7. ve 14. günlerde non-enfarkt sol ventrikül dokusundan alınan örneklerde yapılan mikroarray analizleri sonucunda, en fazla gen regülasyonunun 5. günde gerçekleştiği gözlenmiştir. İnflamatuvar sitokinleri kapsayan toplam 22 genin anlamlı düzeyde regüle olduğu saptanmış; bunlar arasında CX3CL1 en güçlü şekilde yukarı regüle olan sitokin olarak belirlenmiştir. Özellikle 7. günde, CX3CL1 gen ekspresyonunun mikroarray analizine göre 2,4 kat, qRT-PCR analizine göre ise 2,9 kat arttığı gösterilmiştir ($p < 0,05$).

Araştırmada neonatal sıçan kardiyomiyositlerinde yapılan in vitro çalışmada FKN üretiminin proinflamatuvar sitokinler (Interferon-γ, İnterlökin-1 Beta), noradrenalin tarafından anlamlı şekilde indüklendiği gösterilmiştir. İnterlökin-1 Beta uygulaması, kardiyak fibroblastlarda yaklaşık 60 kat mRNA düzeyinde ve 135.000 kat protein düzeyinde CX3CL1 artışına neden olmuştur ($p < 0,05$). Bu durum, inflamatuvar uyarıların CX3CL1 sentezini kuvvetle

indüklediğini ve fibroblastların CX3CL1 üretiminde önemli kaynak olabileceğini göstermektedir.

FKN'nin kardiyomiyositler üzerindeki doğrudan etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan deneylerde, CX3CL1 uygulaması sonrası neonatal kardiyomiyositlerde hipertrofi belirteçleri olan ANP ve β-miyozin ağır zincir ekspresyonunun anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir ($p < 0,05$). Bunun yanı sıra, kalsinörin, protein fosfataz 1 ve protein fosfataz 2A gibi Ca^{2+} homeostazında görev alan ve KY'de artmış olduğu bilinen fosfatazların da ekspresyonunda anlamlı artış gözlendiği kaydedilmiştir. Araştırmacılar, CX3CL1'in kardiyomiyositlerde kontraktil disfonksiyona yol açabilecek sinyal yollarını aktive edebileceğini düşündüğünü ifade etmişlerdir.

Yapılan araştırmanın sonucunda, deneysel çalışmalarla fractalkine'nin yalnızca KY'de artan bir biyomarker olmadığını, aynı zamanda kardiyak hücrelerde doğrudan remodellingi ve hipertrofik gen ekspresyonunu tetikleyerek KYnin ilerlemesine katkı sağlayan aktif bir mediyatör olabileceğini ortaya konmuştur (36).

2.6. Kalp Yetersizliğinde Biyomarkerlar ve Fractalkine

B-tipi natiüretik peptit (BNP) ve N-terminal pro B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP), kalp yetersizliğinin (KY) tanı ve prognozunda yaygın olarak kullanılan biyobelirteçlerdir. Bu peptitler, kardiyomiyositlerin gerilmesi ve artan ventriküler duvar stresine yanıt olarak salınır ve plazma düzeyleri, KY'nin şiddetiyle ve prognozuyla ilişkilidir (37). Artmış natriüretik peptit (NP) değerleri,

çok çeşitli kardiyak ve kardiyak olmayan durumlarla ilişkilidir (Tablo 2). İleri dekompanse son dönem KY, obezite, ani pulmoner ödem veya sağ taraf AKY'si olan bazı hastalarda düşük konsantrasyonlar tespit edilebilir. Eşlik eden AF ve/veya azalmış böbrek fonksiyonu olan hastalarda ise daha yüksek seviyeler bulunabilir (1).

Tablo 2. Yüksek Natiüretik Peptid seviyelerinin kardiyak ve non-kardiyak nedenleri (1)

Kardiyak	- KY - Akut koroner sendrom - Pulmoner emboli - Miyokardit - Sol ventrikül hipertrofisi - Hipertrofik veya restriktif kardiyomiyopati - Kalp kapak hastalığı - Konjenital kalp hastalığı - Atriyal ve ventriküler taşiaritmiler - Kalp kontüzyonu - Kardiyoversiyon, ICD şoku - Kalbi ilgilendiren cerrahi prosedürler - Pulmoner hipertansiyon
Non-kardiyak	- İleri yaş - İskemik SVO - Subaraknoid kanama - Böbrek fonksiyon bozukluğu - Karaciğer fonksiyon bozukluğu (özellikle asitli karaciğer sirozu) - Paraneoplastik sendrom - KOAH - Şiddetli enfeksiyonlar (pnömoni ve sepsis dahil) - Ciddi yanıklar - Anemi - Ciddi metabolik ve hormon anormallikleri (örn. tirotoksikoz, diyabetik ketozis)
KY: Kalp Yetersizliği, ICD: Intrakardiyak Defibrilatör, SVO: Serebrovasküler Olay, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, NP: Natriüretik Peptit	

BNP ve NT-proBNP düzeyleri; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), AF ve böbrek fonksiyonu gibi çok sayıda faktörden etkilenebilmektedir. Örneğin, obez bireylerde BNP düzeyleri daha düşük saptanırken, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu peptitlerin düzeyleri anlamlı şekilde artabilmektedir (1, 38, 39, 40, 41, 42).

FKN'nin vasküler hasarın gelişiminde kritik bir rol oynadığı bildirilmiştir. Ayrıca bilimsel kanıtlar, FKN'nin ateroskleroz, koroner arter hastalığı, MI ve hipertansiyon dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisine önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermektedir (43, 44, 45, 46).

KY hastalarında FKN üzerine yapılan çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Richter ve ark. (2012) tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, ileri evre sistolik KY tanısı alan 349 hastada plazma çözünür FKN düzeyleri incelenmiştir. Bu çok merkezli ve gözlemsel kohort çalışmasında, ileri evre sistolik KY hastalarında FKN düzeylerinin prognostik değeri değerlendirilmiştir. Çalışmanın temel amacı, FKN düzeylerinin tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalite üzerindeki etkisinin değerlendirilmek ve FKN'nin potansiyel biyomarker olarak bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığının ortaya koymaktır.

Çalışmaya dahil edilen toplam 349 hastanın ortanca yaşı 75 olup, %66'sı erkektir. Hastalar, belirgin kalp dekompansasyonu bulguları, NYHA sınıf III–IV fonksiyonel kısıtlılık, SVEF'nin %40'ın altında olması ve/veya 0,5'in üzerinde kardiyotorasik oran gibi kriterlere göre seçilmiştir. Ortalama takip süresi 4,9 yıl

olup, bu süre zarfında hastaların %55,9'u (n=195) tüm nedenlere bağlı, %41,5'i (n=145) ise kardiyovasküler nedenlerle ex olduğu saptanmıştır. Çalışmada FKN düzeyleri, medyan 0,58 ng/mL (IQR: 0,45–0,74 ng/mL) olarak saptanmıştır. Hastalar, FKN düzeylerine göre üç tertile ayrılmıştır. En yüksek FKN tertilinde yer alan hastalarda mortalite belirgin düzeyde arttığı saptanmıştır. Ayarlanmamış tehlike oranı 2,78 (95% GA:1,95–3,95; p <0,001), çoklu değişkenli ayarlama sonrası ise bu oran 2,12 (95% GA: 1,31–3,42; p=0,008) olarak bulunmuştur. FKN'nin 5 yıllık mortaliteyi tahmin etmedeki gücü, EAA (Eğri altında kalan alan) değeri ile 0,68 (95% GA: 0,62–0,74; p < 0,001) olarak belirlenmiştir.

Çalışmada ayrıca, en yüksek tertilde yer alan hastalarda kardiyovasküler mortalite riski de artmış olup, ayarlanmamış tehlike oranı 3,29 (95% GA: 2,16–5,01; p < 0,001), ayarlanmış tehlike oranı ise 1,81 (95% GA: 1,21–2,70; p = 0,015) olarak saptanmıştır. Bu bağlamda, 5 yıllık kardiyovasküler mortaliteyi öngörme gücü EAA değeri 0,65 (95% GA: 0,59–0,71; p<0,001) olarak rapor edilmiştir. FKN'nin prognostik değeri, iskemik ve non-iskemik etiyolojiye sahip hastalar arasında farklılık göstermemiştir (tüm nedenlere bağlı mortalite için p=0,66; kardiyovasküler mortalite için p = 0,46).

FKN düzeyleri NT-proBNP arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (r=0,385; p <0,001). Ayrıca, FKN düzeyleri tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFR) ile negatif korelasyon (r = -0,312; p <0,001) göstermiş olup bu bulgu ile alakalı olarak araştırmacılar, yüksek FKN düzeylerinin böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) varlığı (p=0,048) ile FKN arasında anlamlı ilişkili bulunmuş,

araştırmada RAAS inhibitörü kullanan hastalarda ise FKN düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p<0,001$).

Yapılan araştırma neticesinde, FKN'nin ileri evre sistolik KY hastalarında hem tüm nedenlere bağlı mortalite hem de kardiyovasküler mortaliteyi öngörmede önemli bir molekül olduğu gösterilmiştir. FKN düzeyleri, NT-proBNP'nin ötesinde prognostik bilgi sağladığı araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir. Araştırmacılar, düşük dereceli inflamasyonun ve immün sistemin KY patofizyolojisindeki rolünü desteklemekte olup, CX3CL1/CX3CR1 sisteminin potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini de ortaya koymaktadırlar (47).

Escher ve ark. (2011) tarafından yapılan bir başka çalışmada, inflamatuvar kardiyomiyopatili hastalarda FKN ve reseptör sisteminin rolünü kapsamlı olarak değerlendirmiştir. Araştırmanın temel hipotezi, plazma ve periferik kan mononükleer hücrelerinde (PKMH'ler) artmış CX3CL1/CX3CR1 etkileşiminin inflamatuvar kardiyomiyopati patojenezinde merkezi bir rol oynadığı yönündedir. Endomiyokardiyal biyopsi örneklerinde yapılan immünohistokimyasal dijital görsel analizlerde (birim: alan fraksiyonu) ise CX3CL1 alan fraksiyonu enterovirüs (EV) pozitif hastalarda $\%0,078 \pm 0,012$, kontrol grubunda ise $\%0,009 \pm 0,003$ olarak ölçülmüş olup; fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1) ekspresyonu da benzer şekilde EV pozitiflerde $\%0,093 \pm 0,023$ iken, kontrollerde $\%0,011 \pm 0,009$ seviyesinde olduğu belirlenmiştir. İmmünohistokimyasal boyamalar, EV pozitif hastalarda CX3CL1 ekspresyonunun 3,3 kat; virüs-negatif ancak inflamasyon pozitif hastalarda ise 4,6 kat arttığı gösterilmiştir. Parvovirüs B19 pozitif

hastalarda anlamlı artış izlenmemiştir. CX3CL1 ekspresyonu EV pozitif hastalarda $9,40 \pm 6,04$ hücre/mm² iken, kontrollerde $2,83 \pm 3,24$ hücre/mm² düzeyinde olduğu saptanmıştır ($p= 0,01$).

EV-pozitif hastalarda plazma CX3CL1 düzeyi sağlıklı kontrollere göre 2,8 kat artmış olduğu ve bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu ifade edilmiştir ($p < 0,05$).

Fractalkine reseptörü (CX3CR1) mRNA ekspresyonu, EV pozitif hastalarda kontrollere göre 4,5 kat arttığı gösterilmiştir ($p < 0,05$). CX3CR1 aracılı kemotaksis, EV-pozitiflerde kontrollere göre 2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). CX3CL1 ile stimülasyon sonrasında PKMH'lerin MCP-1 sekresyonu, EV-pozitif hastalarda kontrol grubuna göre 3,1 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir ($p< 0,05$). Adheziv PKMH sayısı EV pozitiflerde, kontrollere göre 1,9 kat arttığı gösterilmiştir ($p < 0,05$). Sağlıklı kontrollerde CX3CL1 ile MCP-1 sekresyonu anlamlı olarak artmadığı, bu da inflamasyonun CX3CL1 yanıtını artırdığını düşündürmektedir.

Neonatal rat kardiyomiyosit kültürlerinde yapılan deneylerde ise CX3CL1'e maruziyetin, β-adrenerjik agonist isoproterenol (5 nM) ile uyarılan pozitif kronotropik yanıtı baskıladığı görülmüştür. 5 nM isoproterenol + 2,5 ng/mL CX3CL1 kombinasyonunda, kasılma hızı kontrol seviyelerine yakın kalmış; buna karşılık sadece isoproterenol ile 2 katlık kasılma artışı izlenmiştir. Araştırmacılar bu bulguların neticesinde CX3CL1'in kardiyomiyosit fonksiyonu üzerinde doğrudan kardiyodepresif etkileri olduğunu gösterdiğini ifade etmişlerdir.

Araştırmacılar sonuç olarak çalışmayı kardiak ve plazmada CX3CL1/CX3CR1 sisteminin, inflamatuvar kardiyomiyopatide upregüle olduğunu ve bu durumun da PKMH'lerin fonksiyonel potansiyelini etkilediğini ifade etmişlerdir. Buna ek olarak neonatal kardiyomiyositlerde β-adrenerjik uyarıya karşı azalmış pozitif kronotropik yanıt gözlenmesinin, CX3CL1'in kardiyak doku üzerinde doğrudan kardiyodepresif bir etkiye sahip olduğunu araştırmacılar ortaya koymuşlardır (48).

Husberg ve ark. (2008) tarafından yapılan çalışmada hastalardan elde edilen sonuçlara göre, ileri evre KY hastalarının miyokart dokularında FKN düzeylerinin anlamlı şekilde arttığını gösterilmiştir. Bu artış, hem transkripsiyonel düzeyde (yaklaşık 3 kat mRNA artışı, $p < 0,01$) hem de protein düzeyinde ($p < 0,05$) doğrulanmıştır. İmmünhistokimyasal bulgular, CX3CL1'in mononükleer hücre infiltrasyonu ile topografik olarak çakıştığını ortaya koyarak, bu kemokin sisteminin KY patogenezinde olası bir inflamatuvar mediyatör olarak görev alabileceğini düşündürmektedir. Çalışmada ayrıca, CX3CL1'in serum konsantrasyonlarının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde arttığı gözlemlenmiştir. Özellikle bu artışın hastalığın fonksiyonel şiddetiyle doğru orantılı olduğu belirlenmiştir. NYHA sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, CX3CL1 düzeyleri NYHA sınıf II, III ve IV hastalarda sırasıyla 1,6 kat, 2,2 kat ve 2,9 kat artış göstermiştir (36). Bu çalışma, KYnin klinik evresiyle de FKN düzeyinin yakından ilişkili olabileceği ve KY biyomarkerleri olarak değerlendirilebilmesi adına önem arz etmektedir.

Ji ve ark. (2019) tarafından yapılan çalışmada, çözünür FKN düzeylerinin değerlendirilmesi ve bu biyomarker KY şiddeti ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışmaya, KY tanısı almış toplam 96 hasta ile benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip 45 sağlıklı birey dahil edilmiştir. KY hastaları, NYHA fonksiyonel sınıflamasına göre sınıf II, III ve IV olarak gruplandırılmıştır. Plazma çözünür FKN düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda ortalama plazma çözünür FKN düzeyi 234,69 ± 457,48 pg/mL olarak belirlenirken, NYHA sınıf II, III ve IV hastalarında sırasıyla 666,94 ± 174,07 pg/mL, 1572,38 ± 1118,76 pg/mL ve 1797,08 ± 1562,24 pg/mL olarak ölçülmüştür. Bu bulgular, KKY hastalarında serum FKN düzeylerinin anlamlı ölçüde yükseldiğini ve artışın hastalığın fonksiyonel şiddetiyle doğru orantılı olduğunu ortaya koymuştur ($p < 0,01$). Kontrol grubuna göre NYHA sınıf II, III ve IV'teki artış oranları sırasıyla 1,6 kat, 2,2 kat ve 2,9 kat olarak hesaplanmıştır.

Grupsal karşılaştırmalarda, plazma çözünür FKN düzeyleri açısından hem hasta-kontrol farkı hem de hasta grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. NYHA sınıfı III olan hastalarda, sınıf II hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek plazma çözünür FKN düzeyleri tespit edilmiştir ($p < 0,05$); benzer şekilde, NYHA sınıf IV olan hastalarda da sınıf III olan hastalara kıyasla artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmada ayrıca plazma çözünür FKN düzeyleri ile diğer biyomarkerler arasındaki korelasyonlar incelenmiştir. plazma çözünür FKN düzeylerinin BNP düzeyleri ile pozitif yönde orta kuvvette bir korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (r

= 0,441, p < 0,001). Ek olarak, inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olan IL-18 ile de güçlü bir korelasyon saptanmıştır (r = 0,592, p < 0,001).

Tanısal performansı değerlendirmek amacıyla yapılan ROC (Alıcı işletim karakteristiği) analizinde, plazma çözünür FKN düzeylerinin KY varlığını ayırt etmede yüksek doğruluğa sahip olduğu belirlenmiştir. plazma çözünür FKN için hesaplanan EAA değeri 0,885 olarak bulunmuştur (95% CI: 0,810–0,960; p < 0,001). 326,02 pg/mL eşik değeri alındığında, plazma çözünür FKN'nin duyarlılığı %99,0, özgüllüğü %54,5 ve genel doğruluğu %85,1 olarak hesaplanmıştır.

Ayrıca hastaların hastaneye yeniden yatış durumları ile FKN düzeyleri arasındaki ilişki de araştırılmıştır. En az bir kez hastaneye yeniden yatan hastalarda FKN düzeyleri $1746{,}21 \pm 1488{,}79$ pg/mL iken, hiç yatış yapmayanlarda bu değer $1132{,}35 \pm 848{,}62$ pg/mL olarak ölçülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve araştırmacılar yüksek FKN düzeylerinin hastaneye yeniden yatış riskini öngörebileceği sonucuna varmışlardır ($p<0{,}05$).

Araştırmacılar elde ettikleri veriler ışığında, FKN'nin yalnızca inflamatuvar bir mediyatör olarak değil, aynı zamanda KY'nin şiddetini ve klinik prognoz açısından potansiyel bir biyomarker olabileceğini desteklediği sonucuna varmışlardır (10).

Bilimsel literatürdeki bu bulgular, FKN'nin KY'de hem tanısal hem de prognostik bir biyomarker olarak potansiyelini ortaya koymaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Kardiyoloji Anabilim Dalı servisinde ve polikliniğinde gerçekleştirilmiştir. Sunulan bu tez çalışması Şubat 2025 – Haziran 2025 tarihleri arasında akut dekompanse kalp yetersizliği (AKY) tanısı almış ve kronik kompanse kalp yetersizliği (KKY) tanısı ile takip edilen ve rutin tedavisini alan hastalarda yürütülmüş olup, gözlemsel kesitsel desende tasarlanmıştır. Bu çalışma kapsamında, kardiyoloji servisinde yatan ve sorumlu hekim tarafından yapılan değerlendirme sonrasında AKY tanısı almış ve ayaktan poliklinik başvuruları sırasında KKY olan 240 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma, Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayının alınmasının ardından Şubat 2025'te başlanmış ve Haziran 2025'te tamamlanmıştır.

Çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan hastalar, bilgilendirilmiş sözlü ve yazılı gönüllü onamları alındıktan sonra çalışmaya alınmışlardır. Onam sürecinin ardından, ilk değerlendirme sırasında çalışmaya alınan hastaların rutin biyokimya tetkikleri, pro-BNP düzeyleri, demografik verileri, NYHA sınıflamaları kaydedilmiştir. İlk vizit sırasında, AKY olan ve KKY olan hastaların demografik verileri ile rutin tetkiklerine ait veriler kaydedilmiştir. Gönüllülerin rutin tedavi süreçleri kapsamında yapılan tetkikler sırasında, herhangi bir ek girişim veya müdahale yapılmaksızın, alınan kan örneklerinden elde edilen plazmalar uygun şekilde saklanmış ve daha sonra biyokimya laboratuvarında çözünür FKN düzeyleri ölçülmüştür. Verileri ve plazma örnekleri saklanan gönüllüler, takip sürecinde başka bir vizite çağrılmamıştır.

Çalışmaya katılan gönüllülerin, üç ay sonra elektronik veri tabanından hemodiyaliz tedavisi gereksinimi, yoğun bakım yatış öyküsü/gereksinimi ve mortalite gibi sonlanım noktaları açısından sorgulanması sağlanmış ve bu olayların gerçekleşip gerçekleşmediği kaydedilmiştir. Gönüllülerin demografik ve laboratuvar verileri, olgu rapor formuna eksiksiz şekilde işlenmiştir. Rutin tedavi süreci kapsamında istenen tetkikler sırasında alınan kan örnekleri, ek bir girişim yapılmaksızın biyokimya laboratuvarına gönderilmiştir. Bu işlemler, tetkiki öneren hekimin istemiyle başlayan olağan klinik akış çerçevesinde gerçekleştirilmiştir. Kan örneklerinden elde edilen plazmalar uygun koşullarda saklanmış ve sonrasında çözünür FKN düzeylerinin ölçümünde kullanılmıştır.

Gönüllüler İçin Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri (İçleme Kriterleri):

1. NHYA Sınıf II-IV AKY ve KKY hastası olup, rutin tedavi alıyor olmak.

2. 18 yaşından büyük olmak.

3. Çalışmaya katılım için gönüllü olmak.

Gönüllüleri Dışlama Kriterleri:

1. 18 yaşından küçük olmak.

2. Çalışmaya katılım için gönüllü olmamak.

3. Romatolojik hastalığı olan ve immunsupresan (glukokortikoid tedavisi vb.) ilaç kullananmak.

4. Malignitesi olan ve aktif kemoterapi tedavisi almak.

5. Hemodiyaliz tedavisi alan KY hastası olmak.

3.1. Fractalkine düzeylerinin ölçümü

Çalışmadaki hastaların plazma çözünür FKN düzeylerinin belirlenmesi için ELISA (enzim bağlı immünosorbent testi) yöntemiyle çalışan kit (Shanghai YL Biotech Co, China ELİSA kit Human CX3C-chemokine/Fractalkine, FKN/CX3CL1 ELISA kit Katalog No: YLA0591HU) kullanılmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler, SPSS (Sosyal bilimler için istatistiksel paket) 26.0 istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (çeyrekler arası aralık), normal dağılan değişkenler ise ortalama ± standart sapma (SS) şeklinde sunulmuştur. Kategorik veriler ise sayı ve yüzde (%) ile ifade edilmiştir.

Gruplar arasındaki farkları değerlendirmek amacıyla: Normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren veriler için bağımsız gruplar t testi, kategorik değişkenler için ise Ki-kare testi uygulanmıştır. AKY ile ilişkili bağımsız belirleyicileri saptamak amacıyla önce tek değişkenli lojistik regresyon analizi, ardından anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Ayrıca FKN düzeyinin AKY'yi öngörmedeki ayırt edici gücü Alıcı İşletim Karakteristiği eğrisi analizi ile değerlendirilmiş, EAA duyarlılık, özgüllük ve

kestirim değeri hesaplanmıştır. Sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemi ile yapılmıştır ve gruplar arasındaki farklılık log-rank testi ile karşılaştırılmıştır.

3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışma, Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 045 No'lu Karar ile onay almıştır. Çalışmaya ilişkin etik kurul onayı Ek-1'de sunulmuştur.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya toplamda 240 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 120'si kronik kalp yetersizliği (KKY) grubunu, 120'si ise akut kalp yetersiziliği (AKY) grubunu oluşturmuştur. Her iki grubun demografik özellikleri, klinik geçmişleri, laboratuvar bulguları ve klinik sonlanım noktaları istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Hastaların yaş ortancası AKY grubunda anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. KKY grubunda yaş ortancası 70 yıl (interquartil aralık [IQR]: 64–75) iken, AKY grubunda bu değer 75 yıl (IQR: 66,25–82) olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Bu bulgu, akut tabloyla başvuran hastaların daha ileri yaşta olduklarını göstermektedir. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. KKY grubunda erkek hasta oranı %53,3 (n=64) iken, AKY grubunda bu oran %46,7 (n=56) olarak kaydedilmiştir ($p=0,302$). Diabetes mellitus (DM) sıklığı, KKY grubunda %47,5 (n=57), AKY grubunda %51,7 (n=62) olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,519$). Hipertansiyon (HT) varlığı ise KKY grubunda %45,9 (n=73), AKY grubunda %54,1 (n=86) oranında saptanmış, ancak bu fark da anlamlı bulunmamıştır ($p=0,076$). Sigara kullanımı KKY grubunda %17,5 (n=21), AKY grubunda %16,7 (n=20) oranında olup anlamlı fark göstermemiştir ($p=0,864$). AF, KKY grubunda %51,7 (n=62), AKY grubunda ise %60 (n=72) oranında tespit edilmiş, gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,194$). İskemik KY varlığı açısından da benzerlik saptanmıştır; KKY grubunda %33,3 (n=40), AKY grubunda %31,7 (n=38) oranında bulunmuş ($p=0,783$).

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) medyan değeri KKY grubunda %55 (IQR: 40–65), AKY grubunda ise %53,5 (IQR: 35–60) olarak belirlenmiş, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır (p=0,125). Hemoglobin (Hb) düzeyi KKY grubunda ortalama 12,81 ± 2,32 g/dL iken, AKY grubunda 11,86 ± 2,44 g/dL olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,002). Kreatinin düzeyi, KKY grubunda medyan 1,07 mg/dL (IQR: 0,89–1,29), AKY grubunda ise 1,25 mg/dL (IQR: 0,93–1,44) olarak bulunmuş ve AKY grubunda anlamlı şekilde daha yüksek tespit edilmiştir (p=0,005). Benzer şekilde, kan üre azotu (BUN) düzeyleri KKY grubunda medyan 20 mg/dL (IQR: 16–26,75), AKY grubunda ise 29,5 mg/dL (IQR: 21–39,5) olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir (p<0,001). Ürik asit düzeyi de AKY grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. KKY grubunda medyan 6,4 mg/dL (IQR: 5,30–7,77), AKY grubunda ise 7,45 mg/dL (IQR: 6,22–9,10) olarak tespit edilmiştir (p<0,001). Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), AKY grubunda KKY grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. KKY grubunda medyan 65 mL/dk/1,73 m² (IQR: 50,25–83,75), AKY grubunda ise 55 mL/dk/1,73 m² (IQR: 41–71,75) idi (p=0,003). Pro-BNP düzeyleri AKY grubunda oldukça yüksek saptanmıştır (medyan: 4995 pg/mL [IQR: 2721,50–10668]) ve bu fark KKY grubuna göre (medyan: 1007,5 pg/mL [IQR: 568–1994]) oldukça anlamlıdır (p<0,001). Albumin düzeyi KKY grubunda 4,20 g/dL (IQR: 4,00–4,40), AKY grubunda ise 3,80 g/dL (IQR: 3,50–4,00) olup, AKY grubunda daha düşük bulunmuştur (p<0,001). Total protein düzeyi de KKY grubunda daha yüksektir (ortalama: 7,05 ± 0,66 g/dL), AKY grubunda bu değer 6,48 ± 0,69 g/dL olarak ölçülmüştür (p<0,001). Serum demiri

düzeyi, AKY grubunda KKY grubuna göre belirgin şekilde daha düşüktür (medyan: 38 µg/dL [IQR: 25–51] vs. 53 µg/dL [IQR: 36,75–66,25], p<0,001). Buna karşın ferritin (p=0,537) ve HbA1c (p=0,533) gibi parametrelerde anlamlı fark saptanmamıştır. CRP (C-reaktif protein) düzeyi AKY grubunda anlamlı olarak yüksektir (medyan: 14,85 mg/L [IQR: 4,65–33]) iken, KKY grubunda bu değer 4,88 mg/L (IQR: 3,22–8,35) olarak bulunmuştur (p<0,001). Çalışmanın özgün parametrelerinden biri olan FKN düzeyi, AKY grubunda anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir (medyan: 3,15 ng/mL [IQR: 2,22–4,90]) ve KKY grubuna göre (medyan: 1,40 ng/mL [IQR: 0,70–3,28]) istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

AKY grubundaki hastalarda mortalite oranı %15 (n=18) iken, KKY grubunda bu oran yalnızca %1,7 (n=2) olarak saptanmış ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Hemodiyaliz ihtiyacı, AKY grubunda %14,2 (n=17), KKY grubunda %2,5 (n=3) oranında olup bu fark anlamlıdır (p=0,001). Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışı, AKY hastalarında %39,2 (n=47) iken, KKY hastalarında yalnızca %5,8 (n=7) oranında gerçekleşmiş ve bu fark da yüksek derecede anlamlıdır (p<0,001).

Çalışmada, AKY gelişimi ile ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla öncelikle tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış, ardından anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli (multivaryant) lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir.

Tek değişkenli analizde aşağıdaki değişkenler AKY ile anlamlı ilişkili bulunmuştur:

- Yaş: Her bir yaş artışıyla AKY gelişme olasılığı %5 artmıştır (OR: 1,050; %95 GA: 1,023–1,078; p<0,001).
- Hemoglobin (Hb): Hb düzeyindeki her 1 g/dL artış, AKY riskini %15,6 azaltmıştır (OR: 0,844; %95 GA: 0,755–0,943; p=0,003).
- Ürik asit: Ürik asitteki her 1 mg/dL artış AKY riskini %20,6 artırmıştır (OR: 1,206; %95 GA: 1,070–1,360; p=0,002).
- Pro-BNP: Her 1000 pg/mL'lik artış, AKY riskini anlamlı şekilde artırmıştır (OR: 1,001; %95 GA: 1,001–1,002; p<0,001).
- Albumin: Düşük serum albümin düzeyi, AKY riskini önemli ölçüde artırmıştır (OR: 0,072; %95 GA: 0,032–0,162; p<0,001).
- Total protein: Her 1 g/dL artış, AKY riskini %72,4 oranında azaltmıştır (OR: 0,276; %95 GA: 0,175–0,437; p<0,001).
- Serum demiri: Her 1 µg/dL artış, riski %1,8 azaltmıştır (OR: 0,982; %95 GA: 0,972–0,993; p=0,002).
- CRP: Her 1 mg/L'lik artış, AKY riskini %2,6 oranında artırmıştır (OR: 1,026; %95 GA: 1,012–1,040; p<0,001).
- Fractalkine: Her 1 ng/mL'lik artış, AKY riskini %6,5 oranında artırmıştır (OR: 1,065; %95 GA: 1,012–1,122; p=0,017).

Buna karşın cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, AF, iskemik KY gibi klinik değişkenler ve EF, GFR gibi bazı parametreler anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Çok değişkenli lojistik regresyon modeline, tek değişkenli analizde anlamlı bulunan değişkenler dahil edilmiştir. Sonuç olarak yalnızca iki değişken bağımsız prediktör olarak saptanmıştır:

- Pro-BNP: Bağımsız pozitif prediktör olarak belirlenmiştir. Her 1000 birimlik artışta AKY gelişme riski anlamlı şekilde artmaktadır (OR: 1,000; %95 GA: 1,000–1,001; p<0,001).
- Fractalkine: AKY'nin güçlü ve bağımsız bir prediktörü olarak bulunmuştur. Her 1 ng/mL'lik artış AKY riskini %7,9 oranında artırmaktadır (OR: 1,079; %95 GA: 1,016–1,146; p=0,013).

Çalışmanın en dikkat çekici bulgularından biri FKN düzeyinin AKY gelişimini öngörmede sahip olduğu tanısal değerin analiz edilmesidir. ROC eğrisi analizi ile FKN düzeyinin ayırt edici performansı değerlendirilmiştir.

Alıcı işletim karakteristiği eğrisinin EAA değeri 0,729 olarak bulunmuştur. Bu değer, FKN düzeyinin AKY varlığını ayırt etmede iyi düzeyde ayırt ediciliğe sahip olduğunu göstermektedir. Güven aralığı %95 GA: 0,663–0,794 olarak belirlenmiştir. ROC analizinde istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,001 bulunmuştur (Şekil 2).

FKN için belirlenen eşik değer 2,45 ng/mL olup, bu eşik değerin üzerinde olan hastalarda duyarlılık %70, özgüllük ise %72,5 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen kalp yetersizliği hastaları 90 gün süreyle takip edilmiştir. FKN düzeylerine göre tabakalandırıldığında, düşük FKN grubunda sağkalım oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Kaplan–Meier analizine göre, yüksek FKN düzeyi olan hastalarda hem tüm nedenlere bağlı mortalite, hem de diyaliz ihtiyacı ve yoğun bakım yatışı daha sık izlenmiştir. Fakat istatistiksel olarak anlamlılık mortalite ve diyaliz ihtiyacı için mevcuttu. (sırasıyla, log rank p=0.014, p=0.013) (Şekil 3, Şekil 4, Şekil 5).

Tablo 3. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

	Kronik kalp yetersizliği (n=120)	Akut kalp yetersizliği (n=120)	p değeri
Yaş, yıl	70 (64-75)	75 (66,25-82)	<0,001
Cinsiyet, erkek, n (%)	64 (53,3)	56 (46,7)	0,302
DM, n (%)	57 (47,5)	62 (51,7)	0,519
HT, n (%)	73 (45,9)	86 (54,1)	0,076
Sigara, n (%)	21 (17,5)	20 (16,7)	0,864
AF, n (%)	62 (51,7)	72 (60)	0,194
İskemik kalp yetersizliği, n (%)	40 (33,3)	38 (31,7)	0,783
EF, %	55 (40-65)	53,50 (35-60)	0,125
Açlık kan şekeri, mg/dl	99 (90-138,75)	102,50 (86-147,25)	0,885
Hb, g/dl	12,81 ± 2,32	11,86 ± 2,44	0,002
Beyaz küre, x100/mm3	7,75 (6,45-9,50)	7,60 (6,45-10,30)	0,821
Platelet, x100/mm3	234,50 (180,75-279)	210,50 (168,25-293)	0,503
Kreatinin, mg/dl	1,07 (0,89-1,29)	1,25 (0,93-1,44)	0,005
Sodyum, mmol/L	140 (138-142)	140 (136-142)	0,840
Potasyum, mmol/L	4,40 (4,10-4,80)	4,40 (4-4,90)	0,783
Kalsiyum, mg/dl	9,30 (8,80-9,60)	9,20 (8,90-9,50)	0,935
Kan üre azotu, mg/dl	20 (16-26,75)	29,50 (21-39,50)	<0,001
Ürik asit, mg/dl	6,4 (5,30-7,77)	7,45 (6,22-9,10)	<0,001
GFR, ml/mn/1.73m2	65 (50,25-83,75)	55 (41-71,75)	0,003
AST, IU/L	23,50 (19-29)	25,50 (15-37,75)	0,662
ALT, IU/L	21 (14-27)	20 (15-34,75)	0,531
GGT, IU/L	27,50 (17,25-52,75)	35,50 (19-77)	0,074
Pro-BNP, pg/mL	1007,50 (568-1994)	4995 (2721,50-10668)	<0,001
Total kolesterol, mg/dl	145 (120-174)	140 (118,25-167,75)	0,260
HDL, mg/dl	44 (37-51)	44,50 (39-55)	0,507
LDL, mg/dl	87,50 (64-106)	82 (65,25-106)	0,579
Trigliserit, mg/dl	105,50 (78-160,50)	100 (80-135)	0,256
Albumin, g/dl	4,20 (4-4,40)	3,80 (3,50-4)	<0,001
Total protein, g/dl	7,05 ± 0,66	6,48 ± 0,69	<0,001
Serum demiri, ng/mL	53 (36,75-66,25)	38 (25-51)	<0,001
Total demir bağlama kapasitesi, mikromol/L	279 ± 74,47	296,80 ± 71,59	0,094
Ferritin, ng/mL	48 (30,75-82)	44 (29-88)	0,537
HbA1c, %	6 (5,60-7,07)	6,30 (5,60-7,20)	0,533
Sedimentasyon, mm/saat	30 (17-48)	32 (16-52,75)	0,742
CRP, mg/dL	4,88 (3,22-8,35)	14,85 (4,65-33)	<0,001
Fractalkine, ng/dl	1,40 (0,70-3,28)	3,15 (2,22-4,90)	<0,001

Veriler ortalama ± standart sapma, ortanca (çeyrekler arası uzaklık) ve n (yüzde) şeklinde sunulmuştur.
AF:Atriyal fibrilasyon, ALT:Alanin aminotransferaz, AST:Aspartat aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu, CRP:C-reaktif protein, DM:Diabetes mellitus, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, Fractalkine:CX3C kemokin ligandı 1, GFR:Glomerüler filtrasyon hızı, GGT:Gama-glutamil transferaz, Hb:Hemoglobin, HbA1c:Glikozile hemoglobin, HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, HT:Hipertansiyon, LDL:Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, ProBNP: Pro–B tipi natriüretik peptid

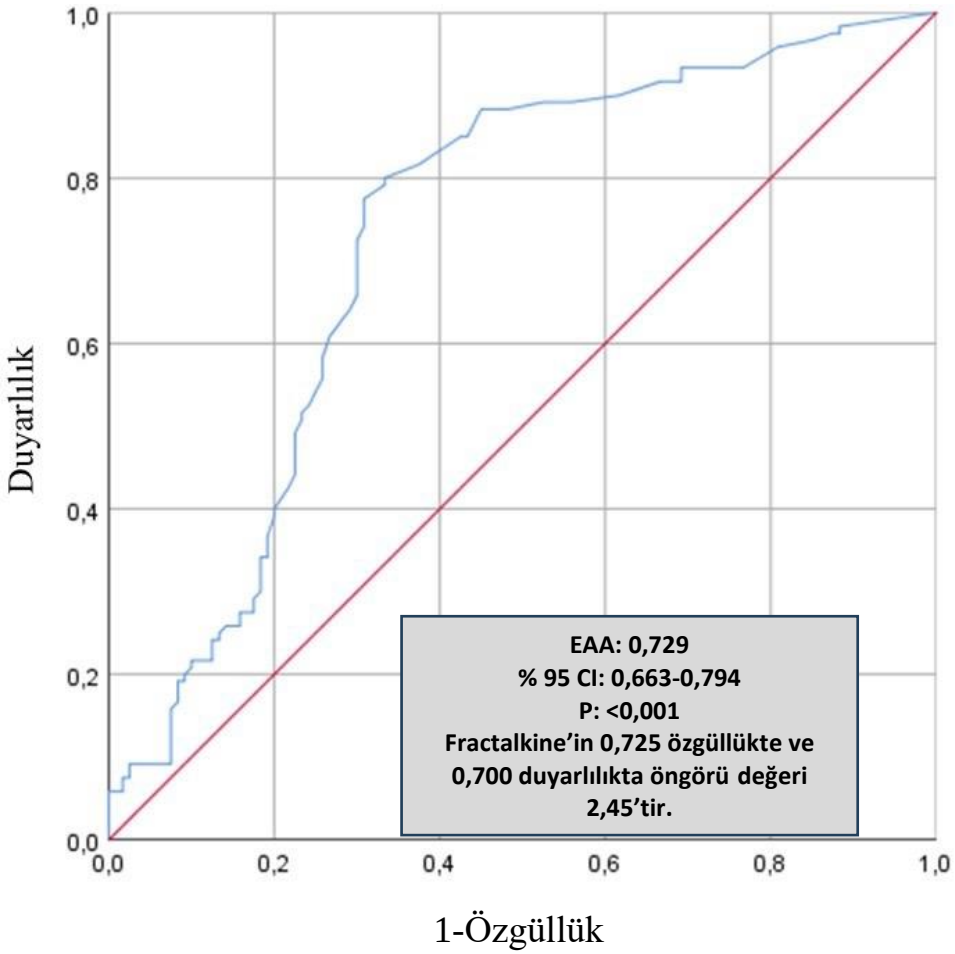
Tablo 4 Çalışma popülasyonunda sonlanım noktaları.

Sonlanım noktaları	Kronik kalp yetersizliği (n=120)	Akut kalp yetersizliği (n=120)	p değeri
Mortalite, n (%)	2 (1,7)	18 (15)	<0,001
Hemodiyaliz, n (%)	3 (2,5)	17 (14,2)	0,001
Yoğun bakım yatışı, n (%)	7 (5,8)	47 (39,2)	<0,001

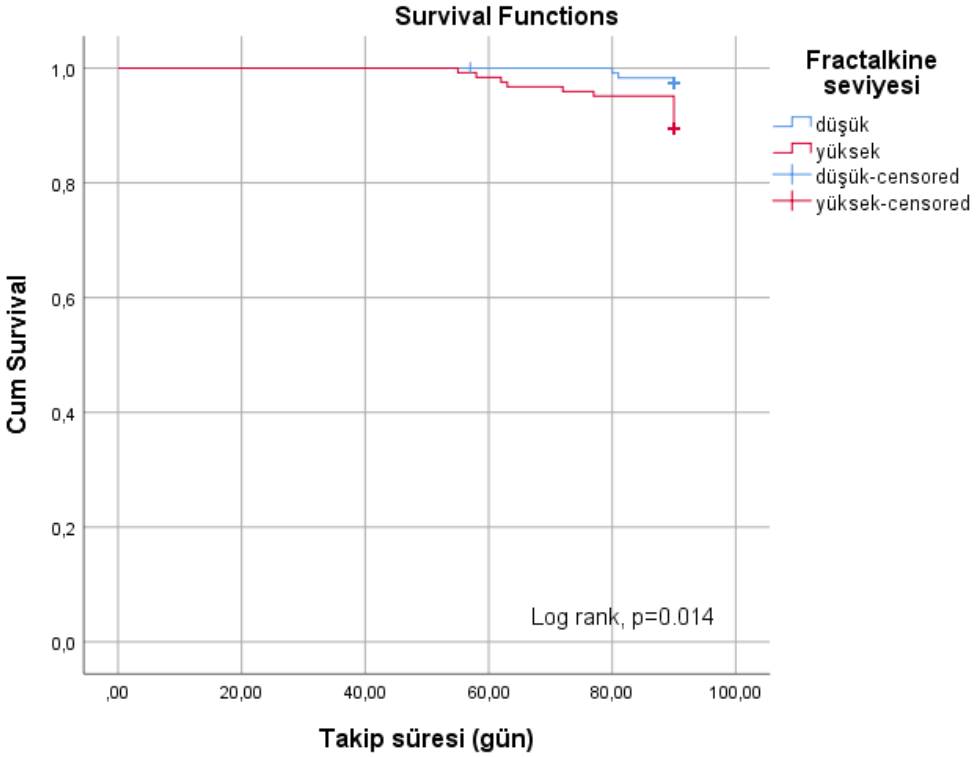
Tablo 5. Akut kalp yetersizliğinin bağımsız tahmin edicilerinin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları

	Tek değişkenli analiz				Çok değişkenli analiz			
		95% GA				95% GA		
	OR	Alt limit	Üst limit	*P*	OR	Alt limit	Üst limit	*P*
Yaş	1,050	1,023	1,078	<0,001	0,837	0,375	1,866	0,663
Cinsiyet	0,766	0,461	1,271	0,302	1,038	0,996	1,081	0,076
DM	1,181	0,712	1,961	0,519				
HT	1,699	0,949	2,796	0,077	1,517	0,724	3,175	0,269
Sigara	0,943	0,481	1,847	0,864				
AF	1,403	0,841	2,340	0,194				
İskemik KY	0,927	0,540	1,591	0,783				
EF	0,984	0,966	1,003	0,092	1,017	0,984	1,050	0,323
Hb	0,844	0,755	0,943	0,003	1,068	0,891	1,280	0,475
Ürik asit	1,206	1,070	1,360	0,002	1,153	0,988	1,347	0,071
GFR	0,994	0,984	1,004	0,222				
Pro-BNP	1,001	1,001	1,002	<0,001	1,000	1,000	1,001	<0,001
Albumin	0,072	0,032	0,162	<0,001	0,501	0,134	1,878	0,305
Total protein	0,276	0,175	0,437	<0,001	0,517	0,256	1,045	0,066
Demir	0,982	0,972	0,993	0,002	0,996	0,984	1,009	0,580
Demir bağlama	1,003	1,001	1,007	0,075	1,006	1,001	1,012	0,020
CRP	1,026	1,012	1,040	<0,001	1,009	0,992	1,026	0,306
Fractalkine	1,065	1,012	1,122	0,017	1,079	1,016	1,146	0,013

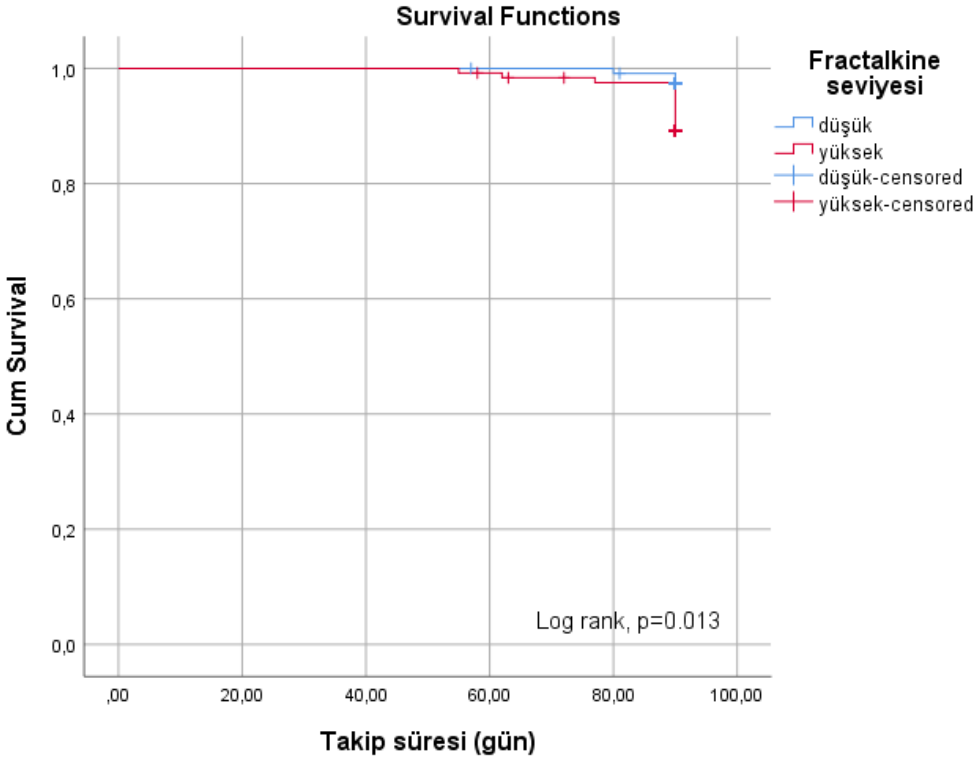
İstatistiksel anlamlı P değerleri koyu olarak ifade edildi.
GA: Güven aralığı, OR: Odds oranı,



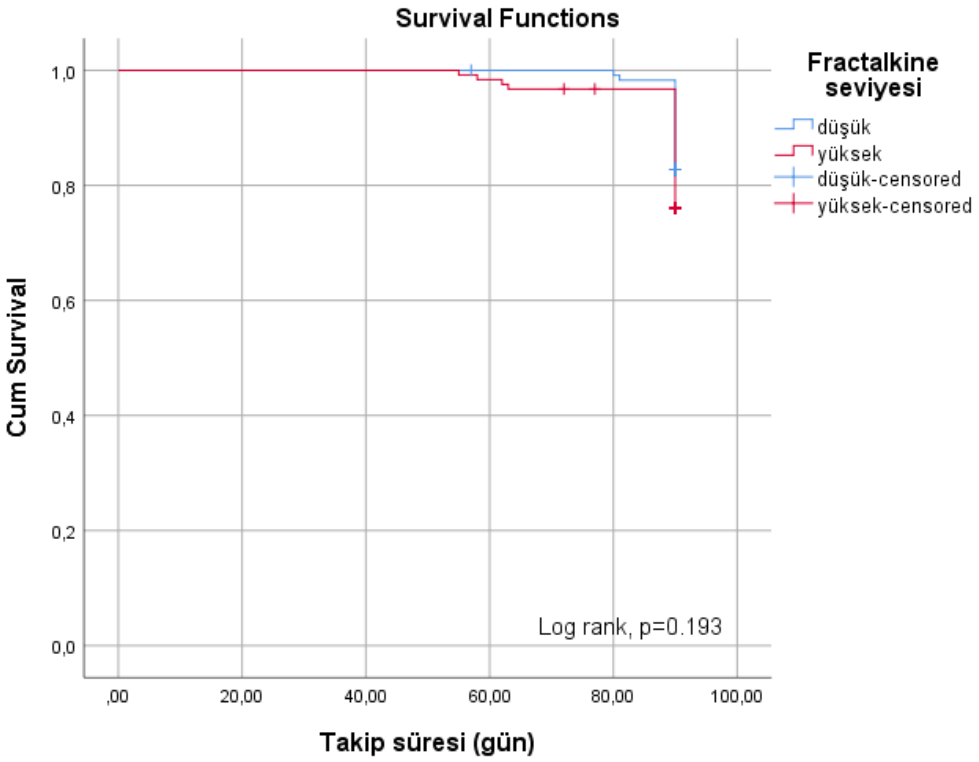
Şekil 2. Akut kalp yetersizliği tahmininde fractalkine için çizilen Alıcı İşletim Karakteristiği eğrisi.



Şekil 3. Kalp yetersizliği hastalarında fractalkine seviyelerine göre tabakalandırılmış sağkalımı gösteren Kaplan-Meier eğrileri.



Şekil 4. Kalp yetersizliği olan hastalarda fractalkine düzeylerine göre diyalizsiz sağkalımı gösteren Kaplan-Meier eğrileri.



Şekil 5. Kalp yetersizliği hastalarında fractalkine düzeylerine göre yoğun bakıma yatış gerektirmeyen sağkalımı gösteren Kaplan-Meier eğrileri.

5. TARTIŞMA

Kalp yetersizliği (KY) , tek bir patolojik tanı olmanın ötesinde, nefes darlığı, yorgunluk, ayak bileklerinde şişlik gibi başlıca semptomlarla birlikte; juguler venöz dolgunluk, akciğerde raller ve periferik ödem gibi objektif bulgularla karakterize edilen klinik bir sendromdur. Bu sendrom, kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklerinden kaynaklanmakta olup, istirahat veya egzersiz sırasında intrakardiyak basınçlarda artış ya da yetersiz kardiyak output sonucu oluşmaktadır (1). Dünya genelinde yaklaşık 64 milyonu aşkın bireyi etkileyen KY, artan yaşlı nüfus, hipertansiyon, diyabet ve iskemik kalp hastalıklarındaki yükseliş ile birlikte küresel ölçekte ciddi bir halk sağlığı problemi hâline gelmiştir (2, 11).

Klinik seyir açısından KY, genellikle kronik kompanse kalp yetersizliği (KKY) ve akut dekompanse kalp yetersizliği (AKY) olmak üzere ikiye ayrılır (3, 15). KKY, daha stabil, uzun süreli seyir gösteren ve çoğunlukla kompansasyon mekanizmaları sayesinde kontrol altında tutulabilen bir tablodur. Buna karşın AKY, mevcut KKY'nin kliniğinin hızlı bozulması veya yeni başlayan KY semptomlarıyla ortaya çıkan, hastaneye yatış gerektiren ve acil tedaviye ihtiyaç duyan bir klinik tablodur (3). Bu ayrım, tedavi planlamasında ve prognoz değerlendirmesinde kritik öneme sahiptir. Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında (2021) AKY, genellikle sıvı retansiyonu, konjesyon ve perfüzyon bozukluğu bulgularıyla tanımlanır ve mortalite oranları oldukça yüksektir (1).

KY, yalnızca bireysel bir hastalık yükü oluşturmakla kalmayıp, aynı zamanda sağlık sistemleri üzerinde ciddi ekonomik yük yaratmaktadır. Özellikle

AKY atakları nedeniyle gelişen ve tekrar eden hastane yatışları, yoğun bakım gereksinimi ve invaziv tedaviler, KY'ni sağlık ekonomisi açısından da öncelikli bir durum haline getirmiştir. Bu nedenle KY'nin erken tanısı, klinik alt tiplerinin doğru sınıflandırılması ve etkin prognoz tayini için yeni ve güçlü biyomarkerlerin kullanımı büyük önem taşımaktadır.

KY, inflamatuvar mekanizmaların önemli bir yer tuttuğu kompleks bir klinik sendrom olarak tanımlanmakta ve bu süreçte çeşitli sitokin ve kemokinlerin etkili olduğu bilinmektedir. Fractalkine (FKN), hem membrana bağlı formda bir adhezyon molekülü hem de çözünür formda bir kemotaktik ajan olarak görev yapmaktadır ve özellikle kardiyovasküler hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiş bir moleküldür (36).

Bu bağlamda çalışmamızda, FKN'nin, AKY gelişimi üzerindeki etkisi, klinik parametrelerle olan ilişkisi ve prognostik değeri araştırılmıştır. İki ayrı hasta grubunun oluşturulmasıyla, bir yandan FKN düzeylerinin KY'nin akut ve kronik fazları arasında farklılık gösterip göstermediği sorgulanmış, diğer yandan bu potansiyel biyobelirtecin klinik sonlanım noktaları olan mortalite, yoğun bakım ihtiyacı ve hemodiyaliz gereksinimi gibi durumlarla ilişkisi incelenmiştir.

Ayrıca, mevcut bir prediktör olan pro-BNP ile FKN arasındaki korelasyon değerlendirilerek, FKN'nin ek tanısal ya da prognostik katkı sunup sunamayacağı da analiz edilmiştir.

Çalışmamızda, kesitsel ve gözlemsel desende klinik çalışma tasarlanmıştır. Tanı kriterleri doğrultusunda, aynı merkezde takip edilen ve kalp yetersizliği

tanısı almış toplam 240 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Sunulan tez çalışmasında hastalar, AKY ve KKY olmak üzere iki grup şeklinde değerlendirilmiştir.

Her iki grubun demografik özellikleri, klinik komorbiditeleri, laboratuvar parametreleri ve sonlanım noktaları (mortalite, hemodiyaliz ihtiyacı, yoğun bakım yatışı gibi) sistematik biçimde karşılaştırılmıştır. FKN analizleri, hastaların rutin kan tetkikleri sonrası kalan plazma örneklerinden elde edilmiştir. Örnekler, Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında uygun koşullarda saklanmıştır ve daha sonra ELISA yöntemi ile *in vitro* olarak analiz edilmiştir. Buna ek olarak, gönüllülere ait temel demografik veriler, komorbiditeler (örneğin diyabet, hipertansiyon), ve rutin laboratuvar parametreleri (tam kan sayımı, kreatinin, üre, GFR, albümin, CRP, serum demiri, ferritin, HbA1c, pro-BNP vb.) kayıt altına alınmıştır.

FKN düzeyleri, her iki hasta grubunda ölçülmüş ve bu düzeylerin hem KY'nin formuyla (akut vs. kronik) hem de sonlanım noktaları ile ilişkisi çok yönlü olarak analiz edilmiştir. Tanısal değer analizlerinde ROC eğrisi kullanılmış; FKN düzeyinin AKY tanısını ayırt edici gücü değerlendirilmiştir. Ayrıca, AKY gelişimini öngörmede etkili olabilecek değişkenleri belirlemek için önce tek değişkenli lojistik regresyon analizi, ardından anlamlı bulunan değişkenlerin yer aldığı çok değişkenli analiz gerçekleştirilmiştir. Bu sayede FKN'nin sadece biyokimyasal düzeyde değil, aynı zamanda klinik bağlamda nasıl işlev görebileceği değerlendirilmiş ve potansiyel bir prognostik belirteç olup olmadığı sorgulanmıştır.

Çalışmamız sonucunda elde edilen bulgular, AKY grubundaki hastaların daha ileri yaşta olduğunu ve bu hastalarda mortalite, yoğun bakım yatışı ve hemodiyaliz ihtiyacının anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu durum, AKY tablosunun, yaşlı bireylerde daha sık görülmesi ve daha ağır seyretmesiyle ilişkilendirilebilir. Biyokimyasal parametreler incelendiğinde, AKY grubunda hemoglobin düzeyinin daha düşük, ürik asit, BUN, kreatinin ve CRP düzeylerinin ise daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, AKY grubunda GFR düşüklüğü ve hipoproteinemi daha belirgin olup, bu durum bu hastalarda kötüleşen renal fonksiyon ve sistemik inflamasyonun daha yaygın olduğunu düşündürmektedir.

Pro-BNP düzeyleri ise, beklendiği üzere AKY grubunda anlamlı derecede daha yüksektir ve bu, akut yüklenmenin getirdiği hemodinamik stresi yansıtmaktadır. Çalışmanın temel hedeflerinden biri olan FKN düzeyleri açısından, AKY grubunda KKY grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek düzeyler tespit edilmiştir.

Alıcı İşletim Karakteristiği eğrisi analizi ile FKN'nin akut kalp yetersizliğini ayırt etmedeki tanısal gücü değerlendirildiğinde, orta derecede iyi bir ayırt edicilik göstermiştir. Dolayısıyla özgüllükle AKY varlığını öngörmede anlamlı bir sınır olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre yalnızca iki parametre; pro-BNP ve FKN düzeyleri AKY gelişiminin bağımsız prediktörleri olarak tanımlanmıştır.

Sunulan tez çalışması sonucunda elde edilen bulgular neticesinde, FKN düzeylerinin yalnızca AKY ile anlamlı şekilde ilişkili olmadığını, aynı zamanda

mortalite, yoğun bakım yatışı ve diyaliz gereksinimi gibi klinik sonuçlarla da önemli düzeyde ilişkili olduğunu göstermiştir.

Ayrıca, FKN'nin kalp yetersizliği patofizyolojisindeki rolüne dair artan literatürü destekler niteliktedir ve özellikle kısa vadeli prognoz belirteci olarak değerini vurgular mahiyettedir. AKY grubunda, KKY grubuna kıyasla FKN düzeylerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir.

Özellikle FKN düzeyinin her artışı, AKY riskini 7,9 kat artırmakta ve çalışmadan elde edilen bulgular ışığında, FKN'nin yalnızca bir inflamatuvar biyomarker değil, aynı zamanda klinik olarak anlamlı prognostik bir biyomarker olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonuçları, literatürde yer alan önceki çalışmalarla da örtüşmektedir. Bu sonuca paralel olarak Ji ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, KKY olan hastalarda plazma çözünür FKN düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde artmış olduğu ve bu artışın hastalığın şiddetine paralel olduğu gösterilmiştir . Söz konusu çalışmada, NYHA fonksiyonel sınıfı ile plazma çözünür FKN arasında anlamlı bir pozitif korelasyon ; ayrıca Alıcı İşletim Karakteristiği eğrisi EAA 0.885 olarak bulunarak, plazma çözünür FKN'nin kalp yetersizliği için anlamlı bir biyomarker potansiyeline sahip olduğu ileri sürülmüştür (10).

Sunulan tez çalışması, bu literatür bulgularını hem desteklemekte hem de genişletmektedir. Ji ve ark. tarafından yapılmış çalışmada KKY hastaları ve sağlıklı bireyler arasında yapılan karşılaştırmanın ötesine geçilmiş ve hem AKY hem de KKY tanılı hastaları içeren daha geniş bir hasta popülasyonu

değerlendirilmiştir. Özellikle, AKY grubunda FKN düzeylerinin KKY grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu ve bu düzeylerin AKY gelişimini bağımsız olarak öngörebildiği çok değişkenli analizlerle saptanmıştır.

Bu sonuç, FKN'nin yalnızca hastalık şiddetini yansıtmakla kalmayıp, aynı zamanda klinik gidişat üzerinde doğrudan etkili olabilecek aktif bir patofizyolojik faktör olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, Ji ve ark.nın çalışmasında plazma çözünür FKN'nin BNP ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği ve tekrarlayan hastaneye yatışlarla ilişkili olduğu da belirtilmiştir.

Sunulan tez çalışmasında da benzer şekilde, AKY grubunda hem FKN hem de pro-BNP düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş; her iki parametre de çok değişkenli analizde AKY'nin bağımsız öngördürücüleri arasında yer almıştır. Ayrıca yapılan Alıcı İşletim Karakteristiği analizi sonuçları, Ji ve arkadaşlarının bulgularını destekleyecek niteliktedir: FKN için ölçülen duyarlılık ve özgüllük ile AKY'yi ayırt etme performansı göstermiştir. Bu durum, plazma çözünür FKN'nin tanısal doğruluğunun yalnızca KKY ile sınırlı kalmadığını, akut durumların da belirleyicisi olabileceğini ortaya koymaktadır. Öte yandan, Ji ve ark.'nın çalışması inflamasyonun kalp yetersizliğindeki rolünü detaylandırarak, plazma çözünür FKN düzeylerinin IL-18 ve BNP gibi diğer inflamatuvar ve nörohormonal belirteçlerle birlikte arttığını, ve özellikle IL-18 ile daha yüksek bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Sunulan tez çalışmasında, IL-18 düzeyleri ölçülmemiş olup, FKN düzeylerinin akut durumlarla ve inflamatuvar yükle artan bir seyir göstermesi, bu biyobelirtecin proinflamatuvar rolüne dair güçlü kanıtlar sunmaktadır (10).

Sonuç olarak, Ji ve arkadaşlarının plazma çözünür FKN'nin kronik kalp yetersizliğinde hastalık şiddeti ve tekrarlayan hastaneye yatışlar ile ilişkili olduğunu ortaya koyduğu bulgular, çalışmamızın akut yansıması ile tamamlayıcı niteliktedir. Sunulan tez çalışmasında, plazma çözünür FKN'nin akut dekompanse tabloları öngörmede de kullanılabileceğini ve prognostik değerlendirmede yalnızca BNP değil, FKN'nin de değerli bir biyomarker olabileceğini güçlü şekilde desteklemektedir.

Bu bağlamda, FKN düzeylerinin izlenmesi, KY hastalarının risk sınıflandırması, tedavi planlaması ve takip süreçlerinde yenilikçi ve faydalı bir yaklaşım sunabilir (10).

Marcano ve ark. (2020) tarafından yapılan prospektif farmakodinamik çalışmada, FKN düzeylerinin kalp yetersizliği olan bireylerde, özellikle DEFKY hastalarında, NYHA fonksiyonel sınıflaması artışı ile anlamlı ve kademeli derecede arttığı gösterilmiştir (32). Çalışmada FKN düzeyleri, NYHA sınıf I, II ve III hastalarda doğrusal olarak artış göstermekte olup bu artışın fonksiyonel kapasitedeki kötüleşme ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu ifade edilmiştir. Bu bulgular, FKN'nin yalnızca inflamatuvar bir belirteç değil, aynı zamanda kalp yetersizliği hastalığının fonksiyonel şiddetinin biyolojik bir yansıması olabileceğine işaret etmektedir.

Sunulan tez çalışması, bu sonuçları kuvvetle desteklemektedir. AKY olan bireylerde FKN düzeyleri, KKY hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve ayrıca FKN düzeyi AKY'yi öngören bağımsız bir prediktör olarak belirlenmiştir.

Özellikle vurgulanması gereken bir diğer nokta da, Marcano ve ark.'nın çalışmasında FKN düzeyleri DEFKY hastaları ile kalp yetersizliği olmayan koroner arter hastaları kıyaslandığında bu iki grup arasında yalnızca sınırda anlamlı fark olduğu gözlenmiştir. Bu durumun olası nedenleri arasında, kontrol grubunun sağlıklı bireyler yerine koroner arter hastalığı tanılı hastalardan oluşması ve çalışma grubunun stabil semptomlara sahip olması sayılabilir. Oysa sunulan tez çalışmamızda karşılaştırma akut ve kronik kalp yetersizliği olan hastalar arasında yapılmış ve akut evrede inflamatuvar yükün anlamlı derecede arttığı FKN düzeylerindeki belirgin yükselişle doğrulanmıştır (32).

Sonuç olarak, her iki çalışma birlikte ele alındığında, FKN düzeylerinin kalp yetersizliğinin fonksiyonel sınıflandırmasıyla ve klinik şiddetiyle korelasyon gösterdiği, ayrıca bu biyobelirtecin akut dekompansasyon riskini ve potansiyel kötü sonlanımları öngörmede kullanılabilecek bir parametre olabileceği görülmektedir. FKN düzeylerinin bu çok yönlü değeri, onu klasik biyomarkerler (ör. BNP, NT-proBNP) ile birlikte değerlendirmeye değer kılmaktadır.

Xuan ve ark. (2011) tarafından yürütülen deneysel çalışmada, FKN'nin kardiyovasküler patolojide yalnızca pasif bir inflamasyon belirteci değil, aynı zamanda doğrudan kardiyak disfonksiyona katkı sağlayan aktif bir biyolojik mediyatör olduğu ortaya konmuştur (9).

Fare modelleri üzerinde yapılan bu çalışmada, FKN'nin miyokardiyal düzeyde hem natriüretik peptid A gibi hipertrofik gen ekspresyonunu uyardığı, hem de matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ve ICAM-1 gibi fibrozis ve adezyonla ilişkili genlerin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca,

oksijenlenme sonrası kardiyomiyosit hasarını artırdığı ve bu durumun Mitogenle aktive olan protein kinazlar (MAPK) sinyal yolunun aktivasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. En dikkat çekici bulgu ise, FKN'nin nötralize edilmesiyle kalp yetersizliğinin ilerlemesinin ve sol ventrikül disfonksiyonunun anlamlı şekilde önlenebilmiş olmasıdır. Bu sonuç, FKN'nin yalnızca inflamatuvar sürecin bir yan ürünü değil, kalp yetersizliğinin doğrudan bir patofizyolojik etmeni olabileceğini göstermektedir.

Bu deneysel bulgular, çalışmamızın sonuçlarıyla klinik düzlemde örtüşmektedir. Bizim hasta serimizde de FKN düzeyleri, AKY olan bireylerde anlamlı şekilde artmış ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, AKY'yi öngören bağımsız bir biyomarker olarak saptanmıştır. Bu, FKN'nin yalnızca hastalığın bir yansıması olmadığını, aynı zamanda akut dekompansasyon gibi klinik açıdan ciddi bir evreyi tetikleyici ya da kolaylaştırıcı bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Husberg ve arkadaşlarının kalp yetersizliği modelleri üzerinde yürüttüğü başka bir çalışmada, MI sonrası gelişen kalp yetersizliğinde FKN gen ekspresyonunun belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Bu artış, özellikle hasarsız sol ventrikül dokusunda 5.–7. günler arasında en yüksek düzeye ulaşmıştır; bu zaman dilimi, ventriküler remodelling sürecinin en aktif evresine karşılık gelmektedir (36).

Ayrıca, hasarlı insan miyokardiyal dokularında da FKN protein düzeyinin yaklaşık 3 kat arttığı ve bu artışın hem kardiyomiyositlerde hem de fibrotik dokuda immünreaktivite ile desteklendiği bildirilmiştir.

Bu deneysel veriler, AKY olan bireylerde plazma FKN düzeyinin anlamlı derecede yüksek bulunması ile ve bu artışın Husberg ve ark. tarafından yapılan çalışmada NYHA fonksiyonel sınıfı ile pozitif korelasyon göstermesi ile örtüşmektedir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, Richter ve ark. (2012) tarafından gerçekleştirilen ve özellikle ileri evre sistolik kalp yetersizliği hastalarını içeren büyük örneklemli bir prospektif çalışmanın bulgularıyla doğrudan örtüşmektedir. 2012 yılında gerçekleştirilen söz konusu bu çalışmada, 349 hastada plazma FKN düzeyleri ölçülmüş ve yaklaşık 5 yıllık takipte bu potansiyel biyomarkerin tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (47). En yüksek FKN düzeyine sahip olan bireylerde ölüm riski, en düşük FKN düzeyine sahip bireylere kıyasla 2.78 kat artmış olup; bu ilişki NT-proBNP dahil olmak üzere çok sayıda klinik değişkene göre ayarlandığında da anlamlılığını korumuştur (47).

Çalışmamızda mortalite verisi uzun dönemli takip kapsamında değerlendirilmemiş olmakla birlikte, AKY gelişimi gibi kısa dönem klinik kötüleşme ile FKN düzeyleri arasındaki güçlü ilişki, bu molekülün klinik prognoz belirteci olarak potansiyelini desteklemektedir.

Söz konusu literatürde, FKN'nin prognostik etkisinin kalp yetersizliğinin iskemik veya non-iskemik kökenine göre değişmemesi, onun hastalık etiyolojisinden bağımsız olarak ortak inflamatuvar ve immünolojik yolları yansıttığını düşündürmektedir. Öte yandan söz konusu çalışmada, FKN düzeylerinin böbrek fonksiyon bozukluğu ile de pozitif ilişkili olduğu rapor

edilmiştir. Bu ilişki iki yönlü yorumlanabilir: FKN'nin renal atılım yoluyla uzaklaştırılıyor olması ya da böbrek yetmezliğinin doğrudan inflamatuvar bir yanıtla FKN ekspresyonunu artırması. Çalışmamızda da AKY grubunda böbrek fonksiyon parametrelerinin bozulduğu gözlemlenmiştir ve sunulan tez çalışmasında FKN düzeylerindeki artışla bu parametreler arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Bu bağlamda FKN'nin hem kardiyak hem de renal disfonksiyonu aynı anda yansıtabilecek çift yönlü bir biyomarker olabileceği düşünülebilir (47).

FKN'nin yalnızca inflamasyonun bir sonucu değil, aynı zamanda kardiyak disfonksiyonun patogenezine aktif katkı sunan bir aracı molekül olabileceği yönündeki literatürde yer alan bilgiler ışığında Escher ve ark. (2011) tarafından özellikle inflamatuvar kardiyomiyopati hastalarında yapılan bir çalışmanın sonuçlarıyla da uyumludur (48).

Söz konusu çalışmada, CX3CL1/CX3CR1 ekseninin inflamatuvar kardiyomiyopati patogenezinde upregüle olduğu gösterilmiş ve bu artışın viral enfeksiyon varlığından ziyade inflamatuvar yanıtın şiddetiyle doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır. İnflamatuvar kardiyomiyopati hastalarında yapılan deneysel çalışmada, PKMH'de, CX3CR1 ekspresyonunun artmış olduğu ve bu hücrelerin CX3CL1'e karşı artmış kemotaktik ve adezif yanıtlar verdiği gösterilmiştir. Ayrıca, CX3CL1'in MCP-1 salınımını anlamlı düzeyde artırması, periferik immün hücrelerin inflamatuvar özelliklerini güçlendirdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, kalp yetersizliği hastalarında FKN düzeylerinin yüksekliğinin yalnızca

pasif bir yansıma değil, aynı zamanda bağışıklık sistemi üzerinden kardiyak dokuya yönelik bir saldırı modelinin parçası olabileceğini göstermektedir (48).

Sonuç olarak, hem bizim çalışmamız hem de inflamatuvar kardiyomiyopati üzerine yapılan söz konusu çalışma, CX3CL1/CX3CR1 ekseninin kalp yetersizliği gelişimi ve kötüleşmesinde ortak bir inflamatuvar yolak olarak görev aldığını düşündürmektedir. CX3CL1'in periferik immün hücreleri aktive etmesi, kardiyomiyosit kontraktilitesini azaltması ve kemotaktik yanıtları artırması, bu molekülün kalp yetersizliğinin yalnızca potansiyel bir belirteci değil, aynı zamanda potansiyel bir tedavi hedefi olarak değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. Bu bağlamda, ileride yapılacak çalışmalarda FKN düzeylerinin tedavi yanıtı, hastalık progresyonu ve biyolojik hedeflenebilirliği açısından daha detaylı biçimde değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları

Bu çalışma, kalp yetersizliği hastalarında plazma FKN düzeylerinin potansiyel prognostik değerini ortaya koymaya yönelik önemli bulgular sunmakla birlikte, bazı sınırlılıklar içermektedir. Öncelikle, çalışmanın tek merkezli ve kesitlse gözlemsel desende tasarlanmış olması, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. Ayrıca, örneklem büyüklüğü genel analizler için yeterli görünse de, alt gruplarda dengesizlikler nedeniyle bazı analizlerin istatistiksel gücü sınırlı kalmıştır.

Sadece FKN'nin çözünür formunun tek seferlik ölçülmesi ve diğer proinflamatuvar belirteçlerin (örneğin IL-6, TNF-α) dışlanması, inflamasyonun

bütüncül değerlendirilmesini zorlaştırmıştır. Hastaların uzun dönem takibine yer verilmemesi, biyomarker düzeylerinin zaman içindeki değişimini ve uzun vadeli klinik sonuçlarla ilişkisini değerlendirme imkânını kısıtlamıştır. Ayrıca, kalp yetersizliği etiyolojisinin detaylandırılmaması, komorbiditelerin (ör. böbrek yetmezliği, KOAH, diyabet) etkisinin kontrol edilmemesi özetle çalışmada randomizasyon yapılmamış olması ve FKN düzeylerinin tedavi yanıtlarıyla ilişkisinin araştırılmamış olması, yorumlamada dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Tüm bu nedenlerle, FKN'nin kalp yetersizliğinde tanısal ve prognostik potansiyel kullanımı hakkında daha güçlü çıkarımlar yapılabilmesi için çok merkezli, randomize, daha geniş örneklemli, uzun dönemli ve moleküler düzeyde desteklenmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Fractalkine (FKN) düzeylerinin akut dekompanse kalp yetersizliği (KY) hastalarında anlamlı şekilde artmış olması, bu molekülün yalnızca inflamatuvar yükü değil, aynı zamanda hemodinamik bozulma ve doku perfüzyon yetersizliği gibi temel patofizyolojik süreçleri de yansıttığını göstermektedir. Çalışmada, FKN'nin proBNP ile birlikte akut klinik kötüleşmeyi öngörmede bağımsız bir prediktör olarak saptanması, bu potansiyel biyomarkerın kısa dönem prognoz açısından taşıdığı önemi ortaya koymaktadır.

Elde edilen veriler, FKN'nin mortalite, yoğun bakım ihtiyacı ve hemodiyaliz gereksinimi gibi olumsuz klinik sonlanımlarla anlamlı ilişkisini de gözler önüne sermekte; bu yönüyle FKN'nin kalp yetersizliği yönetiminde tanısal ve prognostik amaçla kullanılabilecek tamamlayıcı bir potansiyel biyomarker olabileceğine işaret etmektedir. Özellikle akut dekompanse evreye geçişin erken tanımlanmasında klinik karar destek süreçlerine katkı sunabilecek bu molekül, gelecekte daha geniş hasta gruplarıyla ve uzun dönem takip verileriyle desteklenecek çalışmalarda değerlendirilmelidir.

FKN'nin ayrıca kalp yetersizliği takibinde risk sınıflamasına entegre edilmesi, özellikle yüksek riskli hasta alt gruplarında klinik karar verme süreçlerine katkı sağlayabilir. Bu bağlamda çözünür FKN'nin, AKY hastalarında yüksek düzeyde olduğu gösterilmiş olup bununla birlikte AKY tanı ve prognozu için bir araç olarak kullanılması faydalı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2021;42(36):3599-726.

2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovascular Research. 2022;118(17):3272-87.

3. Fishbein D. Acute Decompensated Heart Failure: Classification, Epidemiology and Pathophysiology. In: Eisen H, editor. Heart Failure: A Comprehensive Guide to Pathophysiology and Clinical Care. London: Springer London; 2017. p. 149-70.

4. Givens RC, Schulze PC. Molecular Changes in Heart Failure. In: Eisen H, editor. Heart Failure: A Comprehensive Guide to Pathophysiology and Clinical Care. London: Springer London; 2017. p. 1-26.

5. Baumgarten G, Knuefermann P, Kalra D, Gao F, Taffet GE, Michael L, et al. Load-Dependent and -Independent Regulation of Proinflammatory Cytokine and Cytokine Receptor Gene Expression in the Adult Mammalian Heart. Circulation. 2002;105(18):2192-7.

6. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ, Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ, et al. Pathophysiologically Relevant Concentrations of Tumor Necrosis Factor-α Promote Progressive Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Rats. Circulation. 1998;97(14):1382-91.

7. Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Entman M, Mann DL. Tumor Necrosis Factor-α Provokes a Hypertrophic Growth Response in Adult Cardiac Myocytes. Circulation. 1997;95(5):1247-52.

8. Altin SE, Schulze PC. Fractalkine: a novel cardiac chemokine? Cardiovascular Research. 2011;92(3):361-2.

9. Xuan W, Liao Y, Chen B, Huang Q, Xu D, Liu Y, et al. Detrimental effect of fractalkine on myocardial ischaemia and heart failure. Cardiovascular Research. 2011;92(3):385-93.

10. Ji C-L, Nomi A, Li B, Shen C, Song B-C, Zhang J-G. Increased Plasma Soluble Fractalkine in Patients with Chronic Heart Failure and Its Clinical Significance. International Heart Journal. 2019;60(3):701-7.

11. Roth GA, Dorsey H, Decleene N, Razo C, Stark B, Johnson C, et al. The global burden of heart failure: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. European Heart Journal. 2023;44(Supplement_2).

12. Kajimoto K, Sato N. Sex Differences in New York Heart Association Functional Classification and Survival in Acute Heart Failure Patients With Preserved or Reduced Ejection Fraction. Canadian Journal of Cardiology. 2020;36(1):30-6.

13. Singh RB, Sozzi FB, Fedacko J, Elkilany GN, Hristova K, Visen SS, et al. Chapter 7 - Classification of chronic heart failure as per New York Heart Association. In: Singh RB, Fedacko J, Hristova K, Elkilany GN, editors. Pathophysiology, Risk Factors, and Management of Chronic Heart Failure: Academic Press; 2024. p. 95-100.

14. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. [Corrected]. J Heart Lung Transplant. 2014;33(9):888-909.

15. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, et al. Acute Heart Failure Syndromes. Circulation. 2005;112(25):3958-68.

16. Chen C-Y, Lee C-H, Lin H-W, Lin S-H, Li Y-H. Impact of infection-related admission in patients with heart failure: a 10 years national cohort study. Scientific Reports. 2023;13(1):6941.

17. Hasenfuss G, Mann DL. Pathophysiology of Heart Failure. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 47. 12th edition ed. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 913-32.

18. Mann DL. Mechanisms and Models in Heart Failure. Circulation. 1999;100(9):999-1008.

19. Kaye DM, Krum H. Drug discovery for heart failure: a new era or the end of the pipeline? Nature Reviews Drug Discovery. 2007;6(2):127-39.

20. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A, et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2016;9(3):e003754.

21. Lam CSP, Shah SJ, Solomon SD. Heart Failure with Preserved and Mildly Reduced Ejection Fraction. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 51. 12 ed. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 1007-30.

22. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R, et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2020;141(12):1001-26.

23. Shah SJ. Innovative Clinical Trial Designs for Precision Medicine in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Journal of Cardiovascular Translational Research. 2017;10(3):322-36.

24. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. Journal of the American College of Cardiology. 2020;75(11):1324-40.

25. Boulet J, Sridhar VS, Bouabdallaoui N, Tardif J-C, White M. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies. Inflammation Research. 2024;73(5):709-23.

26. Chaikijurajai T, Tang WHW. Reappraisal of Inflammatory Biomarkers in Heart Failure. Current Heart Failure Reports. 2020;17(1):9-19.

27. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, et al. Tumor Necrosis Factor Soluble Receptors in Patients With Various Degrees of Congestive Heart Failure. Circulation. 1995;92(6):1479-86.

28. Kell R, Haunstetter A, Dengler TJ, Zugck C, Kübler W, Haass M. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients?. Comparison with other potential predictors of prognosis. European Heart Journal. 2002;23(1):70-8.

29. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated Circulating Levels of Tumor Necrosis Factor in Severe Chronic Heart Failure. New England Journal of Medicine. 1990;323(4):236-41.

30. Testa M, Yeh M, Lee P, Berman JW, Lejemtel TH, Fanelli R, et al. Circulating Levels of Cytokines and Their Endogenous Modulators in Patients With Mild to Severe Congestive Heart Failure Due to Coronary Artery Disease or Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. 1996;28(4):964-71.

31. Aukrust P, Ueland T, Müller F, Andreassen AK, Nordøy I, Aas H, et al. Elevated Circulating Levels of C-C Chemokines in Patients With Congestive Heart Failure. Circulation. 1998;97(12):1136-43.

32. Marcano AL, Lugo LM, Besteiro A, Gomez-Lara J, Roura G, Fuentes L, et al. Association of fractalkine with functional severity of heart failure and impact on clopidogrel efficacy in patients with ischemic heart disease. Thrombosis Research. 2020;196:215-21.

33. Chernyshev OY, McCarty DE, Chesson AL. Chapter 22 - Inflammatory Mediators in Obstructive Sleep Apnea. In: Minagar A, editor. Neuroinflammation (Second Edition): Academic Press; 2018. p. 449-91.

34. Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, Wang W, Soo K, Rossi D, et al. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. Nature. 1997;385(6617):640-4.

35. Teupser D, Pavlides S, Tan M, Gutierrez-Ramos J-C, Kolbeck R, Breslow JL. Major reduction of atherosclerosis in fractalkine (CX3CL1)-deficient mice is at the brachiocephalic artery, not the aortic root. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2004;101(51):17795-800.

36. Husberg C, Nygård S, Finsen AV, Damås JK, Frigessi A, Øie E, et al. Cytokine expression profiling of the myocardium reveals a role for CX3CL1 (fractalkine) in heart failure. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2008;45(2):261-9.

37. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(8):1820.

38. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al. Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement. JACC. 2006;47(1):91-7.

39. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF, et al. Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels. Circulation. 2004;109(5):594-600.

40. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. European Journal of Heart Failure. 2019;21(6):715-31.

41. Cediel G, Codina P, Spitaleri G, Domingo M, Santiago-Vacas E, Lupón J, et al. Gender-Related Differences in Heart Failure Biomarkers. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2021;Volume 7 - 2020.

42. Muscari A, Bianchi G, Forti P, Magalotti D, Pandolfi P, Zoli M, et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP): a possible surrogate of biological age in the elderly people. GeroScience. 2021;43(2):845-57.

43. Skoda M, Stangret A, Szukiewicz D. Fractalkine and placental growth factor: A duet of inflammation and angiogenesis in cardiovascular disorders. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2018;39:116-23.

44. Njerve IU, Pettersen A, Opstad TB, Arnesen H, Seljeflot I. Fractalkine and its receptor (CX3CR1) in patients with stable coronary artery disease and diabetes mellitus. Metab Syndr Relat Disord. 2012;10(6):400-6.

45. Boag SE, Das R, Shmeleva EV, Bagnall A, Egred M, Howard N, et al. T lymphocytes and fractalkine contribute to myocardial ischemia/reperfusion injury in patients. The Journal of Clinical Investigation. 2015;125(8):3063-76.

46. Amsellem V, Abid S, Poupel L, Parpaleix A, Rodero M, Gary-Bobo G, et al. Roles for the CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 Chemokine Systems in Hypoxic Pulmonary Hypertension. Am J Respir Cell Mol Biol. 2017;56(5):597-608.

47. Richter B, Koller L, Hohensinner PJ, Rychli K, Zorn G, Goliasch G, et al. Fractalkine is an independent predictor of mortality in patients with advanced heart failure. Thromb Haemost. 2012;108(6):1220-7.

48. Escher F, Vetter R, Kühl U, Westermann D, Schultheiss H-P, Tschöpe C. Fractalkine in human inflammatory cardiomyopathy. Heart. 2011;97(9):733-9.

8. ÖZET

KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA FRACTALKİNE (CX3CL1) SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş-Amaç:

Kalp yetersizliği (KY) kalbin sistolik ya da diyastolik fonsiyonunda bozulmaya bağlı olarak gelişen yüksek morbidite ve mortalite ile seyredebilen progresif bir hastalıktır. Akut dekompanse kalp yetersizliği (AKY), kötü prognozla seyreden bir klinik durumdur ve erken tanı ile risk sınıflaması hayati önem taşımaktadır. Fractalkine (FKN), inflamasyon ve kardiyak disfonksiyonla ilişkili bir kemokin olarak dikkat çekmektedir. Bu çalışmada, plazma çözünür FKN düzeylerinin KY hastalarında akut dekompansasyonla ilişkisini değerlendirmek; bu potansiyel biyomarkerin kısa dönem prognoz üzerindeki potansiyel rolünü ortaya koymak amaçlanmıştır.

Yöntem:

Gözlemsel ve kesitsel desende tasarlanan bu çalışmaya, Gazi Üniversitesi Kardiyoloji servisinde yatan 120 AKY hastası ve polikliniğe ayaktan başvuran 120 kronik kompanse kalp yetersizliği (KKY) hastası dahil edilmiştir. Tüm hastalarda plazma çözünür FKN ve proBNP (N-terminal beyin natriüretik peptid) düzeyleri ölçülmüş; laboratuvar, demografik ve klinik veriler toplanmıştır.

FKN düzeyleri ile 3 aylık mortalite, yoğun bakım ihtiyacı ve hemodiyaliz gereksinimi gibi sonlanım noktaları arasındaki ilişkiler değerlendirilmiş ve

FKN’nin kısa dönem içerisindeki potansiyel prognostik değeri istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Bulgular:

FKN düzeyleri, AKY grubunda KKY grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Artan FKN düzeyleri; mortalite, yoğun bakım yatışı ve hemodiyaliz gereksinimi ile anlamlı ilişki göstermiştir. Çok değişkenli analizde FKN ve proBNP düzeylerinin, AKY gelişimini öngören bağımsız prediktörler olduğu belirlenmiştir.

Sonuç:

Sunulan tez çalışması sonucunda, plazma çözünür FKN’nin AKY tanı ve prognozu için bir araç olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur. Ayrıca yüksek riskli hasta alt gruplarının erken tanımlanmasında ve klinik karar süreçlerinde yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetersizliği, Fractalkine, Akut dekompanse kalp yetersizliği, pro-BNP, Biyomarker

9. ABSTRACT

Evaluation Of Fractalkine (CX3CL1) Levels İn Patients With Heart Failure

Background-Objective:

Heart failure (HF) is a progressive disease associated with high morbidity and mortality due to impaired systolic or diastolic function of the heart. Acute decompensated heart failure (ADHF) is a clinical condition with poor prognosis. Fractalkine (FKN) is a chemokine that has been associated with inflammation and cardiac dysfunction. This study aimed to evaluate the relationship between plasma soluble FKN levels and acute decompensation in HF patients and to demonstrate the role of this potential biomarker in diagnosis and short-term prognosis in HF patients.

Methods:

This observational and cross-sectional study included 120 ADHF hospitalized patients and 120 chronic compensated heart failure (CHF) patients who visited the outpatient clinic in the Cardiology Department of Gazi University Hospital. Plasma soluble FKN and N-terminal brain natriuretic peptide (pro-BNP) levels were measured in all patients. Laboratory, demographic, and clinical data were also collected from the patients. The relationships between FKN levels and outcomes such as 3-month mortality, intensive care requirement and hemodialysis need were evaluated. Also, The potential short-term prognostic value of FKN was statistically analyzed.

Results:

FKN levels were found to be significantly higher in the ADHF group compared to the CHF group. Increased FKN levels showed a significant association with mortality, intensive care admission, and hemodialysis requirement. Multivariate analysis determined that FKN and pro-BNP levels are independent predictors of ADHF development.

Conclusion:

The study showed that FKN may be used as a biomarker for ADHF diagnosis and prognosis. Furthermore, it may contribute to the early identification of high-risk patient subgroups and may guide clinicians in the clinical decision-making process.

Keywords: Heart failure, Fractalkine, Acute decompensated heart failure, pro-BNP, Biomarker.

10. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	GÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı (GÜTF) 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	girisimsel.oetik@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kalp Yetmezliği Hastalarında Fractalkine (CX3CL1) Seviyelerinin Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç Dr. Mustafa CANDEMİR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Kardiyoloji Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar - Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	30.01.2025	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	30.01.2025	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 045 Toplantı tarihi: 21.03.2025
	Etik Kurul Kararı Geçerlilik Tarihi : 21.03.2028
	Kalp Yetmezliği Hastalarında Fractalkine (CX3CL1) Seviyelerinin Değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	GÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Neslihan BUKAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Neslihan BUKAN BAŞKAN	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç. Dr. Betül ÖĞÜT BAŞKAN YARD.	Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Atiye Seda YAR SAĞLAM ÜYE	Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☒	
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☒	
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☒	

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Gülser Eylül

Soyadı: ÇERİK

Doğum Yeri ve Tarihi: xxxxxxxxxxx

Eğitimi

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Tıpta Uzmanlık	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Kardiyoloji	2020- Devam ediyor
Lisans	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi	2012-2018
Lise	Gölbaşı Anadolu Lisesi	2007-2011

Yabancı Dili

İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Kardiyoloji Derneği