T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

# SERUM İRİSİN DÜZEYİ İLE KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETMEZLİĞİNİN BİYOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Muhammad Younus ATAEE

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU

ERZURUM-2026

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

# ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

## I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

**Adı, Soyadı** : Muhammad Younus ATAEE

**Anabilim Dalı** : Kardiyoloji

**Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi:** 29.05.2024

**Sınav tarihi:**

05/ 01 / 2026

**Tezin Konusu ve Başlığı :** Serum İrisin Düzeyi ile Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliğinin Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi

**Belirlenme Tarihi** :29.05.2024

**Tezin Niteliği** : (X) Tıpta Uzmanlık Tezi
(X) Klinik Çalışmalar (X ) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel
( ) Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

**Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı:** (X) Yüz yüze katılım sağlanarak ( ) Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

## II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

(X) Kabulüne

1.Tez Sınavı ( ) Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ( )Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

(X) Oy birliği ( ) Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

## III. AÇIKLAMALAR

*Eksikliklerin tamamlanması*

## IV. JÜRİ ÜYELERİ

| | Unvanı Adı Soyadı | Uzmanlık Dalı | Kurum Bilgisi | İmza |
|---|---|---|---|---|
| **Jüri Başkanı** | Prof.Dr.Muhammed Hakan TAŞ | Kardiyoloji | Atatürk Üniversitesi | |
| **Jüri Üyesi** | Prof.Dr.Şule KARAKELLEOĞLU | Kardiyoloji | Atatürk Üniversitesi | |
| **Jüri Üyesi** | Doç.Dr.Oktay GÜLCÜ | Kardiyoloji | Atatürk Üniversitesi | |

# İÇİNDEKİLER

**İÇİNDEKİLER** ..... **i**
**TABLOLAR DİZİNİ** ..... **iii**
**ŞEKİLLER DİZİNİ** ..... **iv**
**SİMGELER VE KISITLAMALAR DİZİNİ** ..... **v**
**TEŞEKKÜR** ..... **vii**
**ÖZET** ..... **viii**
**ABSTRACT** ..... **ix**
**1. GİRİŞ** ..... **1**
**2. GENEL BİLGİLER** ..... **3**
2.1. Kalp Yetersizliği Tanımlaması ..... 3
2.1.1. Epidemiyolojisi ..... 3
2.1.2. Kalp Yetersizliği Etiyolojisi ..... 4
2.1.3. Kalp Yetersizliği Sınıflaması ..... 5
2.1.3.1. Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (KEF-KY) ..... 6
2.2. Sol Ventrikül Yapısı ..... 7
2.3. Sol Ventrikül Fizyolojisi ..... 9
2.4. Sol Ventrikül Doluş Basınçları ve Diyastolik Fonksiyon ..... 10
2.4.1. Diyastolik fazlar ..... 11
2.4.2. Diyastolün Fizyolojik Fazları ..... 11
2.4.3. Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonun Evreleri Ve Doppler Ekokardiyografi Bulguları ..... 13
2.4.3.1. Evre 1 Diyastolik Disfonksiyon ..... 13
2.4.3.2. Psödonormal Patern (Evre 2 Diyastolik Disfonksiyon) ..... 13
2.4.3.3. Restriktif Patern (Evre 3 Diyastolik Disfonksiyon) ..... 14
2.5. İrisin ..... 16
2.5.1. Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda İrisin ..... 18
**3. GEREÇ VE YÖNTEM** ..... **20**
3.1. Etik Kurul Onayı ..... 22
3.2. İstatistiksel Analiz ..... 22
**4. BULGULAR** ..... **24**
**5. TARTIŞMA** ..... **30**

**6.SONUÇ ..... 34**
**7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI ..... 35**
**KAYNAKÇA ..... 36**

## TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo 1.** Diyastolik disfonksiyon evrleri ..... 15
**Tablo 2.** Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri ..... 24
**Tablo 3.** Çalışma Grubunun Hastalıklarının Dağılımı ..... 24
**Tablo 4.** Çalışma Grubunun Ekokardiyografik Bulguları ..... 25
**Tablo 5.** Çalışma Grubunun İrisin Düzeylerinin Değerlendirilmesi ..... 26
**Tablo 6.** İrisin Düzeyi İle Yaş Ve Ekokardiyografik Parametreler Arasındaki Korelasyonlar ..... 27
**Tablo 7.** Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi İle İrisin Düzeyini Etkileyen Faktörler ..... 27
**Tablo 8.** İrisin Düzeylerinin Diyastolik Disfonksiyonu Ayırt Etmedeki ROC Analizi Sonuçları ..... 28

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** KY sınıflaması ..... 6
**Şekil 2.** Sol Ventrikül Anatomik Görseli ..... 8
**Şekil 3.** Sol Ventrikül Diyastolik Fizyolojisi ..... 9
**Şekil 4.** Diyastolik disfonksiyon ekokardiyografik kayıt görüntüsü ..... 15
**Şekil 5.** İrisinin Kalp Yetersizliği, Kardiyovasküler Hastalık ve Miyokard İskemisindeki Düzenleyici Rolü ..... 16
**Şekil 6.** Ekokardiyografik Olark Diyastolik Disfonksiyonun Analizi ..... 21
**Şekil 7.** Kontrol Ve Hasta Gruplarının İrisin Düzeyleri ..... 26
**Şekil 8.** İrisin Düzeylerinin Diyastolik Disfonksiyonu Ayırt Etmedeki ROC Analizi Eğrisi ..... 28

## SİMGELER VE KISITLAMALAR DİZİNİ

**2D** : İki Boyutlu

**3D** : Üç Boyutlu

**A2C** : Apikal İki Boşluk

**A4C** : Apikal Dört Boşluk

**ACE** : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

**AKS** : Akut Koroner Sendrom

**AMPK** : Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase

**AP** : Anteriyor-Posteriyor

**BAX** : BCL2 (B-cell lymphoma-2) ile İlişkili X Proteini

**BCL2** : B-Hücre Lenfoma-2 Proteini

**BDNF** : Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

**BNP** : Brain natriüretik peptid

**BT** : Bilgisayarlı Tomografi

**CW** : Continuous Wave

**DM** : Diabetes Mellitus

**EKG** : Elektrokardiyografi

**EKO** : Ekokardiyografi

**Enos** : Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz

**FNDC5** : Fibronectin Type III Domain-Containing Protein 5

**HT** : Hipertansiyon

**IVS** : İnterventriküler Septum

**KAG** : Koroner Anjiyografi

**KAH** : Koroner Arter Hastalığı

**KEF-KY** : Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

**KVS** : Koroner Venöz Sistem

**KY** : Kalp Yetersizliği

**LA** : Sol Atriyum

**LAO** : Sol Anterior Oblik

**LL** : Sol Lateral

**LV** : Sol Ventrikül

**LVEF** : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

**MAPK** : Mitogen-Activated Protein Kinase

**MR** : Manyetik Rezonans

**NRF2** : Nuclear Factor Erythroid 2–Related Factor 2

**NT-proBNP** : N-terminal pro-B-type Natriüretik Peptid

**PGC-1α** : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator-1 Alpha

**PW** : Pulse Wave

**ROS** : Reactive Oxygen Species

**RV** : Sağ Ventrikül

**SAB** : Sol Atriyum Basıncı

**SOD2** : Süperoksit Dismutaz 2

**SVB** : Sol Ventrikül Basıncı

**TDI** : Tissue Doppler Imaging

**TNF** : Tümör Nekroz Faktörü

**TTE** : Transtorasik Ekokardiyografi

**UCP1** : Ayırıcı Protein 1

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerini benimle paylaşan; bilimsel rehberliği, hoşgörüsü, sabrı ve her koşuldaki destekleriyle bana yol gösteren değerli tez danışmanım **Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU**'na saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitim sürecim boyunca emeği ve katkısı bulunan, başta Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr.Serdar SEVİMLİ olmak üzere; Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK, Prof.Dr.Muhammad Hakan TAŞ, Doç. Dr. Yavuzer KOZA, Doç. Dr. Gökhan CEYHUN, Doç. Dr. Oktay GÜLCÜ, Doç. Dr. Oğuzhan BİRDAL ve Doç. Dr. Sidar Şiyar AYDIN hocalarıma teşekkür ederim. Özellikle tez yazım sürecinde her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen Doc.Dr. İbrahim SARAÇ'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamızın biyokimyasal aşamasına önemli katkılar sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK ve Dr. Murat DAŞHANA'ya teşekkür ederim.

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük emek, fedakârlık ve destekleri bulunan sevgili anneme, babama ve kardeşlerime en içten sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca birlikte çalışmaktan büyük memnuniyet duyduğum, dostlukları ve destekleriyle her zaman yanımda olan değerli arkadaşlarım Dr. Birkan Bedir ve Dr. Kadir Selçuk CANTAŞ'a; ayrıca uzmanlık eğitimim süresince birlikte görev yaptığım Dr. Abuzer OCAK, Dr. Yunus GEYİK, Dr. Yasin GÜZEL, Dr. Gökhan ATALAY, Dr. Emrah İlkay VARINCA ,Dr. İlker ADIGÜZEL, Dr. Kamuran AKIN, Dr Erhan KILIÇ, Dr.Türker DURGUN, Dr. Onur Furkan AKGÜN başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak, Kardiyoloji ve Biyokimya Anabilim Dalları'nda görev yapan tüm hemşirelere, teknisyenlere ve yardımcı sağlık personeline, katkıları ve destekleri için şükranlarımı sunarım.

**Dr. M.Younus ATAEE**

# ÖZET

## Serum İrisin Düzeyi İle Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliğinin Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi

**Amaç:** Bu çalışmada korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEFKY) tanılı hastalarında serum irisin düzeylerinin diyastolik disfonksiyon ile olan ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde KEFKY olarak takip edilen hastaların ve sağlıklı gönüllülerin Transtorasik Ekokardiyografi(TTE) ile sol ventrikül(LV) diyastolik fonksiyon (DD)' ları incelendi. Çalışmaya alınan olgular sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu (41) ve KEFKY hastaları (41) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Her iki grupta bulunan hastalardan irisin düzeyi çalışmak üzere venöz kan örneği alındı. Çalışılan örneklerinden elde edilen irisin düzeyleri, olguların semptom, fizik muayene, Transtorasik ekokardiyografi bulguları ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları benzer olarak izlendi(51,24 vs. 48,2 yıl; p = 0,071). KEF-KY grubunda ve sağlıklı grupta sırasıyla erkek cinsiyet oranları (%68,9 vs. %48,78; p = 0,025) olarak görüldü. İrisin düzeyleri diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda kontrol grubuna göre düşük izlendi ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p<0,001)

**Sonuç:** Çalışmamızda, diyastolik disfonksiyonu bulunan hasta grubunda, serum irisin düzeylerinin kontrol grubuna göre azaldığı tespit edildi. Elde edilen bulgular, irisin hormonunun kardiyovasküler sistem üzerindeki olası kardiyoprotektif etkilerini desteklemekte ve bu biyomolekülün diyastolik fonksiyonun korunmasında potansiyel bir rol üstlenebileceğini düşündürmektedir. Bulgularımızın desteklenmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



**Anahtar Kelimeler:** korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, diyastolik disfonksiyon, irisin

## ABSTRACT

### Biochemical Evaluation of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Relation to Serum Irisin Levels

**Objective:** The objective of this investigation was to examine the potential association between circulating irisin levels and the presence of diastolic dysfunction among patients diagnosed with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

**Materials and Methods:** Patients with HFpEF followed at the Cardiology Department of Atatürk University Faculty of Medicine and healthy volunteers were evaluated for left ventricular (LV) diastolic function (DD) using transthoracic echocardiography (TTE). The study population was divided into two groups: a control group consisting of healthy volunteers (n = 41) and a group of patients with HFpEF (n = 41). Venous blood samples were obtained from all participants to measure serum irisin levels. The measured irisin levels were compared with clinical symptoms, physical examination findings, and transthoracic echocardiographic parameters of the participants.

**Fidings:** There was no significant difference in mean age between the patient and control groups(51.24 vs. 48.2 years; $p = 0.071$). The proportion of male participants was higher in the HFpEF group compared with the healthy control group (68.9% vs. 48.78%, respectively; $p = 0.025$). Serum irisin levels were lower in patients with diastolic dysfunction than in the control group, and this difference was statistically significant ($p < 0.001$).

**Conclusion:** As part of this research, serum irisin levels were found to be reduced in patients with diastolic dysfunction compared with those with normal diastolic function. These findings support the potential cardioprotective effects of irisin on the cardiovascular system and suggest that this biomolecule may play a contributory role in the preservation of diastolic function. Nevertheless, larger-scale and more comprehensive studies are warranted to further substantiate these observations.



**Keywords:** Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF); diastolic dysfunction; irisin

# 1. GİRİŞ

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEFKY)' nin, evrensel tanımlanmasında EF ≥50 ve üzeri olup, yapısal ve fonksiyonel kalp anormalliğinden dolayı semptom ve/veya bulgularına eşlik eden en az bir kriterin (Artmış plazma natriüretik peptit düzeyleri veya kardiyak ve pulmoner konjesyonun objektif kanıtların gösterilmesi) bulundurulması gereği belirtilmiştir(1). Risk faktölrleri arasında İleri yaş, diyabet, hipertansiyon obezite ve atrial fibrilasyon ilk sıradadır. Ayrıca Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye başvuruların yaklaşık yarısından sorumludur (2). Tanıda semptom/bulgular, normal ya da normale yakın sistolik fonksiyon, ekokardiyografik diyastolik disfonksiyon bulguları ve destekleyici olarak NT-proBNP düzeylerinin kullanılması önerilmektedir (3).

Diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesinde sol ventrikül duvar kalınlığı, doluş paternleri, mitral anüler hızlar ve sol atriyum boyutu önemlidir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu, kardiyovasküler komplikasyonlar ve artmış mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörüdür (4). Yüksek tansiyon, koroner arter hastalığı ve şeker hastalığı gibi durumlar endotel disfonksiyonu üzerinden vasküler hedef organ hasarına yol açar. Bu süreçte shear stress artışı, NO sentaz ekspresyonunda azalma ve inflamasyon belirgindir (5).

İrisin, FNDC5(Fibronektin Tip Iıı Alanı İçeren Protein 5) proteininin parçalanmasıyla oluşan ve egzersizle ilişkili metabolik adaptasyonu yöneten bir miyokindir. Mitokondriyal enerji metabolizması, glikoz kullanımı ve yağ asidi oksidasyonu üzerinde etkilidir. Hem iskelet kası hem kardiyomiyositler tarafından üretildiği ve kalp yetersizliği patofizyolojisinde oksidatif stres, inflamasyon ve hücresel onarım süreçlerini etkilediği gösterilmiştir (6–7). Egzersizin kardiyak faydalarına aracılık eden önemli miyokinlerden biridir (8). Diyabetik hastalarda endotel fonksiyonunu iyileştirdiği, eNOS(Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz )yolakları üzerinden damar fonksiyonunu modüle ettiği ve aterosklerotik süreçlerde koruyucu olabileceği bildirilmiştir (9,10-11).

Yüksek tansiyon, şeker hastalığı ve koroner damar hastalığı ile serum irisin düzeyleri arasında ilişki gösterilmiş olsa da, kardiyovasküler sonuçlarla ilişkisi çalışmalarda tutarlı değildir (12,13–15). Bu durum irisinin kardiyovasküler hastalık evrelerindeki rolünün tam olarak netleşmediğini düşündürmektedir. Daha önce akut dekompanse kalp yetersizliği, akut ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü ve pulmoner hipertansiyon gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda irisin düzeyi araştırılmış olup, bu hasta gruplarında irisin düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ise irisin düzeyinin, ekokardiyografik olarak diyastolik disfonksiyon saptanan hastalarla olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Kalp Yetersizliği Tanımlaması

Kalp yetersizliği, kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel düzeyde bozulması sonucunda istirahatte ya da fiziksel aktivite sırasında yetersiz kardiyak debi oluşması ve/veya yeterli miktarda debiyi sağlayabilmek için intrakardiyak basınçların yükselmesi(yüksek doluş basıncı altında yeterli debiyi sağlayabilmesi) ile ortaya çıkan bir sendromdur. Bu tablo genellikle dispne, yorgunluk, halsizlik ve periferik konjesyon gibi belirtilerle kendini gösterir; bununla birlikte pulmoner ve/veya sistemik venöz konjesyonun (artmış juguler venöz basınç gibi) objektif klinik bulgular da eşlik eder. (16 )

### 2.1.1. Epidemiyolojisi

Kalp yetersizliği, dünya genelinde 20 milyondan fazla bireyi etkileyen ve prevalansı giderek artan kayda değer bir halk sağlığı problemidir. Amerikan Kalp Derneği'nin 2017 kılavuzunda bildirildiğine göre, 2006 yılı itibarıyla Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 6,5 milyon kalp yetersizliği hastası bulunmakta olup, bu sayının 2012–2030 yılları arasında %46 oranında artacağı öngörülmektedir.

Gelişmiş ülkelerde erişkin popülasyonda kalp yetersizliği prevalansı yaklaşık %2 iken, 70 yaş üzerindeki kişilerde bu oranı yüzde 10'un üzerine çıkmaktadır. Yaşla birlikte hem kalp yetersizliği prevalansında hem de sol ventrikül disfonksiyonu oranlarında belirgin bir artış gözlenmektedir. İnsidans erkeklerde kadınlanlar'a kıyasla yüksek olması ile beraber, kadınların hayatta kalma beklentisinin daha uzun olması ile kalp yetersizliği olgularının yaklaşık yarısı kadınlardan oluşmaktadır(17 ).

Tanı ve tedavi seçeneklerindeki ilerlemelere rağmen küresel prevalansın artmaya devam etmesinin temel sebeblerinden biri, kalp krizi, kardiyak valve hastalıkları, ritim bozuklukları ve diğer kardiyak patolojilere yönelik modern tedavilerin hastaların yaşam süresini uzatması, dolayısıyla daha fazla bireyin ileri yaşlarda kalp yetersizliği geliştirmesidir(18).

Kalp yetersizliği hastalarında mortalitenin büyük bölümü kardiyovasküler nedenlere, özellikle ani kardiyak ölüm ve kötüleşen kalp yetersizliği ataklarına bağlıdır. Mortalite riski, genel olarak DEF-KY olgularında, KEFKY hastalarına kıyasla daha yüksektir. Buna karşın, KEF-KY'li hastalarda hospitalizasyonların önemli bir kısmı kardiyovasküler olmayan nedenlere bağlıdır ve bu durum KEF-KY'nin daha heterojen ve multisistemik bir klinik fenotip olduğunu göstermektedir(19-20).

### 2.1.2. Kalp Yetersizliği Etiyolojisi

Kalp yetersizliğine yol açan etyolojik faktörlerin ve tabloyu ağırlaştıran ek hastalıkların ayrıntılı biçimde belirlenmesi, hem tedavinin bireyselleştirilmesi hem de uzun dönem izlemin aktif düzeyde yürütülmesi açısından kayda değer öneme sahiptir. Kalp yetersizliğinin etyopatogenezi oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir ve intrinsik miyokardiyal hastalıklar**,** kronik basınç veya hacim yükü artışı**,** ventrikül doluşunun mekanik olarak engellenmesi**,** iyatrojenik miyokardiyal hasar **ve** aritmik bozukluklar sık karşılaşılan nedenler arasında yer almaktadır(21).

Akut pulmoner ödem veya kardiyojenik şok ile başvuran hastalarda altta yatan nedenler, genellikle kronik kalp yetersizliği etyolojisiyle benzerdir; özellikle miyokard iskemisi, valvüler patolojiler ve hızlı ventrikül yanıtıyla seyreden aritmiler bu akut tabloların önemli tetikleyicileri arasındadır. Avrupa popülasyon verilerine göre, 75 yaş altındaki bireylerde kalp yetersizliğinin en sık nedeni kalp damar hastalığıdır(22).

Bu durum, klinik pratiğe yansıyarak kalp yetersizliği olan hastaların çoğunda sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun saptanmasıyla ilişkilidir. Kalp yetersizliği etyolojisinde rol oynayan başlıca hastalık grupları aşağıdaki şekilde özetlenebilir(23).

- İskemik kalp hastalıkları
- Hipertansiyona bağlı kardiyomiyopati
- Valvüler kalp hastalıkları
- Dilate veya hipertrofik kardiyomiyopatiler

- Myokardit ve infiltratif kardiyomiyopatiler (Ör. Amiloidoz, Sarkoidoz)
- Aritmiler (özellikle hızlı ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyon)
- Konjenital kalp hastalıkları
- İatrojenik miyokard hasarı (Kemoterapi, Radyoterapi Vb.)

### 2.1.3. Kalp Yetersizliği Sınıflaması

Geleneksel olarak KY, LVEF'nın ölçümüne dayanarak farklı fenotiplere ayrılmıştır (Tablo 1). Bu yaklaşımın temelinde, sol karıncık ejeksiyon fraksiyonu ≤ %40 olan hastalarda belirgin şekilde daha iyi klinik sonuçlar elde edildiğini gösteren ilk tedavi çalışmalarının bulguları yer almaktadır. Bununla birlikte kalp yetersizliği ( KY), LVEF'nin tüm spektrumunda görülebilir ve ekokardiyografik ölçümler kayda değer düzeyde değişkenlik gösterebilir(24-25).

Bu doğrultuda kılavuzda KY aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır

- DEF-KY:
  LVEF ≤ %40 olan, yani sol ventrikül sistolik fonksiyonunda belirgin azalma bulunan hastalar.
- Hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (HEF-KY): LVEF %41–49 arasında olan ve sol ventrikül sistolik fonksiyonunda hafif derecede bozulma saptanan hastalar, DEF-KY randomize kontrollü çalışmalarına alınmış olup ejeksiyon fraksiyonu %40–50 aralığında olan hastalara ait geriye dönük analizler, bu grubun da benzer tedavi stratejilerinden fayda görebileceğini düşündürmektedir.

Bu hastaların, LVEF ≤ %40 olanlarla benzer tedavilere yanıt verebildiğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Bu durum, HEF-KY teriminin "orta dereceli ejeksiyon fraksiyonlu KY" yerine "HEF-KY" olarak yeniden adlandırılmasını desteklemektedir(26-27).

### 2.1.3.1. Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (KEF-KY)

- KEF-KY, kalp yetersizliği semptom ve bulgularının varlığına ek olarak yapısal ve/veya fonksiyonel kardiyak bozuklukların **ve** artmış natriüretik peptid düzeylerinin eşlik ettiği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≥ %50 olarak tanımlanır.

**Kalp Yetersizliği Tanımı (ESC 2021)**

HFREF – HFmrEF – HFpEF Kategorilerine Göre Tanı Kritterleri

**Tablo 1.** Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre **Kalp Yetersizliği Sınıflaması ve Tanı Kriterleri**

| Kriterler | HFrEF (Reduced EF) | HFmrEF (Mildly Reduced EF) | HFpEF (Preserved EF) |
|---|---|---|---|
| 1. Klinik Bulgular | Semptomlar ± | Semptomlar ± bulgula | Semptomlar ± bulgular[1] |
| 2. LVEF | ≤ %40 | %41-49[2] | LV diyastolik disfonkslyonu veyartmış LV dolus basınçlarını gösteren yapisal/fonksiyonel bozuktluklar (ör: ↑LA hacmi, LV hipertrofisi, eko ile diyastolik parametrele bozulma) |
| 3. Yapisal/ Fonksiyonel Kanıt | | – | |

1. **Klinik** bulgular **HF**'nin erken döneminde-özelljkle HFpFF'de – belirgin olmayabilir.
2. **HFmrEF**'tanısında yapısal kalp hastalığı kanıtlannın (or. ↑ LA hacmi, LVH, diyastolentolik bozukluk) bulunmasi tamyı destekler.
3. **HFpEF** tanısında anormallik saylsı **arttıkça** olăsilık **güçlenir** (NT-pro**BNP/BNP** yüksekliği önemll destekleyici bulgudur).

HF: Heart failure
**HFrEF:** Heart tailure with reduced ejection fraction
HFmrEF: Heart failure with mildly reduced ejection fraction
**HFpEF**: Heart **failure** with preservedejection fraction

LF
**LV:** Left ventricle
**LVEF:** Left ventricular ejeton fraction

Kırsaltmallar: HAıćıKT

**Şekil 1.** KY sınıflaması (26)

Kardiyovasküler olmayan hastalıklar örneğin anemi, pulmoner, renal, tiroid veya hepatik patolojiler kalp yetersizliğine çok benzer semptom ve bulgulara yol açabilir. Ancak kardiyak disfonksiyon yokluğunda bu durumlar kalp yetersizliği tanı kriterlerini karşılamaz. Bununla birlikte, bu hastalıklar KY ile birlikte bulunabilir ve mevcut KY sendromunu ağırlaştırabilir veya belirginleştirebilir(28-29).

Diyastolik disfonksiyon, özellikle ileri yaş, hipertansiyon, obesite ve metabolik sendromun artan prevalansı ile birlikte giderek daha sık saptanan ve çeşitli evrelerden oluşan progresif bir miyokardiyal fonksiyon bozukluğudur. Sol ventrikül gevşemesi, dolum basınçları ve ventrikülün diyastolik uyumu üzerindeki bozulmalar farklı şiddetlerde ortaya çıkmakta olup, bu durumun devamında ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olmasına rağmen klinik olarak belirgin semptomlara yol açabildiği bilinmektedir(30).

Bu çalışmada, ejeksiyon fraksiyonu normal olmasına karşın diyastolik disfonksiyon bulguları bulunan ve semptomları başka bir klinik durumla açıklanamayan hastalarda, irisin düzeyleri ile diyastolik fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Diyastolik disfonksiyonun patofizyolojisinde rol alan metabolik ve nörohormonal mekanizmaların giderek daha iyi anlaşılması, irisin gibi yeni biyobelirteçlerin potansiyel tanısal ve prognostik değerinin araştırılmasını klinik açıdan önemli hâle getirmektedir(31-32).

Diyastolik disfonksiyon, sol ventrikülün gevşeme kapasitesindeki bozulma ve dolum basınçlarındaki artış ile karakterize olup, birbirinden ayrılan çeşitli evreler halinde ilerleyen bir patofizyolojik süreçtir. Bu evreler, sol ventrikül yapısındaki değişiklikler, dolum dinamikleri ve mitral akım paternlerindeki farklılıklar temel alınarak sınıflandırılmaktadır(33-34).

Diyastolik disfonksiyon, kalp yeterzliği tanısı alan hastaların yaklaşık %50'sinde normal ejeksiyon fraksiyonu (EF) bulunmasına rağmen, sol ventrikülün gevşeme kabiliyetinin azalması ve miyokard duvar sertliğinin artması sonucu sol ventrikül dolumunun kısıtlanması ile karakterize edilen bir durumdur. Sol ventrikülün yeterli şekilde dolabilmesi ve buna bağlı olarak yeterli ejeksiyon hacmi sağlayabilmesi, miyokardın diyastolik performansına doğrudan bağlıdır(35).

Çalışmanın ilerleyen bölümlerinde, sol ventrikülün yapısal özellikleri ile diyastolik disfonksiyonun evrelendirilmesine ilişkin güncel kavramlar ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

### 2.2. Sol Ventrikül Yapısı

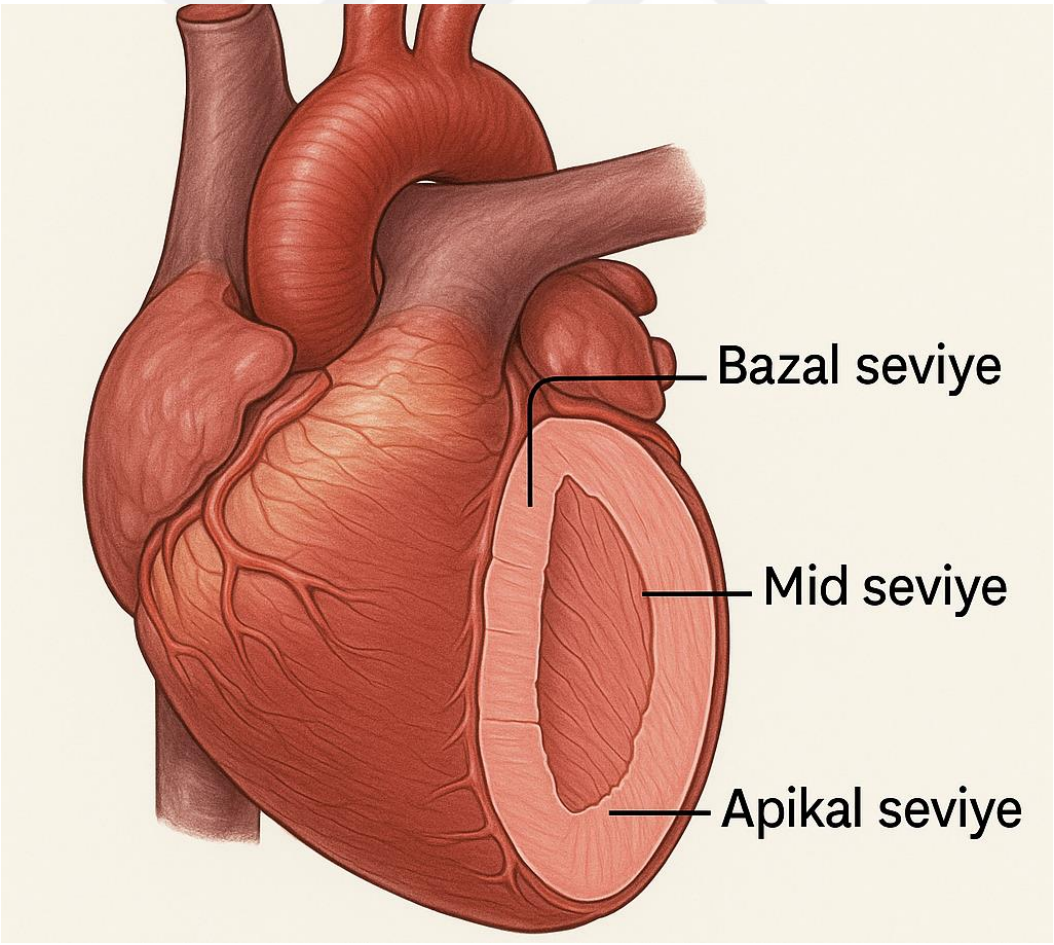
SV, frontal düzlemde kardiyak silüetin ön kenarını oluşturan ana yapıdır. Kısa eksen düzlemindeki kesitlerde sirküler, üç boyutlu görüntülemelerde ise elipsoid bir morfoloji sergiler. Anatomik olarak sol ventrikül; mitral valve aparatının oluşturduğu subaortik çıkış bölgesi, ventriküler boşluk ve trabeküler apikal alan olmakla beraber üç ana bölümden oluşmaktadır. Sol ventrikül serbest duvarı, taban bölgesinde daha kalın olup apeks yönünde incelme gösterir(36-37).

Yapısal açıdan, sol ve sağ karıncıklar arasında kayda değer farklar mevcuttur. Normal fizyolojik koşullarda sol ventrikül serbest duvarı ve interventriküler septum kalınlığı, sağ ventrikül serbest duvarının yaklaşık üç katıdır(38).

Görüntüleme yöntemlerinde uygulama kolaylığı sağlamak amacıyla sol ventrikülün taban–apeks ekseni boyunca uzunluğu üç anatomik seviyeye ayrılmıştır:

1. Bazal seviye: Mitral kapak yaprakçıkları ve tendinöz kordaların bulunduğu düzeye karşılık gelir.
2. Orta-ventriküler seviye: Papiller kasların izlendiği düzeydir.
3. Apikal seviye: Apeks bölgesini içerir.

Her bir seviye daha sonra segmentlere ayrılarak sol ventrikülün bölgesel fonksiyonel analizine temel oluşturur(39).




**Şekil 2.** Sol Ventrikül Anatomik Görseli

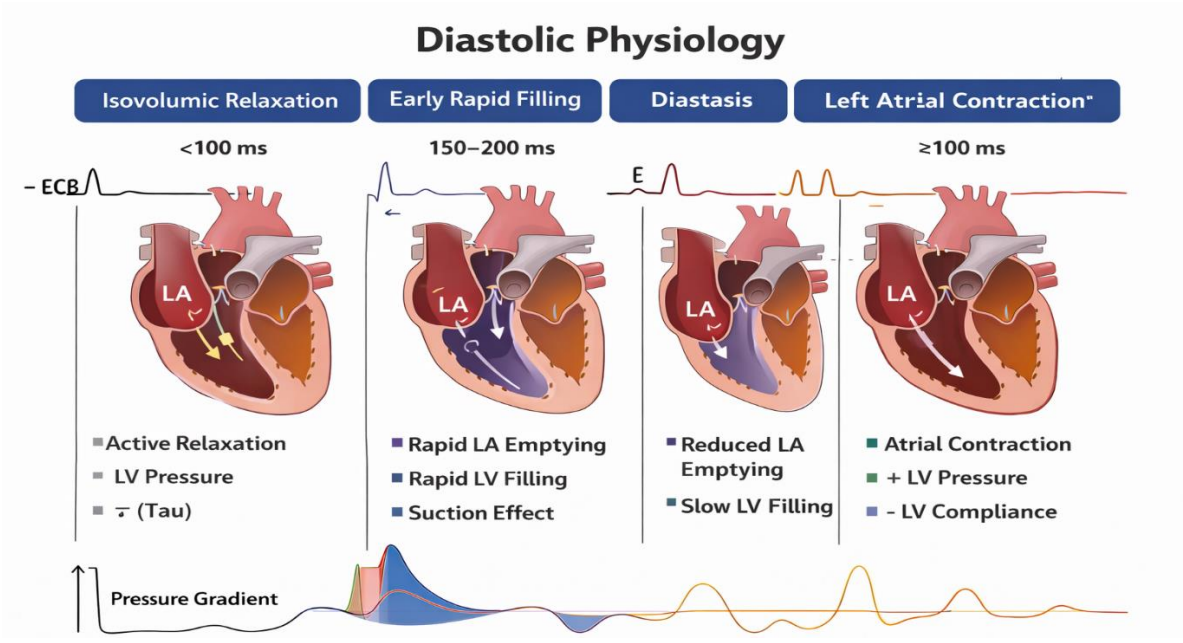
### 2.3. Sol Ventrikül Fizyolojisi

Sol venrikülün fizyolojik işlevi, düşük sol atriyal basınç altında yeterli doluşa izin verebilecek şekilde uygun uyum (komplians) gösteren bir ventrikül boşluğu ile, sistemik arteriyel basınca karşı etkili ejeksiyon sağlayabilen sert ve kasılabilir bir yapı arasındaki dengeye dayanır(40). Sol ventrikülün iki temel fazı olan sistol ve diyastol, bu fizyolojik uyumun işlevsel bileşenlerini oluşturur.

Teorik olarak optimal bir sol ventrikül, sistolde basıncını hızla zirveye çıkarabilen, diyastolde ise basıncını ani şekilde düşürebilen bir yapıya sahiptir. Bu hızlı basınç değişimleri, doluş fazı için maksimum süreyi sağlamaktadır(41).

Diyastol; aort ve pulmoner kapakların kapanmasıyla başlamakta olup şu dört fazdan oluşur:

- İzovolümetrik gevşeme,
- Hızlı doluş,
- Diyastazis (özellikle düşük kalp hızlarında belirgindir),
- Atriyal kontraksiyon(42). Şekil 2, diyastolik fizyolojinin şematik olarak gösterimini sunmaktadır.




**Şekil 3.** Sol Ventrikül Diyastolik Fizyolojisi

### 2.4. Sol Ventrikül Doluş Basınçları ve Diyastolik Fonksiyon

SV'nin doluş basınçları, ortalama pulmoner kapiller wedge basıncının (PCWP) 12 mmHg'nin üzerine çıkması veya sol ventrikül diyastol sonu basıncının (SV DSB) 16 mmHg'yi aşması durumunda klinik olarak anlamlı kabul edilir(43). Bu tür basınç artışları, sıklıkla DF bozukluğunun bir neticesi olarak ortaya çıkmaktadır(44).

Sağlıklı bireylerde egzersiz sırasında doluş basınçlarında sınırlı düzeyde fizyolojik artış gözlenebilir. Ancak egzersize bağlı olarak gelişen belirgin doluş basıncı yükselmeleri, efor kapasitesinde azalmaya yol açar ve sıklıkla subklinik diyastolik disfonksiyonun bir göstergesidir(45).

Sol ventrikülün doluş basınçları, esas olarak miyokard duvarlarının gevşeme kapasitesi (aktif relaksasyon) ve pasif elastik özellikleri tarafından belirlenir. Bu süreç, aynı zamanda tamamlanmamış miyokardiyal gevşeme, artmış miyokardiyal tonus ve ventriküler komplians azalması ile de modifiye edilebilir(46).

Moleküler düzeyde, miyofilamentler arası etkileşim, kardiyak kasın kasılma ve gevşeme döngüsünü belirler. Gevşeme, kontraksiyon sonrası miyokardın başlangıçtaki boyut ve tonuna dönmesiyle karakterize edilen aktif bir süreçtir(47). Normal yük altında, sağlıklı bir kalpte bu gevşeme, minimal sol ventrikül basıncıyla tamamlanır.

Kasılma ve gevşeme döngüsü, kardiyomiyositlerin geçici aktivasyonu ve miyofilament bağlantılarının moleküler düzeyde dinamik etkileşimi ile gerçekleşir. Artmış afterload (ard yük), sistolik yüklenme ve preload (ön yük) miyokardiyal gevşemeyi geciktirerek sol kalp boşluğu dolum basınçlarının artmasına neden olabilir(48).

Miyokardiyal inaktivasyon, sarkoplazmik retikulumdan sitozole salınan kalsiyumun geri alınması ve aktin-myozin çapraz köprülerinin ayrılması ile sağlanır. Bu süreç; kalsiyum regülasyonundan sorumlu proteinlerin ekspresyon düzeyi, çapraz köprü döngü hızı ve hücresel enerji dengesine bağlıdır(49).

Fizyolojik koşullarda, segmental düzeyde kasılma ve gevşeme zamanlamasındaki minimal farklılıklar olağandır. Ancak bazı segmentlerde gözlenen erken gevşeme ile diğer segmentlerdeki geç sistolik kısalmanın zamansal uyumsuzluğu, uzamış sol ventrikül relaksasyonuna ve doluş basınçlarının artmasına neden olabilir(50).

### 2.4.1. Diyastolik fazlar

**Diyastol**: ventriküler ejeksiyonun tamamlanmasını takiben, semilunar valvesların kapanması ile başlayan ve atriyoventriküler (mitral ve triküspit) kapakların kapanmasına kadar süren kardiyak döngü fazıdır(51). Bu dönem boyunca ventriküller gevşer ve doluş gerçekleşir.

Sol ventrikülün diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi, özellikle dispne (nefes darlığı) yakınmasıyla başvuran veya kalp yetersizliği bulguları taşıyan hastalarda temel tanısal yaklaşımlardan biridir. Kalp yetersizliği teşhisi konulan kişilerin ortalama olarak %50'sinde sol karıncık EF'si korunmuştur. Bu hasta grubu, kalp yetersizliği ile KEF-KY veya diyastolik kalp yetersizliği olarak tanımlanır(52). Kalp diyastolünün fizyolojik fazları farklı evereleden oluşmaktadır.

### 2.4.2. Diyastolün Fizyolojik Fazları

İzovolümetrik Gevşeme Fazı: Diyastolün ilk safhası olup, semilunar kapakların kapanması ile atriyoventriküler kapakların açılması arasında geçen dönemi kapsar. Bu faz sırasında sol ventrikül kas dokusu gevşemeye başlar, ancak henüz doluş gerçekleşmez. Sol karıncık basıncı, kulakcık basıncın altına düşene kadar kapaklar kapalı kalır. Bu sürecin normal süresi sağlıklı bireylerde 90–110 milisaniye arasındadır(53).

Hızlı Doluş Fazı: Mitral kapakların açılmasıyla birlikte, atriyumda biriken kan hızlı bir şekilde ventriküle geçer. Bu doluş, sol kulakcık ve sol karıncık arasındaki basınç farkı ile pasif olarak gerçekleşmektedir. Normal fizyolojik koşullarda, sol ventrikül doluş hacminin yaklaşık %80'i bu dönemde sağlanır(54).

Diyastazis (Yavaş Doluş Fazı: Hızlı doluşun tamamlanmasının ardından gelen bu fazda, atriyoventriküler basınç farkı minimal düzeye iner. Bu aşamada doluş, pulmoner venlerden gelen kanın düşük hızda ventriküle akışıyla sürer. Diyastazis, kalp hızı düşük olduğunda belirgindir; ancak egzersiz sırasında olduğu gibi kalp hızının arttığı durumlarda bu faz kısalır ya da kaybolur(55).

Geç Doluş Fazı**:** sinüs ritmine sahip olan insanlarda atriyumun sistolü ile başlar ve sol ventrikül doluşunun son fazını oluşturur. Atriyal kasılma ile birlikte atriyum ve ventrikül arasında yeni bir transmitral basınç farkı meydana gelir. Bu basınç farkı, diyastazis fazında yarı açık konuma gelen mitral kapak yaprakçıklarının tekrar tam açılmasını sağlar ve böylece kanın atriyumdan ventriküle geçişi tamamlanır. Sağlıklı bireylerde bu faz, sol ventrikül diyastolik doluşunun yaklaşık %15–20'sini oluşturur(56).

Atriyal fibrilasyon gibi atriyal kontraksiyonun kaybolduğu durumlarda bu fizyolojik katkı ortadan kalkar. Bunun sonucunda, ventrikül doluşu yalnızca pasif mekanizmalarla sınırlı kalır ve bu durum özellikle diyastolik fonksiyonu sınırlı olan bireylerde kardiyak debide belirgin azalma ile sonuçlanabilir(57).

- Sol ventrikülün diyastol süresince etkin dolumunu belirleyen iki temel fizyolojik özellik relaksasyon **ve** kompliyanstır**.**
- **Relaksasyon**, miyofibrillerin kontraksiyon sonrası orijinal uzunluklarına dönmesiyle gerçekleşen aktif bir süreçtir. Tıpkı sistolde olduğu gibi enerji gerektirir ve esas olarak sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun geri alınması ile başlatılır(58). Gevşemenin gecikmesi, ventrikül içi basınçların uzun süre yüksek kalmasına yol açarak doluşu kısıtlar.
- **Kompliyans**, miyokardın pasif olarak gerilebilme ve hacim alabilme kapasitesini ifade eder. Yeterli kompliyansa sahip bir ventrikül, düşük basınçlarda daha fazla hacimle dolabilir ve böylece efektif kasılma ile yüksek strok hacmi oluşturabilir. Kompliyansın azalması, diyastol sonu basıncında artışa ve doluşun bozulmasına neden olur(59).

### 2.4.3. Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonun Evreleri Ve Doppler Ekokardiyografi Bulguları

#### 2.4.3.1. Evre 1 Diyastolik Disfonksiyon

SV relaksasyonunun bozulması, diyastolik fonksiyonun erken evresini oluşturur. Bu durumda, sol ventrikül basıncı hafifçe artarken**,** sol atriyum basıncı henüz artmamıştır**.** Bu nedenle, LA ile SV arasındaki basınç farkı azalır; bu durum **erken** diyastolik doluş hızının azalmasına ve süresinin uzamasına yol açar(60). Atriyumun erken diyastolde ventrikülü yeterince dolduramaması, atriyal önyükte artışa neden olur ve geç diyastoldeki (atriyal sistoldeki) doluşu artırır(61)**.**

Bu hemodinamik değişiklikler, Doppler ekokardiyografide mitral doluş paterninde şu bulgularla izlenir:

- E dalgasının hızı azalmıştır,
- A dalgasının hızı artmıştır,
- E/A oranı azalmıştır.

Bu bulgular, **"**Relaksasyon Bozukluğu (Evre 1)" olarak tanımlanır(62-63).

#### 2.4.3.2. Psödonormal Patern (Evre 2 Diyastolik Disfonksiyon)

Zamanla sol atriyum basıncı artmaya başladığında, artmış atriyal basınç sol ventriküle doluşu yeniden hızlandırır. Bu durumda sol atriyum ile ventrikül arasındaki basınç farkı tekrar artar.

- E dalgası yeniden hızlanır,
- A dalgası görece azalır,
- E/A oranı normal değerlere yaklaşır (gizli disfonksiyon),
- E dalgasının deselerasyon zamanı (DZ) ve diyastolik doluş süresi normal sınırlarda kalabilir.

Bu tabloya “Psödonormal Patern” veya Evre 2 diyastolik disfonksiyon adı verilir. Görünüşte normal olan bu patern, dikkatli ileri değerlendirme (örneğin pulmoner venöz akım, doku Doppler e′ hızı) ile ayırt edilebilir(64-65).

#### 2.4.3.3. Restriktif Patern (Evre 3 Diyastolik Disfonksiyon)

Daha ileri aşamalarda, sol ventrikülde pasif diyastolik sertliğin artması ve belirgin şekilde yükselmiş sol atriyum basınçları ile birlikte şu bulgular ortaya çıkar:

- E dalgası belirgin şekilde artar (yüksek erken doluş hızı),
- A dalgası baskılanır (azalmış atriyal katkı),
- E/A oranı belirgin şekilde yükselir,
- E dalgasının deselerasyon zamanı belirgin şekilde kısalır (çünkü sol ventrikül hızla dolar ancak doluş aniden kesilir(66-67).

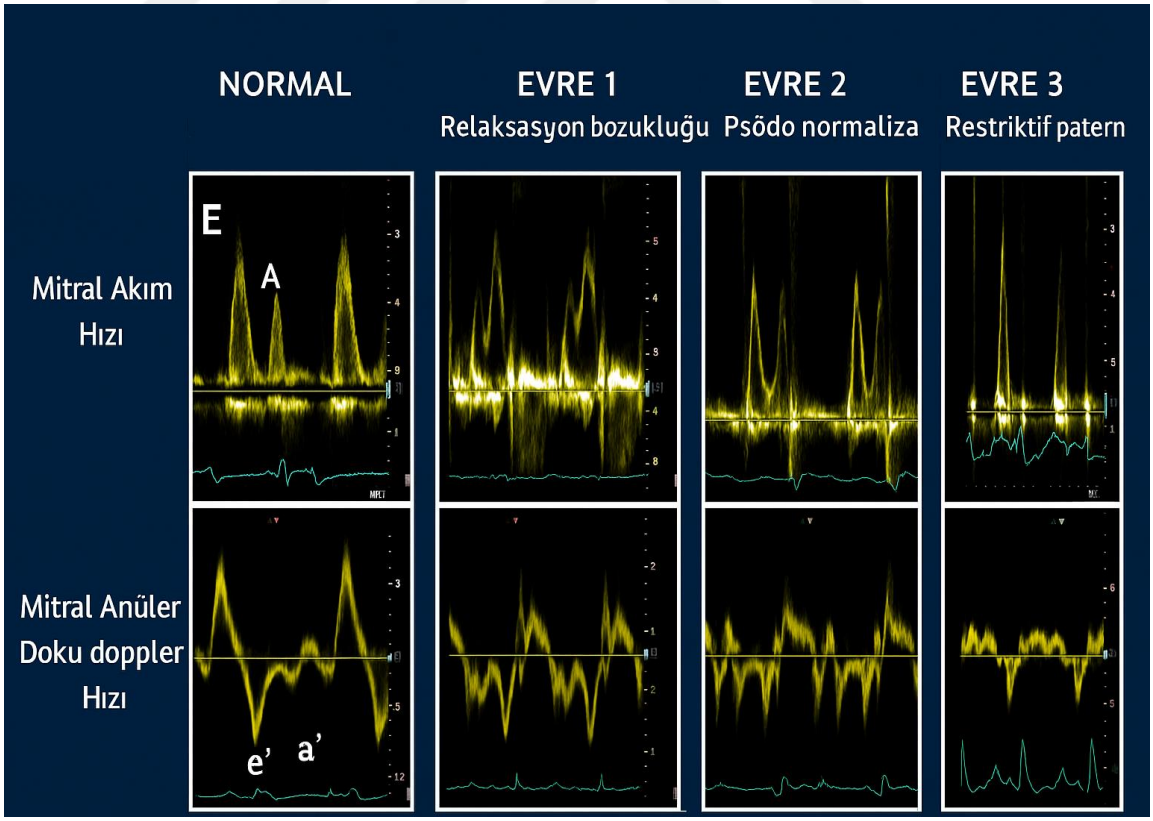
Bu Doppler paterni, “restriktif patern” veya Evre 3 diyastolik disfonksiyon olarak adlandırılır ve genellikle ileri sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilidir.

Diyastolik disfonksiyonun evrelendirilmesine ilişkin sınıflama, aşağıda tablo ve şekil halinde gösterilmiştir.

**Tablo 1.** diyastolik disfonksiyon evrleri (66)

**Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunda 2D ve Doppler Ekokardiyografi ile Sol ventrikül relaksasyonu ve dolum basınçları**

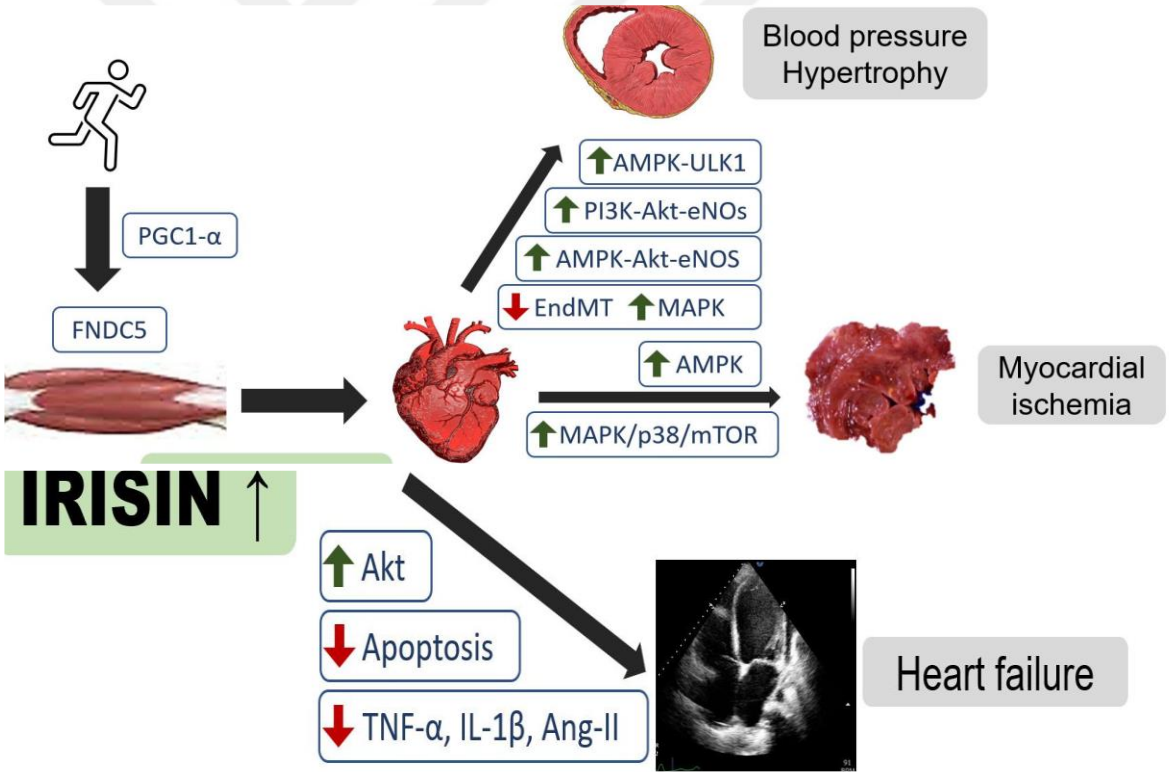
| | NORMAL | EVRE 1 | EVRE 2 | EVRE 3 |
|---|---|---|---|---|
| SV relaksasyonu | Normal | Bozulmuş | Bozulmuş | Bozulmuş |
| Sol atriyum basıncı | Artmış | Düşmüş veya normal | Yükselmiş | Yükselmiş |
| Mitral E/A oranı | ≤0,8 | ≤0,8 | ≥0,8 – < 2 | ≥2 |
| Ortalama E/e′ oranı | <10 | <10 | 10–14 | ≥14 |
| TR velositesi | <2,8 | <2,8 | >2,8 | >2,8 |
| Sol ventrikül volüm indeksi | Normal | Normal veya artmış | Artmış | Artmış |




**Şekil 4.** Diyastolik disfonksiyon ekokardiyografik kayıt görüntüsü

### 2.5. İrisin

İrisin, 112 amino asitlik glikozile bir protein hormon olan bir miyokindir. Bu molekül, iskelet kaslarına ait bir transmembran proteini olan FNDC5 polipeptidinin proteolitik yıkımı sonucu oluşur(68). Peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör-γ koaktivatörü 1α (PGC-1α), egzersizle ilişkili etkileri FNDC5 ekspresyonunu ve dolayısıyla irisin salınımını artırarak medyatör görevi görür(69). Bu biyolojik süreç, mitokondriyal enerji düzenlemesi, glukoz metabolizması, yağ asidi oksidasyonu ve beyaz yağ dokusunun kahverengileştirilmesi gibi metabolik yolları aktive edebilir. Egzersiz; beyin, kalp, kaslar, adipoz dokusu ve hepatik gibi birçok organ üzerinde etkilidir(70). İrisin; metabolizma, diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar üzerinde etkili olan çok işlevli bir hormondur(71).




**Şekil 5.** İrisinin Kalp Yetersizliği, Kardiyovasküler Hastalık ve Miyokard İskemisindeki Düzenleyici Rolü(71)

Bu bağlamda irisin, FNDC5 ve PGC-1α metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde potansiyel hedefler olarak değerlendirilmektedir(72).

Egzersiz, irisin düzeylerini artırarak obez bireylerde vücut kompozisyonunun düzenlenmesine katkıda bulunabilir. İrisin, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ekspresyonu ve nöronal aktivite yoluyla iştahı düzenler. Ayrıca, ERK1/2 MAPK(Ekstrasellüler Sinyal Düzenleyici Kinaz 1 Ve 2 – Mitogenle Aktive Olan Protein Kinaz) yolu aracılığıyla nöral farklılaşmayı kolaylaştırabilir (73-74). Adipoz dokuda yağ asidi metabolizmasını başlatabilir ve termogenez ve enerji homeostazisi aracılığıyla yağın kahverengileşmesini indükleyebilir. Egzersiz sonrası iskelet kası; interlökin-6 (IL-6), (IL-8), (IL-15), fibroblast büyüme faktörü(FBF), BDNF ve irisin gibi çeşitli sitokinler ve peptitler salgılar (75-76). Bu miyokinler, irisin ile birlikte enerji dengesini ve egzersizin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini düzenlemekte rol alır (77). İrisin aşırı ekspresyonu, enerji harcamasını artırabilir ve diyabetik hayvan modellerinde insülin direncini iyileştirebilir. Ayrıca kardiyomiyositler, iskelet kasına kıyasla daha fazla irisin üretir. Miyokardiyal hasar sonrasında kalp hücreleri miyokard dokusunu onarmaya başlar**.** Bu reparatif süreç; oksidatif stres, apoptoz, inflamasyon ve enerji dengesi ile ilişkilidir. İrisin, bu iyileşme evresinde temel bir rol üstlenir. Takip eden dönemde miyokardiyal hücrelerin rejenerasyonu, miyokard fonksiyonunun yeniden kazanılmasından sorumludur. İrisin, kardiyak progenitör hücrelerin aracılık ettiği miyokardiyal onarımı destekler (78-79). Kalp yetersizliğinde egzersiz ve rehabilitasyon uzun dönemli prognostik sonuçları iyileştirebilir. İrisin, diğer egzersize bağlı miyokinlerle etkileşime girerek kalp yetersizliği olan hastalarda prognozu etkileyebilir (80). Oksidatif stresi azaltarak, özellikle diyabetik hastalarda endotel fonksiyonunu iyileştirir. eNOS sinyal yolakları üzerinden etki ederek kan basıncını ve endotel disfonksiyonunu düzenler. Ayrıca makrofajların düzenlenmesinde görev alır ve ateroskleroz ile konak savunması üzerinde etkiler gösterir (81,82-83).

Bununla birlikte, irisin düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklardaki prognostik değer arasındaki ilişki üzerine yapılan birçok çalışmada çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bu durum, irisinin kardiyovasküler hastalıkların farklı evrelerinde farklı rollere sahip olabileceğini göstermektedir. Bu derleme, irisin ile kardiyovasküler fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi ve irisinin kardiyovasküler hastalıklardaki potansiyel rolünü kapsamlı şekilde incelemeyi amaçlamaktadır(84).

### 2.5.1. Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda İrisin

Kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan ilk çalışmalardan biri, iskelet kası biyopsilerinde yüksek düzeyde PGC-1α ve FNDC5 ekspresyonunun, daha iyi işlevsel kapasite ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (85). Yüksek düzeyde aerobik kardiyopulmoner egzersizin, kalp yetersizliği hastalarında FNDC5 ekspresyonunu artırabildiği gösterilmiştir (86). Akut KY'si olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise, serum irisin düzeylerinin 1 yıllık mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır. Yüksek irisin düzeyine sahip kalp yetersizliği hastalarında, düşük düzeylere kıyasla daha fazla ölüm meydana gelmiştir (87).

Kaşeksi, kalp yetersizliğinin olumsuz seyreden komplikasyonlarından biridir. Bu tablo, iskelet kası kaybı ve kalp yetersizliğinin dekompansasyonunun kötüleşmesi ile karakterizedir. Kalp yetersizliği ve kaşeksisi olan kadın hastalarda, dolaşımdaki irisin düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Öte yandan, başka bir çalışmada, kaşeksi ile seyreden kalp yetersizliğinde irisin düzeylerinin düşük çıktığı gösterildi (88-89).

KEF-KY**,** azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğine göre daha karmaşık bir mekanizmaya sahiptir. Bu tip KY hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonu etkiler ve kardiyak hipertrofi ile miyokardiyal fibrozisle ilişkilidir (90). Beta-blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri gibi geleneksel tedaviler, KEFKY'de genellikle etkisiz kalmaktadır. Yapılan küçük ölçekli bir çalışmada, KEF-KY'li hastalarda irisin düzeylerinin, ejeksiyon fraksiyonu azalmış hastalara kıyasla yüksek olduğu bulunmuştur (91).

Bugüne kadar irisin ile kalp yetersizliği arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlıdır. İrisin'in kalp yetersizliği için bir biyobelirteç olup olamayacağı veya bu hastalıktaki mekanistik sinyal yolaklarına etkisi henüz netlik kazanmamıştır. Kalp yetersizliği, akut kalp yetersizliği**,** kronik kalp yetersizliği ve akut dekompanse kronik kalp yetersizliği gibi farklı klinik evrelere sahiptir. Bu farklı evrelerde irisinin rolü değişkenlik gösterebilir.

Akut iskemik hasarla seyreden kalp yetersizliği durumunda, düşük irisin düzeyleri daha fazla enerji tüketimi ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir; bu da ROS(Reactive Oxygen Species) üretimini artırarak klinik durumu kötüleştirebilir (92). Düşük irisin düzeyleri, akut kalp yetersizliğinde daha yüksek mortalite ile bağlantılıdır(93). Bu durum, artmış enerji harcaması ile ilişkili olup kalp yetersizliğinin şiddetlenmesine neden olabilir. Düşük irisin düzeyi, enerji talebini artırarak oksidatif stresi yükseltebilir.

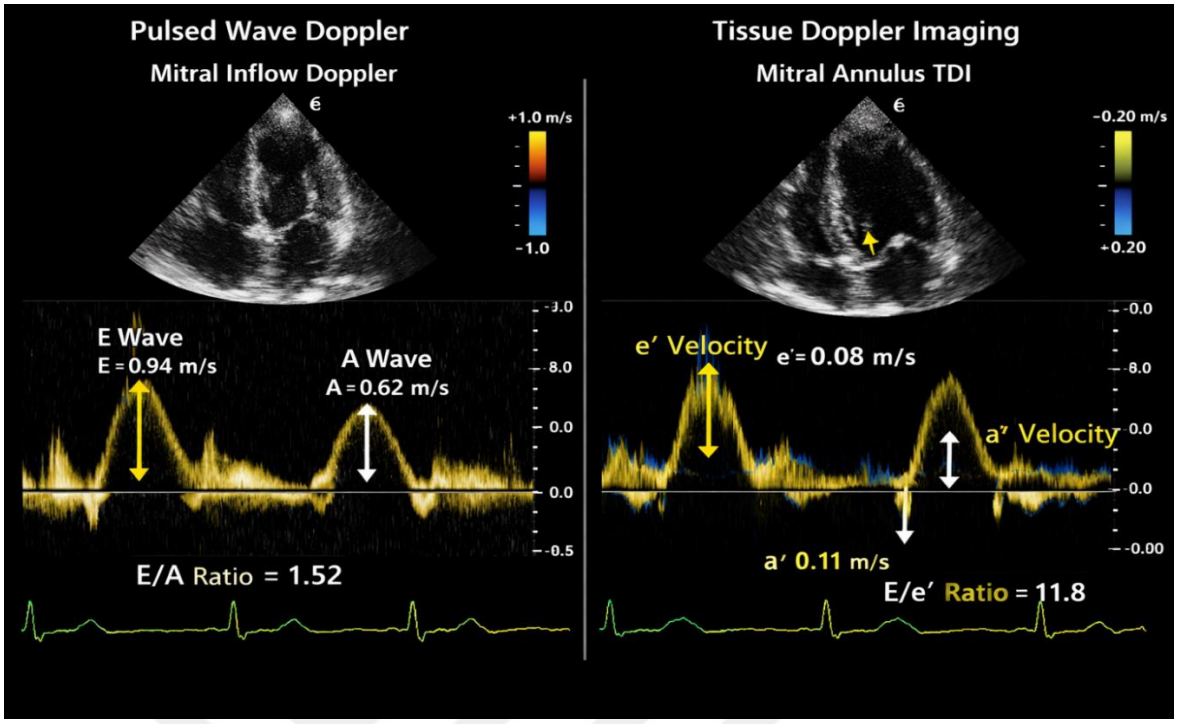
Kronik kalp yetersizliği evresinde ise düşük irisin düzeyleri, kas kaybı ve kaşeksiye işaret edebilir(94). Ancak bu gözlemi doğrulamak için geniş ölçekli kohort çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. İrisin aşırı ekspresyonunun neden olduğu oksidatif stres ve artmış mitokondriyal solunum, mitokondriyal biyogenezin bozulmasıyla birlikte kalp yetersizliğinin ilerlemesine ve kardiyak fibrozise neden olabilir (95).

Kalp yetersizliği tedavisinde mevcut hedefler; nöroendokrin aktivitenin baskılanması, ventriküler yükün azaltılması ve kalp hızının kontrolüdür. Ancak, doğrudan metabolik mekanizmaları veya mitokondriyal biyogenezi hedefleyen özgün bir tedavi şimdiye kadar mevcut değildir. Bu bağlamda irisin, metabolik ve enerji düzenleme yolaklarını hedefleyen yeni bir tedavi seçeneği olabilir(96).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğine başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirilen prospektif, gözlemsel bir klinik araştırma olup, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu diyastolik disfonksiyonu bulunan hastalarda, serum irisin düzeylerilerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Araştırma başlamadan önce etik kurul onayı alınmış ve çalışmaya katılacak tüm bireylere çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek yazılı onamları temin edilmiştir. Çalışma popülasyonu, diyastolik fonksiyon değerlendirilmesi yapılan ve LVEF'nin %50 ve üzeri olan, açıklanmayan konjesyon ve dispne şikateyle başvuran toplam 41 hasta ile bilinen kalp yetersizliği, hipertansiyon, diyabet veya koroner arter hastalığı olmayan 41 sağlıklı gönüllüden oluşturulmuştur. Her iki gruba alınacak bireylerin 18 yaş üzerinde olmaları ve çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul etmeleri zorunlu tutulmuştur. Çalışma kapsamına, orta veya ileri derecede kapak hastalığı bulunanlar, atriyal fibrilasyon veya ciddi ritim bozukluğu olanlar, akut koroner sendrom, ileri böbrek ya da karaciğer yetmezliği, aktif sistemik enfeksiyon, malignite, gebelik veya hemodinamik instabilite saptanan bireyler dahil edilmemiştir.

Tüm katılımcılara ayrıntılı bir klinik değerlendirme yapılarak semptom profilleri, fizik muayene bulguları ve eşlik eden hastalık öyküleri kaydedilmiştir. Ekokardiyografik incelemeler, sol lateral dekübit pozisyonunda, standart parasternal ve apikal pencereler kullanılarak, iki boyutlu (2D) transtorasik ekokardiyografi cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Ölçümlerde Avrupa kardiyoloji derneği/Avrupa kadiyovasküler görüntülene derneği (AKD/AKGD) diyastolik fonksiyon değerlendirme kriterlerine uygun şekilde LV ejeksiyon fraksiyonu, ventriküller arası septal kalınlık, sol atriyal volüm indeksi, transmitral E ve A dalga hızları, E/A oranı, lateral ve septal e′ hızları ve ortalama E/e′ oranı incelenmiştir. Diyastolik disfonksiyonun derecelendirilmesinde transmitral doluş paternleri, doku Doppler parametreleri ve sol atriyum volümü bir arada değerlendirilmiş; hastalarda diyastolik disfonksiyon tespit edilmiştir. Ekokardiyografik ölçümlerin her biri, solunum etkileri ve aritmi olasılıklarını azaltmak amacıyla en az üç ardışık döngünün ortalaması alınarak yapılmıştır. Şekil 5, diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik değerlendirmesini göstermektedir.




**Şekil 6.** Ekokardiyografik Olark Diyastolik Disfonksiyonun Analizi

Serum irisin düzeylerinin belirlenmesi amacıyla tüm katılımcılardan antekübital venden 3 mL venöz kan örneği alınmıştır. Alınan örnekler jelli biyokimya tüplerine aktarılmış, oda sıcaklığında yaklaşık 20 dakika pıhtılaşmaya bırakılmış ve ardından 3500 rpm'de(Dakikadaki devir sayısı) 15 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen serumlar dikkatlice alikotlanarak steril Eppendorf tüplerine aktarılmış ve analiz gününe kadar -80 °C'de saklanmıştır. Örneklerin analiz öncesinde kontrollü koşullarda çözdürülmesine özen gösterilmiş, tekrar dondurup çözme işlemi yapılmamıştır. Serum irisin düzeyleri ticari ELISA kiti kullanılarak üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde mikroplaka formatında ölçülmüştür. Optik yoğunluk değerleri okuyucu cihaz ile değerlendirilmiş, standart eğri oluşturularak serum irisin konsantrasyonları pg/mL cinsinden hesaplanmıştır. ELISA ölçümlerinin tümü çift tekrar (Duplicate) şeklinde çalışılarak ölçümlerin doğruluğu ve tekrarlanabilirliği sağlanmıştır.

Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 26.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro–Wilk testleri ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin hasta ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalarında Student t-testi,

normal dağılım göstermeyenlerde Mann–Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Serum irisin düzeyleri ile yaş, cinsiyet, ekokardiyografik parametreler (E, A, E/A, e′ hızları, E/e′, IVS, LAVI, SPAP) arasındaki ilişkiler Pearson veya Spearman korelasyon analizleri ile değerlendirilmiştir. Korelasyon analizinde anlamlı bulunan parametreler çoklu doğrusal regresyon analizine dahil edilerek irisin düzeyini bağımsız olarak etkileyen faktörler belirlenmiştir. Diyastolik disfonksiyonu olan hastaları kontrol grubundan ayırt etmek amacıyla ROC analizi yapılmış; eğri altında kalan alan, güven aralığı, duyarlılık, özgüllük ve optimal kesme değerleri hesaplanmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde $p<0,05$ değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

### 3.1. Etik Kurul Onayı

Bu Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12.07.2024 tarihli ve B.30.2.ATA.0.01.00/509 sayılı toplantıda onaylanmıştır.

### 3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler **IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD)** paket programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için normal dağılım gösterenlerde ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenlerde ortanca [minimum–maksimum] değerler olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılım uygunluğu Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro–Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren iki grup arasındaki karşılaştırmalarda Student t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Mann–Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Chi-kare testi ile karşılaştırıldı. İrisin düzeyleri ile klinik ve ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişkiyi incelemek için korelasyon analizleri yapıldı. İrisin düzeylerini etkileyen bağımsız belirleyicileri saptamak amacıyla, korelasyonda anlamlı bulunan değişkenler çoklu doğrusal regresyon analizine dahil edildi. İrisin düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarını ayırt etme gücü **ROC (**Receiver Operating Characteristic) analizi) ile değerlendirildi; eğri altında kalan alan (EAA),

%95 güven aralığı (GA) ve p değerleri raporlandı. Ayrıca, İrisin için optimal kesme değeri (cut-off) belirlenerek, ilgili sensitivite ve spesifisite değerleri hesaplandı. Tüm analizlerde $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya KEFKY tanılı 41 hasta ve bilinen KY tanısı olmayan 41 sağlıklı gönünüllü kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 51,24±8,3 yıl, kontrol grubunun ise 48,2±7,8 yıl olarak saptandı ve gruplar arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,071). Cinsiyet dağılımına bakıldığında; hasta grubunda erkeklerin oranı %68,9, kadınların oranı %31,1 iken, kontrol grubunda erkek oranı %48,78 kadın oranı ise %51,22 olarak belirlendi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptandı (p=0,025) (Tablo-2).

**Tablo 2.** Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

| | **Hasta Grubu (n=41)** | **Kontrol Grubu (n=41)** | **p** |
|---|---|---|---|
| Yaş, yıl | 51,4±8,3 | 48,2±7,8 | 0,071 |
| Kadın | 12 | 21 | 0,025 |
| Erkek | 29 | 20 | |

Hasta grubunda eşlik eden hastalıkların sıklığı değerlendirildiğinde (Tablo-2), olguların %26,7'sinde diabetes mellitus (DM), %64,4'ünde hipertansiyon (HT) ve %4,4'ünde koroner arter hastalığı (KAH) mevcuttu. Kontrol grubunda ise bu hastalıklar bulunmamaktaydı. Her üç komorbidite açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (tümünde p<0,001).(Tablo 3)

**Tablo 3.** Çalışma Grubunun Hastalıklarının Dağılımı

| | **Hasta Grubu (n=41)** | **Kontrol Grubu (n=41)** | **p** |
|---|---|---|---|
| DM | 11 (26,8) | - | <0,001 |
| HT | 26 (63,4) | - | <0,001 |
| KAH | 2 (4,4) | - | <0,001 |

Ekokardiyografik parametreler incelendiğinde (Tablo-5), hasta ve kontrol grupları arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) açısından fark saptanmadı

(p=1,0). Hasta grubunda interventriküler septum kalınlığı (IVS), sistolik pulmoner arter basıncı (SPAP), triküspit anüler sağ ventrikül sistolik hız (TVRV) ve sol atriyal volüm indeksi (LAVI) değerleri anlamlı olarak daha yüksekti (tümünde p<0,001). Diyastolik fonksiyon parametreleri değerlendirildiğinde, hasta grubunda E dalga hızı daha düşük, A dalga hızı daha yüksek, E/A oranı ve doku Doppler ölçümleri (lateral e' ve septal e') ise anlamlı derecede düşüktü (tümünde p<0,001). Gruplar arasında E/e oranı açısından istatistiksel fark bulunmadı (p=0,22)(Tablo 4)

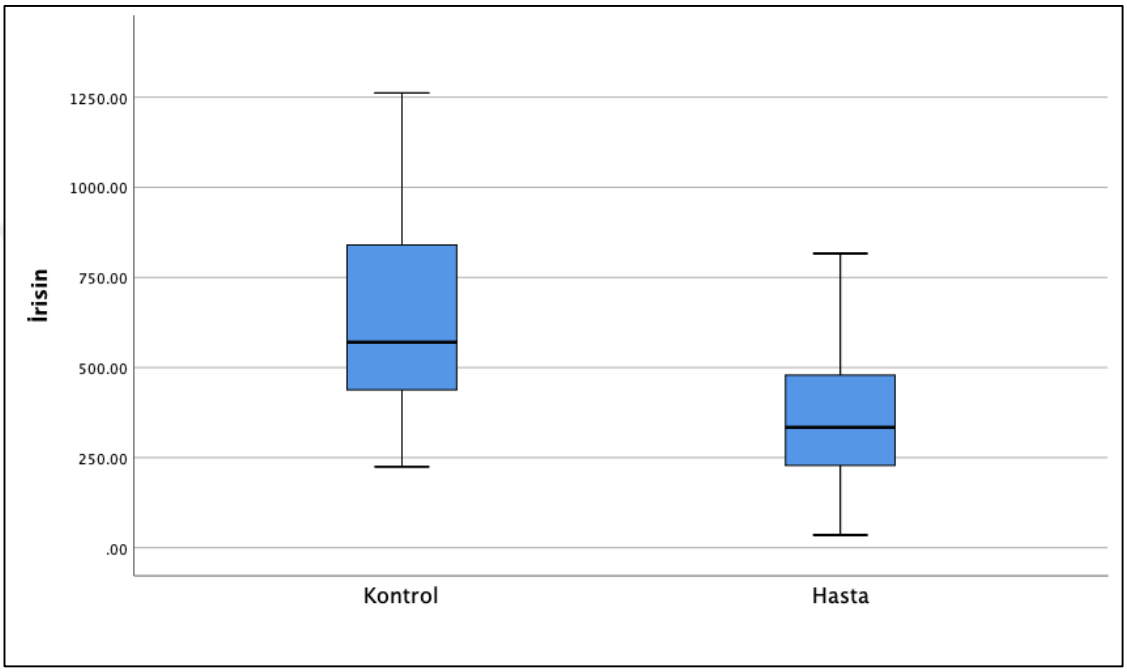
**Tablo 4.** Çalışma Grubunun Ekokardiyografik Bulguları

| | **Hasta Grubu (n=41)** | **Kontrol Grubu (n=41)** | **p** |
|---|---|---|---|
| EF | 55,0 [55,0-55,0] | 55,0 [55,0-55,0] | 1,0 |
| IVS | 14 [12-21] | 10 [7-12] | <0,001 |
| sPAP | 25 [20-70] | 20 [12-28] | <0,001 |
| TVRV | 2,3 [2,1-8,0] | 2,1 [1,5-2,6] | <0,001 |
| LAVI | 28 [24,0-34,0] | 22 [20,0-28,0] | <0,001 |
| E | 0,59±0,13 | 1,01 ± 0,16 | <0,001 |
| A | 0,91±0,14 | 0,74 ± 0,14 | <0,001 |
| E/A | 0,70 [0,38-0,79] | 1,37 [1,17-1,67] | <0,001 |
| Lat e' | 0,09 [0,06-0,90] | 0,15 [0,12-0,20] | <0,001 |
| Sep e' | 0,06 [0,05-0,12] | 0,12 [0,09-0,15] | <0,001 |
| E/e | 6,86 ±1,84 | 6,49 ± 0,87 | 0,22 |

İrisin düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, hasta grubunda median İrisin düzeyi 375,44 [88,27-816,4] pg/mL olarak saptandı. Kontrol grubunda ise median değer 570,1 [224,4-1262,1] pg/mL idi. Hasta grubunda İrisin düzeyleri düşük olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Tablo-5, Şekil-7).

**Tablo 5.** Çalışma Grubunun İrisin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

| | **Hasta Grubu (n=41)** | **Kontrol Grubu (n=41)** | **p** |
|---|---|---|---|
| **İrisin düzeyi** | 375,44 [88,27-816,4] | 570,1 [224,4-1262,1] | <0,001 |




**Şekil 7.** Kontrol Ve Hasta Gruplarının İrisin Düzeyleri

Spearman korelasyon analizinde, irisinin çeşitli klinik ve ekokardiyografik parametrelerle anlamlı ilişkiler gösterdiği saptandı. İrisin düzeyi ile yaş arasında anlamlı ve negatif yönde korelasyon bulundu (r=–0,646, p<0,001). Yapısal parametrelerden IVS (r=–0,467, p<0,001), SPAP (r=–0,335, p=0,001), TVRV (r=–0,320, p=0,002) ve LAVİ (r=–0,475, p<0,001) ile irisinin negatif korelasyon gösterdiği belirlendi. Diyastolik fonksiyon parametreleri incelendiğinde; irisinin E dalgası (r=0,441, p<0,001), E/A oranı (r=0,548, p<0,001), lateral e' (r=0,350, p=0,001) ve septal e' (r=0,417, p<0,001) ile pozitif, A dalgası (r=–0,391, p<0,001) ile negatif yönde ilişkili olduğu görüldü. Buna karşın, irisinin EF ve E/e' ile anlamlı bir korelasyonu bulunmadı (p>0,05)(Tablo 6).

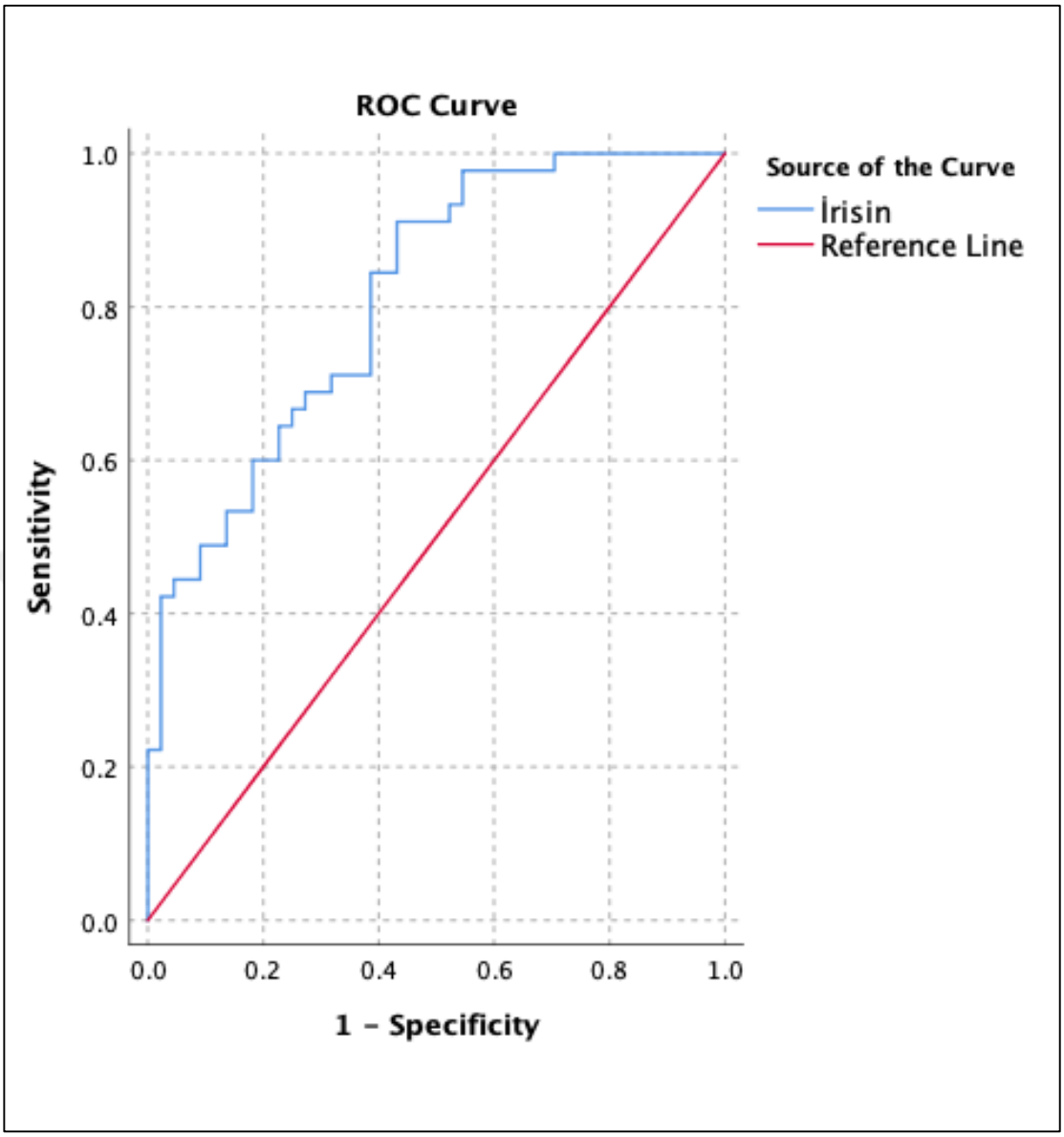
**Tablo 6.** İrisin Düzeyi İle Yaş Ve Ekokardiyografik Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

| Parametre | r | p değeri |
|---|---|---|
| Yaş | –0,646 | <0,001 |
| IVS | –0,467 | <0,001 |
| SPAP | –0,335 | 0,001 |
| TVRV | –0,320 | 0,002 |
| LAVİ | –0,475 | <0,001 |
| E dalgası | 0,441 | <0,001 |
| A dalgası | –0,391 | <0,001 |
| E/A oranı | 0,548 | <0,001 |
| Lateral e’ | 0,350 | 0,001 |
| Septal e’ | 0,417 | <0,001 |
| EF | 0,112 | 0,310 (ns) |

Tablo 7’da hasta ve kontrol gruplarında irisin düzeyini etkileyen bağımsız değişkenlere ait çoklu regresyon analizi sonuçları sunulmaktadır. Kontrol grubunda irisin düzeyini anlamlı şekilde etkileyen tek değişken yaş olmuştur (B = -9.207, p = 0.020). Hasta grubunda ise irisin düzeyi ile anlamlı ilişkili üç değişken mevcuttu: E/A oranı (B = 497.103, p = 0.027), lateral e’ (B = -397.341, p = 0.046) ve septal e’ (B = -4474.451, p = 0.008). Sonuç olarak, kontrol grubunda yalnızca yaşın, hasta grubunda ise özellikle diyastolik fonksiyon parametrelerinin (E/A, lateral e’, septal e’) irisin düzeyinin bağımsız belirleyicileri olduğu saptandı(Tablo 7, Şekil 8).

**Tablo 7.** Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi İle İrisin Düzeyini Etkileyen Faktörler

| Model | Değişken | B | Standardize B | 95% GA | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Kontrol Grubu | | | | | |
| Model 1 | Yaş | -13,686 | 0,658 | -18,582 – -8,869 | <0,001 |
| Hasta Grubu | | | | | |
| Model 1 | E/A | 497.103 | 0.322 | 60.147-934.060 | 0.027 |
| | Lateral e’ | -397.341 | -0.281 | -786.604 – -8.078 | 0.046 |
| | Septal e’ | -4474.451 | -0.387 | -7709.611— -1 239.291 | 0.008 |




**Şekil 8.** İrisin Düzeylerinin Diyastolik Disfonksiyonu Ayırt Etmedeki ROC Analizi Eğrisi

**Tablo 8.** İrisin Düzeylerinin Diyastolik Disfonksiyonu Ayırt Etmedeki ROC Analizi Sonuçları

| | **Cut-off (pg/ml)** | **Sensitivite (%)** | **Spesifite (%)** | **EAA** | **95% GA** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **İrisin** | 503 | 82,2 | 61,4 | 0,812 | 0,725–0,898 | <0,001 |

İrisin düzeyleri için yapılan ROC analizi sonucunda, eğri altında kalan alan (EAA) 0,812 (95% GA: 0,725–0,898; p<0,001) olarak bulunmuştur. ROC analizi sonucunda, İrisin için en uygun cut-off değeri yaklaşık 503 pg/ml olarak belirlenmiştir. Bu değer için duyarlılık %82,2, özgüllük %61,4 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, irisin düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarını ayırt etmede iyi düzeyde bir ayırt edici güce sahip olduğunu göstermektedir.

# 5. TARTIŞMA

Bu çalışma, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda serum irisin düzeylerinin diyastolik fonksiyon bozukluğu ve kalpteki yapısal değişiklikler ile ilişkisini inceleyen bir araştırmadır. Elde edilen bulgular, diyastolik disfonksiyonun patofizyolojisini yansıtan birçok parametre ile irisin düzeylerinin anlamlı ilişkiler içinde olduğunu göstermiştir(97). KEF-KY toplumda giderek daha sık görülen, mortalite ve hastaneye yatış oranı yüksek, yönetimi zor bir klinik tablodur. Bu nedenle, hastalığın erken dönemini ve özellikle diyastolik disfonksiyonun başlangıcını gösterebilecek biyokimyasal belirteçlere olan ihtiyaç giderek artmaktadır. Bu çalışma, irisin düzeylerinin bu ihtiyaç kapsamında değerlendirilebilecek potansiyel bir belirteç olduğunu desteklemektedir(98-99).

Çalışmada diyastolik disfonksiyonu hastalarının irisin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuştur. Bulgular, irisin düzeylerinin metabolik stres, artmış miyokardiyal yük, inflamasyon, oksidatif stres ve azalmış fiziksel aktivite gibi mekanizmalarla azalabileceğini bildiren literatür ile uyumludur. KEF-KY'nin temel patofizyolojisi; endotel disfonksiyonu, mikrovasküler inflamasyon, kardiyomiyosit hipertrofisi, interstisyel fibrozis, bozulmuş diyastolik gevşeme ve artmış kardiyak dolum basınçlarını içerir. Bu süreçlerin tamamının irisin salınımını azaltabilecek biyolojik mekanizmalarla ilişkili olduğu bilinmektedir(100,101-102). Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızda KEF-KY hastalarında irisin düzeylerinin düşük olarak saptanması, hastalığın biyokimyasal yansımalarının anlaşılması bakımından önemli bir bulgudur

Daha önce serum irisin düzeyleri ile ST-segment yükselmeli miyokard infaktüsü arasındaki ilişki araştırılmış. Serum irisin düzeyleri STEMI hastalarında kontrol gubuyla karşılaştırıldığında anlamı derecede düşük olarak tespit edilmış. Serum irisin seviyelerindeki azalma, cTı(kardiyak troponin I) seviyelerindeki artışın yanısıra QTc artışıyla da anlamlı şekilde ilişkilendirilmiş. İrisin durlılığı ve özgüllüğü bu çalışmada sırasıyla %93 ve %78 olarak bulunmuştur(103,104-105).

Akut kalp yetersizliği olan hastalarda ölüm riskini öngörmek açısınadan serum irisin düzeyi çalışılmıştır. Kaplan-Meier sağkalım analizi ile serum irisin düzeyi düşük olan akut kalp yetersizliğine sahip hastalarda mortalitenin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. farklı hastalık gruplarında irisin düzeylerinin genellikle kardiyak hastalık progresyonuyle negatif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur(86-87).

Diyastolik fonksiyon parametreleri ile irisin düzeyleri arasındaki ilişki, çalışmanın en güçlü yönlerinden biri olmuştur. İrisin düzeylerinin E/A oranı, E dalgası ve tissue Doppler parametreleri (lateral e′ ve septal e′) ile pozitif korelasyon göstermesi, irisin düzeyleri azaldıkça diyastolik fonksiyonun bozulduğunu açık şekilde ortaya koymaktadır. E′ hızlarının azalması erken diyastolik disfonksiyonun en duyarlı göstergelerinden biridir. Bu nedenle, irisin düzeylerinin bu parametrelerle güçlü biçimde ilişkili bulunması, biyomarkerın klinik kullanım potansiyelini desteklemektedir. A dalga hızının irisin ile negatif ilişki göstermesi, atriyal kontraksiyonun diyastolik fonksiyondaki rolünü yansıtmaktadır. A dalga hızının artması özellikle erken dolum basıncının azaldığı ve diyastolik dolumun atriyal kontraksiyona bağımlı hale geldiği durumlarda görülür. Bulgularımız, KEF-KY'de diyastolik fonksiyon bozuldukça irisin düzeylerinin azaldığını göstermektedir.

Yapısal kardiyak değişiklikleri yansıtan IVS kalınlığı, LAVI, sPAP ve TVRV gibi parametrelerin hasta grubunda yüksek bulunması ve bu parametrelerle irisin düzeylerinin negatif ilişkili olması, irisin düzeylerinin kardiyak yeniden şekillenmeyi de yansıtabileceğine işaret etmektedir. Özellikle LAVI ile irisin arasındaki güçlü negatif ilişki, atriyal gerilimin ve kronik basınç yükünün irisin biyolojisiyle bağlantısını göstermesi açısından önemlidir. Atriyal dilatasyon uzun süren dolum basıncı artışlarının en belirgin göstergelerinden biridir ve irisin düzeylerinin bu parametreyle ters orantılı bulunması KEF-KY fizyopatolojisinde irisinin dolaylı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Çoklu regresyon analizinde KEF-KY hastalarında irisin düzeylerinin bağımsız belirleyicileri olarak E/A oranı, lateral e′ ve septal e′ saptanmıştır. EF ile irisin arasında ise anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu neticeler, irisinin özellikle diyastolik fonksiyonun fizyolojik süreçleriyle ilişkili olduğunu desteklemekte ve hastalığın ejeksiyon

fraksiyonu korunmuş alt tipine özgü bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu yönüyle irisin, klasik sistolik fonksiyon göstergeleri yerine diyastolik performansı daha yakından yansıtan, KEF-KY'nin özgün özelliklerine işaret eden bir belirteç olabilir.

ROC analizi sonuçları irisinin diyastolik disfonksiyonu ayırt etme konusunda iyi tanısal doğruluğa sahip olduğunu göstermiştir (EAA: 0,812). Bu düzey, biyobelirteçler için klinik uygulanabilirliğin güçlü göstergelerinden biridir. 503 pg/mL'lik cut-off değerinin %82,2 duyarlılık ve %61,4 özgüllükle hasta ve sağlıklı bireyleri ayırt edebilmesi, irisin ölçümünün tarama ve erken tanı amacıyla kullanılabilirliğini desteklemektedir. Ayrıca KEF-KY'nin heterojen bir klinik tablo olduğu göz önüne alındığında, irisinin fenotipleme ve risk sınıflandırmalarında destekleyici bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceği düşünülebilmektedir.

Daha evvel yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında serum irisin düzeyinin, hastaların klinik durumu kötüleştikçe azaldığı, klinik durumları stabil iyi olan sahışlarda ise daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Klinik kötüleşme ile birlikte oksidatif stresin arttığı, bu durumun irisin tüketimini artırarak serum düzeyinde azalmaya yol açtığı bildirilmektedir.

Literatürde irisin düzeylerinin obezite, şeker hastlığı, metabolik bozuklular, yüksek tansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarle bağlantılı olduğu gösterilmiş olsa da, KEF-KY özelinde yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır(106). Bu çalışma, KEF-KY'de irisin düzeylerindeki azalmayı ekokardiyografik parametrelerle ilişkilendirerek literatüre önemli katkı sağlayabilir. Bulgular, daha önce moleküler düzeyde gösterilmiş olan irisin-endotel fonksiyonu, NO üretimi, oksidatif stres ve inflamasyon ilişkilerinin klinik ölçümlerle uyuştuğunu göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışma, irisin düzeylerinin KEF-KY'nin erken tanınmasında ve diyastolik fonksiyon bozulmasının değerlendirilmesinde kullanılabilecek önemli bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Girişilmsel olmayan hem de uygulanabilir olması irisinin gelecekte klinik kullanımda yer alabileceğini desteklemektedir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu çoğu zaman sessiz seyreden ve

progresif bir süreç olduğundan, irisin gibi erken dönemde anlamlı değişiklikler gösteren bir parametrenin klinik değeri yükselmektedir.

# 6.SONUÇ

Bu çalışma, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş diyasyolik disfonksiyonu olan bireylerde serum irisin düzeylerinin azaldığını ve bu azalmanın diyastolik fonksiyon bozukluğunun hem fizyolojik hem de yapısal göstergeleri ile ilişkiler içinde olduğunu göstermektedir. Diyastolik fonksiyonun erken dönemde bozulması KEF-KY'nin temel özelliklerinden biridir ve irisin düzeylerindeki düşüşün bu süreçle paralel seyretmesi dikkate değerdir. Çalışmanın istatistiksel analizleri, irisinin özellikle E/A oranı, lateral e′ ve septal e′ gibi diyastolik performansı en iyi yansıtan parametrelerle bağımsız şekilde irtibatlı olduğunu ortaya koymuştur. Bulgular, irisin düzeylerinin KEF-KY fizyopatolojisinde yer alan kardiyak gevşeme yetersizliği, artmış dolum basınçları ve atriyal gerilme gibi temel süreçleri biyokimyasal düzeyde yansıtabileceğini göstermektedir.

İrisin düzeylerinin KEF-KY hastalarında azalması ve ROC analizinde yüksek tanısal performans göstermesi, biyobelirtecin diyastolik fonksiyon bozukluğunu ayırt etmede kullanılabilirliğini destekleyebilmektedir. Bu bağlamda irisin, hem tanısal süreçlerde hem de risk sınıflandırmasında tamamlayıcı bir parametre olarak değerlendirilebilir. Ayrıca KEF-KY'nin heterojen yapısı nedeniyle hastaların fenotipik olarak ayrımında kullanılabilecek yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır; çalışma bulguları, irisinin bu yönde güçlü bir potansiyeli olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak irisin düzeyleri, KEF-KY hastalarında diyastolik disfonksiyonun erken tanınmasında, kardiyak yeniden şekillenmenin değerlendirilmesinde ve klinik izlemin yönlendirilmesinde kullanılabilecek umut verici bir biyobelirteç olarak görünmektedir. Hastalığın progresyonunu belirlemede, tedavi yanıtını izlemekte ve klinik karar süreçlerini desteklemekte irisin düzeylerinin önemli katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir. Daha büyük örneklemli, uzunlamasına ve çok merkezli çalışmalarla desteklendiğinde irisin, KEF-KY'de hem diagnostik, prognostik hem de terapötik açıdan değerli bir araç haline gelebilir.

## 7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Bu çalışmanın bazı kısıtlı boyutları bulunmaktadır. Araştırmanın tek merkezli olması ve katılımcı sayısının sınırlı kalması sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Serum irisin düzeylerinin ölçümünde kullanılan ELISA kitleri arasında standardizasyon farklılıkları bulunması, biyolojik varyasyonlara ek olarak ölçümlerde değişkenlik yaratabilir. Çalışmanın kesitsel tasarıma sahip olması nedeniyle irisin düzeylerinin zaman içindeki değişimi değerlendirilememiş ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna neden mi yoksa sonuç olarak mı ortaya çıktığı net şekilde belirlenememiştir. KEF-KY grubunda yüksek tansiyon, şeker ve koroner damar hastalığı gibi komorbiditelerin bulunması irisin düzeylerini etkileyebilir; bu durum istatistiksel olarak düzeltme yapılsa bile tamamen ortadan kaldırılamamıştır. Ekokardiyografik ölçümlerin operatör bağımlı bir yöntem olması ölçümlerde belirli oranda değişkenlik yaratabilir. Ayrıca diyastolik disfonksiyonun doğrulanmasında invaziv hemodinamik yöntemler kullanılmamış olması da önemli bir sınırlılıktır.

## KAYNAKÇA


1. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019 Oct 21;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Mar 31;42(13):1274. PMID: 31504452.

2. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Eur J Heart Fail. 2016 Mar;18(3):242-52. doi: 10.1002/ejhf.483. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26727047.

3. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL.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. doi: 10.1093/eurheartj/ehm037. Epub 2007 Apr 11. PMID: 17428822.

4. Ferrer-Martínez A, Ruiz-Lozano P, Chien KR. Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. Dev Dyn. 2002 Jun;224(2):154-67. doi: 10.1002/dvdy.10099. PMID: 12112469.

5. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin İ, Gungor O, Gurel A, Ogeturk M, Dabak O. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. Peptides. 2014 Feb;52:68-73. doi: 10.1016/j.peptides.2013.11.024. Epub 2013 Dec 15. PMID: 24345335.

6. Zhao YT, Wang J, Yano N, Zhang LX, Wang H, Zhang S, Qin G, Dubielecka PM, Zhuang S, Liu PY, Chin YE, Zhao TC. Irisin promotes cardiac progenitor cell-induced myocardial repair and functional improvement in infarcted heart. J Cell Physiol. 2019 Feb;234(2):1671-1681. doi: 10.1002/jcp.27037. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30171682; PMCID: PMC6510276.

7. Zhu G, Wang J, Song M, Zhou F, Fu D, Ruan G, Zhu X, Bai Y, Huang L, Pang R, Kang H, Pan X. Irisin Increased the Number and Improved the Function of Endothelial Progenitor Cells in Diabetes Mellitus Mice. J Cardiovasc Pharmacol. 2016 Jul;68(1):67-73. doi: 10.1097/FJC.0000000000000386. PMID: 27002278; PMCID: PMC4936438.

8. Shen S, Gao R, Bei Y, Li J, Zhang H, Zhou Y, Yao W, Xu D, Zhou F, Jin M, Wei S, Wang K, Xu X, Li Y, Xiao J, Li X. Serum Irisin Predicts Mortality Risk in Acute Heart Failure Patients. Cell Physiol Biochem. 2017;42(2):615-622. doi: 10.1159/000477867. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28595171.

9. Xiang L, Xiang G, Yue L, Zhang J, Zhao L. Circulating irisin levels are positively associated with endothelium-dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy. Atherosclerosis. 2014 Aug;235(2):328-33. doi:

10. 1016/j.atherosclerosis.2014.04.036. Epub 2014 May 22. PMID: 24911636.10. Fu J, Han Y, Wang J, Liu Y, Zheng S, Zhou L, Jose PA, Zeng C. Irisin Lowers Blood Pressure by Improvement of Endothelial Dysfunction via AMPK-Akt-eNOS-NO Pathway in the Spontaneously Hypertensive Rat. J Am Heart Assoc. 2016 Oct 26;5(11):e003433. doi:10.1161/JAHA.116.003433. PMID: 27912206; PMCID: PMC5210324.

11. Mazur-Bialy AI. Irisin acts as a regulator of macrophages host defense. Life Sci. 2017 May 1; 176:21-25. doi: 10.1016/j.lfs.2017.03.011. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28315350.

12. 12Shibata K, Yatera Y, Furuno Y, Sabanai K, Morisada N, Nakata S, Morishita T, Yamazaki F, Tanimoto A, Sasaguri Y, Tasaki H, Nakashima Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Otsuji Y, Tsutsui M. Spontaneous development of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in mice lacking all nitric oxide synthases. Circ J. 2010 Nov;74(12):2681-92. doi: 10.1253/circj.cj-10-0277. Epub 2010 Oct 19. PMID: 20966596.

13. Shen S, Gao R, Bei Y, Li J, Zhang H, Zhou Y, Yao W, Xu D, Zhou F, Jin M, Wei S, Wang K, Xu X, Li Y, Xiao J, Li X. Serum Irisin Predicts Mortality Risk in Acute Heart Failure Patients. Cell Physiol Biochem. 2017;42(2):615-622. doi: 10.1159/000477867. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28595171.

14. Hsieh IC, Ho MY, Wen MS, Chen CC, Hsieh MJ, Lin CP, Yeh JK, Tsai ML, Yang CH, Wu VC, Hung KC, Wang CC, Wang CY. Serum irisin levels are associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. Int J Cardiol. 2018 Jun 15;261:12-17. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.072. PMID: 29657036.

15. Khorasani ZM, Bagheri RK, Yaghoubi MA, Chobkar S, Aghaee MA, Abbaszadegan MR, Sahebkar A. The association between serum irisin levels and cardiovascular disease in diabetic patients. Diabetes Metab Syndr. 2019 Jan-Feb;13(1):786-790. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.050. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30641808.

16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016;69:1167.

17. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017;135:e146-e603.

18. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013;15:808-17.

19. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. Eur Heart J. 2013;34:1404-13.

20. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. JAMA Intern Med. 2015;175:996-1004.

21. Degertekin M, Erol C, Ergene O, et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2012;40:298-308.

22. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005;26:1115-40.

23. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart F. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: anindividual patient data meta-analysis. Eur Heart J. 2012;33:1750-7.

24. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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 J Heart Fail. 2016;18:891-975.

25. Kemp CD and Conte JV. The pathophysiology of heart failure. Cardiovasc Pathol. 2012;21:365-71.

26. Ross J, Jr. and Braunwald E. Studies on Starling's Law of the Heart. Ix. The Effects of Impeding Venous Return on Performance of the Normal and Failing Human Left Ventricle. Circulation. 1964;30:719-27.

27. Chaggar PS, Malkin CJ, Shaw SM, et al. Neuroendocrine effects on the heart and targets for therapeutic manipulation in heart failure. Cardiovasc Ther.2009;27:187-93.

28. **esce** Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Pfeffer MA, McMurray JJV, Solomon SD. Heart failure with midrange ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. Eur J Heart Fail 2018;20:12301239

29. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, O'Meara E, Shah SJ, McKinlay S, Fleg JL, Sopko G, Pitt B, Pfeffer MA, TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2016;37:455462.

30. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JJV, VICCTAHeart Failure Collaborators. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. Eur J Heart Fail 2018;20:11391145.

31. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEPCHF) study. Eur Heart J 2006;27:23382345.

32. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, Manzano L, McMurray JJV, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, von Lueder TG, Bohm M, Andersson B, Kjekshus J, Packer M, Rigby AS, Rosano G, Wedel H, Hjalmarson A, Wikstrand J, Kotecha D, Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of doubleblind randomized trials. Eur Heart J 2018;39:2635.

33. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Dungen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP, PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:16091620.

34. Lam CSP, Voors AA, Piotr P, McMurray JJV, Solomon SD. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. Eur Heart J 2020;41:23532355.

35. Palmeiro CR, Anand R, Dardi IK, et al. Growth hormone and the cardiovascular system. Cardiol Rev, Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Bohm M, Butler J, Drazner MH, Michael Felker G, Filippatos G, Fiuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA, Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferovic P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail 2021;23:352380

36. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263–271.

37. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure□abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. The New England Journal of Medicine. 2004;350(19):1953□1959.

38. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF III, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. 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. Journal of the American Society of Echocardiography. 2016;29(4):277□314.

39. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. Heart: Official Journal of the British Cardiovascular Society. 2006;92(Supplement 1):i2□i13.

40. Anderson RH, S□nchez-Quintana D, Mori S, Ho SY, McCarthy KP. The anatomical arrangement of the myocardial fibers in the ventricular walls. Clinical Anatomy. 2009;22(1):64□76.

41. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee. Circulation. 2006;113(14):1807□1816. .

42. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation. 2002;105(4):539□542.

43. Paulus WJ, Tsch□pe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(4):263□271.

44. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure: abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1953–1959.

45. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF III, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. 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. European Heart Journal □ Cardiovascular Imaging. 2016;17(12):1321□1360..

46. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321–1360.

47. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1953–1959.

48. 48.Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2010;122(5):546–553.

49. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263–271.

50. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res*. 2004;94(12):1533–1542.

51. Little WC, Cheng CP. Left ventricular-arterial coupling in conscious dogs. *Am J Physiol*. 1991;261(1 Pt 2):H70–76.

52. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. Nature. 2002 Jan 10;415(6868):198-205. doi: 10.1038/415198a. PMID: 11805843.

53. Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, et al. Twist mechanics of the left ventricle. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(3):366–376.

54. Opdahl A, Remme EW, Helle-Valle T, et al. Mechanisms of left ventricular relaxation in humans: insights from simultaneous pressure–volume and strain rate imaging data. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(9):777–785.

55. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251–259.

56. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321–1360.

57. 57.Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321–1360.

58. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(12):2357–2363.

59. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. Nature. 2002 Jan 10;415(6868):198-205. doi: 10.1038/415198a. PMID: 11805843.

60. Zile MR, Baicu CF. The myocardial stiffness syndrome in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9(2):122–128.

61. Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*. 2011;123(18):2006–2013.

62. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(9):507–515

63. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321–1360.

64. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1953–1959.

65. 65.[1^] Nagueh, S. F., et al. "Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography." *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 29, no. 4, 2016, pp. 277–314.

66. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA Jr, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler–catheterization study.Circulation. 2000;102(15):1788–1794.doi:10.1161/01.CIR.102.15.1788

67. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. New England Journal of Medicine. 2003;348(22):2207–2216. doi:10.1056/NEJMoa022253

68. Ferrer-Martínez , A.; Ruiz-Lozano, P.; Chien, K.R. Mouse PeP: A novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. Dev. Dyn. 2002, 224, 154–167. [CrossRef]

69. Farahabadi, S.H.; Ghaedi, K.; Zadegan, F.G.; Karbalaie, K.; Rabiee, F.; Nematollahi, M.; Baharvand, H.; Nasr-Esfahani, M.H. Erk1/2 Is a Key Regulator of Fndc5 and Pgc1alpha Expression during Neural Differentiation of Mescs. Neuroscience 2015, 297, 252–261. [CrossRef] [PubMed]

70. Boström, P.; Wu, J.; Jedrychowski, M.P.; Korde, A.; Ye, L.; Lo, J.C.; Rasbach, K.A.; Boström, E.A.; Choi, J.H.; Long, J.Z.; et al. A Pgc1-Alpha-Dependent Myokine That Drives Brown-Fat-Like Development of White Fat and Thermogenesis. Nature 2012, 481, 463–468. [CrossRef] [PubMed]

71. Pedersen, B.K.; Febbraio, M.A. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. Nat. Rev. Endocrinol. 2012, 8, 457–465. [CrossRef] [PubMed]

72. So, B.; Kim, H.-J.; Kim, J.-S.; Song, W. Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases. Integr. Med. Res. 2014, 3, 172–179. [CrossRef]

73. Brenmoehl, J.; Albrecht, E.; Komolka, K.; Schering, L.; Langhammer, M.; Hoeflich, A.; Maak, S. Irisin Is Elevated in Skeletal Muscle and Serum of Mice Immediately after Acute Exercise. Int. J. Biol. Sci. 2014, 10, 338–349. [CrossRef]

74. Aydin, S.; Kuloglu, T.; Ogeturk, M.; Dabak, O.; Aydin, S.; Eren, M.N.; Celik, A.; Yilmaz, M.; Kalayci, M.; Sahin, I.; et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: Cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. Peptides 2014, 52, 68–73. [CrossRef]

75. Zhao, Y.T.; Wang, J.; Yano, N.; Zhang, L.X.; Wang, H.; Zhang, S.; Qin, G.; Dubielecka, P.M.; Zhuang, S.; Liu, P.Y.; et al. Irisin promotes cardiac progenitor cell-induced myocardial repair and functional improvement in infarcted heart. J. Cell. Physiol. 2019, 234, 1671–1681. [CrossRef]

76. Zhu, G.; Wang, J.; Song, M.; Zhou, F.; Fu, D.; Ruan, G.; Zhu, X.; Bai, Y.; Huang, L.; Pang, R.; et al. Irisin Increased the Number and Improved the Function of Endothelial Progenitor Cells in Diabetes Mellitus Mice. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2016, 68, 67–73. [CrossRef]

77. Shen, S.; Gao, R.; Bei, Y.; Li, J.; Zhang, H.; Zhou, Y.; Yao, W.; Xu, D.; Zhou, F.; Jin, M.; et al. Serum Irisin Predicts Mortality Risk in Acute Heart Failure Patients. Cell. Physiol. Biochem. 2017, 42, 615–622. [CrossRef]

78. Xiang, L.; Xiang, G.; Yue, L.; Zhang, J.; Zhao, L. Circulating irisin levels are positively associated with endothelium-dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy. Atherosclerosis 2014, 235, 328–333. [CrossRef]

79. Fu, J.; Han, Y.; Wang, J.; Liu, Y.; Zheng, S.; Zhou, L.; Jose, P.A.; Zeng, C. Irisin Lowers Blood Pressure by Improvement of Endothelial Dysfunction Via Ampk-Akt-Enos-No Pathway in the Spontaneously Hypertensive Rat. J. Am. Heart Assoc. 2016, 5, e003433. [CrossRef]

80. Mazur-Bialy, A.I. Irisin acts as a regulator of macrophages host defense. Life Sci. 2017, 176, 21–25. [CrossRef]

81. Hsieh, I.-C.; Ho, M.-Y.; Wen, M.-S.; Chen, C.-C.; Hsieh, M.-J.; Lin, C.-P.; Yeh, J.-K.; Tsai, M.-L.; Yang, C.-H.; Wu, V.C.-C.; et al. Serum irisin levels are associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. Int. J. Cardiol. 2018, 261, 12–17. [CrossRef]

82. Khorasani, Z.M.; Bagheri, R.K.; Yaghoubi, M.A.; Chobkar, S.; Aghaee, M.A.; Abbaszadegan, M.R.; Sahebkar, A. The association between serum irisin levels and cardiovascular disease in diabetic patients. Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. 2019, 13, 786–790. [CrossRef]

83. Guo, W.; Zhang, B.; Wang, X. Lower Irisin Levels in Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. Minerva Endocrinol. 2020, 45, 61–69. [CrossRef] [PubMed]

84. Benjamin, E.J.; Muntner, P.; Alonso, A.; Bittencourt, M.S.; Callaway, C.W.; Carson, A.P.; Chamberlain, A.M.; Chang, A.R.; Cheng, S.; Das, S.R.; et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: A report from the American heart association. Circulation 2019, 139, e56–e528. [CrossRef] [PubMed]

85. Mansur, A.J. Adropin and Irisin in Patients with Cardiac Cachexia. Arq. Bras. Cardiol. 2018, 111, 48–49. [CrossRef]

86. De Keulenaer, G.W.; Brutsaert, D.L. Systolic and Diastolic Heart Failure Are Overlapping Phenotypes within the Heart Failure Spectrum. Circulation 2011, 123, 1996–2005. [CrossRef] [PubMed]

87. Silvestrini, A.; Bruno, C.; Vergani, E.; Venuti, A.; Favuzzi, A.M.R.; Guidi, F.; Nicolotti, N.; Meucci, E.; Mordente, A.; Mancini, A. Circulating irisin levels in heart failure with preserved or reduced ejection fraction: A pilot study. PLoS ONE 2019, 14, e0210320. [CrossRef] [PubMed]

88. Rosendorff, C.; Lackland, D.T.; Allison, M.; Aronow, W.S.; Black, H.R.; Blumenthal, R.S.; Cannon, C.P.; De Lemos, J.A.; Elliott, W.J.; Findeiss, L.; et al. Treatment of Hypertension in Patients with Coronary Artery Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Circulation 2015, 131, e435–e470. [CrossRef] [PubMed]

89. Lamprea-Montealegre, J.A.; Zelnick, L.; Hall, Y.N.; Bansal, N.; De Boer, I.H. Prevalence of Hypertension and Cardiovascular Risk According to Blood Pressure Thresholds Used for Diagnosis. Hypertension 2018, 72, 602–609. [CrossRef] Cells 2021, 10, 2103 12 of 12

90. Campbell, N.R.; Burgess, E.; Choi, B.C.; Taylor, G.; Wilson, E.; Cléroux, J.; Fodor, J.G.; Leiter, L.A.; Spence, D. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 1. Methods and an overview of the Canadian recommendations. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. Can. Med. Assoc. J. 1999, 160, S1–S6.

91. Park, K.H.; Zaichenko, L.; Brinkoetter, M.; Thakkar, B.; Sahin-Efe, A.; Joung, K.E.; Tsoukas, M.; Geladari, E.V.; Huh, J.Y.; Dincer, F.; et al. Circulating Irisin in Relation to Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013, 98, 4899–4907. [CrossRef] [PubMed]

92. Zhang, L.-J.; Xie, Q.; Tang, C.-S.; Zhang, A.-H. Expressions of irisin and urotensin II and their relationships with blood pressure in patients with preeclampsia. Clin. Exp. Hypertens. 2017, 39, 460–467. [CrossRef]

93. Çelik, H.T.; Akkaya, N.; Erdamar, H.; Gok, S.; Kazanci, F.; DemirCelik, B.; Cakmak, M.; Yigitoglu, R. The Effects of Valsartan and Amlodipine on the Levels of Irisin, Adropin, and Perilipin. Clin. Lab. 2015, 61, 1889–1895. [CrossRef]

94. Jiang, M.; Wan, F.; Wang, F.; Wu, Q. Irisin relaxes mouse mesenteric arteries through endothelium-dependent and endotheliumindependent mechanisms. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2015, 468, 832–836. [CrossRef]

95. Zhang, W.; Chang, L.; Zhang, C.; Zhang, R.; Li, Z.; Chai, B.; Li, J.; Chen, E.; Mulholland, M. Central and Peripheral Irisin Differentially Regulate Blood Pressure. Cardiovasc. Drugs Ther. 2015, 29, 121–127. [CrossRef] [PubMed]

96. 96.Carling D, Viollet B. Beyond energy homeostasis: the expanding role of AMP-activated protein kinase in regulating metabolism. Cell Metab. 2015 Jun 2;21(6):799-804. doi: 10.1016/j.cmet.2015.05.005. PMID: 26039446.

97. 97.Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Eur Heart J. 2011 Mar;32(6):670-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehq426. Epub 2010 Dec 7. PMID: 21138935; PMCID: PMC3056204.

98. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1-α–dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481(7382):463–468. (İrisinin keşfi çalışması)

99. Polyzos SA, Mantzoros CS. Irisin in metabolic diseases. *Metabolism.* 2015;64(7):936–942. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:277–314. (Diyastolik fonksiyon kriterleri)

100. Sanchis L, Gabrielli L, Andrea R, et al. Prognostic value of longitudinal strain in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(5): 452–459.

101. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4899–4907.

102. Zhang Y, Li R, Meng Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes.* 2014;63(2):514–525.

103. Aronis, K.N.; Moreno, M.; Polyzos, S.A.; Moreno-Navarrete, J.M.; Ricart, W.; Delgado, E.; De La Hera, J.; Sahin-Efe, A.; Chamberland, J.P.; Berman, R.; et al. Circulating Irisin Levels and Coronary Heart Disease: Association with Future Acute Coronary Syndrome and Major Adverse Cardiovascular Events. Int. J. Obes. 2015, 39, 156–161. [CrossRef] [PubMed]

104. Zhang, Y.; Mu, Q.; Shao, L.; Wang, X.; Li, S.; Yang, L.; Wu, Q.; Zhang, M.; Tang, D.; Zhou, Z.; et al. Protective Effect of Irisin on Atherosclerosis via Suppressing Oxidized Low Density Lipoprotein Induced Vascular Inflammation and Endothelial Dysfunction. PLoS ONE 2016, 11, e0158038. [CrossRef]

105. Zhang, Y.; Song, H.; Zhang, Y.; Wu, F.; Mu, Q.; Jiang, M.; Wang, F.; Zhang, W.; Li, L.; Shao, L.; et al. Irisin Inhibits Atherosclerosis by Promoting Endothelial Proliferation Through microRNA126-5p. J. Am. Heart Assoc. 2016, 5. [CrossRef]

106. Kitzman DW, Shah SJ. The HFpEF Obesity Phenotype: The Elephant in the Room. J Am Coll Cardiol. 2016 Jul 12;68(2):200-3. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.019. PMID: 27386774.