



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

**GALECTİN-3 VE DİĞER KARDİYAK BELİRTEÇLERİN
EJEKSİYON FRAKSİYONU KORUNMUŞ KALP YETMEZLİĞİNİ
BELİRLEMEDEKİ ROLLERİNİN VİTAMİN D DURUMU İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Mehmet ERDEVİR

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2021**



**TC
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GALECTİN-3 VE DİĞER KARDİYAK BELİRTEÇLERİN
EJEKSİYON FRAKSİYONU KORUNMUŞ KALP YETMEZLİĞİNİ
BELİRLEMEDEKİ ROLLERİNİN VİTAMİN D DURUMU İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Mehmet ERDEVİR

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ömer Alper GÜRLEK**

**ANKARA
2021**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, hem karakteri ile hem de hekimliği ile kendime örnek aldığım ve almaya devam edeceğim, kendisinden çok şey öğrendiğim çalışmalarına yol gösteren çok değerli tez danışmanım, hocam Prof. Dr. Ömer Alper GÜRLEK'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmama verdikleri katkı ve destekleri için Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Banu EVRANOS'a, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. İncilay LAY'a çok teşekkür ederim.

Çalışmamın istatistiksel analiz kısmında yardımsever ve hoşgörülü tutumlarıyla çalışmama katkıda bulunan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Jale KARAKAYA'ya çok teşekkür ederim.

Endokrinoloji Bilim Dalı'nın çok değerli öğretim üyelerine ve çalışanlarına verdikleri destek için teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her alanında desteğini esirgemeyen, hedeflerime ve hayallerime ulaşmam için beni cesaretlendiren, hayatımın her anında yanımda olan, biricik eşim Fatma Zehra ERDEVİR'e ve hayatım boyunca hep yanımda olup maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen anneme ve babama teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Mehmet ERDEVİR

Ankara,2021

ÖZET

Erdevir M., Galectin-3 ve Diğer Kardiyak Belirteçlerin Ejeksiyon Fraksiyonu Korunmuş Kalp Yetmezliğini belirlemedeki rollerinin Vitamin D durumu ile İlişkisi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2021.

D vitamini kalsiyum ve fosfor üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkileriyle kalp kasının kasılmasını etkilemektedir. Bu konuda bir çok araştırma yapılmış, ağırlıklı olarak koroner arter hastalığı ve sistolik kalp yetmezliğinin vitamin D eksikliği ile ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetmezliği olan hastalarda N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-ProBNP), High sensitive Troponin-I (HsTpn-I), Galectin-3(Gal-3), Fibroblast Growth Factor-23(FGF-23), Suppression of tumorigenesis-2 (ST2) belirteç düzeyleri ve vitamin D düzeyi ölçülmüştür. Vitamin D ile ilişkisi ve kardiyak etkileri nedeni ile Paratiroid hormon(PTH) da çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın amacı vitamin D durumunun, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliğinde bu belirteçlerin kalp yetmezliğini saptama düzeylerine olan etkisini araştırmaktır. 71 ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği(HFpEF) tanısı koyulan hasta ve 61 kalp yetmezliği tanısı olmayan sağlıklı kişi başlangıç için iki grup oluşturmuştur.

Vitamin D durumunun, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliğinde bu belirteçlerin kalp yetmezliğini saptama düzeylerine olan etkisi Mann Whitney U, ROC analizi ve lojistik regresyon analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan analiz sonucunda Vitamin D hasta grubunda daha düşük, NTproBNP, Gal-3,PTH, ST2 düzeyi ise hasta grubunda daha yüksektir. Bu dört belirtecin ROC analizindeki AUC (eğri altında kalan alan) değerleri ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği teşhisi için anlamlıydı. HsTpn-I ve Galectin-3 ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

Lojistik regresyon analizinde Vitamin D’de bir birimlik azalış hastalık yakalama şansını 1,084 kat artırırken vitamin D’deki 10 birimlik kategorik azalış hastalık yakalama riskini 2,27 kat artırmaktaydı. Biz de farklı Vitamin D gruplarında ROC analizi değerlerini tekrarladık. Vitamin D>20 ng/ml olduğunda NTproBNP, Gal-3, ST2, PTH’un HFpEF teşhisinde başarı şansını artırmaktadır. Sonuç olarak NTproBNP, Gal-3, ST2, PTH Ejeksiyon Fraksiyonu Korunmuş Kalp Yetmezliğini belirlemede Vitamin D durumu ile ilişkili bulunmuştur.

D vitamini eksikliği saptanan olgularda D vitamini replasmanı yapılmasının bu belirteçlerin HFpEF vakalarını saptamadaki güçlerini değiştirip değiştirmeyeceğini anlamak için ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D, Galectin-3, N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptid, Suppression of tumorigenesis-2 (ST2), Paratiroid Hormon, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği

ABSTRACT

Erdevir M., The relationship between the roles of Galectin-3 and other cardiac markers in determining heart failure with preserved ejection fraction and Vitamin D status. Hacettepe University Faculty of Medicine, Medical Specialty, Thesis in Internal Medicine. Ankara, 2021.

Vitamin D affects the contraction of the heart muscle through its direct and indirect effects on calcium and phosphorus. A lot of research has been done on this subject and the relationship between coronary artery disease and systolic heart failure with vitamin D deficiency has been examined. In this study, in patients with heart failure with preserved systolic function, N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-ProBNP), High sensitive Troponin-I (HsTpn-I), Galectin-3(Gal-3), Fibroblast Growth Factor-23(FGF-23), Suppression of tumorigenesis-2 (ST2) marker levels and vitamin D level were measured. Parathyroid hormone (PTH) was also included in the study due to its relationship with vitamin D and its cardiac effects. The aim of the study is to investigate the effect of vitamin D status on the detection levels of these markers in heart failure with preserved ejection fraction. 71 patients diagnosed with preserved ejection fraction heart failure (HFpEF) and 61 healthy individuals without a diagnosis of heart failure formed two groups for the baseline.

The effect of vitamin D status on heart failure detection levels of these markers in heart failure with preserved ejection fraction was evaluated using Mann Whitney U, ROC analysis and logistic regression analysis. As a result of the analysis, Vitamin D levels were lower in the patient group, and NTproBNP, Gal-3, PTH, ST2 levels were higher in the patient group. The AUC (area under the curve) values of these four markers in the ROC analysis were significant for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. HsTpn-I and Galectin-3 did not differ statistically between the two groups. In the logistic regression analysis, a one-unit decrease in Vitamin D increased the chance of catching the disease 1.084 times, while a 10-unit categorical decrease in vitamin D increased the risk of catching the disease 2.27 times. We also repeated the ROC analysis values in different Vitamin D groups. When Vitamin D > 20 ng/ml, NTproBNP, Gal-3, ST2, PTH increase the chance of success in diagnosing HFpEF. As a result, NTproBNP, Gal-3, ST2, PTH Ejection Fraction were found to be associated with Vitamin D status in determining Preserved Heart Failure. Further prospective studies are needed to understand whether vitamin D replacement in patients with vitamin D deficiency will change the power of these markers in detecting HFpEF cases.

Keywords: Vitamin D, Galectin-3, N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Suppression of tumorigenesis-2 (ST2), Parathyroid Hormone, heart failure with preserved ejection fraction

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER	vii
TABLolar	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. D Vitamini Üzerine Bilgiler	3
2.1.1. D Vitamini Kaynakları ve Metabolizması	3
2.1.2. D Vitamini Etkileri	4
2.1.3. D Vitamini Eksikliği ve Tedavisi	4
2.2. Kalp Yetmezliği.....	5
2.2.1. Ejeksiyon Fraksiyonu Korunmuş Kalp Yetmezliği	6
2.3. Kalp yetmezliğinde Galectin-3 ve Diğer Biyobelirteçler	7
2.3.1. Galectin-3.....	8
2.3.2. N-Terminal ProBNP	9
2.3.3. Troponin I	10
2.3.4. Suppression of Tumorigenicity 2 (ST2)	11
2.3.5. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23).....	12
2.3.6. Paratiroid Hormon (PTH)	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. Katılımcı Seçimi ve Verilerin Toplanması	15
3.2. İstatistiksel Yöntemler	17
3.3. Etik Kurul Onayı.....	18
3.5. Araştırmanın Finansmanı	18
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
7. KAYNAKÇA.....	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
ANP	Atrial Natriüretik Peptid
AUC	Eğri Altında Kalan Alan
BNP	Brain Natriüretik Peptid
CI	Güven aralığı
DM	Diabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FGF-23	Fibroblast Growth Factor-23
Gal-3	Galectin-3
GD-15	Büyüme farklılaşma faktörü-15
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HFpEF	Ejeksiyon Fraksiyonu Korunmuş Kalp Yetmezliği
HFrfEF	Ejeksiyon Fraksiyonu Azalmış Kalp Yetmezliği
HL	Hiperlipidemi
hsTn	Yüksek Duyarlılıklı Kardiyak Troponin
HsTpn-I	High Sensitive Troponin-I
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
kg	Kilogram
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı
KY	Kalp Yetmezliği
LA	Sol Atrium
LR	Likelihood Ratio(olabilirlik oranı)
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LV	Sol Ventrikül
LVAD	Sol Ventrikül Destek Cihazı
m²	Metrekare
ml	Mililitre

ng	Nanogram
NT-ProBNP	N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
PA	Pulmoner Arter
pg	Pikogram
PHP	Primer Hiperparatiroidi
PTH	Paratiroid Hormon
PV	Prediktivite
ROC	Receiver operating characteristic
sST2	Soluble Suppression of tumorigenesis-2
ST2	Suppression of tumorigenesis-2
VDR	Vitamin D Reseptörü
VKI	Vücut Kitle İndeksi
Vitamin D2	Ergokalsiferol
Vitamin D3	Kolekalsiferol

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

	Sayfa
Şekil 1. Kalp ve diğer dokulardan çeşitli belirteçlerin salınması	11
Grafik 4.1. NTproBNP, Gal-3, ST2, FGF-23, PTH, HsTpn-I ve ST2 için ROC analizi sonuçları	24
Grafik 4.2. Vitamin D düzeyi <10 ng/ml olanlarda NTproBNP, Gal-3, ST2, PTH düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi.....	27
Grafik 4.3. Vitamin D düzeyi 10-20 ng/ml arasında olanlarda NTproBNP, Galectin 3, ST2, PTH düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi	28
Grafik 4.4. Vitamin D düzeyi >20 ng/ml arasında olanlarda NTproBNP, Galectin 3, ST2, PTH düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi.....	28
Grafik 4.5. Vitamin D düzeyi <20 ng/ml arasında olanlarda NTproBNP, Gal- 3, ST2, PTH düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi.....	30
Grafik 4.6. Vitamin D düzeyi >20 ng/ml arasında olanlarda NTproBNP, Gal-3, ST2, PTH düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi.....	31

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 4.1. Kontrol ve Hasta gruplarının cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından dağılımı	19
Tablo 4.2. Kontrol ve hasta gruplarında Kalsiyum ve Fosfor değerleri.....	20
Tablo 4.3. Kontrol ve hasta gruplarında DM, HT, KAH ve HL dağılımı	21
Tablo 4.4. Kontrol ve hasta gruplarında ilaç kullanımı.....	22
Tablo 4.5. Vitamin D, NTproBNP, Gal-3, ST2, FGF-23, PTH, HsTpn-I, ST2 sonuçlarının kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması	24
Tablo 4.6. NTproBNP, Gal-3, FGF-23, PTH, HsTpn-I ve ST2 için ROC analizi sonuçları	25
Tablo 4.7. ROC analizi sonuçlarına göre NTproBNP, Gal-3, ST2, PTH için Youden indeksi değerleri(CI: Güven aralığı, LR:Likelihood Ratio(olabilirlik oranı), PV: prediktivite).....	25
Tablo 4.8. Vitamin D'nin NTproBNP, Gal-3, ST2, PTH ile korelasyonu	26
Tablo 4.9. Lojistik regreyon analizi sonuçları.....	26
Tablo 4.10. Hasta ve kontrol grubunun Vitamin D düzeyine göre 3 gruba ayrılması.....	27
Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grubunun Vitamin D düzeyine göre 3 gruba ayrıldığında Yapılan ROC analizi.....	29
Tablo 4.12. Hasta ve kontrol grubunun Vitamin D düzeyine göre 2 gruba ayrılması.....	30
Tablo 4.13. Hasta ve kontrol grubunun Vitamin D düzeyine göre 2 gruba ayrıldığında Yapılan ROC analizine göre Eğri Altında kalan alanların değerlendirilmesi.....	31
Tablo 4.14. Komorbiditelerin Belirteçler Üzerine Etkisi	32
Tablo 4.15. Kontrol grubunda cinsiyete göre Vitamin D, NTproBNP, Gal-3, ST2, FGF-23, PTH, HsTpn-I sonuçlarının karşılaştırılması	33
Tablo 4.16. Vitamin D, NTproBNP, Gal-3, ST2, FGF-23, PTH, HsTpn-I, ST2 sonuçlarının yaşa ve VKİ'ye göre korelasyonu.....	34

1. GİRİŞ ve AMAÇ

D vitamini kalsiyum ve fosfor üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkileriyle kalp kasının kasılmasını etkilemektedir. Bu konuda bir çok araştırma yapılmış, ağırlıklı olarak Koroner arter hastalığı ve sistolik kalp yetmezliğinin vitamin D eksikliği ile ilişkisi incelenmiştir. Bununla birlikte, sistematik derlemelerde ve meta-analizlerde, vitamin D takviyesinin miyokard enfarktüsü ve inme dahil olmak üzere kardiyovasküler sonuçlar üzerine olumlu etkisi olmadığı gösterilmiştir (1-3). Meta-analizler ayrıca, D vitamini desteğinin kardiyovasküler risk faktörleri (lipitler, glukoz, kan basıncı) üzerine önemli bir etkisi olmadığını da göstermiştir.

Kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler tüm dünyada oldukça yaygındır (4). Kalp yetmezliği özellikle ortalama insan ömrü uzadıkça önemini artırmaktadır. Gelişmiş ülkelerde koroner arter hastalıkları, kalp yetmezliğinin en sık nedenidir. Kalp yetmezliği, kalbin sağ tarafında veya sol tarafında ya da her iki tarafında olabilmektedir. Sol kalp yetmezliği bulunan hastalarda düşük kardiyak debi ve artmış pulmoner venöz basınca bağlı semptomlar olmaktadır. Sağ kalp yetmezliğinde ise ağırlıklı olarak sıvı retansiyon bulguları görülmektedir. Çoğu hasta hem sol hem sağ kalp yetmezliği bulgu ya da semptomlarını göstermektedir. Kalp yetmezliği olan hastaların yarısı korunmuş sol ventrikül fonksiyonuna sahiptir ve genellikle değişik derecelerde diyastolik disfonksiyon bulunmaktadır (5). Diyastolik kardiyak disfonksiyonun en sık nedeni sol ventrikül hipertrofisidir ki; sıklıkla hipertansiyon nedeniyle oluşur (6).

Bu çalışmada, şimdiye kadar çeşitli merkezlerde sistolik kalp yetmezliği için çalışılan belirteçlerden bazılarının sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetmezliğindeki seviyeleri ve vitamin D durumu arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bu bağlamda sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetmezliği olan hastalarda N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-ProBNP), High sensitive Troponin-I(HsTpn-I), Galectin-3, Fibroblast Growth Factor-23(FGF-23), Suppression of tumorigenesis-2 (ST2) biyobelirteç düzeyleri ve vitamin D düzeyi ölçülmüştür. Vitamin D eksikliği paratiroid hormon (PTH) yüksekliğine sebep olabilmektedir (7-8). Hiperparatiroidinin ise sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyon ve diyastolik

disfonksiyon gibi çeşitli kardiyak etkileri vardır. Hiperparatiroidiyi dışlamak ve Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliğinde (HFpEF) PTH'un bir belirteç olarak yükselip yükselmediğinin değerlendirilmesi için, PTH'da çalışmaya dahil edilmiştir.

Vitamin D durumunun, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliğinde bu biyobelirteçlerin kalp yetmezliğini saptama düzeylerine olan etkisi, uygun istatistiksel yöntemlerle araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini Üzerine Bilgiler

2.1.1. D Vitamini Kaynakları ve Metabolizması

D vitamini, yağda çözünen ve dört halkadan oluşan sekosteroid yapıda bir hormondur (9). D vitamininin dolaşımdaki ana formu 25-hidroksi vitamin D olup yarı ömrü 2-3 hafta kadardır. Aktivitesi en yüksek olan D vitamin formu ise 1,25 dihidroksivitamin D'dir, yarı ömrü yaklaşık 4-6 saattir. Hedef dokuda hücre içi reseptörlere bağlanarak gen transkripsiyonunu düzenlemektedir (10).

İnsan vücuduna D vitamini, bitkilerden ergokalsiferol (vitamin D2) ve hayvanlardan kolekalsiferol (vitamin D3) şeklinde alınabilmektedir. Besinlerle alınan D vitamini genellikle yetersizdir ve D vitaminin ana kaynağı güneş ışığına maruziyettir. Güneş ışığı etkisi ile 7 dehidrokolesterolden previtamin D3 oluşur. Previtamin D3 de vitamin D3 (kolekalsiferol)'e dönüşür. Deriden ve diyetle alınan D vitamini karaciğerde 25- hidroksilaz enzimi ile 25(OH) vitamin D3'e dönüşür. Daha sonra böbreklerde 1-alfa hidroksilasyona uğrayarak aktif D vitamini formu olan 1,25 dihidroksivitamin D3'e dönüşür. 1,25 dihidroksi vitamin D düzeyi paratiroid hormon (PTH), kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile kontrol edilir. 1,25 dihidroksi vitamin D3 renal kalsiyum emilimini, intestinal kalsiyum ve fosfor emilimi artırır (11).

Renal 1-alfa-hidroksilaz enzimi, paratiroid hormon, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) tarafından kontrol edilmektedir (12). PTH artışı ve hipofosfatemi 1,25 dihidroksivitamin D sentezini artırır. 1,25-dihidroksivitamin D ve 25(OH)vitamin D, birçok dokuda bulunan 24-alfa-hidroksilaz tarafından hidroksillenerek inaktive edilmekte ve safra yoluyla atılmaktadır (13). 24-alfa-hidroksilaz aktivitesi 1,25-dihidroksivitamin D3 tarafından artırılmakta ve PTH tarafından azaltılmaktadır (12).

FGF-23 renal proksimal tübülde 1-alfa-hidroksilaz aktivitesini azaltarak 1,25 dihidroksivitamin D3 üretimini inhibe etmektedir. Ayrıca 24-alfa-hidroksilaz aktivitesini artırarak inaktif metabolit olan 24,25 dihidroksivitamin D3 üretimini uyarmaktadır (14).

2.1.2. D Vitamini Etkileri

Vitamin D reseptörü (VDR), vücutta bağırsak, böbrek, kemik, kalp kası, iskelet kası, düz kas, beyin, karaciğer, meme, endotel, deri, endokrin bezler gibi birçok farklı dokuda bulunmaktadır (7). 1,25(OH)2D3, VDR üzerinden keratinositlerde, fibroblastlarda, lenfositlerde, timositlerde, meme, iskelet, bağırsak, lenfatik ve myeloid kaynaklı hücrelerde antiproliferatif etkiye sahiptir (8).

D vitamini enterosit diferansiasyonunu başlatır ve kalsiyumun intestinal emilimini artırır, daha az oranda intestinal fosfat emilimini uyarır. Diğer önemli etkileri PTH sekresyonunu baskılamak, osteoblast fonksiyonunu düzenlemek ve osteoklast aktivasyonu ile kemik yıkımını uyarmaktır.

D vitamini kalsiyum ve fosfor üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkileriyle kalp kasının kasılmasını etkilemektedir. Bu konuda birçok araştırma yapılmış, ağırlıklı olarak koroner arter hastalığı ve sistolik kalp yetmezliğinin Vitamin D eksikliği ile ilişkisi incelenmiştir. Bununla birlikte, sistematik derlemelerde ve meta-analizlerde, Vitamin D takviyesinin miyokard enfarktüsü ve inme dahil olmak üzere kardiyovasküler sonuçlar üzerine olumlu etkisi olmadığı gösterilmiştir (1-3). Meta-analizler ayrıca, D vitamini desteğinin kardiyovasküler risk faktörleri (lipitler, glukoz, kan basıncı) üzerine önemli bir etkisi olmadığını da göstermiştir.

Hayvan çalışmalarında VDR'den yoksun farelerde yüksek renin hipertansiyonu, kardiyak hipertrofi ve artmış trombojenite geliştiği gösterilmiştir (15).

2.1.3. D Vitamini Eksikliği ve Tedavisi

Vitamin D durumunu değerlendirmek için serum 25 hidroksi (OH) vitamin D düzeyi ölçülmelidir. 25(OH)vitamin D < 20 ng/dl eksiklik, 25(OH)vitamin D: 20-29 ng/dl arası yetersizlik, 25(OH)vitamin D \geq 30 ng/dl yeterlilik olarak değerlendirilebilir(16).

D vitamini eksikliğinin başlıca nedenleri:

1. Yeterince güneş ışığına maruz kalmamak
2. Yetersiz D vitamini alımı, yağ malabzorpsiyon hastalıkları
3. Karaciğerde hidroksilasyonun bozulmasına bağlı 25 (OH) D yapılamaması

4. Böbrekte hidroksilasyonun bozulmasına bağlı 1,25 dihidroksivitamin D3 yapılamamasıdır.

D vitamini eksikliği sonucu intestinal kalsiyum ve fosfor emilimi azalmaktadır. Hafif D vitamini eksikliğinde hastalar genellikle asemptomatiktir. D vitamini eksikliğinin erken dönemlerinde hipofosfatemi hipokalsemiye göre daha belirgindir. Eksikliğin devam etmesi durumunda hipokalsemi de ortaya çıkarak sekonder hiperparatiroidizime neden olup, bu da fosfatüri ve kemik demineralizasyonuna neden olmaktadır. Uzamış ve aşık D vitamini eksikliği erişkinlerde osteomalazi, çocuklarda ise rikets ve osteomalaziye neden olmaktadır. Birçok gelişmiş ülkede rikets ve osteomalaziye yol açacak kadar şiddetli D vitamini eksikliği bulunmamaktadır. Osteoporoz, artmış düşme ve kırık riskine neden olacak düzeyde subklinik D vitamini eksikliği rikets ve osteomalaziye göre daha yaygındır.

Artan yaşla birlikte özellikle kış mevsiminde olmak üzere D vitamini depoları azalmaktadır. Yaşlılarda D vitamini ve kalsiyum desteğinin düşme ve kırık riskini azalttığı gösterilmiştir.

D vitamini eksikliğinin tedavisinde vitamin D2 ve D3 preparatları kullanılmaktadır. D vitamini emilimi normal olan hastalarda 100 ünite (2.5 mcg) vitamin D3 desteği ile serum 25 (OH) D düzeyi 0.7-1.0 ng/ml artmaktadır(17). Serum 25 (OH) D düzeyi 20 ng/ml'nin altında olan hastalarda 6-8 hafta boyunca haftalık 50000 IU vitamin D2 veya D3 desteği verilmesi ve takibinde hedef serum 25 (OH) D düzeyine ulaşana kadar günlük minimum 800 ünite D vitamini verilmesi önerilmektedir. Serum 25 (OH) D düzeyleri 20-30 ng/ml olan hastalar için ise hedef düzeye (30-50 ng/ml) ulaşana kadar günlük 600-800 ünite D vitamini verilmesi önerilmektedir.

2.2. Kalp Yetmezliği

Kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler tüm dünyada oldukça yaygındır (18). Kalp yetmezliği özellikle ortalama insan ömrü uzadıkça önemini artırmaktadır. Gelişmiş ülkelerde koroner arter hastalıkları, kalp yetmezliğinin en sık nedenidir. Kalp yetmezliği bulunan hastalarda düşük kardiyak debi ve artmış pulmoner venöz basınca bağlı semptomlar olmaktadır. Sağ kalp yetmezliğinde ise ağırlıklı olarak sıvı retansiyon bulguları görülmektedir. Çoğu hasta hem sol hem sağ kalp yetmezliği

bulgu ya da semptomlarını göstermektedir. Kalp yetmezliği olan hastaların yarısı korunmuş sol ventrikül fonksiyonuna sahiptir ve genellikle değişik derecelerde diyastolik disfonksiyon bulunmaktadır. Diyastolik kardiyak disfonksiyonun en sık nedeni sol ventrikül hipertrofisidir ki; sıklıkla hipertansiyon nedeniyle oluşur (19).

2.2.1. Ejeksiyon Fraksiyonu Korunmuş Kalp Yetmezliği

Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği (HFpEF), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) yüzde 50'nin üzerinde olan ve kalp yetmezliği(KY) semptomları olan hastaları tanımlamak için kullanılır. (20-22). HFpEF sendromunu tanımlamak için çeşitli kriterler önerilmiştir:

- a) KY'nin klinik belirtileri veya semptomları
- b) Korunmuş veya normal LVEF kanıtı
- c) Doppler ekokardiyografi veya kardiyak kateterizasyon ile belirlenebilen anormal LV diyastolik disfonksiyonunun kanıtı (23-24).

Diyastolik disfonksiyon ve HFpEF eşanlamli terimler değildir (25). Diyastolik disfonksiyon, LVEF'nin normal veya anormal olup olmadığına ve hastanın semptomatik olup olmadığına bakılmaksızın, sol ventrikülün diyastolik gevşeme, dolun veya genişleyebilirliğinde fonksiyonel bir anormalliği gösterir. Bu nedenle, diyastolik disfonksiyon, ventrikülün anormal mekanik özelliklerini ifade eder. HFpEF, normal bir LVEF ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan bir hastada klinik kalp yetmezliği belirti ve semptomlarını belirtir. Tek başına diyastolik disfonksiyon, esasen normal insan yaşlanmasının bir parçasıdır ve HFpEF'si olmayan veya hiç olmayacak birçok insanda görülür. Bununla birlikte, diyastolik disfonksiyonun varlığı, HFpEF gelişimi için açıkça bir risk faktörüdür (26-28).

Diyastolik disfonksiyondaki normal sol ventrikül diyastolik gevşemesinin ve esneyebilirliğinin kaybı, sol ventrikül dolununu bozar ve diyastol sırasında sol ventrikül, sol atriyum ve pulmoner venöz basınçlarda artışlara neden olarak pulmoner kapiller basıncı doğrudan artırır. Akut ve kronik olarak, bu değişiklikler gaz değişimini etkileyebilir ve dispne semptomlarına katkıda bulunabilir (29). HFpEF'li hastalarda sıklıkla sol ventrikül (LV) hipertrofisi, sol atriyal (LA)

genişleme ve yüksek pulmoner arter (PA) basınçları dahil olmak üzere diyastolik disfonksiyonu düşündüren birçok bulgu vardır (30).

Diyastolik disfonksiyonu düşündüren parametreleri belirlemek için transtorasik ekokardiyografiyi kullanmak kardiyak kateterizasyona göre çok daha kolaydır. Parametrelerin yorumlanması, LV ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) < yüzde 50 olup olmamasına bağlı olarak farklılık gösterir.

LVEF < %50 olan (semptomlu veya semptomsuz) tüm hastalarda, bozulmuş LV gevşemesi nedeniyle diyastolik disfonksiyon vardır. Mitral akış indeksleri (tepe erken [E] ve geç [A] diyastolik hızlar) bu hasta alt grubunda LA basıncını tahmin etmek için çok faydalıdır.

LVEF \geq yüzde 50 olan hastalar normal veya anormal diyastolik fonksiyona sahip olabilir. Bu hastalarda diyastolik disfonksiyon olup olmadığını belirlemek için Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği çeşitli önerilerde bulunmuştur (31).

2.3. Kalp yetmezliğinde Galectin-3 ve Diğer Biyobelirteçler

Kalp yetmezliğinin tanı ve takibinde görüntüleme metodu olarak ekokardiyografi kullanılırken, çeşitli plazma biyobelirteçleri de kalp yetmezliği tanısında ve prognozunda faydalı araçlardır (32-34). Son yıllarda, prognostik veya derecelendirmede fayda sağlayacak yeni kalp yetmezliği biyobelirteçlerini araştıran bir çok çalışma yapılmıştır. Çok sayıda biyobelirteç tanımlanmış olmasına rağmen, pratik uygulamaları bugüne kadar büyük ölçüde başarısız olmuştur (35-39). Natriüretik peptidler (Atrial Natriüretik Peptid (ANP), Brain Natriüretik Peptid (BNP)) ve High sensitive Troponin (hsTpn) dahil olmak üzere kardiyak-spesifik biyobelirteçler klinik pratikte yaygın olarak kullanılmasına rağmen, diğer biyobelirteçlerin faydaları henüz kanıtlanamamıştır (19). Bu kalp yetmezliği biyobelirteçleri; fibrozis, hücre ölümü ve iltihaplanma gibi genel patolojik süreçlerden etkilenmektedir, dolayısıyla, kalp veya kalp yetmezliğine özgü değildir. Büyük ölçüde bu biyobelirteçler tek bir hastalıkla ilişkilendirilemez (39).

2.3.1. Galectin-3

Galektin-3 (Gal-3), 14. kromozom üzerinde bulunan LGALS3 geni tarafından kodlanan (40) β -galaktozid bağlayıcı bir lektindir (41). Galektin-3 ağırlıklı olarak monositlerin makrofajlara farklılaşması sırasında salınır (42) ve akut inflamatuvar yanıt sırasında nötrofil aktivasyonu ve yapışması, monositlerin kemoatraksiyonu, apoptotik nötrofillerin opsonizasyonu ve mast hücrelerinin aktivasyonu gibi birçok süreçte yer alır (43). Kronik inflamasyonun neden olduğu doku hasarı ise fibrojeniz ile sonuçlanır.

Galektin-3 kardiyak fibrozis dahil olmak üzere organ fibrozisinin bir belirteçidir (44). Birçok klinik çalışma, Gal-3'ün plazma düzeylerinin kardiyak fonksiyon ve sol ventrikül doluş basınçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (45). Kalp yetmezliği (KY) olan hastalarda plazma Gal-3 seviyeleri yükselir (46). Ayrıca, kalp yetmezliği hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, Gal-3'ün kardiyak yeniden şekillenmede rol oynadığını ve Gal-3 inhibisyonunun, miyokardiyal fibroz dahil olmak üzere kardiyak yeniden şekillenmenin azalmasıyla sonuçlandığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, kalp yetmezliği bir çoklu organ sendromu olduğundan, diğer organlar da kalp yetmezliğinde Gal-3 düzeylerinin artmasına katkıda bulunabilir.

Gal-3, makrofajlar, eozinofiller, nötrofiller ve mast hücreleri dahil olmak üzere birçok dokuda ve farklı hücre tiplerinde eksprese edilir (47,48). Gal-3 ayrıca, birkaç hayvan çalışmasında (49,50) gösterildiği gibi, renal fibrozisde rol oynar ve Gal-3'ün plazma seviyeleri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve çeşitli kanser türleri dahil olmak üzere birçok başka hastalıkta artar (51-53). Bu nedenle, kalp yetmezliğinde Gal-3'ün plazma seviyelerinde gözlenen artışların, artan kardiyak Gal-3 üretimi ile ve aynı zamanda diğer organ ve/veya dokulardaki üretim ile ilişkili olması muhtemeldir. Buna paralel olarak Gal-3, obezite dahil olmak üzere kalp yetmezliği komorbiditeleri ile ilişkilidir (54). Ne yazık ki, yapılan kalp yetmezliği klinik ilişki çalışmaları ve hayvan çalışmaları bu konuda tam bir netlik sağlamamaktadır. Bazı klinik çalışmalarda, Gal-3 plazma seviyeleri, ekokardiyografik parametreler dahil olmak üzere, kalp yetmezliğinin spesifik kardiyak parametreleriyle doğrudan ilişkili değildi (55). Ayrıca, dilate ve inflamatuvar

kardiyomiyopati hastalarından endomiyokardiyal biyopsilerin alındığı bir çalışma, bu biyopsilerdeki Gal-3 düzeylerinin plazma Gal-3 düzeylerini yansıtmadığını ortaya koymuştur (56). Son olarak, kalp transplantasyonundan önce Gal-3 plazma seviyeleri yüksek olan kalp yetmezliği hastalarında, seviyeler nakil sonrası düşmemiştir, bu da bu hastalardaki yüksek Gal-3 plazma düzeylerinden ağırlıklı olarak diğer kalp dışı kaynakların sorumlu olduğunu göstermiştir (57). Toplamda, Gal-3 kardiyak spesifik bir belirteç değildir ve hangi organların ve dokuların artan Gal-3 plazma seviyelerine ve ne ölçüde kalp yetmezliğine katkıda bulunduğu belirsizdir. Gal-3'ün KY hastalarının sınıflandırılması için bir biyobelirteç olarak ve kardiyak yeniden şekillenmenin bir belirteci olarak kullanılması, bu nedenle, bu olası çoklu organ katkısı göz önüne alınarak yorumlanmalıdır.

2.3.2. N-Terminal ProBNP

Natriüretik peptit düzeylerinin kalp yetmezliğinde kullanımına ilişkin bilimsel kanıtlar çok fazladır ve klinikte kullanımları yaygın olarak kabul edilmiştir. Önemli iki natriüretik peptit, atriyal tip natriüretik peptit (ANP) ve B-tip natriüretik peptit (BNP), esas olarak sırasıyla atriyumlar ve ventriküller tarafından üretilir (58). Kardiyomiyositlerin mekanik gerilimi bu peptitlerin üretimini ve salgılanmasını artırır (59-61). ANP ve BNP, proANP ve proBNP öncü proteinleri olarak sentezlenir; dolaşıma salgılandıktan sonra, N-terminal inaktif alanları (NT-proANP ve NT proBNP) bölünerek aktif ANP ve BNP hormonlarını serbest bırakır (62,63). ANP ve BNP, intravasküler kompartmandan ekstravasküler kompartmana sıvı kaymasını indükleyerek, natriürezisi teşvik eder ve periferik damarlardaki sempatik tonusu azaltarak periferik vasküler direnci ve kan basıncını azaltır (58,64). ANP ve BNP neprilisin (nötral endopeptidaz) tarafından proteolitik bozunma yoluyla dolaşımdan uzaklaştırılır. ANP'nin dolaşımdaki yarı ömrü 3-5 dakikayken BNP'nin 23 dakikadır. Çok kısa yarı ömrü ve plazmadaki kararsızlığı nedeniyle ANP çekici bir biyobelirteç değildir; bu nedenle ya BNP ya da NTproBNP (yarı ömür 60–120 dk) biyolojik belirteçler olarak kullanılmaktadır (62,65). NT-proBNP daha yüksek plazma konsantrasyonlarında dolaştığından ve BNP ile karşılaştırıldığında daha uzun bir yarı ömre sahip olduğundan diyastolik disfonksiyonun tüm derecelerinin saptanmasında faydalı olabilir.

Natriüretik peptitlerin plazma seviyeleri kalp yetmezliği olduğundan şüphelenilen hastaların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır ve hem sistolik KY hem de HFpEF'li hastaların değerlendirilmesinde faydalıdır (66,67). Normal natriüretik peptit seviyeleri, kalp yetmezliği varlığını büyük ölçüde dışlar, akut durumlarda kalp yetmezliğini ekarte etmek için özellikle yararlıdır (66-70).

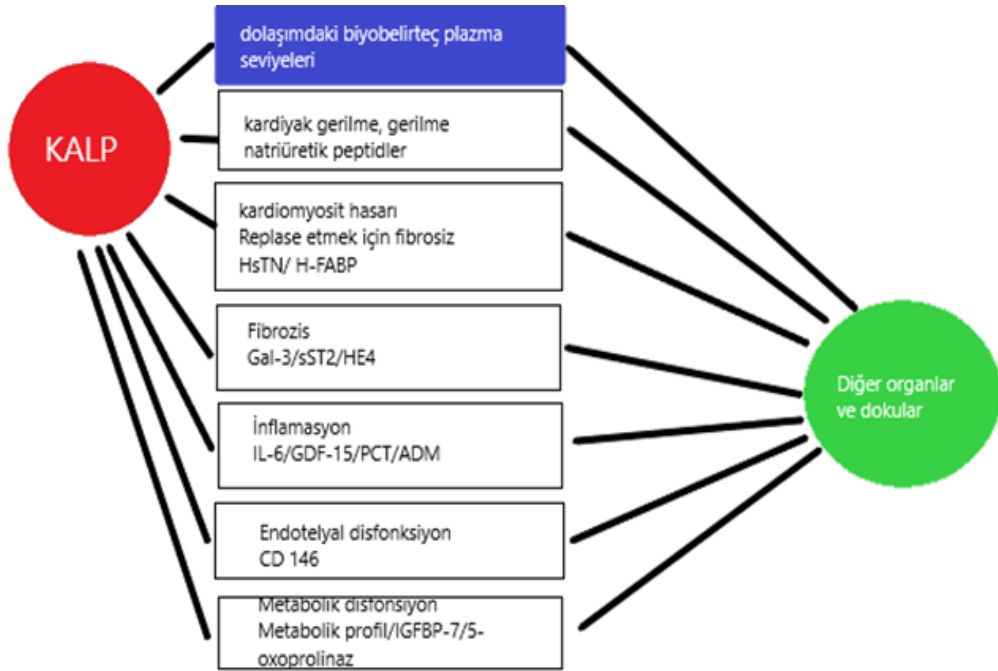
Natriüretik peptit seviyeleri, diğer hastalıklardan etkilenebilir ve böbrek fonksiyon bozukluğu, natriüretik peptit seviyelerini yükseltebilecek önemli bir faktördür (71). Ek olarak, obezite, daha düşük natriüretik peptit konsantrasyonları ile ilişkili olabilir ve bu morbid obez hastalarda tanısal duyarlılığı azaltabilir (72). NTproBNP ile ilgili bir çalışmada NT-proBNP semptomatik hastalarda izole diyastolik disfonksiyonun varlığını güvenilir bir şekilde saptayabildiği gösterilmiştir (73).

2.3.3. Troponin I

Troponin I ve T, kalp yetmezliği kılavuzlarında bahsedilen başka bir protein çiftidir (66,74). Troponinler, miyokardiyal hasar üzerine salınır ve yüksek troponin plazma seviyeleri, akut dekompanasyonun nedeni olarak akut koroner sendroma veya pulmoner emboliye işaret eder (75). Natriüretik peptitler gibi, troponinlerin avantajı bu proteinlerin kardiyak kökenli olmasıdır; iskelet kası da troponinler içermesine rağmen, bu izoformlar kardiyak spesifik izoform tahlilleri tarafından saptanmaz (76,77).

Yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin (hsTn) testlerinin geliştirilmesiyle, özellikle stabil kronik kalp yetmezliği olan hastalarda akut miyokardiyal hasarın yokluğunda yüksek kardiyak troponin seviyeleri ölçülebilir (75). Troponinlerin kronik düşük dereceli kardiyak iskemi, nekroz, apoptoz ve otofaji sırasında da salındığı öne sürülmüştür. Bu nedenle, akut olmayan kronik KY hastalarında mevcut olan devam eden miyokard hasarı nedeniyle, net bir miyokard iskemi epizodu yokluğunda hsTn yükselebilir (66,75).

Troponin örneği, bir belirteç dokuya özgü olabilse de mutlaka hastalığa özgü olmayabileceğini gösterir. Ölü kardiyak miyositlerin yenilenmeyip fibrozis ile yer değiştirmesi nedeniyle (78), kardiyak troponinlerin kalp yetmezliğinde devam eden fibrozisin plazma biyobelirteçleri olarak kabul edilebileceği öne sürülebilir (Şekil 1).



Şekil 1. Kalp ve diğer dokulardan çeşitli belirteçlerin salınması (39)

2.3.4. Suppression of Tumorigenicity 2 (ST2)

ST2 (tümörijenisitenin baskılanması-2) ya da diğer adıyla Interleukin 1 receptor-like 1(IL1RL1), Toll-like/IL-1-reseptör süper ailesinin bir üyesidir. ST2 ve tümörjenez arasında olası bir ilişki, büyüme ile uyarılan hücrelerde ST2 ekspresyonunun indüklenmesiyle öne sürülmüştür (79-81).

ST2'nin sST2 (soluble ST2), ST2L, ST2V ve ST2LV olmak üzere dört izoformu vardır. ST2L, transmembran izoformudur, interlökin-33 (IL-33) ile etkileşime girebilir ve ST2/IL33 etkileşimi, kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere birçok hastalıkta rol oynar (82). Kardiyak gerilim veya miyokardiyal hasar tarafından tetiklenen kardiyomiyositler ve kardiyak fibroblastlar, ST2L'ye bağlanarak kardiyak hipertrofi ve miyokardiyal fibrozisi azaltarak kardiyoprotektif etkiler uygulayan IL-33 üretir (83). İnterlökin 33 (IL-33) membrana bağlı ST2'ye (ST2L) bağlanır ve miyokarda antihipertrofik ve antifibrotik etkilere sahiptir. Buna karşılık, çözümlü ST2 (sST2)'nin, IL-33 için sahte bir reseptör görevi görerek miyokardiyal ve vasküler faydaları bloke ettiği ve kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda prognostik bir biyobelirteç olduğu görülmektedir. sST2 ayrıca kardiyomiyositler ve kardiyak fibroblastlar tarafından da üretilir, ancak IL-33'e yarışmalı bağlanması

yoluyla ters kardiyak yeniden şekillenme ile ilişkilidir, bu nedenle ST2L/IL33 etkileşiminin koruyucu etkilerini sınırlar (84).

Birkaç klinik çalışma, hem akut hem de kronik kalp yetmezliği hastalarında sST2 plazma düzeylerinin arttığını ve kalp yetmezliği sonucu için öngörücü olduğunu göstermiştir (85-86). sST2 plazma seviyeleri miyokard enfarktüsü sonrası geçici olarak yükselir, bu da miyokard hasarı için bir belirteç olarak işlev görebileceğini gösterir (87). Bir çalışmada sST2 plazma düzeylerinin, son dönem kalp yetmezliği hastalarında sol ventrikül destek cihazının (LVAD) implantasyonundan sonraki 3 ay içinde normale döndüğünü gösterilmiştir (88); bu, LVAD yerleşimi ile kalbi boşaltmanın fibrozu azalttığını gösterir. Bunlar, çoğu çoklu organ tutulumu olan son dönem kalp yetmezliği hastaları olduğundan, bu bulgu kalple sınırlı olmayabilir. ACC/AHA kalp yetmezliği kılavuzlarında, sST2, kalp yetmezliği hastalarının daha fazla sınıflandırılması için miyokardiyal fibroz için bir biyobelirteç olarak dahil edilmiştir (74). Gal-3 gibi sST2 plazma seviyeleri de mide kanseri, meme kanseri, böbrek hasarı ve karaciğer hastalığı gibi diğer hastalıklarda da artar (89). Bu nedenle, sST2 lokal olarak kardiyak yeniden şekillenmeyi destekleyebilmesine rağmen, kalp yetmezliği hastalarında sST2'nin plazma seviyeleri diğer organlardaki üretimden etkilenebilir.

ST2'nin vücuttaki işlevi hakkında şimdiye kadarki bilimiz sınırlıdır. Özellikle sST2 izoformunun kardiyak fibrozis ve yeniden şekillenmede rol oynayabileceği yukarıdaki çalışmalarda gösterilmiştir. Öte yandan ST2L izoformunun IL-33 etkileşimi ile potansiyel kardiyoprotektif olabileceği de gösterilmiştir.

2.3.5. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23)

FGF ailesi, hücre çoğalmasını, göçünü, farklılaşmasını ve hayatta kalmasını düzenleyen 23 proteinden oluşur (90). FGF23, en son keşfedilen FGF'dir (92). FGF23, kalsitriol, diyetle alınan fosfatta artış, PTH ve kalsiyuma yanıt olarak kemikteki osteositler ve osteoblastlar tarafından salgılanır (92,93).

FGF23'ün birincil işlevi, renal fosfat geri emilimini azaltarak ve kalsitriol üretimini azaltarak bağırsak fosfat emilimini azaltmak, normal serum fosfat konsantrasyonunu korumaktır. Renal proksimal tübül hücrelerde, FGF23, FGF

reseptörüne (FGFR) ve onun koreseptörü klotho'ya bağlanır, proksimal tübülde fosfat reabsorpsiyonunun azalmasına ve üriner fosfat atılımının artmasına neden olur. FGF23 1 alfa-hidroksilaz enziminin proksimal tübüler ekspresyonunu inhibe ederek böbrek tarafından kalsitriol sentezinin azalmasına yol açar (94). Her iki hormonal etkinin net etkisi serum fosfat konsantrasyonunu düşürmektir.

Fosfor atılımı için böbrek kapasitesi azaldıkça, dolaşımdaki FGF23 konsantrasyonları kademeli olarak artar (95). FGF23 seviyeleri, KBH'nın erken ve orta evrelerinde genellikle normal aralığın 2 ila 5 katı üzerindedir, ancak ileri böbrek yetmezliğinde normalin 1.000 katına kadar çıkabilir (96). FGF23 seviyeleri, KBH'li hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık (97) ve mortalite (98) riski ile ilişkilidir. Klinik ve deneysel çalışmalar, FGF23'ün sol ventrikül hipertrofisine neden olan doğrudan patojenik bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (99). FGF23 ayrıca serin/treonin-protein kinaz WNK4'ün (100) klotho bağımlı bir aktivasyonu yoluyla sodyum klorür yardımcı taşıyıcısının ve epitelyal kalsiyum kanalının apikal membran ekspresyonunu artırarak distal tübülde sodyum ve kalsiyum yeniden emilimini artırır. Bu etkiler muhtemelen renal sodyum tutulmasına, aşırı hacim yüklenmesine, hipertansiyona ve kardiyak hipertrofiye yol açabilir.

Bir çalışma, kronik böbrek hastalığı ve D vitamini eksikliği olan hastalarda, FGF23'ünkilere göre PTH düzeylerinin belirgin şekilde yükseldiğini bulmuştur; bu D vitamini eksikliğine yanıt olarak PTH salgısı uyarıldığında FGF23'ün daha düşük bir fosfatürük role sahip olabileceğini düşündürmektedir (101).

FGF23 paratiroid bezi tarafından PTH salgılanmasını da baskılar (102). Bununla birlikte, kronik böbrek hastaları arasında, yüksek FGF23 konsantrasyonlarına rağmen yüksek PTH konsantrasyonlarının varlığı, paratiroid bezinin yüksek FGF23 konsantrasyonlarına nispeten dirençli hale geldiğini göstermektedir.

2.3.6. Paratiroid Hormon (PTH)

PTH, paratiroid bezinden salınan 84 amino asitli tek zincirli bir peptittir. PTH'nin birincil işlevi, hücre dışı sıvı kalsiyumu normal aralıkta tutmaktır. Hormon, serum kalsiyum konsantrasyonlarını artırmak için doğrudan kemik ve böbrek üzerinde ve 1,25(OH)₂ D₃ sentezi üzerindeki etkileri ile dolaylı olarak bağırsak

üzerinde etki eder. PTH üretimi, serum iyonize kalsiyum konsantrasyonu tarafından düzenlenir.

Kalsiyum veya D vitamini eksikliği olan diyetlerin neden olabileceği gibi, hipokalsemiye yönelik herhangi bir eğilim, artan PTH sekresyonu ile önlenir. Kemikten kana kalsiyum akışını arttırır, kalsiyumun renal klirensini azaltır, 1,25(OH)₂ D₃ üretimini uyararak bağırsakta kalsiyum emilimini arttırır. Hormonun renal etkileri birden fazla yeredir ve fosfat taşınmasının (proksimal tübül) inhibisyonunu, kalsiyum yeniden emiliminin (distal tübül) arttırılmasını ve renal 25(OH)D-la-hidroksilazın uyarılmasını içerir. PTH'ın toplam etkisi kemik demineralizasyonu pahasına kandaki kalsiyum konsantrasyonunu korumaktır (103).

PTH artışının kardiyovasküler sistem üzerine bazı etkileri vardır. Çeşitli gözlemsel çalışmalarda (104-106). Primer Hiperparatiroidinin (PHP) hipertansiyon, aritmi, ventriküler hipertrofi ve vasküler ve valvüler kalsifikasyon dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. PHP'li hastalarda, hatta hafif hastalığı olanlarda bile hipertansiyon yaygındır (107-109). Birçok gözlemsel çalışma (110-113) PHP ile sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcı Seçimi ve Verilerin Toplanması

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim dalı ve Kardiyoloji Anabilim dallarında yapılmıştır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi yataklı servislerinde yatan ve Polikliniklere başvuran onam alınan hastalardan seçilmiş 71 Ejeksiyon Fraksiyonu korunmuş Kalp Yetmezliği (HFpEF) tanısı koyulan hasta ve 61 Kalp yetmezliği tanısı olmayan sağlıklı kişi başlangıç için iki grup oluşturmuştur. Her iki grupta da Vitamin D, HsTpn, NTproBNP, FGF-23, Paratiroid Hormon, Galectin 3, ST2 serum düzeyi ölçülmüştür.

Katılımcıları seçerken her iki grupta da sol kalp yetmezliğini olanlar, enfeksiyon, malignite, otoimmünite gibi hücre ölümü ve iltihabi durum oluşturabilecek çeşitli hastalığa sahip olanlar ve yine potansiyel olarak marker düzeyinde etkili olabilecek böbrek ve karaciğer yetmezliği olan katılımcılar çalışmaya dahil edilmedi. Dışlama kriteri olarak kabul edilen hastalıklar şunlardır:

1. Sistolik kalp yetmezliği (EF< %54),
2. Kronik Böbrek Yetmezliği (GFR<60 mg/dk/1.73 m²),
3. Kronik Karaciğer Hastalığı,
4. Aktif enfeksiyon (pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu v.s.),
5. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA),
6. Otoimmün ve otoinflamatuar hastalık (romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus v.s.)
7. Hematolojik ve onkolojik malignite

Hastalardan sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne alınan kan numuneleri 5 dakika boyunca 4000 devir/dakika santrifüj edildikten sonra serum kısımları ependorf tüplerine alınıp laboratuvarında çalışılana kadar -80°C'de Endokrinoloji Ünitesine ait derin dondurucuda saklanmıştır. Numuneler, Hacettepe Üniversitesi

Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çözdürüldükten sonra Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile Prof. Dr. İncilay Lay sorumluluğunda çalıştırılmıştır.

Kullanılan ticari kitleler:

- 1- Human 25 OH Vitamin D Total ELISA Kit, Diasource marka, KAP1971- Serum Range: 0-180 ng/mL Sensitivity: 2,8 ng/mL
- 2- Human FGF23 PicoKine™ ELISA Kit, Cloud Clone-USCNK-SEA746Hu serum-plasma- tissue hom, cell lys, other biological fluids. Detection Range:15.6-1,000 pg/ml, Sensitivity: 6.3pg/ml
- 3- Human PTH ELISA Kit, Cloud Clone-USCNK- CEA866Hu serum-plasma- tissue hom, cell lys, other biological fluids. Detection Range:12.35-1,000 pg/ml, Sensitivity: 4.35pg/ml
- 4- Human N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-ProBNP) ELISA Kit, Cloud Clone-USCNK- SEA485Hu serum-plasma- tissue hom, cell lys, other biological fluids. Detection Range:39-2500 pg/ml, Sensitivity: 15 pg/ml
- 5- Human Cardiac Troponin I (cTnI) High Sensitive ELISA Kit Cloud Clone-USCNK- HEA478Hu serum-plasma- tissue hom, cell lys, other biological fluids. Detection Range:15.6-1,000 pg/ml, Sensitivity: 6.0pg/ml
- 6- Human Galectin 3 (GAL3) ELISA Kit, Cloud Clone-USCNK-SEA303Hu serum-plasma- tissue hom, cell lys, other biological fluids. Sensitivity:0.061ng/mL; Assay range: 0.156-10ng/mL
- 7- Human ST2 (IL-33R, IL1RL1) Human ELISA Kit, Cloud Clone-USCNK- SEH820Hu serum-plasma- tissue hom, cell lys, other biological fluids. Sensitivity:22.3pg/mL; Assay range: 062.5-4,000pg/m

Onamı alınan katılımcıların kan numunelerinin alınmasıyla eş zamanlı olarak (aynı gün) transtorasik ekokardiyografileri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalında Doç.Dr. Banu Evranos gözetiminde yapılmıştır.

Çalışmaya alınacak hastaların ve kontrol grubundaki sağlıklı kişilerinden kan

numunelerinin alınması ve eş zamanlı transtorasik ekokardiyografilerinin yapılması yaklaşık 7 ay sürmüştür(20 Ocak 2021- 20 Ağustos 2021 tarihleri arasında).

3.2. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak nitel değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği olan ve olmayan gruplarda normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin ortalamaları “iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi” ile normal dağılmayan değişkenler dağılımları ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler arası ilişkiler ise Pearson Ki kare testi veya Fisher Kesin testi ile incelenmiştir.

Çalışmada ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği tanısını koymaya yardımcı olabilecek Gal-3, NTproBNP vb. biyobelirteçlerin transtorasik ekokardiyografiye göre sınıflama performansları ROC (Receiver operating characteristic) analizi ile incelenmiştir. Bu değerlendirme sonunda bu belirteçlerin diyastolik kalp yetmezliği için en iyi kesim noktaları Youden indeksi kriterine göre belirlenmiş, bu noktalar için temel test performans ölçüleri olan duyarlılık, seçicilik, kestirim değerleri hesaplanmıştır. Aynı zamanda Vitamin D düzeyleri belirlenen bu hastaların Vitamin D ile bu belirteçler arasında korelasyonu incelenmiş ve Vitamin D'nin bu belirteçlerin sınıflama performansları üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Korelasyon için Spearman korelasyon katsayısından yararlanılmıştır. Kalp yetmezliği üzerine biyobelirteçlerin etkisi vitamin D düzeyi ile birlikte iki durumlu çoklu Lojistik Regresyon Anaizi ile incelenmiştir. Vitamin D düzeyinin etkisi düzeltilerek biyobelirteçlerin bağımsız etkisi odds oranı ile değerlendirilmiştir. Lojistik regresyon modeli Backward Wald yöntemi kullanılarak oluşturulmuştur.

Vitamin D düzeylerine göre vitamin D < 10 ng/ml, vitamin D 10-20 ng/ml arası, vitamin D >20 ng/ml şeklinde sınıflandırılmış üç alt grup için ayrıca vitamin D < 20 ng/ml ve vitamin D >20 ng/ml olarak iki alt grup için analizleri yapılmıştır. Her alt grupta biyobelirteçlerin performanslarındaki değişiklikler ROC eğrisi altında kalan alan ile incelenmiştir.

Çalışmada $p < 0,05$ olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Analizler IBM SPSS Statistics 23.0 programında yapılmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce gerekli örneklem büyüklüğü hesaplaması yapılmıştır. Bu biyobelirteçlerden bazılarının ROC eğrisi altında kalan alanların 0.65 olabileceği öngörülmektedir. Alfa 0.05, testin gücü %80 olacak şekilde bu belirteçlerin performanslarının istatistiksel açıdan önemliliğini gösterebilmek için en az her bir grupta 55 şer kişi olmak üzere toplam hasta ve kontrol grubu olarak 110 kişinin alınması gerektiği hesaplanmıştır. Hesaplama NCSS-PASS programında yapılmıştır.

3.3. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma (Proje no: GO 20/1158), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.12.2020 tarihinde yapılan değerlendirme sonucunda tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur (Karar No: 2021/02-02).

3.5. Araştırmanın Finansmanı

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından finanse edilmiştir (Proje ID: 19327 Proje Kodu: THD-2021-19327).

4. BULGULAR

71 ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği (HFpEF) tanısı koyulan hasta ve 61 kalp yetmezliği tanısı olmayan sağlıklı kişi iki grup oluşturmuştur. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından dağılımı tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Kontrol ve Hasta gruplarının cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından dağılımı

ÖZELLİK	KONTROL GRUBU(n=61)		HASTA GRUBU(n=71)	
	N	%	n	%
Erkek	29	47,6	36	50,7
Kadın	32	52,4	35	49,3
YAŞ				
<40	22	36,2	4	5,6
40-49	24	39,3	18	25,4
50-60	15	24,5	26	36,6
>60			23	32,4
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)				
Zayıf (<18,5)	1	1,6	0	0
Normal (18,5-24,9)	20	32,8	8	11,3
Fazla kilolu (25-29,9)	27	44,3	35	49,3
Obez (>30)	13	21,3	28	39,4

Hasta grubunda en sık şikayet dispneydi. Sonra sıklık sırasına göre göğüs ağrısı, ödem ve çarpıntı gibi şikayetler de bulunmaktaydı. Hasta grubumuzdaki hastalar New York Kalp Cemiyeti’nin (NYHA) konjestif kalp yetersizliği

sınıflamasına göre evre I ve evre II hastalardan oluşmaktadır. Kontrol grubu ise genel olarak kalp yetmezliği açısından asemptomatik sağlıklı kişilerden seçilmiştir.

Kontrol grubununun transtorasik ekokardiyografilerinde hepsinin ejeksiyon fraksiyonu (EF) %55'in üzerindeydi (ortalama %60.57) ve diyastolik disfonksiyon saptanmadı. Hasta grubununun transtorasik ekokardiyografilerinde tüm grubun EF'u %55'in üzerindeydi (ortalama %60,58) ve diyastolik disfonksiyon mevcut olarak raporlandı.

Kontrol grubundaki katılımcıların %98,4'ünün kalsiyum değeri, %96,7'sinin fosfor değeri laboratuvarımıza göre normal aralıktadır. Hasta grubundaki katılımcıların ise %93'ünün kalsiyum değeri, %94,4'ünün fosfor değeri laboratuvarımıza göre normal aralıktadır. Kalsiyum ve fosfor düzeyleri tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Kontrol ve hasta gruplarında Kalsiyum ve Fosfor değerleri

Kalsiyum	(Kontrol n=61)	%	(Hasta n=71)	%
<8,8 mg/dl	1	1,6	3	4,2
8,8-10,6 mg/dl arası	60	98,4	66	93
>10,6 mg/dl	0		2	2,8
Fosfor				
<2,5 mg/dl	1	1,65	3	4,2
2,5-4,5 mg/dl arası	59	96,7	67	94,4
>4,5 mg/dl	1	1,65	1	1,4

Kontrol grubunda 6 kişide diabetes mellitus (DM) (%9,8), 11 kişide hipertansiyon (HT) (%18), 2 kişide koroner arter hastalığı (KAH) (%3,2), 4 kişide hiperlipidemi(HL) (%6,5) vardır. Hasta grubunda ise 30 kişide DM (%42,2), 37 kişide HT (%52,1), 22 kişide KAH (%30,9), 13 kişide HL (%13) vardır. Hasta ve kontrol grupları arasında dört komorbidite de istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklıdır (Pearson ki-Kare testine göre $p<0,05$) (tablo 4.3).

Tablo 4.3. Kontrol ve hasta gruplarında DM, HT, KAH ve HL dağılımı

		Kontrol grubu	Hasta grubu	Toplam
DM YOK	Sayı	55	41	96
	Diyabet içindeki %	57,3	42,7	100,0
	Grup içindeki %	90,2	57,7	72,7
DM VAR	Sayı	6	30	36
	Diyabet içindeki %	16,7	83,3	100,0
	Grup içindeki %	9,8	42,3	27,3
KAH YOK	Sayı	59	49	108
	Kah içindeki %	54,6	45,4	100,0
	Grup içindeki %	96,7	69,0	81,8
KAH VAR	Sayı	2	22	24
	Kah içindeki %	8,3	91,7	100,0
	Grup içindeki %	3,3	31,0	18,2
HT YOK	Sayı	50	34	84
	HT içindeki %	59,5	40,5	100,0
	Grup içindeki %	82,0	47,9	63,6
HT VAR	Sayı	11	37	48
	HT içindeki %	22,9	77,1	100,0
	Grup içindeki %	18,0	52,1	36,4
HL YOK	Sayı	57	58	115
	HL içindeki %	49,6	50,4	100,0
	Grup içindeki %	93,4	81,7	87,1
HL VAR	Sayı	4	13	17
	HL içindeki %	23,5	76,5	100,0
	Grup içindeki %	6,6	18,3	12,9
TOPLAM	Sayı	61	71	132

	%	46,2	53,8	100,0
--	---	------	------	-------

Katılımcılar komorbiditeleri için çeşitli ilaçlar kullanmaktaydı. Kontrol ve Hasta gruplarının kullandıkları ilaçlar tablo 4.4’de özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Kontrol ve hasta gruplarında ilaç kullanımı

	KONTROL (n=61)	%	HASTA (n=71)	%
Angiotensin-converting enzyme inhibitörü	3	4,9	16	22,5
Anjiyotensin reseptör blokerleri	3	4,9	19	26,8
ASPİRİN	5	8,2	21	29,6
STATİN	4	6,4	21	29,6
Beta Bloker	4	6,4	20	28,1
TİAZİD	2	3,2	15	21,1
METFORMİN	2	3,2	15	21,1
Proton pompa inhibitörü	2	3,2	7	9,9
İNSÜLİN	1	1,6	7	9,9
Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitörleri	0	0	3	4,2
DPP-IV inhibitörleri	2	3,2	3	4,2
GLİKLAZİD	1	1,6	3	4,2
Kalsiyum kanal blokeri	1	1,6	11	15,5
Klopidogrel	2	3,2	5	7

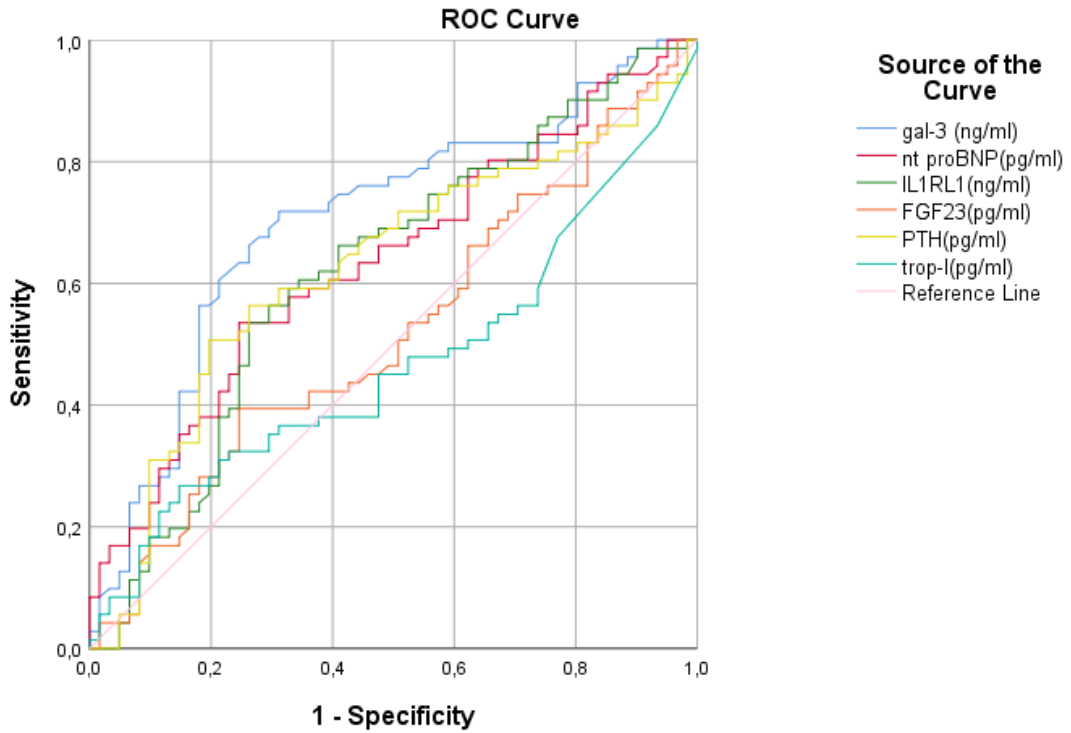
Vitamin D, NTproBNP, Galectin 3, FGF-23, Paratiroid Hormon (PTH), HsTpn-I, ST2 düzeyleri iki grup arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi (Medyan, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır). Biyobelirteç değerleri normal olarak dağılmadığı için değerlendirme için Mann-Whitney U testi tercih edildi. Yapılan analiz sonucunda Vitamin D, NTproBNP, Gal-

3, PTH, ST2 düzeyleri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklıydı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Vitamin D, NTproBNP, Gal-3, ST2, FGF-23, PTH, HsTpn-I, ST2 sonuçlarının kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması

	KONTROL(N=61)	HASTA(N=71)	<i>p değeri</i>
25-OH Vitamin D (ng/ml)	21,11 (5,97-57,39)	14,5 (6,73-34,62)	0,002
NTproBNP(pg/ml)	16,64 (0,35-319,76)	30,16 (1,8-1730)	0,007
Galectin-3(ng/ml)	2,7 (1,15-7,13)	3,27 (1,53-27,86)	0,000
ST2(ng/ml)	6,22 (0,58-45,96)	9,91 (0,62-38,81)	0,015
PTH(pg/ml)	15,48 (4,09-78,69)	19,99 (4,13-49,68)	0,013
FGF-23(pg/ml)	35,87 (25,27-306,19)	63,8 (33,83-265,03)	0,661
High Sensitive Troponin I(pg/ml)	8,15 (0,5-2800)	0,46(0,46-3055)	0,535

NTproBNP, Galectin 3, FGF-23, Paratiroid Hormon(PTH), HsTpn-I ve ST2 HFpEF’de tanısal olup olamayacakları ve tanısal olabilecek olanlar için de en yüksek sensitiviteyi veren kesim noktası değerlerinin tespit edilmesi için ROC analizi ile değerlendirildi (Grafik 4.1 ve Tablo 4.6). İstatistiksel açıdan FGF-23, PTH anlamlı değillerdi ve ROC eğrisinde AUC değerleri düşüktü.



Grafik 4.1. NTproBNP, Gal-3, ST2, FGF-23, PTH, HsTpn-I ve ST2 için ROC analizi sonuçları

Tablo 4.6. NTproBNP, Gal-3, FGF-23, PTH, HsTpn-I ve ST2 için ROC analizi sonuçları

	Eğri altında kalan Alan (AUC)	p değeri	%95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
gal-3 (ng/ml)	0,704	0,000	0,614	0,795
nt proBNP(pg/ml)	0,636	0,007	0,541	0,730
ST2 (ng/ml)	0,623	0,015	0,526	0,720
FGF23(pg/ml)	0,522	0,661	0,423	0,621
PTH(pg/ml)	0,626	0,013	0,529	0,723
trop-I(pg/ml)	0,531	0,536	0,432	0,631

Mann Whitney U testinde de iki grup arasında istatistiksel olarak farklı çıkmayan iki belirteç (Troponin I ve FGF-23) sonraki hesaplamalara dahil edilmedi. Bu iki belirteç için HFpEF grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık olmadığı kabul edildi. ROC analizinde tanısal olabilecek dört belirteç için(NTproBNP, Gal-3, ST2, PTH) Youden indeksine göre sensitivite ve spesifite açısından en uygun değerler tespit edildi (Tablo 4.7). Youden indexine göre Galectin-3 için >2,92 değeri, NT-pro BNP için >27,87 değeri, ST2 için >9,22 değeri ve PTH için >19,71 değeri sensitivite ve spesifite için en uygun değeri. Bu değerlerde en yüksek sensitivite Gal-3'te en yüksek spesifite PTH'daydı.

Tablo 4.7. ROC analizi sonuçlarına göre NTproBNP, Gal-3, ST2, PTH için Youden indeksi değerleri(CI: Güven aralığı, LR:Likelihood Ratio(olabilirlik oranı), PV: prediktivite)

	Kesim değeri	sensitivite	%95 CI	spesifite	%95 CI	(+)LR	(-)LR	(+)PV	(-)PV
gal-3 (ng/ml)	>2,92	71,83	59,9 - 81,9	68,85	55,7 - 80,1	2,31	0,41	72,9	67,7
nt proBNP(pg/ml)	>27,87	53,52	41,3 - 65,5	75,41	62,7 - 85,5	2,18	0,62	74,51	58,23
ST2 (ng/ml)	>9,22	53,52	41,3 - 65,5	73,77	60,9 - 84,2	2,04	0,63	70,37	57,7
PTH(pg/ml)	>19,71	50,70	38,6 - 62,8	80,33	68,2 - 89,4	2,58	0,61	75	58,34

Vitamin D'nin NTproBNP, Gal-3, ST2, PTH ile korelasyonu (iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı çıkan belirteçler) değerlendirildi. ST2 haricinde diğerleri anlamlı değildi ve zayıf koreleydi. ST2 ise zayıf korele olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlıydı(Tablo 4.8)

Tablo 4.8. Vitamin D'nin NTproBNP, Gal-3, ST2, PTH ile korelasyonu

	Vitamin D ile Korelasyon*	p değeri:
nt proBNP(pg/ml)	-0,022	0,803
ST2(ng/ml)	-0,195	0,025
gal-3 (ng/ml)	-0,160	0,067
PTH(pg/ml)	-0,166	0,058

(*Spearman rho korelasyon katsayısı)

Vitamin D ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı çıkan dört belirteç lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 4.9). Sonuçta da sadece Vitamin D, Gal-3 ve NTproBNP istatistiksel olarak anlamlıydı. Vitamin D'de bir birimlik azalış hastalık görülme riskini 1,084 ($=1/0,922$) kat artırırken vitamin D'deki 10 birimlik azalış hastalık görülme riskini 2,27 kat artırmaktaydı. Gal-3 için her bir birimlik artış hastalık görülme riskini 1,516 kat artırdı. NTproBNP için her bir birimlik artış hastalık görülme riskini 1,006 kat artırdı.

Tablo 4.9. Lojistik regreyon analizi sonuçları

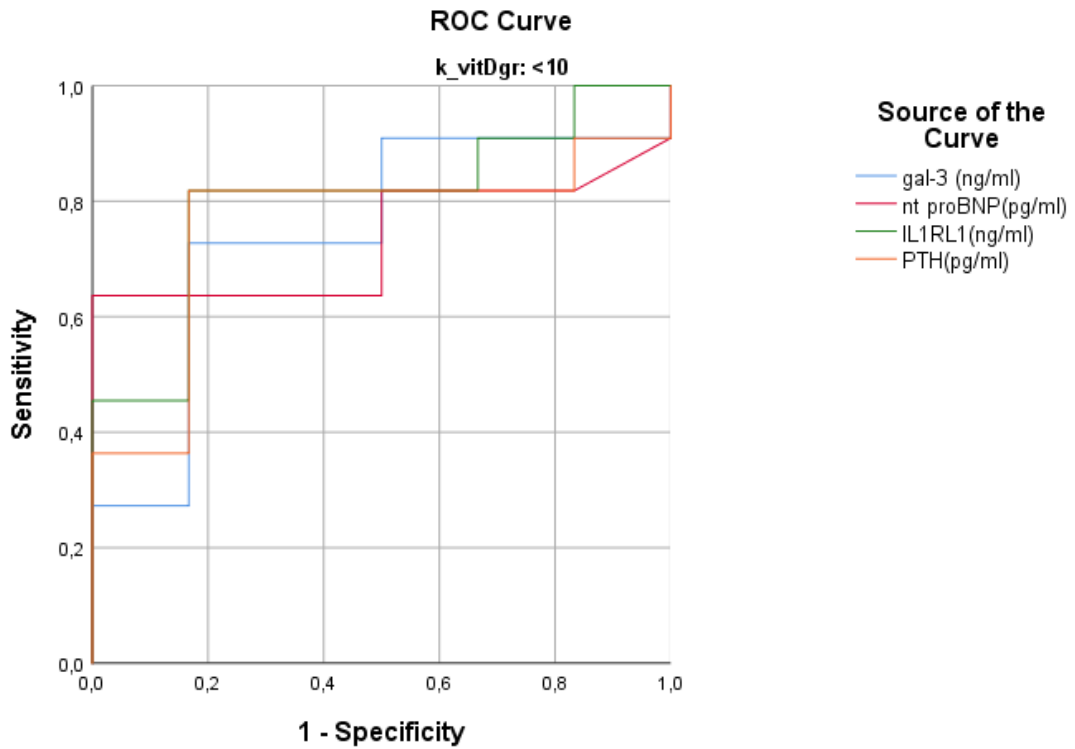
	Odds oranı	% 95 Güven aralığı	P değeri
25-oh d (ng/ml)	0,922	0,875-0,971	0,002
gal-3 (ng/ml)	1,516	1,066-2,158	0,021
nt proBNP(pg/ml)	1,006	1,000-1,012	0,048

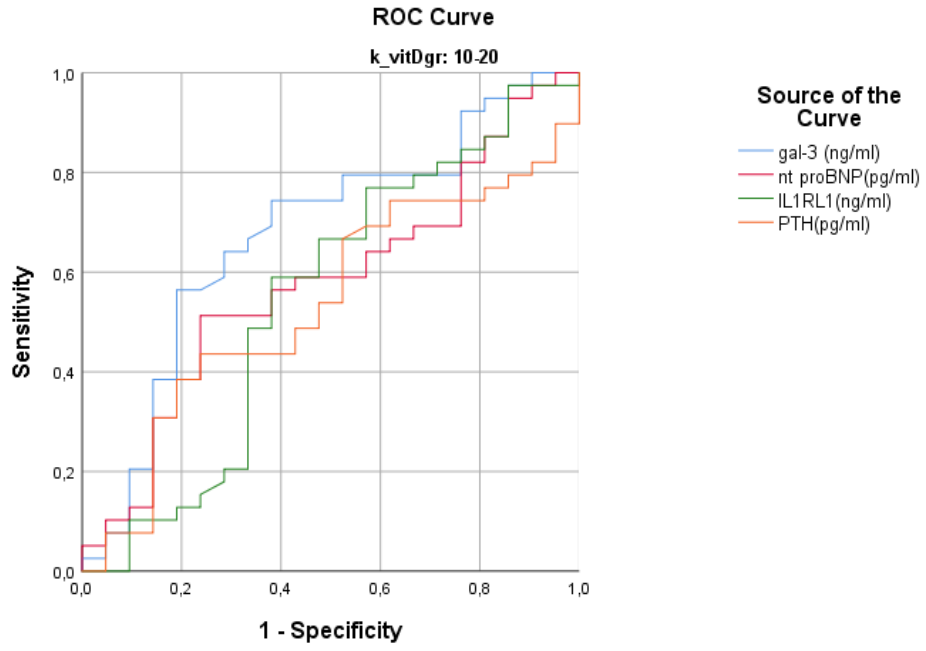
Hasta ve kontrol grupları Vitamin D düzeyine göre <10 ng/ml olanlar, 10-20 ng/ml arası olanlar ve >20 ng/ml olanlar olarak 3 gruba ayrıldı(tablo 4.10). Sonra 3 grupta da NTproBNP, Gal-3, ST2 ve PTH için ROC analizi yapıldı (Grafik 4.2, grafik 4.3 ve grafik 4.4).

Tablo 4.10. Hasta ve kontrol grubunun Vitamin D düzeyine göre 3 gruba ayrılması

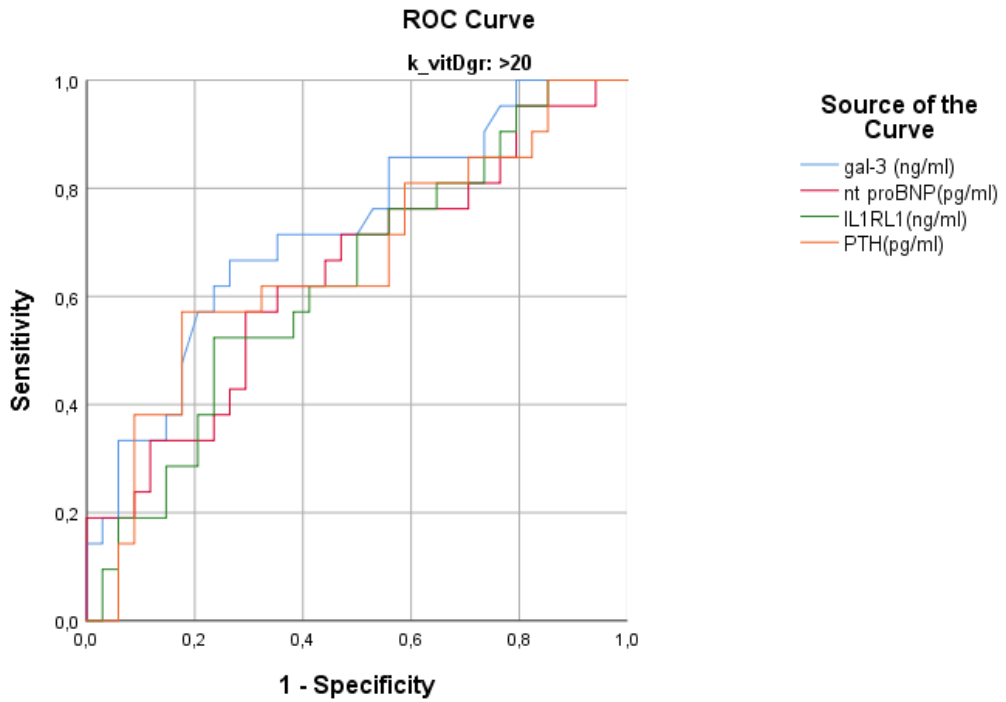
		kontrol	hasta	Total
<10	Sayı	6	11	17
	<10 grubu içindeki %	35,3	64,7	100,0
	Grup içinde %	9,8	15,5	12,9
10-20	Sayı	21	39	60
	10-20 grubu içindeki %	35,0	65,0	100,0
	Grup içinde %	34,4	54,9	45,5
>20	Sayı	34	21	55
	>20 grubu içindeki %	61,8	38,2	100,0
	Grup içinde %	55,7	29,6	41,7
Toplam	Sayı	61	71	132
	%	46,2	53,8	100,0

*Pearson Ki-Kare testine göre Vitamin D grupları istatistiksel açıdan anlamlı olarak dağılmıştı($p<0,05$).

**Grafik 4.2.** Vitamin D düzeyi <10 ng/ml olanlarda NTproBNP, Gal-3, ST2, PTH düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi



Grafik 4.3. Vitamin D düzeyi 10-20 ng/ml arasında olanlarda NTproBNP, Galectin 3, ST2, PTH düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi



Grafik 4.4. Vitamin D düzeyi >20 ng/ml arasında olanlarda NTproBNP, Galectin 3, ST2, PTH düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi

NTproBNP için D vitamininin farklı gruplarında AUC değerleri değişmektedir, vitamin D'nin üç grubunda da AUC değeri için istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Galectin-3 için D vitamininin farklı gruplarında AUC değerleri değişmekteydi. AUC değeri üç D vitamini grubu içerisinde 10-20 ng/ml arasında olanlar ve >20 ng/ml olanlar için istatistiksel açıdan anlamlıydı. ST2 için D vitamininin farklı gruplarında AUC değerleri değişmektedir, sadece <10 ng/ml grubunda istatistiksel açıdan anlamlıdır. PTH için D vitamininin farklı gruplarında AUC değerleri değişmektedir, vitamin D'nin üç grubunda da AUC değeri istatistiksel açıdan anlamlı değildi(tablo 4.11).

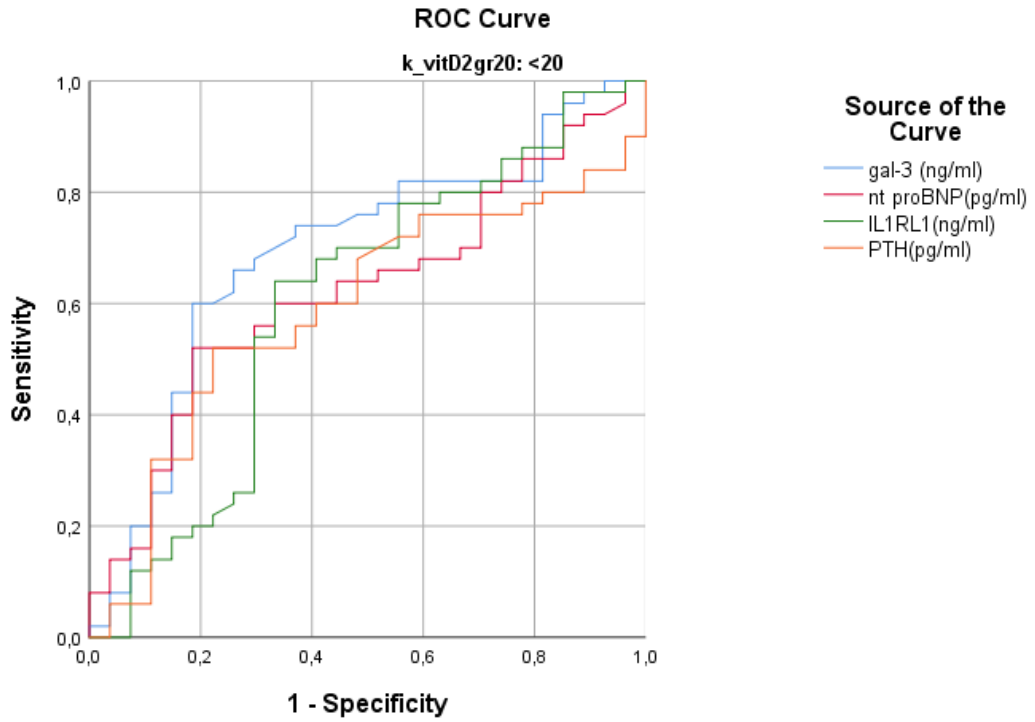
Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grubunun Vitamin D düzeyine göre 3 gruba ayrıldığında Yapılan ROC analizi

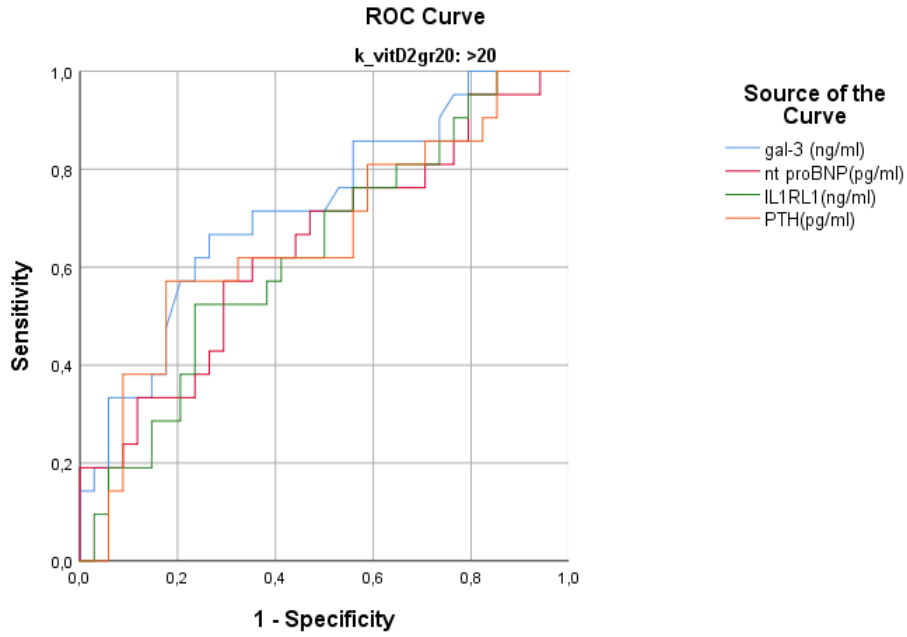
Vitamin D düzeyi	Belirteç	Eğri Altına kalan Alan(AUC)	P değeri	%95 Güven Aralığı
<10 ng/ml	gal-3 (ng/ml)	0,742	0,108	0,488-0,997
	nt	0,735	0,119	0,493-0,977
	proBNP(pg/ml)			
	ST2(ng/ml)	0,803	0,044	0,585-1,000
10-20 ng/ml arasında	PTH(pg/ml)	0,758	0,088	0,511-1,000
	gal-3 (ng/ml)	0,676	0,025	0,530-0,823
	nt	0,579	0,317	0,428-0,729
	proBNP(pg/ml)			
>20 ng/ml	ST2(ng/ml)	0,548	0,546	0,383-0,713
	PTH(pg/ml)	0,535	0,653	0,384-0,687
	gal-3 (ng/ml)	0,721	0,006	0,582-0,861
	nt	0,641	0,080	0,488-0,795
	proBNP(pg/ml)			
	ST2(ng/ml)	0,632	0,103	0,481-0,782
	PTH(pg/ml)	0,658	0,050	0,505-0,812

D vitamini <20 ve >20 olarak ikiye ayrıldığında ise kontrol grubunda 27, hasta grubunda 50 hastanın Vitamin D düzeyi <20 ng/ml dir.(tablo 4.12). Hasta ve kontrol grupları Vitamin D düzeyine göre <20 ng/ml olanlar ve >20 ng/ml olanlar olarak 2 gruba ayrıldı(tablo 4.12). Sonra 2 grupta da NTproBNP, Gal-3, ST2 ve PTH için ROC analizi yapıldı (Grafik 4.5, grafik 4.6).

Tablo 4.12. Hasta ve kontrol grubunun Vitamin D düzeyine göre 2 gruba ayrılması

		kontrol	hasta	Total
<20 ng/ml	Sayı	27	50	77
	<20 grubu içindeki %	35,1%	64,9%	100,0%
	Grup içinde %	44,3%	70,4%	59,3%
>20 ng/ml	Sayı	34	21	55
	>20 grubu içindeki %	61,8%	38,2%	100,0%
	Grup içinde %	55,7%	29,6%	41,7%
Toplam	Sayı	61	71	132
	Yüzde	46,2%	53,8%	100,0%

**Grafik 4.5.** Vitamin D düzeyi <20 ng/ml arasında olanlarda NTproBNP, Gal- 3, ST2, PTH düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi



Grafik 4.6. Vitamin D düzeyi >20 ng/ml arasında olanlarda NTproBNP, Gal-3, ST2, PTH düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi

Vitamin D <20 ng/ml ve >20 ng/ml olarak iki gruba ayrıldığında AUC değerleri dört belirteç içinde >20 ng/ml grubunda daha büyüktü. Galectin-3'ün hem <20 ng/ml hem de >20 ng/ml grubunda AUC değerleri istatistiksel açıdan anlamlıydı. Diğer üç belirtecin NTproBNP, ST2, PTH AUC değerleri istatistiksel açıdan anlamlı değildir (tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hasta ve kontrol grubunun Vitamin D düzeyine göre 2 gruba ayrıldığında Yapılan ROC analizine göre Eğri Altında kalan alanların değerlendirilmesi

Vitamin D düzeyi	Belirteç	AUC	P değeri	%95 Güven Aralığı
<20 ng/ml	gal-3 (ng/ml)	0,691	0,006	0,565-0,818
	nt proBNP(pg/ml)	0,623	0,077	0,495-0,750
	ST2(ng/ml)	0,603	0,139	0,462-0,743
	PTH(pg/ml)	0,590	0,196	0,458-0,721
>20 ng/ml	gal-3 (ng/ml)	0,721	0,006	0,582-0,861
	nt proBNP(pg/ml)	0,641	0,080	0,488-0,795
	ST2(ng/ml)	0,632	0,103	0,481-0,782
	PTH(pg/ml)	0,658	0,050	0,505-0,812

Komorbiditelerin belirteçler üzerine etkisi:

Biyobelirteç düzeyleri Mann Whitney U testi kullanılarak (medyan, minimum ve maksimum değerlerle) karşılaştırıldı. Toplam 132 katılımcı (kontrol grubu ve hasta grubu) diabetes mellitus (DM) olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldı. Bakılan altı biyobelirteç açısından diyabeti olan ve olmayanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Katılımcılar koroner arter hastalığı (KAH) olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldığında altı biyobelirteç içerisinde PTH ve gal-3 KAH olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklıydı. Katılımcılar hipertansiyon (HT) olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldığında altı biyobelirteç içerisinde NTproBNP ve gal-3 HT olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklıydı. Katılımcılar hiperlipidemi (HL) olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldığında ise altı biyobelirteç içerisinde HL olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı olan belirteç yoktur (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Komorbiditelerin Belirteçler Üzerine Etkisi

	DM olanlar(n=36)	DM olmayanlar(n=96)	p değeri
nt proBNP(pg/ml)	21,34 (2,96-1730)	20,25 (0,35-701,12)	0,806
ST2(ng/ml)	7,58 (0,62-35,03)	7,22 (0,58-45,96)	0,562
gal-3 (ng/ml)	3,26 (1,53-7,16)	2,89 (1,15-27,86)	0,122
FGF23(pg/ml)	64,63 (36,73-265,03)	64,14 (25,27-306,19)	0,694
PTH(pg/ml)	18,18 (4,13-48,23)	16,38 (4,09-78,69)	0,436
trop-I(pg/ml)	0,95 (0,5-3055)	8,89 (0,46-2800)	0,095
	KAH olanlar(n=24)	KAH olmayanlar(n=108)	p değeri
nt proBNP(pg/ml)	35,21(2-373,39)	20,25 (0,35-1730)	0,214
ST2(ng/ml)	11,01 (1,89-38,81)	7,06 (0,58-45,96)	0,104
gal-3 (ng/ml)	3,33 (2,17-7,16)	2,88(1,15-27,86)	0,002
FGF23(pg/ml)	57,86 (41,29-219,04)	66,50 (25,27-306,19)	0,272
PTH(pg/ml)	20,59 (4,13-33,87)	16,07 (4,09-78,69)	0,035
	HT olanlar(n=48)	HT olmayanlar(n=84)	p değeri
nt proBNP(pg/ml)	34,39 (2-1730)	18,97 (0,35-701,12)	0,015
ST2(ng/ml)	9,95 (1,89-29,43)	6,99 (0,58-45,96)	0,122
gal-3 (ng/ml)	3,27 (1,53-6,19)	2,84 (1,15-27,86)	0,009
FGF23(pg/ml)	61,8 (33,83-265,03)	65,11 (25,27-306,19)	0,751
PTH(pg/ml)	17,29 (4,09-46,18)	16,72 (4,75-78,69)	0,887
trop-I(pg/ml)	1,49 (0,5-3055)	8,76 (0,46-2800)	0,251
	HL olanlar(n=17)	HL olmayanlar(n=115)	p değeri
nt proBNP(pg/ml)	17,74 (1,9-503,35)	21,78 (0,35-1730)	0,469
ST2(ng/ml)	11,6 (0,62-30,3)	7,16 (0,58-45,96)	0,431
gal-3 (ng/ml)	3,22 (1,91-6)	2,97 (1,15-27,86)	0,647
FGF23(pg/ml)	62,83(41,29-306,19)	64,49 (25,27-265,03)	0,525
PTH(pg/ml)	19,99 (7,29-34,74)	16,77 (4,09-78,69)	0,788
trop-I(pg/ml)	8,47(0,5-2800)	7,14 (0,46-3055)	0,236

Hastalık(HFpEF) etkisinden bağımsız olarak cinsiyet, yaş, VKİ gibi faktörlerin kontrol grubunda belirteçlere etkisi değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak Vitamin D, Gal-3 ve PTH düzeyleri erkeklerde kadınlara oranla daha yüksektir. hsTn-I ise kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir (tablo 4.15).

Tablo 4.15. Kontrol grubunda cinsiyete göre Vitamin D, NTproBNP, Gal-3, ST2, FGF-23, PTH, HsTpn-I sonuçlarının karşılaştırılması

	ERKEK (N=29)	KADIN(N=32)	<i>P değeri</i>
25-OH Vitamin D (ng/ml)	23,93 (10,08-37,15)	17,61(5,97-57,39)	0,019
NTproBNP(pg/ml)	18,07 (0,35-319,76)	15,40(2-183)	0,965
Galectin-3(ng/ml)	2,8(1,15-5,87)	2,47(1,26-7,13)	0,003
ST2(IL1RL1)(ng/ml)	7,4(3,21-45,96)	4,55(0,58-42,85)	0,348
PTH(pg/ml)	16,06 (7,72-63,74)	13,87 (4,09-78,69)	0,022
FGF-23(pg/ml)	53,74(30,66-306,19)	70,17(25,27-164,71)	0,279
High Sensitive Trop. I (pg/ml)	5,59(0,5-65,02)	10,53(0,6-2800)	0,014

Vitamin D, NTproBNP, Gal-3, ST2, FGF-23,PTH, HsTpn-I sonuçlarının yaşa göre değişip değişmediği kontrol grubunda değerlendirildi. Vitamin D, NTproBNP, Gal-3, ST2, FGF-23, PTH düzeyi ile yaş arasında pozitif yönde korelasyon varken, hsTpn-I ile yaş arasında negatif korelasyon vardı. Bu korelasyonlar istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Vitamin D, NTproBNP, Gal-3, FGF-23, PTH, HsTpn-I ve ST2 sonuçlarının Vücut Kitle İndeksine (VKİ)'ne göre değişip değişmediği kontrol grubunda değerlendirildi. ST2, Gal-3 ve PTH ile VKİ arasında pozitif korelasyon vardı. ST2 ve PTH arasındaki pozitif korelasyon istatistiksel açıdan anlamlıyken Gal-3 ve VKİ arasındaki pozitif korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Vitamin D, NTproBNP, FGF-23 ve hsTn-I ile VKİ arasında negatif korelasyon vardır, bunlardan sadece 25-OH Vitamin D ile VKİ arasındaki negative korelasyon istatistiksel açıdan anlamlıdır (tablo 4.16).

Tablo 4.16. Vitamin D, NTproBNP, Gal-3, ST2, FGF-23, PTH, HsTpn-I, ST2 sonuçlarının yaşa ve VKİ'ye göre korelasyonu

	ST2	25-OH Vit. D	NTproBNP	Gal-3	Fgf-23	PTH	hsTn-I	
yaş	Spearman's rho	0,098	0,073	0,130	0,112	0,220	0,023	-0,061
	p değeri	0,451	0,575	0,316	0,390	0,089	0,859	0,640
VKİ	Spearman's rho	0,374	-0,370	-0,048	0,230	-0,183	0,340	-0,250
	p değeri	0,003	0,003	0,712	0,075	0,158	0,007	0,052

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 71 Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği(HFpEF) olan hastada ve 61 kalp yetmezliği olmayan sağlıklı gönüllüde N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-ProBNP), High sensitive Troponin (HsTpn), Galectin-3(Gal-3), Fibroblast Growth Factor-23(FGF-23), Suppression of tumorigenesis-2 (ST2) belirteç düzeyleri ve vitamin D düzeyi ölçülmüştür. Bu belirteçlerin HFpEF hastalarını saptama düzeyleri ve Vitamin D durumunun HFpEF’de bu biyobelirteçlerin kalp yetmezliğini saptama düzeylerine olan etkisi araştırılmıştır.

NT-ProBNP, Gal-3, ST2 ve PTH HFpEF grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Vitamin D ise HFpEF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Lojistik regresyon analizi sonuçlarımıza göre Vitamin D’deki on birimlik düşük kategoriye girmesi, hastalık riskini 2,27 kat artırmaktadır. Gal-3, NT-ProBNP, ST2 ve PTH Ejeksiyon Fraksiyonu Korunmuş Kalp Yetmezliğini belirlemede Vitamin D durumu ile ilişkili bulunmuştur.

D vitamininin kalp üzerindeki etkileri araştırılırken şimdiye kadar ağırlıklı olarak koroner arter hastalığı ve sistolik kalp yetmezliğinin D vitamini eksikliği ile ilişkisi incelenmiştir. Öte yandan D vitamininin kalbin diyastolik disfonksiyonu üzerine etkisi yeterince araştırılmamıştır. Çalışmamız vitamin D durumunun HFpEF’de NT-ProBNP, Gal-3, ST2 ve PTH’un kalp yetmezliğini saptama düzeylerine olan etkisinin araştırılması ile ilgili literatürdeki ilk çalışmadır.

HFpEF'nin teşhisi, ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliğinin (HFrEF) teşhisinden daha zordur. Çünkü dispne, ödem gibi semptomlara neden olabilecek HFrEF ve diğer nedenlerin dışlanması gerekir (114). Biz de çalışmamıza sol kalp yetmezliğini ekarte etmek için özellikle EF’u %55’in üzerindeki hastaları dahil ettik.

Kalp yetmezliğinde kullanılabilir belirteçler fibrozis, hücre ölümü ve iltihaplanma gibi genel patolojik süreçlerden etkilenmektedir; dolayısıyla kalbe veya kalp yetmezliğine özgü değildir. Büyük ölçüde bu biyobelirteçler tek bir hastalıkla ilişkilendirilemez(39). Biz de çalışmamızda her iki grupta da enfeksiyon, malignite, otoimmünite gibi hücre ölümü ve iltihabi durum oluşturabilecek çeşitli hastalığa

sahip olanlar ve yine potansiyel olarak marker düzeyinde etkili olabilecek böbrek ve karaciğer yetmezliği olan katılımcılar çalışmaya dahil etmedik. Çalışmamızda dışlama kriterleri geniştir ve bu bakımdan literature katkı sağlayacağına inanıyoruz.

2018’de yayınlanan PARAGON-HF Çalışmasında (Kalp Yetmezliği ve Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu Olan Hastaların Temel Özellikleri) HFpEF hastalarında en sık şikayet dispne ve yorgunluktur (115). Srivaratharajah ve arkadaşlarının çalışmasında ise göğüs ağrısı da HFpEF hastalarında yaygın bir şikayettir (116). Bizim hasta grubumuzda da en sık şikayet dispneydi. Sonra sıklık sırasına göre göğüs ağrısı, ödem ve çarpıntı gibi şikayetler bulunmaktaydı. Kontrol grubu ise genel olarak kalp yetmezliği açısından asemptomatik kişilerden seçilmiştir.

Ather ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise HFpEF’li hastalarda HFrEF’li hastalara kıyasla kalp yetmezliği dışı hastaneye yatışlarda daha fazla komorbidite yükü vardır (118). Bizim çalışmamızda HFpEF grubu hastalarında Diabetes Mellitus (DM) %42.3, Koroner Arter Hastalığı (KAH) %31, Hipertansiyon (HT) %52.1, Hiperlipidemi (HL) %18,3 oranında görülmektedir. Dört komorbidite de HFpEF grubunda kontrol grubundaki sıklıkları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek oranlardadır. Ayrıca çalışmamızda HFpEF grubunda VKİ’si $>25 \text{ kg/m}^2$ olan hastaların oranı kontrol grubuna göre daha yüksektir. Çalışmamız DM, KAH, HT, HL ve obezitenin HFpEF gelişiminde etkili olabileceği görüşünü desteklemektedir. Bu dört komorbidite içerisinde Diyastolik disfonksiyon etyopatogenezinde HT önemli bir rol oynamaktadır (6). Ülkemizde ise HT prevalansı %30.3 olarak (2012 yılı) bulunmuştur (118). Hasta grubumuzda HT yüzdesi hem kontrol grubumuza göre hem de ülkemiz prevalansına göre daha yüksektir.

NTproBNP, Gal-3, ST2, FGF-23, PTH ve HsTpn-I HFpEF’de tanısız olup olamayacakları ve tanısız olabilecek olanlar için de en yüksek sensitiviteyi veren kesim noktası değerlerinin tespit edilmesi için ROC analizi ile değerlendirildi. ROC eğrisinde Troponin-I ve FGF-23’ün eğri altında kalan alanları düşük ve istatistiksel açıdan anlamlı değillerdi. Vitamin D düzeylerini dikkate almadan değerlendirildiğinde NTproBNP, Galectin 3, ST2, FGF-23, PTH arasında ise en yüksek AUC değeri Gal-3’te, sonra da NTproBNP’deydi.

İki grup (Kontrol ve HFpEF) arasında anlamlı farklı olan ve ROC analizinde de tanıs olabilecek dört belirteç için (NTproBNP, Gal-3, ST2, PTH) Youden indeksine göre sensitivite ve spesifite açısından en uygun değerler tespit edilmiştir.. Buna göre en yüksek sensitivite ve (-) PV Gal-3'teydi. En yüksek spesifite, +PV ve +LR PTH'ydı. En yüksek (-)LR ise ST2'dedir. Gal-3'ün HFpEF için sensitivite ve (-) PV değerlerinin NTproBNP'den yüksek olması ilginç bir sonuçtur. Buna göre 2,92 ng/ml değerinin üzerindeki bir Gal-3 düzeyi HFpEF tanısında hassastır. PTH'un ise hem spesifite hem de + PV ve + LR değerlerinde Gal-3 ve NTproBNP'den daha yüksek olması da ilginçtir. Düşük PTH değerleri HFpEF'yi dışlamada NTproBNP ve Gal-3'den daha kritiktir. PTH'ın normal olması gelecekte HFpEF tanısının dışlanması için kullanılabilir, bu konuda daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Vitamin D ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı çıkan dört belirteç Lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Lojistik regresyon analizi sonucunda da sadece Vitamin D, Gal-3 ve NTproBNP istatistiksel olarak anlamlıydı. Lojistik regresyon analizinde Vitamin D'de bir birimlik azalış hastalık riskini 1,084 artırırken vitamin D'deki 10 birimlik kategorik azalış hastalık riskini 2,27 artırmaktaydı. Biz de farklı Vitamin D gruplarında ROC analizi değerlerini tekrarladık. Hasta ve kontrol grubunun Vitamin D düzeyine göre 3 gruba ayırdığımızda (<10 ng/ml, 10-20 ng/ml ve >20 ng/ml) NTproBNP ve Gal-3 için ROC değerleri değişmiştir. NTproBNP, Gal-3, ST2 ve PTH için en düşük AUC Vitamin D düzeyi 10-20 ng/ml arasında olan gruptaydı. Vitamin D düzeyi 10-20 ng/ml arası grupta AUC değerlerinin, hem vitamin D <10 ng/ml hem de vitamin D >20 ng/ml olan gruptan daha düşük olması tutarlı bir sonuç değildir. Bu duruma <10 ng/ml grubunun diğer iki gruba oranla daha az katılımcıyı içermesi neden olmuş olabilir. Vitamin D düzeyine göre <20 ng/ml ve >20 ng/ml olarak iki gruba ayrıldığında ise 4 belirteç için de vitamin D >20 ng/ml grubunda, vitamin D <20 ng/ml grubuna göre HFpEF için teşhisi için AUC değerleri daha yüksektir.

Lojistik regresyon analizi sonuçlarımıza göre Vitamin D'deki on birimlik düşük kategoriye girmesi, hastalık riskini 2,27 kat artırmaktadır. Ayrıca vitamin D >20 ng/ml olduğunda NTproBNP, Gal-3, ST2, PTH'un HFpEF teşhisinde başarı şansını artırmaktadır. Gal-3 ve Diğer Kardiyak Belirteçlerin Ejeksiyon Fraksiyonu

Korunmuş Kalp Yetmezliğini belirlemede Vitamin D durumu ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamız bu sonuca ulaşan literatürdeki ilk çalışmadır.

Heerebeek ve arkadaşlarının çalışmasında kardiyomyositlerde miyofibriler yoğunluğun HFrEF'li hastalarda HFpEF'li hastalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (119). Borbély ve arkadaşlarının çalışmasında ise HFpEF'li hastaların kardiyomyositlerinin kontrol grubuna göre daha sert olduğu gösterilmiştir (120). Bizim çalışmamızda da Gal-3 ve ST2 gibi potansiyel olarak kardiyak fibrozis yapabilecek belirteçler(39) HFpEF grubunda daha yüksektir. HFpEF'de sağlıklı kontrollere göre tipik olarak daha fazla interstisyel fibrozis olsa da, farklılıklar her zaman çarpıcı değildir ve birçok hasta belirgin fibrozis kanıtı göstermeyebilir (121).

Vitamin D fibrozis ilişkisi ise çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Wang ve arkadaşlarının çalışmasında 1,25-(OH)₂ D₃'ün, diyabetik sıçanların miyokardiyal fibrozisi üzerinde, miyokardiyal dokularda CTGF ve TGF-β1 ekspresyonunu engelleyebilecek kısmen koruyucu bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur (122). Mehdipoor ve arkadaşlarının İran'da yaptığı bir araştırmada eşzamanlı D vitamini takviyesinin ve ART'nin (aerobic-resistance training), kalp fonksiyonunu iyileştirdiğini ve TGF-β1, Smad2/3 sinyalizasyonunu aşağı regüle ederek ve ayrıca kolajen I ve III ekspresyonlarını düzenleyerek miyokard fibrozunu hafiflettiği gösterilmiştir. Bu çalışma 8 haftalık Vitamin D3 takviyesi ile birlikte aerobik egzersiz ve direnç eğitiminin kombinasyonunun, MI sonrası kardiyak rehabilitasyon için uygun bir aday tedavi olabileceğini düşündürebilir (123).

Vitamin D fibrozis üzerindeki etkileri ile diyastolik disfonksiyon patogenezinde rol oynuyor olabilir. Öte yandan yüksek doz D vitamini takviyesi ile ilgili Scragg ve arkadaşlarının 5000 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada aylık yüksek doz D vitamini takviyesinin kardiyovasküler hastalıkları önlemediği gösterilmiştir (124).

PTH artışının kardiyovasküler sistem üzerine bazı etkileri vardır. Çeşitli gözlemsel çalışmalarda (104-106) Primer Hiperparatiroidinin(PHP) hipertansiyon, aritmi, ventriküler hipertrofi ve vasküler ve valvüler kalsifikasyon dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. PHP'li hastalarda, hatta hafif hastalığı olanlarda bile hipertansiyon yaygındır (107-109). Birçok (110-113) gözlemsel çalışma PHP ile sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon

arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise tüm katılımcılarda HT olanlar ve olmayanlar arasında PTH değerleri açısından anlamlı fark yoktur. Sadece HFpEF grubunda da HT olanlar ve olmayanlar arasında PTH değerleri için fark yoktur.

Vitamin D eksikliği de PTH yüksekliği üzerinden dolaylı olarak kardiyak fonksiyonları bozabilir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm katılımcılarda (kontrol grubu ve HFpEF her iki grupta da) normalin üzerinde PTH yüksekliği yoktu. Ayrıca bir marker olarak HFpEF kullanılıp kullanılmayacağının anlaşılması için NTproBNP, Gal-3, ST2, PTH, hsTpn-I, FGF-23 ile beraber araştırıldı.

Natriüretik peptitlerin plazma seviyeleri kalp yetmezliği olduğundan şüphelenilen hastaların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır ve hem sistolik kalp yetmezliği hem de HFpEF'li hastaların değerlendirilmesinde faydalıdır (66,67). Normal natriüretik peptit seviyeleri, kalp yetmezliği varlığını büyük ölçüde dışlar, akut durumlarda kalp yetmezliğini ekarte etmek için özellikle yararlıdır (66-70). NTproBNP, Gal-3, FGF-23, HsTpn, ST2 içerisinde kalp yetmezliğinde klinik pratikte kullanılan tek belirteç NTproBNP'dir. Çalışmamızda NTproBNP, kontrol grubuna göre HFpEF grubunda anlamlı olarak yüksekti.

Obezite, daha düşük natriüretik peptit konsantrasyonları ile ilişkili olabilir ve bu morbid obez hastalarda tanısız duyarlılığı azaltabilir (72). Bizim çalışmamızda ise hem kontrol grubunda hem tüm katılımcılarda VKİ ile NTproBNP arasında korelasyon yoktu.

Tschöpe ve arkadaşlarının çalışmasında HFpEF grubunda NTproBNP medyan değeri 189.54 pg/ml, kontrol grubunda NTproBNP medyan değeri 51.89 pg/ml'dir(73). Bizim de çalışmamıza göre hem HFpEF hem de kontrol grubunda medyan değerler daha yüksektir. Yine Tschöpe ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında NTproBNP'nın HFpEF'ye tanı koydurucuğu için yapılan ROC analizinde AUC 0.83'dü. 110 pg/mL'lik bir eşik değerinde NT-proBNP %69 duyarlılık, %91 özgüllük göstermiştir. Bizim çalışmamıza göre AUC, sensitivite ve spesifite değerleri daha yüksektir. Sonuçlardaki farklılıklara bizim çalışmamızda minimum ve maksimum NTproBNP değerleri arasındaki farklılıkların daha geniş

olması neden olmuş olabilir, bu da ölçüm metodu olarak ELISA kullanmamızdan kaynaklanmış olabilir.

Türkiye'den Polat ve arkadaşlarının Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği hastaları üzerine yaptıkları çalışmada(125) NTproBNP hasta grubunda 617.75 pg/ml'yken kontrol grubunda 66.35 pg/ml'ydi. ROC analizinde AUC 1'di, 234 pg/ml değeri için sensitivite ve spesifite % 100'dür. Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında aradaki farklar çalışmamızın hem hasta hem de kontrol gruplarında daha fazla katılımcı içermesinden ve hastalarımızın NYHA grbunda göre I-II grubu olmasından kaynaklanıyor olabilir(Polat ve arkadaşlarının çalışmasında NYHA II-III).

Troponinlerin kronik düşük dereceli kardiyak iskemi, nekroz, apoptoz ve otofaji sırasında da salındığı öne sürülmüştür (66). Yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin (hsTn) testlerinin geliştirilmesiyle, özellikle stabil kronik kalp yetmezliği olan hastalarda akut miyokardiyal hasarın yokluğunda yüksek kardiyak troponin seviyeleri ölçülebilir (75). Kalp yetmezliğinde troponin salınımının nedenleri arasında miyokardiyal kontraktıl proteinlerin proteolizi, dolaşımdaki nörohormonların doğrudan toksisitesi, inflamasyon, infiltratif süreçler, miyokardiyal apoptoz veya otofaji, subendokardiyal iskemi gibi nedenler yer alabilir(126). Bu nedenle, akut olmayan kronik kalp yetmezliği hastalarında mevcut olan devam eden miyokard hasarı nedeniyle, net bir miyokard iskemi epizodu yokluğunda hsTn yükselebilir (66,75). Sakhuja ve arkadaşlarının çalışmasının bir alt grup analizinde, akut kalp yetmezliği olan 209 hastanın 96'sında (%46) kardiyak troponin T konsantrasyonları tespit sınırının üzerindeydi (≥ 1000 pg/ml)(127). Shah ve arkadaşlarının çalışmasında HFpEF hastalarında Cardiac Troponin T, sol ventrikül gevşeme anormallikleri ve sol ventrikül kitlesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur(128). Horwich ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanan bir çalışmasında şiddetli, iskemik olmayan kronik kalp yetmezliği olan 238 hasta değerlendirilmiştir. Kardiyak troponin I seviyeleri yaklaşık %50'sinde saptanabilir bulunmuştur(>40 pg/ml) (129). Bizim çalışmamızda da high sensitive Troponin I(hsTn-I) değeri normalden yüksek olduğu halde net bir miyokard iskemi epizodu olmayan hastalar vardır. Ancak çalışmamızda HFpEF grubunun hsTn-I düzeyi hasta grubuna göre daha düşüktü, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Çalışmamızdaki bu sonucun yukarıdaki

çalışmaların sonuçlarının farklı olmasının nedeni HFpEF grubundaki hastaların ağırlıklı olarak hafif kalp yetmezliği olan hastalar olması olabilir(NYHA-I,II). Bir diğer sebep ise ölçüm düzeyindeki yüksek hassiyet olabilir (çalışmamızda çok düşük ve çok yüksek hsTpn-I düzeyleri de tespit edilmiştir.

Birçok klinik çalışma, Gal-3'ün plazma düzeylerinin kardiyak fonksiyon ve sol ventrikül doluş basınçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (52). Boer ve arkadaşlarının derlemesinde Gal-3'ün kalp yetmezliğinin patofizyolojisinin çeşitli yönleriyle, özellikle miyokardiyal fibrozis, kompanse edilmiş kalp yetmezliğinden dekompanse kalp yetmezliğine geçiş ve böbrek hastalığı ve diyabet gibi komorbiditelerle ilişkili olduğu ifade edilmiştir (130). Kimmenade ve arkadaşlarının bir çalışmasında akut kalp yetmezliğinde Gal-3 seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Yine bu çalışmada yüksek Gal-3 seviyesi mortalite üzerinde etkiliydi(131). Bizim Çalışmamızda da Gal-3, HFpEF grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti. Çalışmamızdaki Gal-3 medyan değeri hem hasta hem de kontrol grubunda Kimmenade ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha düşüktü, bu fark onların çalışmasında hasta grubunun akut kalp yetmezliği hastaları olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda Kimmenade ve arkadaşlarının çalışmasına göre hem hasta hem de kontrol grubu daha genç hastalardan oluşmaktadır.

Türkiye'den Polat ve arkadaşlarının çalışmasında hastalarda serum Gal-3 medyan seviyesi kontrollerinkinden anlamlı derecede yüksekti (5,35'e karşı 0,51 ng/ml). Galektin-3 için 1,79 ng/mL değeri HFpEF'yi saptamada %86,4 duyarlılığa, %100 özgüllüğe ve 0.98 AUC'ye sahipti. Bizim çalışmamıza göre sensitivite, spesifite ve AUC değerleri daha yüksektir. İki çalışma arasındaki farklar bizim çalışmamızda dışlama kriterlerinin çok iyi olmasından(Gal-3 inflamasyon ve nekrozis gibi bir çok süreçten etkilenir), bizim çalışmamızın daha fazla hasta kapsamından ve Polat ve arkadaşlarının çalışmasında hasta ve kontrol gruplarının daha yaşlı olmasından kaynaklanıyor olabilir (125).

Kanukurti ve arkadaşlarının çalışmasında(132) ise HFpEF grubunda hastalarda serum Gal-3 ve NT-proBNP'nin medyan seviyeleri, kontrollerinkinden anlamlı derecede yüksekti. Gal-3 ve NT-ProBNP serum seviyeleri arasında pozitif

bir korelasyon gözlenmiştir. HFpEF teşhisi için; Serum Gal-3 için 10.1 ng/mL cut-off değerlerinde, %77.78 duyarlılığa, %95 özgüllüğe ve 0,93 eğri altında kalan alana sahiptir. NTproBNP 160 pg/mL cut-off değerinde %71.43 duyarlılığa, %100 özgüllüğe ve 0.87 AUC değerine sahiptir. Bu çalışma HFpEF teşhisinde Galectin-3'ün NT-proBNP ile karşılaştırıldığında daha iyi AUC'ye sahip olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak bu çalışma hem Galectin-3 hem de NT-proBNP'nin eşzamanlı ölçümünün, HFpEF'li hastaların tespitini iyileştirebileceğini önermiştir. Bu çalışma vaka sayısı olarak çalışmamızdan oldukça küçüktür(HFpEF grubu n=20 hasta). Aradaki farklılıklar bundan kaynaklanıyor olabilir.

ST2'nin vücuttaki işlevi hakkında şimdiye kadarki bilgimiz sınırlıdır. Özellikle sST2(soluble ST2) izoformunun kardiyak fibrozis ve yeniden şekillenmede rol oynayabileceği yukarıdaki çalışmalarda gösterilmiştir. Öte yandan ST2L izoformunun IL-33 etkileşimi ile potansiyel kardiyoprotektif olabileceği de gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda izole olarak HFpEF olan grupta ST2 (Interleukin 1 receptor-like 1) düzeyini değerlendirdik, yukarıda anlatıldığı üzere kontrol grubuna göre HFpEF grubunda daha yüksekti.

Januzzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (126) acil servise başvuran akut destabilize kalp yetmezliği olan ve olmayan 593 dispneli hasta ST2 konsantrasyonları ölçümleri ile değerlendirilmiştir. ST2 konsantrasyonları akut kalp yetmezliği olanlarda olmayanlara kıyasla daha yüksektir (0.50'ye karşı 0.15 ng/ml). Ayrıca bir yıllık takip sonucunda ölen hastalarda başlangıç medyan ST2 düzeyleri hayatta kalanlarda başlangıç ST2 düzeyinden daha yüksektir. Bizim çalışmamızda ise hem HFpEF hem de kontrol grubunda ST2 düzeyleri daha yüksektir. Aradaki farklılık bizim çalışmamızda izole bir şekilde ejeksiyon fraksiyonu korunmuş grupla çalışmış olmamızdan kaynaklanıyor olabilir. Januzzi ve arkadaşlarının çalışmasında (126) ise hastaların ejeksiyon fraksiyonu hakkında yorum yoktur. Ruocco ve arkadaşlarının çalışmasında (133) Diyabetli hastalar arasında, diyabeti olmayan hastalara göre serum ST-2 düzeylerinin önemli ölçüde arttığını gözlemlemişken bizim çalışmamızda ise DM olanlar ve olmayanlar arasında ST2 açısından anlamlı bir fark yoktu.

FGF-23 için Faul ve arkadaşlarının çalışmasında (99) sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olabileceği bulunmuştur. Diyastolik disfonksiyon etyopatogenezinde de sol ventrikül hipertrofisi önemli bir yer tutmaktadır. FGF23 ayrıca serin/treonin-protein kinaz WNK4'ün klotho bağımlı bir aktivasyonu yoluyla sodyum klorür yardımcı taşıyıcısının ve epitelyal kalsiyum kanalının apikal membran ekspresyonunu artırarak distal tübülde sodyum ve kalsiyum yeniden emilimini arttırır (100). Bu etkiler muhtemelen renal sodyum tutulmasına, aşırı hacim yüklenmesine, hipertansiyona ve kardiyak hipertrofiye yol açabilir. Roy ve arkadaşlarının çalışmasında (134) ortalama FGF-23, HFpEF hastalarında benzer yaş ve cinsiyetteki kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca FGF-23 yüksekliği ilk yılın sonunda mortalite ve hastaneye yatış ile ilişkiliydi. Bizim çalışmamızda ise HFpEF grubunda kontrol grubuna göre FGF-23 anlamlı olacak şekilde yükselmemişti.

Kontrol ve hasta grupları oluşturulduktan sonra iki grup arasında istatistiksel olarak farklı olan ve ROC analizi sonucu tanısal olabilecek dört belirtecin Vitamin D ile korelasyonları değerlendirildiğinde; Vitamin D azalırken PTH artmıştır, bu durum Vitamin D ve PTH arasındaki ilişkiye dair bildiğimiz temel bilgilerle de uyumludur. Ancak hem korelasyon katsayısı düşük hem de p değeri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Rabkin ve arkadaşlarının Büyüme farklılaşma faktörü-15 (GD-15), galektin-3 ve sST2'nin (ST2'nin soluble izoformu), ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği teşhisi için biyobelirteçler olarak kullanımı ve azaltılmış ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği ile karşılaştırıldığı sistematik bir derlemede (135), GDF-15 veya Gal-3 ve muhtemelen sST2'deki artışın büyüklüğü, daha yüksek derecede diyastolik disfonksiyon ile ilişkili olarak tespit edilmiştir. HFpEF ve HFREF'li hastalarda GDF-15, Gal-3 ve sST2 arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. GDF-15, Gal-3 ve sST2'nin BNP ile karşılaştırıldığında tanısal faydası ROC eğrileri karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Üç biyobelirteç (GDF-15, Gal-3 veya sST2) “kalp yetmezliği olmayan bireylere kıyasla HFpEF'li hastaları tanımlayabilir, ancak HFpEF'yi HFREF'den ayırt edemez” şeklinde bir sonuç ortaya çıkmıştır. Bu derleme BNP'nin HFREF'i HFpEF'den ayırt etmede daha iyi olduğunu ve GDF-15, Gal-3 veya sST2'nin yanı sıra BNP'yi de içeren endekslerin HFpEF'i HFREF'den ayırma konusunda umut vaat ettiğini öne sürmektedir.

Korunmuş ejeksiyonlu kalp yetmezliğinin (HFpEF) teşhis edilmesi genellikle zordur ve teşhise yardımcı olmak için biyobelirteçlerin kullanılması klinik ilgiyi artırmaktadır. Bu biyobelirteçler, HFpEF'in farklı yönlerini yansıtabilir. HFpEF'nin karmaşık patofizyolojisi göz önüne alındığında, tek bir altın standart biyobelirteç uygulanabilir olmayabilir ve birden fazla biyobelirteç kullanılması gerekebilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları:

Değerlendirilen toplam 132 katılımcıda 30 ng/ml'nin üzerinde vitamin D(yeterlilik) sadece 6 sonuç vardır. Sayı az olduğu için Vitamin D'ye göre gruplandırarak belirteçler için ROC analizi yapılırken >30 ng/ml (yeterlilik) şeklinde Vitamin D grubu oluşturulmadı.

Mevcut pandemi koşulları nedeni tüm dünyada birçok sağlık hizmeti ve sağlık alanındaki araştırmada aksaklıklar yaşanmaktadır. Biz de D vitamini eksikliği tedavi edildikten sonra ilgili belirteçlerin düzeyini ölçerek Vitamin D tedavisinin HFpEF üzerindeki etkilerini araştıramadık.

HFpEF grubumuzdaki hastalar ağırlıklı olarak hafif derecede dispne, göğüs ağrısı gibi şikayetleri olan hastalardır (New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) konjestif kalp yetersizliği sınıflamasına göre sınıf I ve II). Oysa yukarıda da değinilen literatürdeki çalışmalar ağırlıklı olarak dekompanse kalp yetmezliği hastaları ile yapılmıştır. Literatür ile ayrıştığımız bu nokta çalışmamız için kısıtlılıktır. Fakat izole bir şekilde hafif semptomatik bir grupla çalışmış olmamızın çalışmamıza özgün bir değer de kattığını düşünüyoruz.

Transtorasik ekokardiyografi kalbin hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek için non-invaziv, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Ancak yapan kişiye bağlı olarak değişiklikler gösterebilir. Ayrıca HFpEF tanısı için yorumlanması gereken parametreler karmaşıktır, bu da değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda NTproBNP, Gal-3, FGF-23, PTH, HsTpn-I ve ST2 düzeyleri değerlendirildiğinde; NT-ProBNP, Gal-3, ST2 ve PTH Ejeksiyon Fraksiyonu Korunmuş Kalp Yetmezliği grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamız Türk popülasyonunda ejeksiyon fraksiyonu korunmuş Kalp yetmezliği hastalarında NTproBNP, Gal-3, ST2, FGF-23, PTH, HsTpn-I düzeylerinin eş zamanlı olarak araştırıldığı ilk çalışmadır.

Literatürle karşılaştırıldığında belirteç düzeylerimizdeki farklılıkların hasta grubumuzun izole olarak hafif semptomatik (NYHA I-II) kişilerden oluşması nedeni olabilir. Literatürdeki çalışmalar ağırlıklı olarak dekompanse ya da semptomatik (NYHA II,III,IV) kalp yetmezliği üzerinedir.

Lojistik regresyon analizi sonuçlarımıza göre ise Vitamin D'deki on birimlik düşük kategoriye girmesi, hastalık riskini 2,27 kat artırmaktadır. Vitamin D'ye göre gruplama yapıldığında HFpEF teşhisi için NT-ProBNP, Gal-3, ST2 ve PTH değerlerinin tanısal gücü değişmiştir. Gal-3, NT-ProBNP, ST2 ve PTH Ejeksiyon Fraksiyonu Korunmuş Kalp Yetmezliğini belirlemede Vitamin D durumu ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamız vitamin D'nin Gal-3, NT-ProBNP, ST2 ve PTH düzeyleri üzerinden ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği hastalığına etkisini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Bu konuda daha çok klinik çalışma yapılmasının gelecekte yeni tedavi olanakları sağlayabileceğine inanıyoruz.

Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliğini belirlemede Vitamin D düzeyinin etkili olmasının nedeni D vitamini eksikliğinin fibrozis üzerinden kardiyak diyastolik disfonksiyonda etkili olması olabilir. Çalışmamızla D vitamini fibrozis ilişkisini anlamaya da katkı sağlamış olduğumuza inanıyoruz. Bu konuda daha çok klinik çalışma yapılması gerekmektedir.

PTH'un ise ROC analizi sonuçlarında hem spesifite hem de pozitif prediktivite ve pozitif olabilirlik oranı değerlerinde Gal-3 ve NTproBNP'den daha

yüksek olması da ilginçtir. PTH değerinin düşük ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliğini dışlamada NTproBNP ve Gal-3'den daha kritiktir. PTH'ın düşük olması gelecekte ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği tanısının dışlanması için kullanılabilir. Bu konuda daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kalp yetmezliği hastalarının mevcut yönetimini ve değerlendirmesini iyileştirmek için natriüretik peptidlerin yanında ve yeni kalp yetmezliği belirteçleri tarafından sağlanan bilgileri birleştirilerek akut koroner sendromun değerlendirilmesinde olduğu gibi çoklu belirteçli yaklaşımlar kullanılmalmasının daha doğru olacağına inanıyoruz.

Vitamin D eksikliğinin önlenmesi ve tedavi edilmesi ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği için koruyucu olabilir. Ancak bunun netleştirilmesi için geniş prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010 Mar 2;152(5):307-14.
2. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, ve ark. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1931.
3. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, ark. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 100:746.
4. Dennis L.Kasper M, Stephen L.Hauser M, J.Larry Jameson M, Anthony S.Fauci M, Dan L.Longo M, Joseph Loscalzo M. HARRISON's PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE. 19 ed2015. 1500 p.
5. Khadijah Breathett, Larry A Allen ark. Changes in Left Ventricular Ejection Fraction Predict Survival and Hospitalization in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2016 Oct;9(10):e002962.
6. Dennis L.Kasper M, Stephen L.Hauser M, J.Larry Jameson M, Anthony S.Fauci M, Dan L.Longo M, Joseph Loscalzo M. HARRISON's PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE. 19 ed2015. 1500-1505 p.
7. Lida K ark. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Jun 20;92(13):6112-6. doi: 10.1073/pnas.92.13.6112. PMID: 7597089; PMCID: PMC41652.
8. Wesley Pike, Ph.D. ve Mark B. Meyer, The Vitamin D Receptor: New Paradigms for the Regulation of Gene Expression by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 *J. Ph.D. Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Jun; 39(2): 255–269.
9. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2020 s.119

10. Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW. Vitamin D-mediated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 1992;2(1):65-109..
11. Holick MF. Medical progress: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007. doi:10.1056/NEJMra070553
12. Lida K, Shinki T, Yamaguchi A, DeLuca HF, Kurokawa K, Suda T. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:6112-6
13. Fidan, F., B. M. Alkan, and A. Tosun. "Pandemic era: vitamin D deficiency and insufficiency." *Turkish Journal of Osteoporosis* 20.2 (2014): 71-4.
14. Prie D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1717-22.
15. Roger Bouillon, Geert Carmeliet, ve ark. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice *Endocr Rev.* 2008 Oct; 29(6): 726–776.
16. Holick MF ve ark. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
17. Vieth R. Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: critical need for revision upwards. *J Nutr* 2006;136:1117-22.
18. Lawrence J Laslett, Peter Alagona Jr ve ark. The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence, Diagnosis, Therapy, and Policy Issues: A Report From the American College of Cardiology *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 25;60(25 Suppl):S1-49.
19. Dennis L.Kasper M, Stephen L.Hauser M, J.Larry Jameson M, Anthony S.Fauci M, Dan L.Longo M, Joseph Loscalzo M. HARRISON's PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE. 19 ed2015. p. 1505

20. Paulus WJ, Tschöpe C ve ark. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(20):2539-50.
21. Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies. *Circ Res*. 2014 Jun 20;115(1):79-96.
22. Reddy YN, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Curr Probl Cardiol*. 2016 Apr;41(4):145-88.
23. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure, Chapter Two(2) pages 154, *JACC Vol. 62, No. 16, 2013* Yancy et al. October 15, 2013:e147–239
24. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101:2118–21.
25. Zile MR, Baicu CF, Bonnema DD. Diastolic heart failure: definitions and terminology. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005 Mar-Apr;47(5):307-13.
26. Borlaug BA, Redfield MM, Melenovsky V, Kane GC, Karon BL, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study. *Circ Heart Fail*. 2013 Sep 1;6(5):944-52.
27. Kuznetsova T, Herbots L, López B, Jin Y, Richart T, Thijs L, González A, Herregods MC, Fagard RH, Díez J, Staessen JA. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail*. 2009 Mar;2(2):105-12.
28. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC Jr, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA*. 2011 Aug 24;306(8):856-63.
29. Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired Pulmonary Diffusion in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2016 Jun;4(6):490-8.

30. Paulus WJ, Tschöpe C ve ark. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(20):2539-50.
31. Nagueh SF ve ark. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277-314.
32. Yoshitaka Iwanaga, Isao Nishi ve ark. B-type Natriuretic Peptide Strongly Reflects Diastolic Wall Stress in Patients With Chronic Heart Failure: Comparison Between Systolic and Diastolic Heart Failure *J Am Coll Cardiol*. 2006 Feb 21;47(4):742-8.
33. P Kinnunen, O Vuolteenaho ve ark. Mechanisms of Atrial and Brain Natriuretic Peptide Release From Rat Ventricular Myocardium: Effect of Stretching *Endocrinology*. 1993 May;132(5):1961-70.
34. G Michael Felker, Mona Fiuzat ve ark. Galectin-3 in Ambulatory Patients With Heart Failure: Results From the HF-ACTION Study *Circ Heart Fail* 2012 Jan;5(1):72-8.
35. Dirk J A Lok, Peter Van Der Meer, ve ark. Prognostic Value of galectin-3, a Novel Marker of Fibrosis, in Patients With Chronic Heart Failure: Data From the DEAL-HF Study. *Clin Res Cardiol*. 2010 May;99(5):323-8.
36. Konukoglu D. Is soluble ST2 a new marker in heart failure? *Int J Med Biochem*. 2018; 1(1): 44-51
37. S Masson, N Agabiti, ve ark. The fibroblast growth factor-23 and Vitamin D emerge as nontraditional risk factors and may affect cardiovascular risk (*J Intern Med*. 2015 Mar;277(3):318-330.
38. Arnold Piek, Wouter C Meijers, et al. HE4 Serum Levels Are Associated with Heart Failure Severity in Patients With Chronic Heart Failure. (*J Card Fail*. 2017 Jan;23(1):12-19.

39. Piek A, Du W, de Boer RA, Silljé HHW. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018 Jun;55(4):246-263.
40. J. Raimond, D.B. Zimonjic, C. Mignon, M. Mattei, N.C. Popescu, M. Monsigny, ve ark. Mapping of the galectin-3 gene (LGALS3) to human chromosome 14 at region 14q21-22 *Mamm Genome*, 8 (9), pp. 706-707
41. J. Domic, S. Dabelic, M. Flogel Galectin-3: an open-ended story *Biochim Biophys Acta*, 1760 (4) (Apr 2006), pp. 616-635
42. F.T. Liu, D.K. Hsu, R.I. Zuberi, I. Kuwabara, E.Y. Chi, W.R. Henderson Jr. Expression and function of galectin-3, a beta-galactoside-binding lectin, in human monocytes and macrophages *Am J Pathol*, 147 (4) (Oct 1995), pp. 1016-1028
43. N.C. Henderson, T. Sethi The regulation of inflammation by galectin-3 *Immunol Rev*, 230 (1) (Jul 2009), pp. 160-171
44. Yu L, Ruifrok WP, Meissner M, ve ark. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ Heart Fail*. 2013;6:107–117.
45. Lok DJ, Lok SI, Bruggink-Andre de la Porte PW, ve ark. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:103–110.
46. Filipe MD, Meijers WC, Rogier van der Velde A, ve ark. Galectin-3 and heart failure: prognosis, prediction & clinical utility. *Clin Chim Acta*. 2015;443:48–56.
47. Michalski B, Trzcinski P, Kupczynska K, et al. The differences in the relationship between diastolic dysfunction, selected biomarkers and collagen turn-over in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Cardiol J*. 2017;24:35–42.
48. Vergaro G, Prud'homme M, Fazal L, ve ark. Inhibition of galectin-3 pathway prevents isoproterenol-induced left ventricular dysfunction and fibrosis in mice. *Hypertension*. 2016;67:606–612.

49. Sharma U, Rhaleb NE, Pokharel S, ve ark.. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H1226–H1232.
50. Kim H, Lee J, Hyun JW, ve ark. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues. *Cell Biol Int*. 2007;31:655–662.
51. Frenay AR, Yu L, van der Velde AR, ve ark.. Pharmacological inhibition of galectin-3 protects against hypertensive nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308:F500–F509.
52. Feng W, Wu X, Li S, ve ark. Association of serum galectin-3 with the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Monit*. 2017;23:4612–4618.
53. De Iuliis F, Salerno G, Taglieri L, ve ark. Circulating neuregulin-1 and galectin-3 can be prognostic markers in breast cancer. *Int J Biol Markers*. 2017;32:e333–e336.
54. Cheng D, Liang B, Li Y. Serum galectin-3 as a potential marker for gastric cancer. *Med Sci Monit*. 2015;21:755–760.
55. Martinez-Martinez E, Lopez-Andres N, Jurado-Lopez R, ve ark. Galectin-3 participates in cardiovascular remodeling associated with obesity. *Hypertension*. 2015;66:961–969.
56. Stoltze Gaborit F, Bosselmann H, Kistorp C, ve ark. Galectin 3: association to neurohumoral activity, echocardiographic parameters and renal function in outpatients with heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:117
57. Besler C, Lang D, Urban D, ve ark. Plasma and cardiac galectin-3 in patients with heart failure reflects both inflammation and fibrosis: implications for its use as a biomarker. *Circ Heart Fail*. 2017;10:pii:e003804.
58. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339:321–328.

59. Liang F, Wu J, Garami M, ve ark. Mechanical strain increases expression of the brain natriuretic peptide gene in rat cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 1997;272:28050–28056.
60. Liang F, Gardner DG. Mechanical strain activates BNP gene transcription through a p38/NF-kappaB-dependent mechanism. *J Clin Invest.* 1999;104:1603–1612.
61. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology.* 1993;132:1961–1970.
62. Volpe M, Rubattu S, Burnett J, Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J.* 2014;35:419–425.
63. Felker GM, Petersen JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ.* 2006;175:611–617.
64. Cox EJ, Marsh SA. A systematic review of fetal genes as biomarkers of cardiac hypertrophy in rodent models of diabetes. *PLoS One.* 2014;9:e92903.
65. Buckley MG, Marcus NJ, Yacoub MH. Cardiac peptide stability, aprotinin and room temperature: importance for assessing cardiac function in clinical practice. *Clin Sci.* 1999;97:689–695.
66. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, ve ark. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129–2200.
67. Don-Wauchope AC, McKelvie RS. Evidence based application of BNP/NT-proBNP testing in heart failure. *Clin Biochem.* 2015;48:236–246
68. Hill SA, Booth RA, Santaguida PL, ve ark. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence. *Heart Fail Rev.* 2014;19:421–438.

69. Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, ve ark. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2014;19:439–451.
70. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, ve ark. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 2015;350:h910.
71. Takase H, Dohi Y. Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP and their relationship. *Eur J Clin Invest.* 2014;44:303–308.
72. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, ve ark. The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Fail Rev.* 2012;17:81–96.
73. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J.* 2005 Nov;26(21):2277-84.
74. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2017;23:628–651.
75. Omland T, Rosjo H, Giannitsis E, ve ark. Troponins in heart failure. *Clin Chim Acta.* 2015;443:78–84.
76. Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, ve ark. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem.* 1998;44:1919–1924.
77. Sharma S, Jackson PG, Makan J. Cardiac troponins. *J Clin Pathol.* 2004;57:1025–1026.
78. Piek A, de Boer RA, Sillje HH. The fibrosis-cell death axis in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016;21:199–211

79. Werenskiold AK, Hoffmann S, Klemenz R. Induction of a mitogen-responsive gene after expression of the Ha-ras oncogene in NIH 3T3 fibroblasts. *Mol Cell Biol.* 1989 Nov;9(11):5207-14.
80. Klemenz R, Hoffmann S, Werenskiold AK. Serum- and oncoprotein-mediated induction of a gene with sequence similarity to the gene encoding carcinoembryonic antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Aug;86(15):5708-12. doi: 10.1073/pnas.86.15.5708.
81. Klemenz R, Hoffmann S, Jaggi R, Werenskiold AK. The v-mos and c-Ha-ras oncoproteins exert similar effects on the pattern of protein synthesis. *Oncogene.* 1989 Jun;4(6):799-803. PMID: 2525241.
82. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7:827–840.
83. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: the international ST2 consensus panel. *Am J Cardiol.* 2015;115:3B–7B.
84. Chen WY, Hong J, Gannon J, ve ark. Myocardial pressure overload induces systemic inflammation through endothelial cell IL-33. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:7249–7254.
85. Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, ve ark. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem.* 2008;54:752–756.
86. Pascual-Figal DA, Ordonez-Llanos J, Tornel PL, ve ark.. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2174–2179
87. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, ve ark. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation.* 2002;106:2961–2966.
88. Tseng CCS, Huibers MMH, Gaykema LH, ve ark. Soluble ST2 in end-stage heart failure, before and after support with a left ventricular assist device. *Eur J Clin Invest.* 2018;48:e12886. DOI: 10.1111/eci.12886

89. Bergis D, Kassis V, Radeke HH. High plasma sST2 levels in gastric cancer and their association with metastatic disease. *Cancer Biomark*. 2016;16:117–125.
90. Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16(2):139–149.
91. Shimada T, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(11):6500–6505.
92. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jun;18(6):1637-47..
93. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Jüppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int*. 2003 Dec;64(6):2272-9.
94. Saito H, Kusano K, Kinoshita M, Ito H, Hirata M, Segawa H, Miyamoto K, Fukushima N. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ production. *J Biol Chem*. 2003 Jan 24;278(4):2206-11.
95. Gutierrez O, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2205–2215.
96. Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;79(12):1370–1378
97. Scialla JJ, Xie H, Rahman M, Anderson AH, Isakova T, Ojo A, Zhang X, Nessel L, Hamano T, Grunwald JE, Raj DS, Yang W, He J, Lash JP, Go AS, Kusek JW, Feldman H, Wolf M; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Feb;25(2):349-60.
98. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Jüppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23

- and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2008 Aug 7;359(6):584-92.
99. Faul C ve ark. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011 Nov;121(11):4393-408. doi: 10.1172/JCI46122.
 100. Andrukhova O, Smorodchenko A, Egerbacher M, Streicher C, Zeitz U, Goetz R, Shalhoub V, Mohammadi M, Pohl EE, Lanske B, Erben RG. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *EMBO J*. 2014 Feb 3;33(3):229-46.
 101. Taal MW, Thurston V, McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW. The impact of vitamin D status on the relative increase in fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014 Aug;86(2):407-13.
 102. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Manly T, Silver J. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007 Dec;117(12):4003-8..
 103. Dennis L.Kasper M, Stephen L.Hauser M, J.Larry Jameson M, Anthony S.Fauci M, Dan L.Longo M, Joseph Loscalzo M. HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE. 19 ed2015. P. 2466
 104. Iwata S, Walker MD, Di Tullio MR, ve ark.. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:132.
 105. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2008; 31:925.
 106. Roberts WC, Waller BF. Effect of chronic hypercalcemia on the heart. An analysis of 18 necropsy patients. *Am J Med* 1981; 71:371.
 107. Lind L, Hvarfner A, Palmér M, ve ark. Hypertension in primary hyperparathyroidism in relation to histopathology. *Eur J Surg* 1991; 157:457.
 108. Lind L, Ljunghall S. Pre-operative evaluation of risk factors for complications in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* 1995; 25:955.

109. Lind L, Jacobsson S, Palmér M, ve ark. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a 15-year follow-up of operated and unoperated cases. *J Intern Med* 1991; 230:29.
110. Stefenelli T, Abela C, Frank H, ve ark. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:106.
111. Näppi S, Saha H, Virtanen V, ve ark. Left ventricular structure and function in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Cardiology* 2000; 93:229.
112. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, Lind L. Left ventricular systolic and diastolic function and exercise testing in primary hyperparathyroidism-effects of parathyroidectomy. *Surgery* 2000; 128:895.
113. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, ve ark.. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:321.
114. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, 2013 s.247
115. Solomon SD ve ark. Baseline Characteristics of Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in the PARAGON-HF Trial. *Circ Heart Fail.* 2018 Jul;11(7):e004962.
116. Srivaratharajah K ve ark Reduced Myocardial Flow in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2016 Jul;9(7):e002562
117. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XH, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar 13;59(11):998-1005.
118. Hipertansiyon Klinik Protokolü, T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Ankara, 2020.

119. Heerebeek L, Borbély A, Niessen HW, Bronzwaer JG, van der Velden J, Stienen GJ, Linke WA, Laarman GJ, Paulus WJ. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006 Apr 25;113(16):1966-73.
120. Borbély A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JG, Edes I, Stienen GJ, Paulus WJ. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation*. 2005 Feb 15;111(6):774-81.
121. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015 Feb 10;131(6):550-9.
122. Wang L, Yuan T, Du G, Zhao Q, Ma L, Zhu J. The impact of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the expression of connective tissue growth factor and transforming growth factor- β 1 in the myocardium of rats with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 May;104(2):226-33.
123. Mehdipoor M, Damirchi A, Razavi Tousi SMT, Babaei P. Concurrent vitamin D supplementation and exercise training improve cardiac fibrosis via TGF- β /Smad signaling in myocardial infarction model of rats. *J Physiol Biochem*. 2021 Feb;77(1):75-84.
124. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(6):608-616.
125. Polat V, Bozcali E, Uygun T, Opan S, Karakaya O. Diagnostic significance of serum galectin-3 levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Cardiol*. 2016 Apr;71(2):191-7.
126. Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, O'Donoghue M, Sakhuja R, Chen AA, van Kimmenade RR, Lewandrowski KB, Lloyd-Jones DM, Wu AH. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain

- Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 14;50(7):607-13.
127. Sakhuja R, Green S, Oestreicher EM, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB, Januzzi JL Jr. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and troponin T for prediction of mortality in acute heart failure. *Clin Chem*. 2007 Mar;53(3):412-20.
 128. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, Januzzi JL. Association between troponin T and impaired left ventricular relaxation in patients with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Aug;10(6):765-8.
 129. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*. 2003 Aug 19;108(7):833-8.
 130. Boer RA, Edelmann F, Cohen-Solal A, Mamas MA, Maisel A, Pieske B. Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2013 Oct;15(10):1095-101.
 131. Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, Martinez A, Crijns HJ, MacRae CA, Menheere PP, Pinto YM. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 19;48(6):1217-24.
 132. Kanukurti J, Mohammed N, Sreedevi NN, Khan SA, Baba KSSS, Bhaskar MV, Satish OS, Naushad SM, Mohan IK. Evaluation of Galectin-3 as a Novel Diagnostic Biomarker in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Lab Physicians*. 2020 Aug;12(2):126-132.
 133. Ruocco G, Evangelista I, Franci B, Lucani B, Martini S, Nuti R, Palazzuoli A. Combination of ST2 and B-type natriuretic peptide in diabetic patients with acute heart failure: relation with ventricular stiffness and outcome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019 Feb;20(2):81-90.

134. Roy C, Lejeune S, Slimani A, de Meester C, Ahn As SA, Rousseau MF, Mihaela A, Ginion A, Ferracin B, Pasquet A, Vancraeynest D, Beauloye C, Vanoverschelde JL, Horman S, Gruson D, Gerber BL, Pouleur AC. Fibroblast growth factor 23: a biomarker of fibrosis and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2020 Oct;7(5):2494-2507.
135. Rabkin SW, Tang JKK. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2021 Jul;26(4):799-812.