

Nooa Kivikangas

**SYDÄMEN YKL-40-IMMUNOHISTOKEMIA
KOKEELLISESSA SYDÄMEN ÄKILLISESSÄ
OIKEANPUOLEISESSA VAJAATOIMINNASSA**

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Toukokuu 2020

Ohjaajat
Dos. Ari Mennander, Tays Sydänsairaala ja Tampereen yliopisto
Prof. Timo Paavonen, Fimlab ja Tampereen yliopisto

TIIVISTELMÄ

Nooa Kivikangas: Sydämen YKL-40-immunohistokemia kokeellisessa sydämen äkillisessä

oikeanpuoleisessa vajaatoiminnassa

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen lisensiaatin tutkinto

Toukokuu 2020

YKL-40 on ollut viimeisen vuosikymmenen ajan kiivaan tutkimuksen kohteena, erityisesti glykoproteiinin merkitys tulehdusbiomarkkerina ja sen käyttömahdollisuudet kliinisessä työssä ovat herättäneet kiinnostusta. YKL-40 on glykoproteiini, joka on eristetty ensimmäisen kerran rustosoluista. Sitten sen on havaittu ilmenevän myös useissa muissa kudoksissa, kuten verisuonen seinämän solukosta ja immuunipuolustuksen monosyyttilinjain soluista. YKL-40:n merkitystä tulehdusvälittäjäaineena on tutkittu, ja se näyttäisi aktivoivan luonnollista vastustuskykyä tulehdussignaaloinnin kautta. Lisäksi sen on havaittu toimivan migraatio- ja kasvutekijänä osassa kudoksista.

Seerumin YKL-40-pitoisuuksien on havaittu nousevan monissa sairaustiloissa, kuten sydän- ja verisuonisairauksissa, sokeritautissa, syövässä sekä tulehduksellisissa sairauksissa. Verenkiertoelimistön sairauksista etenkin sepelvaltimotautissa ja muissa valtimokovettumataudin muodoissa glykoproteiinin pitoisuus seerumissa vaikuttaisi kohoavan merkittävästi. Olemme aikaisemmin havainneet kokeellisessa sydämen vajaatoiminnassa korkeat YKL-40-geenimuutokset. Tarkoituksenamme oli nyt selvittää YKL-40-glykoproteiinin esiintyvyyttä proteiinitasolla kokeellisesti sydämen vajaatoimintamallissa.

Tutkimusaineistoksi keräsimme eläinmallilla tuotettuja sydämen vajaatoimintaleikkeitä, ja tutkimme niissä ilmeneviä YKL-40-positiivisia soluja verrattuna leikkien sydämenseinämän sisäisten valtimoiden määrään. Vajaatoimintaleikkeiden vajaatoiminnan kesto jaettiin 1, 3 ja 7 vuorokauden ryhmiin. Selvitimme YKL-40-proteiinin ilmentymisen eroja vajaatoimintaleikkeissä verrattuna terveisiin kontrollileikkeisiin. Tilastollisia vertailuja tehtiin sekä eri pituisten vajaatoimintajaksojen että kaikkien vajaatoiminta- ja verrokinäytteiden välillä.

Tutkimuksessa eri vajaatoimintaryhmien ja kontrolliryhmän välillä ei ilmennyt tilastollisesti merkitseviä eroja. Myöskään vajaatoimintaryhmän sisällä erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Vajaatoimintanäytteissä ei ollut kontrollileikkeitä enempää YKL-40-glykoproteiinikertymää, eikä vajaatoiminnan kesto vaikuttanut glykoproteiinin kertymään. YKL-40 saattaa olla varhainen ja nopeavaikutteinen välittäjä molekyyli sydämen oikeanpuoleisen vajaatoiminnan kehittämisessä, mutta glykoproteiinin ilmeneminen vaikuttaisi säilyvän muuttumattomana tutkimusasetelman mukaisissa olosuhteissa.

Avainsanat: biomarkkeri, YKL-40, CHI3LI, HCgp39, sydämen vajaatoiminta, sydämen oikeanpuoleinen vajaatoiminta, iskemia, koe-eläinmalli, sydänkirurgia

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	1
1.1	YKL-40-glykoproteiinin ominaisuudet ja ilmeneminen	2
1.2	YKL-40:n ilmeneminen ja merkitys sydän- ja verisuonisairauksissa	3
1.2.1	Sepelvaltimotauti ja sydäninfarkti	3
1.2.2	Sydämen vajaatoiminta	4
1.2.3	Rytmihäiriöt	5
1.2.4	Sydänsiirteet.....	5
1.3	YKL-40:n yhteys muihin sairauksiin	6
1.3.1	Diabetes.....	6
1.3.2	Syöpä.....	6
1.3.3	Tulehdukselliset sairaudet.....	7
1.4	Sydämen oikeanpuoleinen vajaatoiminta sairautena.....	7
1.4.1	Syyt	7
1.4.2	Cor pulmonale.....	8
1.4.3	Mekanismit.....	8
1.4.4	Ilmeneminen.....	9
1.4.5	Hoito.....	10
2	AINEISTO JA MENETELMÄT	11
3	TULOKSET	12
4	POHDINTA	14
5	LÄHTEET.....	16

1 JOHDANTO

Sydän- ja verisuonisairauksia sekä niiden aiheuttamia myöhäiskomplikaatioita pyritään ennakoimaan kartoittamalla riskitekijöitä ja mittaamalla kudoksista merkkiaineita, joita kutsutaan biomarkkereiksi. Sydämen ja verisuonten sairauksia, joita pyritään ennakoimaan, ovat esimerkiksi sepelvaltimotauti ja valtimokovettumatauti sekä vakavampana akuuttina sairaskohtauksena sydäninfarkti. Tunnettuja riskitekijöitä näille sairauksille ovat esimerkiksi korkeat seerumin lipidiarvot, verenpainetauti ja tupakoiminen, joita arvioimalla voidaan tunnistaa riskiryhmiin kuuluvia henkilöitä. (1,2) Riskitekijät ennustavat yksilön alttiutta sairastua tiettyihin tauteihin, ja niitä voidaan hyödyntää diagnostiikassa. Riskitekijöiden avulla ei kuitenkaan voida arvioida kudosten ajankohtaista tilaa, eikä seurata esimerkiksi sydän- ja verisuonitautien kulkua (2). Kudosprosessien seurannassa biomarkkerit ovat usein käyttökelpoisimpia, koska ne ilmentävät tarkasti esimerkiksi kudoksen rasitusta ja inflammaatiota tutkimushetkellä. Lisäksi monet biomarkkerit ovat tyypillisiä tietyille kudoksille. Näistä syistä biomarkkereita käytetään sydän- ja verisuonisairauksien kulun ja vakavien komplikaatioiden, kuten sydäninfarktin tai äkkikuoleman ennustamisessa ja diagnosoimisessa. Uusia biomarkkiaineita etsitään jatkuvasti, ja erityisesti paikalliset tulehdusvälittäjäaineet ja signaalintimolekyylit ovat olleet tutkimuskohteina. YKL-40 on biomarkkeri, jonka merkitystä on tutkittu viime vuosina ja se on osoittautunut hyväksi biomarkkeriksi muun muassa joidenkin sydän- ja verisuonisairauksien seurannassa. (1,3-5)

YKL-40-tasojen vaihtelua on tutkittu sydämen vajaatoiminnassa, ja tasot näyttäisivät nousevan erityisesti molemmin- ja vasemmanpuoleisessa vajaatoiminnassa. Biomarkkerin lähde on epäselvä, koska se ei vaikuta korreloivan muiden valtimoendoteelin toimintahäiriömarkkereiden kanssa. (6) Sydänlihaskudoksen hapenpuutteen laajuus on osassa tutkimuksista korreloinut selkeästi YKL-40-tasojen kanssa (7). YKL-40-tasoa nostaa tutkimusten mukaan etenevä oikeanpuoleinen vajaatoiminta ja hemodynamiikan heikkeneminen, joiden taustalla on hapenpuute ja rasitus (8). YKL-40-tasoa mitataan useimmiten seerumista tai plasmasta. Tampereella kehitetyssä äkillisen sydämen oikeanpuoleisen vajaatoiminnan mallissa on havaittu YKL-40-geenin korkeat pitoisuudet.

Tässä syventävien opintojen kirjallisessa työssä tutkitaan YKL-40-glykoproteiinia käyttäen edellä mainittua kokeellista koe-eläinmallia. Kirjalliseen työhön kuuluu kirjallisuuskatsaus sekä tutkimusryhmän oikeanpuoleisen vajaatoiminnan eläinmalliaineistosta koottu osa-analyysi, jossa

selvitetään immunohistokemiallisia menetelmiä hyödyntäen YKL-40:n ilmenemistä kudokseteikkessä.

1.1 YKL-40-glykoproteiinin ominaisuudet ja ilmeneminen

YKL-40 on noin 40 kDa:n suuruinen, hepariinia ja kitiiniä sitova glykoproteiini. Siitä käytetään useita eri nimityksiä johtuen sen useista tehtävistä ja ilmenemiskudoksista: human cartilage glycoprotein 39 (HCgp39) eristettynä rustosta, 38-kDa heparin binding glycoprotein ja chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1). Lyhenne YKL-40 muodostuu glykoproteiinin kolmesta ensimmäisestä N-terminaalista aminohaposta ja molekyylipainosta. (9)

YKL-40-glykoproteiinia erittyy *in vitro* lukuisista erilaisista soluista, ja se näyttäisi aktivoivan erityisesti luonnollista immunitettä sekä vaikuttavan solunulkoisen väliaineen uudismuokkauksessa (10). Luonnollisen immunitetin puolella YKL-40 kypsyttää monsyyttejä makrofageiksi, ja sitä erittyy ainakin myöhäisen vaiheen makrofageista (11). YKL-40 aktivoi myös tyypin 2 auttaja-T-lymfosyyttejä ja lisää siten IL-13-välitteistä kudosisnflammaatiota ja fibroosia (12). YKL-40 toimii adheesio- ja migraatiotekijänä verisuonten seinämissä, joissa sitä erittävät pääasiassa seinämän sileälihassolut. YKL-40 ilmentyy makrofageissa ja suonenseinämän sileälihassoluissa erityisesti inflammaatioalueilla, kuten kovettuneissa sepelvaltimoissa. (10,13) Kudosten uudismuokkaamisessa YKL-40 vaikuttaa kasvutekijänä erilaisissa sidekudossoluissa ja se toimii osin synergistisesti IGF-1 kanssa. Kasvua lisäävä mitogeeninen aktiivisuus välittyy ERK1/2- sekä AKT-fosforylaatiolla MAPK- ja PI3K-signaalintireittejä pitkin. Signaointi kiihdyttää sidekudoksen solunjakautumista ja kasvua. (14) On myös viitteitä, että YKL-40:n tulehdusvälittäjävaikutus hillitsisi tulehdusta joissain tilanteissa. YKL-40 heikentää TNF-alfan ja IL-1:n vastetta fibroblasteissa ja kondrosyyteissä, joka johtaa vähentyneeseen sidekudoksen hajottamiseen. (15)

Nopean aineenvaihdunnan solut ja jakaantuvat solut ilmentävät erityisen suuria YKL-40-pitoisuuksia (16). Seerumin YKL-40-tasot ovat normaalisti hyvin stabiilit, eivätkä ne muutu vuorokaudenajan, fyysisen aktiivisuuden tai pitkän seurannan aikana (17). Biomarkkerille on hyödyllistä vakaa perustaso, joka ei vaihtele merkittävästi yksilötasolla. YKL-40-pitoisuudet korreloivat monissa tilanteissa hyvin tunnetun ja laajalti käytetyn biomarkkeri hsCRP:n kanssa, kuten esimerkiksi sepelvaltimo- ja valtimokovettumataudissa. (7) HsCRP ei ole kudosspesifi, sillä

sitä eritetään maksasta, ja siten se ilmentää koko elimistön inflammaatiokuormaa (2). YKL-40 eritetään paikallisesti esimerkiksi sepelvaltimoiden sileälihassolukerroksesta (13). Sen vuoksi se voisi toimia paremmin kudosspesifinä biomarkkerina kuin hsCRP.

1.2 YKL-40:n ilmeneminen ja merkitys sydän- ja verisuonisairauksissa

1.2.1 Sepelvaltimotauti ja sydäninfarkti

Sepelvaltimotauti on krooninen tulehduksellinen sairausprosessi, jossa useat tulehdukselliset solut ja välittäjäaineet vaikuttavat valtimokovettumataudin kehittymiseen. Taudissa verisuonten endoteelin toiminta häiriintyy, joka mahdollistaa rasvakertymän muodostumisen suonenseinämään. Rasvan häiriintynyt poistuminen ja paikallinen tulehdusreaktio muodostavat valtimokovettumalle tyypillisen rasvaplakin. (18) YKL-40:n ajatellaan olevan yhteydessä erityisesti endoteelin häiriintyneeseen toimintaan, ja sitä ilmentävät makrofagit, sileälihas- sekä endoteelisolut (9). Kirjallisuudessa YKL-40:n yhteyttä valtimokovettumaan ja sepelvaltimotautiin on tutkittu kattavasti.

Kohonneiden YKL-40-tasojen on huomattu olevan yhteydessä stabiiliin sepelvaltimotautiin (7,19-21). Valtimokovettumataudin plakeissa makrofagit ilmentävät selkeästi korkeampia YKL-40-pitoisuuksia kuin muualla elimistössä (22). Tutkimuksissa on pystytty arvioimaan valtimokovettumaplakkien vakautta YKL-40:n avulla, koska labiilit plakit nostavat sen tasoja seerumissa (7,21). Kohonneet YKL-40-tasot ennustavat lukuisia sydän- ja verisuonitapahtumia: ST-nousu- ja aivoinfarkteja sekä sydänperäisiä äkkikuolemia (7,19,22,23). Kohonneet YKL-40-tasot ennustavat aivoinfarkteja ja sepelvaltimotautia jopa hsCRP:tä luotettavammin. Suurten verisuonten toimintaa YKL-40 kuvaa melko hyvin, mutta tutkimusten perusteella pienien verisuonien vaurioiden ja YKL-40-tasojen välillä ei ole merkitsevää yhteyttä (24).

Kohonneiden YKL-40-pitoisuuksien ja sydän- ja verisuonitautien yhteys ilmenee populaatio- ja yksilötasolla hyvin, mutta pitoisuudet korreloivat vaihtelevasti sairauksien vakavuuden kanssa, esimerkkinä ahtautuneiden suonten määrä tai tuhoutunut kudosalue. Kuitenkin osassa tutkimuksista iskeemisen alueen laajuus ja ahtautuneiden suonien määrä ovat korreloineet YKL-40-tasojen kanssa. (7,21,25,26) YKL-40-tasot saattavat säilyä koholla melko pitkään sydäntapahtuman jälkeen,

mikä johtunee sydänlihaksen uudismuodostusprosessista (19). Kohonneet YKL-40-pitoisuudet saattavat myös ennustaa sydäninfarktin huonompaa toipumista (26).

YKL-40 korreloi myös sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden kanssa. Selkeä yhteys tasoilla on korkeaan ikään, miessukupuoleen, tupakoimiseen ja plasman triglyseridiarvoihin (22,23). Lisäksi YKL-40 korreloi sydän- ja verisuonisairauksin seurannassa vakiintuneiden biomarkkereiden, hsCRP ja proBNP, kanssa (23).

YKL-40 on yhteydessä valtimokovettumatautiin, mutta se ei todennäköisesti ole osallinen taudin kehittymisprosessissa, vaan se ilmenee yhtä aikaa riippumattomana tekijänä (20). YKL-40-geneissä esiintyy polymorfismia. Osa geneettisistä varianteista nostaa ja osa laskee sen perustasoa seerumissa. Tutkituista varianteista vain yhden todettiin korreloivan hieman korkeampaan sydäninfarktirisikkiin, ja muuten ei ole todettu merkittäviä eroja sydän- ja verisuonisairauksissa. Perinnöllisesti korkeammat YKL-40-tasot eivät näyttäisi itsenäisesti vaikuttavan sairastavuuteen tai elinajanodotteeseen. (23)

1.2.2 Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoiminnassa epätarkoituksenmukainen verenkierron säätely sekä neurohumoraaliset ja aineenvaihdunnalliset mekanismit johtavat verenkierron tasapainon järkkymiseen, mikä vaikeimmillaan kulminoituu sydämen äkilliseen dekompensoitioon. Tulehdusjärjestelmät aktivoituvat, erityisesti taudin kroonistuessa, ja tutkimuksissa on todettu tulehdusmarkkereiden nousevan sydämen vajaatoiminnan yhteydessä. (27) Tulehdusmarkkereita erittävät erityisesti immuunipuolustuksen solut, fibroblastit ja endoteelisolut (9). Tämän vuoksi sydämen vajaatoiminnassa on tutkittu myös vajaatoiminnan kulkua ja lopputulemia ennustavia biomarkkereita.

YKL-40-tasojen on huomattu korreloivan hyvin sydämen vajaatoiminnan NYHA-vaikeustasoluokituksen kanssa, eritoten kroonisessa taudinkuvassa. Kaikukuvantamislöydöksen ja YKL-40-tasojen välillä ei puolestaan ole todettu merkittävää yhteyttä. Vajaatoimintapotilaiden kohdalla valtimokovettumatauti korreloi etiologisenä tekijänä hieman vaihtelevasti YKL-40-tasojen kanssa. (6,28,29) YKL-40:n yhteys vajaatoimintaan ei riippunut muiden tutkittujen vajaatoimintamarkkereiden pitoisuuksista plasmassa eikä potilaan diabeteksesta. Korkea verenpaine

tosin nosti YKL-40-tasoa vajaatoimintapotilailla. (28) Vajaatoiminnan aikana matalat YKL-40-tasot ennustavat hyvää hoitovastetta statiineille (29).

Idiopaattisessa keuhkohypertensiossa YKL-40-pitoisuuksien on havaittu ennustavan taudin kliinisen tilan huononemista. Biomarkkerin ennustearvo oli lähes kaikkia vertailtuja tutkimusmenetelmiä parempi, laajaa 12 kohdan kliinistä REVEAL-analyysiä lukuun ottamatta. Erityisesti YKL-40-tasoa nostivat hemodynamiikan heikkeneminen ja etenevä oikeanpuoleinen vajaatoiminta. Tutkimuksessa epäiltiin kohonneiden YKL-40-tasojen olevan yhteydessä sydämen vajaatoiminnan aiheuttamaan sydänlihaskasitukseen ja sydämen hapenpuutteeseen. (8)

1.2.3 Rytmihäiriöt

YKL-40-glykoproteiinin tasojen on havaittu olevan koholla eteisvärinäpotilailla, erityisesti kroonisessa taudinkuvassa. (30,31) Eteisvärinän ajatellaan olevan osin tulehduksellinen ja kudoksen uudelleen muovautumisesta johtuva sairaus, joten YKL-40 voisi kuvastaa hyvin kudoksen tilaa (9,30). Tätä ajatusta tukevat havainnot tasaisesti nousevista YKL-40-tasoista itsenäisessä eteisvärinässä, jossa eteisiin on muodostunut sidekudoslisää. Sidekudoslisän määrää pystyttiin jopa arvioimaan YKL-40-tasojen perusteella. (32) Populaatiotasolla kohonneet YKL-40-tasot ennustavat eteisvärinän puhkeamista ja sen uusiutumisen riskiä (30). YKL-40 voisi olla hyödyllinen elektivisten hoitojen kohdentamisessa, koska joissain tutkimusasetelmissä on todettu myös yhteys tasojen ja ablaatiohoitotulosten välillä. Vastaavia yhteyksiä ei ole ainakaan vielä havaittu muissa rytmihäiriötyypeissä. (31)

1.2.4 Sydänsiirteet

Sydänsiirteiden kohdalla kohonneet YKL-40-tasot ennustavat pitkällä aikavälillä munuaisvauriota ja munuaisten vajaatoimintaa, ja tasot kohoavat suhteessa munuaisvaurion laajuuteen. Munuaisvaurio arvioitiin tutkimuksissa seerumin kreatiniinista lasketulla eGFR-arvolla. Mahdollisena mekanismina on sydänsiirteisiin liittyvä matala-asteinen inflammaatio. Sydänsiirrepotilailla YKL-40 vertautui melko hyvin muihin biomarkkereihin, kuten vWF ja hsCRP. (33) Perioperatiivisessa vaiheessa YKL-40-tasojen avulla ei voida ennustaa akuutin munuaisvaurion kehittymistä (34).

1.3 YKL-40:n yhteys muihin sairauksiin

1.3.1 Diabetes

Diabetespotilailla korkeampi YKL-40-pitoisuus korreloi selkeästi vaikeamman taudinkuvan kanssa. Sekä tyyppin 1 että tyyppin 2 diabetesta sairastavilla on todettu olevan keskimäärin korkeammat YKL-40-tasot verrattuna terveisiin verrokkeihin (9,35). YKL-40-tasot korreloivat merkitsevästi diabeettisten kohde-elinvaurioiden ilmaantumisen kanssa. Selkein yhteys on havaittu albuminuriassa ja dyslipidemiassa, mutta korkeammat YKL-40-tasot näyttäisivät korreloivan myös diabeteksen verisuonikomplikaatioiden kanssa. Taustalla saattaa olla diabetekseen liittyvä verisuonten seinämän toimintahäiriö ja pienten suonten vauriot. Toinen mahdollinen mekanismi on insuliiniresistenssi, jossa merkittävänä vaikuttajina ovat endoteelidysfunktio ja makrofagien toiminta. (5,36) Diabetespotilailla YKL-40-tasot laskevat merkittävästi statiinihoidolla (35). Diabetespotilailla on selkeästi verrokkeja enemmän valtimokovettumatautia, jolla saattaa olla sekoittava vaikutus tutkittavien YKL-40-tasoihin (5,37).

YKL-40 kertoo hyvin diabetespotilaiden ennusteesta. Haitallisia lopputulemia, kuten sydänkohtauksia, äkkikuolemia ja ääreisvaltimotautia, ilmenee selkeästi enemmän korkeilla YKL-40-tasoilla. 2-tyypin diabetespotilailla kohonnut seerumin YKL-40 ennustaa 10-vuotiskuolleisuutta itsenäisenä ennustetekijänä. Ennustearvo on kuolemansyystä riippumaton, mutta selkein yhteys on sydän- ja verisuonisairauksiin. (37,38) Diabetespotilailla on lisäksi todettu YKL-40-tasojen yhteys verrokkeja nopeampaan pulssiaaltoon, joka kertoo suurten valtimorunkojen jäykkyydestä (37).

1.3.2 Syöpä

Korkeat YKL-40-tasot lisäävät maha-suolikanavan syövän riskiä ja heikentävät ennustetta kaikkien tutkittujen syöpädiagnoosien yhteydessä. Muiden syöpien kohdalla ei ole havaittu selkeää korrelaatiota syövän ilmaantuvuuden ja YKL-40-tasojen välillä. Seerumin YKL-40-päästöjen ajatellaan olevan peräisin nimenomaan syöpäsoluista, mutta vankka tutkimusnäyttö teorialta puuttuu. Myös krooninen inflammaatio ja syövän tukisolukko ovat mahdollisia lähteitä. YKL-40:n merkitys syövän synnyssä ja taudin kulussa tunnetaan huonosti. YKL-40:n vaikutus MAPK-ERK-signaaloinnissa on mahdollinen selittävä tekijä korkeiden tasojen ja syöpätapausten välillä. (39)

1.3.3 Tulehdukselliset sairaudet

YKL-40-pitoisuuksia on tutkittu useissa tulehduksellisissa taudeissa. Tutkimuksen kohteena ovat olleet astma ja keuhkohtaumatauti, infektiot, reumaattiset sairaudet, tulehdukselliset suolistosairaudet sekä sairaudet, joiden taudinkuvaan liittyy merkittävää sidekudoksen muodostusta ja fibroosia. Näissä kaikissa YKL-40-tasojen on osoitettu kohoavan aktiivisissa tautiprosesseissa. (7,10)

1.4 Sydämen oikeanpuoleinen vajaatoiminta sairautena

Sydämen vajaatoiminta on vaikea ja vakava sairaus, joka aiheuttaa inhimillistä kärsimystä ja merkittäviä sairaanhoidon kuluja. Useimmiten sydämen vajaatoiminnalla tarkoitetaan sydämen vasemman puolen vajaatoimintaa tai molemminpuolista vajaatoimintaa. Oikeanpuoleinen vajaatoiminta on kuitenkin erillinen kokonaisuus, jota seuraa usein vaikeat komplikaatiot ja lopputulemat. Sydämen vajaatoiminta on loppuvaiheen seuraus useille kroonisille sydänsairauksille.

1.4.1 Syyt

Sydämen oikeanpuoleinen vajaatoiminta johtuu usein keuhkovaltimopaineen noususta. Keuhkoverenkierron lisääntynyt vastus nostaa oikean kammion työmäärää ja altistaa sen siten hapenpuutteelle ja etenevälle vajaatoiminnalle. Oikeanpuoleista vajaatoimintaa voivat pahentaa myös sydänperäiset mekanismit, jotka vaikuttavat usein haitallisesti oikean kammion supistumiseen. (40)

Yleisin oikean puolen vajaatoiminnan syy on vasemman puolen vajaatoiminta, koska se on paljon yleisempi. Vasemmanpuoleinen vajaatoiminta aiheuttaa liiallista keuhkoverentungosta, joka johtaa oikean puolen rasittumiseen. (41,42) Keuhkoperäisiä syitä on useita, joista tunnetuimpia ovat keuhkoveritulpan jälkitilat, krooninen keuhkohtaumatauti (COPD), primaari keuhkoverenpainetauti ja vaikeasti sairaiden potilaiden kriittinen hengitysvaje. Tavallisesti keuhkoveritulpassa verihyytymät kulkeutuvat alaraajojen laskimoista keuhkovaltimoihin, joiden tukkeutuminen johtaa oikean kammion jälkikuorman kasvuun ja lopulta vajaatoimintaan. Veritulppa voi olla yksi suuri tukos tai joukko pienempiä tukoksia. COPD:ssa kaasujen vaihto vähenee keuhkorakkuloiden tuhoutumisen ja sidekuduskertymän vuoksi. Ventilaatio-

perfuusiosuhde heikkenee keuhkoissa kauttaaltaan, mikä johtaa keuhkovaltimoiden supistumiseen. COPD-potilaista noin 1/2000 sairastuu oikeanpuoleiseen vajaatoimintaan. Kriittinen hengitysvaje aiheuttaa sydämen rasitusta samalla mekanismilla kuin COPD. Primaarissa keuhkoverenpainetaudissa keuhkovaltimot supistuvat ilman selkeää syytä. Sen ilmaantuvuus on noin 1/3 000 000 vuodessa. (40-42)

Muita kuin keuhkoperäisiä tekijöitä ovat laajentava sydänlihassrapppeuma, sepsis, trikuspidaaliläpän vuoto, vasemman puolen vajaatoiminta, infarktiti ja sydämen toimenpiteet (40,41). Laajentavassa sydänlihassrapppeumassa sydänlihaskudos kasvaa liian suureksi perinnöllisten tekijöiden ohjaamana. Tämä aiheuttaa oikean puolen vajaatoimintaa suorasti heikentämällä oikean puolen lihasfunktioita ja epäsuorasti vasemman puolen vajaatoiminnan kautta. Septinen tila voi aiheuttaa oikean kammion toiminnan häiriön aiheuttamalla solujen hapenpuutetta sekä suoraan toksisella vaikutuksella. (40) Trikuspidaaliläpän vuoto on harvinainen vajaatoiminnan syy (41). Sepelvaltimotautikohtauksessa hyytymät voivat tukkia sepelvaltimot, jolloin sydänlihaksen hapensaanti heikkenee tai loppuu kokonaan. Useimmissa tapauksissa infarkti-alue käsittää vasemman kammion lihasmassaa, mutta myös oikea kammiio voi infarktoitua. Molemmista tapauksista uhka oikean puolen vajaatoiminnalle on merkittävä. Sydämen toimenpiteissä, kuten esimerkiksi sydänsiirteiden yhteydessä, oikean kammion vajaatoiminta lisää kuolleisuutta ja sairastavuutta merkitsevästi. (40,42)

1.4.2 Cor pulmonale

Keuhkoperäistä itsenäistä oikeanpuoleista vajaatoimintaa kutsutaan usein termillä cor pulmonale. Diagnostisesti syiden ja löydösten tulee olla linjassa oikeanpuoleisen vajaatoiminnan kanssa. Yleisesti cor pulmonalen kriteerit ovat RUBIN 2018 mukaan (1) keuhkoperäinen syy tai aiheuttaja, (2) sydämen laajenemisen rajoittuminen oikealle puolelle, (3) korkea keuhkoverenpaine sekä (4) taustalla ei ole vasemman puolen vajaatoimintaa. Cor pulmonale käsittää myös kroonisen oikeanpuoleisen keuhkoperäisen rasituksen, joka ei ole vielä aiheuttanut vajaatoimintaa. (43)

1.4.3 Mekanismit

Oikean kammion tilavuuden ja loppusystolen paineen kasvaessa oikea kammiio pyrkii kompensoimaan muutosta kalsiumriippuvaisen itsesäätelyn, Frank-Sterling-mekanismin ja katekoliaamiinivasteen avulla. Oikean kammion ajautuessa vajaatoimintaan vasemman kammion esitäyttö ja sydämen minuuttitilavuus pienenevät. Vasemman kammion toiminta heikkenee myös

oikean kammion koon kasvaessa, koska kammioiden väliseinä kasvaa ja siten vasemman kammion tilavuus pienenee. Normaalisissa tilanteissa hapekas valtimoveri kiertää sydämen oikeanpuoleisissa sepelvaltimoissa sekä systolen että diastolen aikana. Oikean kammion paineen noustessa sepelvaltimokierto toimii vain diastolen aikana. Tällöin oikea kammio altistuu hapenpuutteelle ja stressille. Pitkittynyt hapenpuute johtaa sidekudoksen muodostumiseen, ja sydänlihas jäykistyy. (40,42,43) Jäykkä ja väsynyt sydänlihas on erityisen altis nopealle vajaatoiminnan kehittymiselle.

Oikea kammio on ohutseinäisempi ja täten vasenta kammiota herkempi virtausvastuksen muutoksille. Juuri jälkikuorman kasvu johtaa oikean kammion vajaatoimintaan hyvin tehokkaasti. Jälkikuorman noustessa oikean kammion toimintahäiriön seurauksena sydämen minuuttitilavuus saattaa romahtaa. Suurentunut oikea kammio komprimoi sydänpussissa koko sydämen. Kroonisessa vajaatoiminnassa oikea kammio hypertrofioituu, ja sen lihassassa kasvaa noin 45-90 %. (44)

Solutasolla oikean kammion rasitus johtaa sydänlihassolujen kuolioon ja rasvakertymiin, mutta pitkittyessään myös sydänlihassolujen koon kasvuun. Lisäksi stressi heikentää sydänlihaksen energia-aineenvaihduntaa. Rakenteellisia muutoksia aiheuttavat juuri metabolinen ja hapenpuutteen aiheuttama stressi sekä liiallinen adrenerginen stimulaatio ja proteaasien toimintahäiriöt. Äkillinen paineen nousu oikeassa kammiossa indusoi myös eteispeptidi B:n, sytokiinien ja kasvutekijöiden ilmentymistä. Niiden merkitys patologisissa muutoksissa on vielä epäselvä. (40,43)

1.4.4 Ilmeneminen

Oikean kammion sopeutumiskeinojen hiipussa elimistön laskimopaine kohoaa. Veri pakkautuu laskimoihin, koska oikea kammio ei kykene siirtämään sitä keuhkoverenkiertoon. Laskimopaineen nousu aiheuttaa vajaatoiminnan kliinisiä merkkejä: kaulalaskimon sykkiminen, perifeeriset turvotukset, pleuranesteily sekä laajentunut, aristava ja sykkivä maksa. Vajaatoiminnan diagnostiikassa laskimopaineen sekä oikean eteisen ja kammion paineen arviointi ovat oleellisia oikean diagnoosin kannalta. Tärkein merkki itsenäisestä oikeanpuoleisesta vajaatoiminnasta ovat turvotukset ilman korostunutta keuhkoverekkyyttä. Molempien puolien vajaatoiminnassa systeemiset turvotukset ja kohonnut laskimopaine ovat seurausta oikean puolen vajaatoiminnasta. Muutoin systeemiset oireet ovat epäspesifejä ja peilailevat pikemminkin vajaatoiminnan aiheuttajaa. (40-42)

Sydämessä tapahtuvat muutokset riippuvat vajaatoimintaa aiheuttaneista syistä ja tilan kestosta. Tärkein yksittäinen löydös on oikean kammion laajentuminen. Oikean puolen vajaatoiminta voi lopulta ajautua nopeasti huononevaan tilaan eli kardiogeeniseen sokkiin. Tämän taustalla on viimeisienkin kompensatiokeinojen hupeneminen ja vajaatoiminnan etenevä luonne. (40,42)

Sekundaaristen läppävikojen parantaminen ei auta merkittävästi taudin hoidossa. Turvotusten yhteydessä aloitetaan aina nesteentorjotuslääkitys, tavallisesti furosemiidi, mutta nestekuorman nopea poistaminen voi hankaloittaa vajaatoiminnan diagnostiikkaa. (41)

1.4.5 Hoito

Vajaatoiminnan syyn selvittäminen ja hoitaminen ovat tärkeysjärjestyksessä ensimmäisinä (41,43). Tämä voidaan tehdä esimerkiksi oikean puolen katetrisaatiolla, jolloin pystytään arvioimaan esimerkiksi mitraalivuodon vaikeusastetta, kohonnutta keuhkoverenpainetta ja arvioimaan oikean puolen toimintaa (41,44). Toisaalta sydämen ultraäänikuvauksella saadaan tärkeää tietoa oikean kammion toiminnasta (44). Muita hoitomenetelmiäkin on tutkittu. Keuhkovaltimoiden vasodilataatiosta on näyttöä, mutta siinä piilee merkittävä oikovirtauksen riski. (40) Energia-aineenvaihduntaa parantavat hoidot ovat tutkitusti toimivia, mutta eivät ole vielä yleistä käytäntöä (43). Laskimopaluun lisääminen voi toimia oikean kammion paineen ollessa alle 14 mmHg. Kammion supistuvuutta voidaan lisätä esimerkiksi dobutamiinin avulla (40). Oikean puolen vajaatoiminnan hoidosta ei ole selkeitä suomalaisia hoitolinjoja, koska tila on itsenäisenä sairautena melko harvinainen. Oletettavasti hoidon toteutus tapahtuu kuitenkin soveltuvin osin Sydämen vajaatoiminnan kansallisia Käypä hoito -linjauksia mukaillen. (41)

Eritoten oikean kammion äkillisen vajaatoiminnan hoidossa on oleellista optimoida kiertävän verivolyymien määrä, ja tarpeen mukaan on lisättävä sydänlihaksen supistusvireyttä. Verivolyymia lisäämällä on useimmiten varaa nostaa esitäyttöä, varsinkin jos saadaan laskettua keuhkoverenkierron vastusta esimerkiksi adenosiinilla tai milrinonilla. Inotroopeista dopamiini on ensisijainen, mutta voidaan hyödyntää myös dobutamiinia ja adrenaliinia. Kaikissa tapauksissa on kuitenkin muistettava, että akuutti hoito vaihtelee aiheuttajan mukaan, koska väärä lähestymistapa voi jopa vahingoittaa potilaan hoitoa ja toipumista. (44)

Oikean kammion hoidon tavoitteet mukaillen SPALDING 2001 -artikkelia:

1. Jälkikuorman vähentäminen
2. Esitäytön optimointi
3. Supistuvuuden parantaminen inotroopeilla
4. Sydänlihaksen hapetuksen parantaminen

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tässä tutkimuksessa selvitettiin YKL-40-glykoproteiinin ilmenemistä immunohistologisissa sydännäytteissä eläinmallissa, jossa rotille oli aiheutettu sydämen oikeanpuoleinen volyymiriippuvainen vajaatoiminta. Eläimiä seurattiin tämän jälkeen yhden, kolmen tai seitsemän päivän ajan. Tämän jälkeen arvioitiin eri pituisten vajaatoimintajaksojen vaikutusta YKL-40-glykoproteiinin ilmenemiseen sydänlihaskudoksessa.

Eläinmallissa käytettiin Fischer 344 -merkkisiä rottia, joille avattiin kirurgisesti aortakavaalinen fisteli. Aortan ja alaonttolaskimon välinen paine-ero aiheuttaa verentulvan alaonttolaskimon kautta sydämen oikealle puolelle, ja sitä kautta aiheuttaa sydämen äkillisen vajaatoiminnan. Rotat lopetettiin näytesarjasta riippuen joko yhden, kolmen tai seitsemän vuorokauden kuluttua leikkauksesta. Sydämet otettiin talteen, ja niistä tehtiin histologiset leikesarjat immunohistologista tutkimusta varten. Kontrolliryhmä koostui operoimattomista eläimistä.

Sydännäytteistä valettiin parafiinileikkeet, jotka värjättiin immunohistokemiallisesti YKL-40-vasta-aineella. YKL-40-glykoproteiinin aktiivisuutta arvioitiin sydämenseinämän valtimoiden välittömässä läheisyydessä, ja aktiivisuutta verrattiin kontrollinäytteiden sekä äkillisten sydämen vajaatoimintanäytteiden välillä. Leikkeet nimikoitiin koodien avulla, jonka jälkeen ne analysoitiin sokkoutetusti.

Aineiston osa-analyysiin soveltuvia näytteitä oli yhteensä 43 kappaletta. Vajaatoimintaleikkeitä kertyi kaikkiaan 27 ja kontrollileikkeitä 16 kappaletta. Vajaatoimintaleikkeitä oli kolme ryhmää vajaatoiminnan keston mukaan: 1 päivän (n=7), 3 päivän (n=10) ja 7 päivän (n=10) vajaatoiminta.

Tutkimuksessa oli myös negatiivisia värjäämättömiä kontrollinäytteitä, joissa ei näkynyt aktiivisuutta. Värjäämättömiä näytteitä ei sisällytetty analyyseihin.

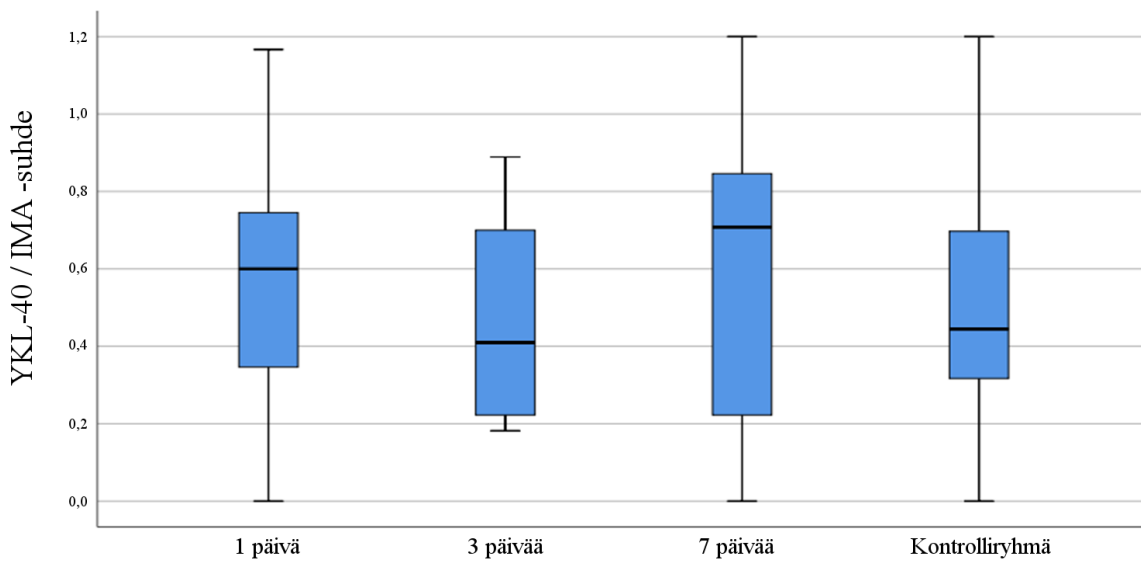
Tutkittaessa sydämen oikeanpuoleisessa vajaatoiminnassa ilmenevää YKL-40-glykoproteiinin aktiivisuutta analysoitiin aineistoa kahdella eri tavalla. Ensimmäisessä analyysissä arvioitiin erimittaisten vajaatoimintajaksojen vaikutusta aktiivisuuteen ja jokaista ryhmää vertailtiin erikseen kontrolliryhmään. Jälkimmäisessä analyysissä koko vajaatoimintaryhmää vertailtiin kontrolliryhmään. Vertailumuuttujana käytettiin YKL-40-aktiivisten solujen määrää jaettuna sydänleikkeen seinämän sisäisten valtimoiden (intramural artery, IMA) lukumäärällä.

Tilastanalyysit suoritettiin IBM SPSS Statistics -ohjelmalla. Analyysissä tilastollisina menetelminä käytettiin Kurskall-Wallis ja Mann-Whitney U -testejä. p -arvoa $< 0,05$ pidettiin tilastollisesti merkitseväenä.

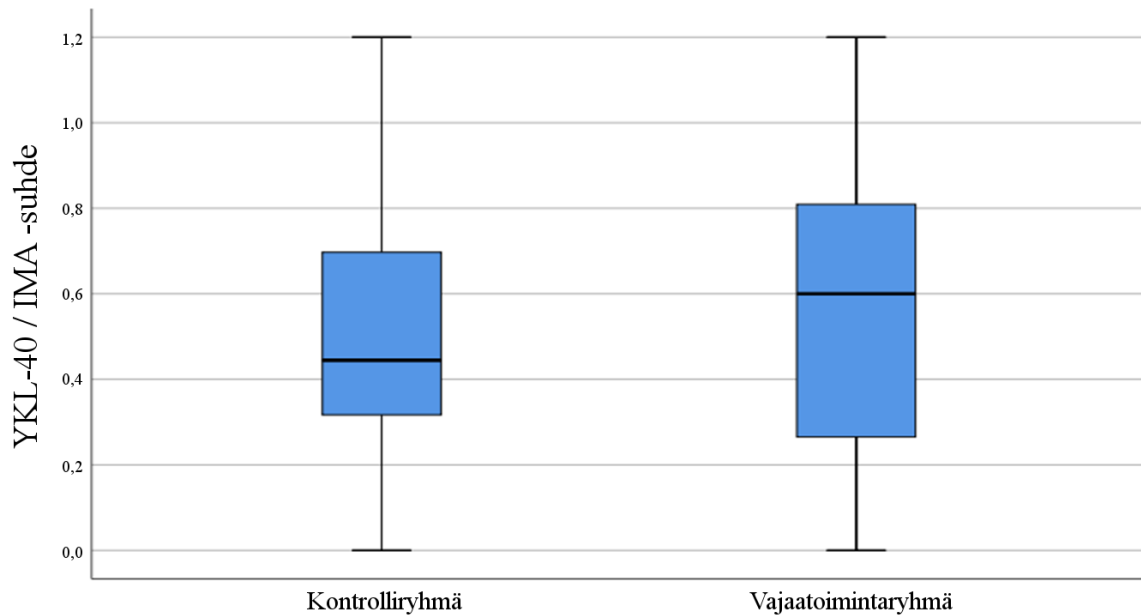
3 TULOKSET

Ensimmäisessä analyysissä arvioitiin vajaatoiminnan keston vaikutusta YKL-40-glykoproteiinin ilmenemiseen sydänkudosleikkeissä. Yhden päivän vajaatoimintaryhmässä YKL-40/IMA-suhteen mediaani oli 0,60 (vaihteluväli 0-1,17). Vastaavasti kolmen päivän ryhmässä mediaani oli 0,41 (VV 0,18-0,89) ja seitsemän päivän ryhmässä mediaani oli 0,71 (VV 0-1,20). Kontrolliryhmässä mediaani oli 0,44 (VV 0-1,20). Ensimmäisessä analyysissä ryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja ($p = 0,819$) YKL-40-aktiivisuuden suhteen.

Toisessa analyysissä kaikista vajaatoimintaleikkeistä muodostettiin yksi ryhmä ja verrattiin tuota kontrolliryhmään. Yhdistetyn vajaatoimintaryhmän mediaani oli 0,60 (VV 0-1,20). Toisessa analyysissä ei havaittu merkitsevää eroa ($p = 0,580$) vajaatoimintaryhmän ja vertailuryhmän YKL-40-aktiivisuuksien välillä.



Kuva 1. Vajaatoiminnan ja kontrolliryhmän YKL-40/IMA-suhteet vertailtuna vajaatoiminnan keston mukaan.



Kuva 2. Vajaatoiminta- ja kontrolliryhmän YKL-40/IMA-suhteet vertailtuna koko ryhmien mukaan.

4 POHDINTA

Tutkimuksen eläinmallinäytteillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja tutkittujen ryhmien välillä. YKL-40-glykoproteiini on paikallinen inflammatorinen tekijä, joka ei välttämättä kaikissa stressitilanteissa aktivoitu. Aikaisemmissa tutkimuksissa on saatu viitteitä etenevässä oikean puolen vajaatoiminnassa kohonneista YKL-40-glykoproteiinin arvoista sekä seerumissa että plasmassa (8). YKL-40:n lähdettä sydämen vajaatoiminnassa ei vielä tunneta, eikä se ole tutkimuksissa korreloinut merkitsevästi muiden valtimoendoteelin toimintahäiriömarkkereiden kanssa (6). Vaikuttaisi siltä, että YKL-40 ei välttämättä erity valtimoiden endoteelista tai sen läheisyydestä. Systemaattisessa kirjallisuushaussa ei löytynyt vastaavia sydämen vajaatoiminnassa YKL-40-glykoproteiinin ilmentymistä selvittäviä immunohistologisia tutkimuksia, tai muita YKL-40:n etiologisia selvityksiä. Valtimokovettumataudin yhteydessä vastaavia tutkimuksia on tehty aiemmin (9).

Tutkimuksessa osassa näytteistä värjäytyi verisuonten ympärillä paikallisesti selkeitä sytoplasmisia eritysrakkuloita sisältäviä makrofageja. Tämä korreloi hyvin aiemmin tutkittuun tietoon, jonka mukaan monosyyttilinjan myöhäisen vaiheen makrofagit erittävät YKL-40-välittäjäainetta ja indusoivat siten monosyyttien kypsymistä (10,11). Edellä mainittujen selkeiden löydösten lisäksi seinämänsisäisten valtimoiden endoteelissa näkyi hentoa värjäytymistä, jonka merkitystä on vaikea arvioida. Aikaisemmissa tutkimuksissa sileälihas- ja endoteelikudos ovat ilmentäneet YKL-40:tä migraatiotekijänä (10,13). Tutkimuksen histologiset löydökset ovat melko varmasti linjassa aiemman tutkitun tiedon kanssa, koska näytteissä YKL-40-glykoproteiini ilmentyi aikaisempiin tutkimuksiin verrattavissa solulinjoissa. Osassa näytteistä näkymä oli epäselvä: näytteissä oli positiivista ruskeaa näyteväriä laajalti koko näytteessä ja verisuonten ympärillä oli vaikeasti tulkittavia merkkivärikertymiä. Näytteiden vaihteleva laatu ja osin hyvin heikosti onnistuneet värjäykset saattoivat vaikuttaa tutkimustuloksiin.

Kaiken kaikkiaan tutkimuksemme otoskoko oli kohtalainen. Aikaisemmissa kliinisissä tutkimuksissa YKL-40-glykoproteiinin tasojen on havaittu korreloivan sekä oikeanpuoleisen että molemminpuolisen sydämen vajaatoiminnan kanssa (6,8,28,29). Aiemmissa kliinisissä tutkimuksissa aineistot ovat koostuneet pääosin kroonisesti sairaista potilaista, jolloin vajaatoiminnan kesto on ollut huomattavan pitkä ja yhtäjaksoinen. Tällöin YKL-40:n merkitys

sidekudoksen kasvu- ja migraatiotekijänä saattaa ilmentyä eri tavoin. Tutkimuksessamme sen sijaan käytettiin vain pisimmillään 7 vuorokauden vajaatoimintanäytteitä, joten vajaatoiminnan kesto saattoi olla verrattain lyhyt, eikä YKL-40-glykoproteiinia ilmaantunut vielä merkittävässä määrin. Ajatusta tukee se, että aikaisemmissa tutkimuksissamme lisääntynyt YKL-40-geenin ilmaantuvuus sen sijaan korreloi oikeanpuoleisen vajaatoiminnan kanssa jo yhden ja kolmen päivän kohdalla (45,46).

Tutkimuksen vahvuutena oli näytteiden sokkoutettu mikroskopointi ja analyysi. YKL-40-glykoproteiinia ei tutkimuksen mukaan juuri ilmaannu sydämen alkuvaiheen vajaatoiminnassa sydänlihaksessa tai sydänlihaksen valtimosuonissa.

Jatkossa olisi hyvä tutkia tarkemmin, mistä eri sairaustiloissa YKL-40-merkkiainepäästöt tulevat. Tällä hetkellä YKL-40:tä ilmentävät solut ja glykoproteiinin vapautuminen seerumiin sairaustiloissa on todettu eri tutkimuksissa, joten niiden korreloiminen toistensa kanssa ei ole varmaa. Tutkittaessa eläinmalleilla voitaisiin paremmin arvioida YKL-40:n merkitystä kudostason biomarkkerina.

Tässä syventävien opintojen työssä opin tarkastelemaan tutkimustuloksia kriittisesti ja tekemään sekä laajamittaista kirjallisuushakua että suppeaa kirjallisuuskatsausta. Varsinaisena suorituksena analysoin immunohistologisia näytelaseja valomikroskoopilla. Työtä tehdessä pyrin myös aktiivisesti arvioimaan käyttämäni tieteellisen tiedon laatua ja merkitystä. Tiedon arvioiminen ja tutkimusten kriittinen analyysi olikin syventävien vaikein osuus, mutta koen sen olleen erittäin hyödyllistä. Laajempien tiedonkäsittelyllisten ja tieteellisen tiedon tuottamiseen liittyvien taitojen lisäksi koen, että syventävien tiedollinen sisältö oli minulle hyödyllistä. Sydämen vajaatoiminta on tärkeä kokonaisuus, ja sen riittävä teoreettinen osaaminen on minulle tärkeä taito jatkossa. Biomarkkereiden käyttö kliinisessä työssä on tulevaisuudessa yhä suuremmassa roolissa, joten niihin tutustuminen oli myös varmasti tärkeää aloittelevalle klinikolle.

5 LÄHTEET

- (1) Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation*. 1999;100(11):1148-50.
- (2) Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*. 1996;124:1-9.
- (3) Packard RS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*. 2008;54(1):24-38.
- (4) Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *New Engl J Med*. 2004;350:1387-97.
- (5) Syed Ikmal SI, Zaman Huri H, Vethakkan SR, Wan Ahmad WA. Potential biomarkers of insulin resistance and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:698567.
- (6) Rathcke CN, Kristop C, Raymond I, Hildebrandt P, Gustaffson F, Lip G, et al. Plasma YKL-40 levels are elevated in patients with chronic heart failure. *Scand Cardiovasc J*. 2010;44:922-99.
- (7) Mathiasen AB, Harutyunyan MJ, Jørgensen E, Helqvist S, Ripa R, Gøtze JP, et al. Plasma YKL-40 in relation to the degree of coronary artery disease in patients with stable ischemic heart disease. *Scand J Clin Lab Investig*. 2011;71(5):439-47.
- (8) Chen G, Yang T, Gu Q, Ni X, Zhao Z, et al. Elevated plasma YKL-40 as a prognostic indicator in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respirology*. 2014;19(4):608-15.
- (9) Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40--an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:61-68.
- (10) Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. *Dan Med J*. 2006;53(2):172-209.
- (11) Rehli M, Niller HH, Ammon C, Langmann S, Schwarzfischer L, Andreesen R, et al. Transcriptional regulation of CHI3L1, a marker gene for late stages of macrophage differentiation. *J Biol Chem*. 2003;278(45):44058-67.
- (12) Lee CG, Hartl D, Lee GR, Koller B, Matsuura H, Da Silva CA, et al. Role of breast regression protein 39 (BRP-39)/chitinase 3-like-1 in Th2 and IL-13-induced tissue responses and apoptosis. *J Exp Med* 2009;206(5):1149-66.
- (13) Nishikawa KC, Millis AJT. gp38k (CHI3L1) is a novel adhesion and migration factor for vascular cells. *Exp Cell Res*. 2003;287(1):79-87.
- (14) Recklies AD, White C, Ling H. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 (HC-gp39) stimulates proliferation of human connective-tissue cells and activates both extracellular

signal-regulated kinase- and protein kinase B-mediated signalling pathways. *Biochem. J.* 2002;365(1):119-26.

(15) Ling H, Recklies AD. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 inhibits cellular responses to the inflammatory cytokines interleukin-1 and tumour necrosis factor- α . *Biochem J.* 2004;380(3):651-9.

(16) Ringsholt M, Hogdall EV, Johansen JS, Price PA, Christensen LH. YKL-40 protein expression in normal adult human tissues--an immunohistochemical study. *J Mol Histol* 2007(38):33-43.

(17) Johansen JS, Lottenburger T, Nielsen HJ, Jensen JE, Svendsen MN, Kollerup G. Diurnal, weekly, and long-time variation in serum concentrations of YKL-40 in healthy subjects. *Canc Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:260-8.

(18) Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.

(19) Wang Y, Ripa RS, Johansen JS, Gabrielsen A, Steinbrüchel DA, Friis T, et al. YKL-40 a new biomarker in patients with acute coronary syndrome or stable coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J.* 2008;42(5):295-302.

(20) Xie F, Qian Q, Chen Z, Ma G, Feng Y. Chitinase 3-like 1 gene-329G/A polymorphism, plasma concentration and risk of coronary heart disease in a Chinese population. *Gene.* 2012;499(1):135-8.

(21) Ma C, Xu Z, Wang S, Peng H, Liu F, Liu J, et al. Change of inflammatory factors in patients with acute coronary syndrome. *Chin Med J.* 2018;131(12):1444-9.

(22) Kjaergaard AD, Bojesen SE, Johansen JS, Nordestgaard BG. Elevated plasma YKL-40 levels and ischemic stroke in the general population. *Ann Neurol.* 2010;68(5):672-80.

(23) Rathcke CN, Thomsen SB, Linneberg A, Vestegaard H. Variations of CHI3L1, levels of the encoded glycoprotein YKL-40 and prediction of fatal and non-fatal ischemic stroke. *PLoS One.* 2012;7(8):e43498.

(24) Aguilera E, Serra-Planas E, Granada ML, Pellitero S, Reverter J, Alonso N, et al. Relationship of YKL-40 and adiponectin and subclinical atherosclerosis in asymptomatic patients with type 1 diabetes mellitus from a European Mediterranean population. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:121-7.

(25) Kucur M, Isman FK, Karadag B, Vural VA, Tavsanoğlu S. Serum YKL-40 levels in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2007;18:391-6.

(26) Cetin M, Kocaman SA, Canga A, Kirbas A, Yilmaz A, Erdogan T, et al. Elevated serum YKL-40 level predicts myocardial reperfusion and in-hospital MACE in patients with STEMI. *Herz* 2013;38(2):202-9.

(27) Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure - the whys and wherefores. *Heart Fail Rev.* 2006;11:83-92.

(28) Bilim O, Takeishi Y, Kitahara T, Ishino M, Sasaki T, Suzuki S, et al. Serum YKL-40 predicts adverse clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *J Cardiac Fail.* 2010;16:873-9.

- (29) Arain F, Gullestad L, Nymo S, Kjekshus J, Cleland JG, Michelsen A, et al. Low YKL-40 in chronic heart failure may predict beneficial effects of statins. *Biomarkers*. 2017;22(3-4):261-7.
- (30) Marott SC, Benn M, Johansen JS, Jensen GB, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. YKL-40 levels and atrial fibrillation in the general population. *Int J of Card*. 2013;167:1354-9.
- (31) Michelakakis N, Neroutsos G, Perpinia A, Farmakis D, Voukouti E, Karavidas A, et al. Chitinase-3-like protein-1 (YKL-40) before and after therapy in supraventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Med* 2017;18(9):650-4.
- (32) Canpolat U, Aytemir K, Hazirolan T, Özer N, Oto A. Serum YKL-40 as marker of left atrial fibrosis assessed by delayed enhancement MRI in lone atrial fibrillation. *Pace*. 2015;38:1386-95.
- (33) Przybyłowski P, Janik Ł, Wasilewski G, Nowak E, Kozlikc P, Małyszko J. YKL-40, a novel marker for cardiovascular complications, is related to kidney function in heart transplant recipients. *Transplant Proc*. 2014;46(8):2860-3.
- (34) De Loor J, Hereck I, Francois K, Van Wesemael A, Nuytinck L, Meyer E, et al. Diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: differential roles of creatinine, chitinase-3-like protein 1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Ann Intensive Care*. 2017;7:24.
- (35) Thomsen S, Rathcke CN, Zerahn B, Vestergaard H. Increased levels of the calcification marker Matrix Gla Protein and the inflammatory markers YKL-40 and CRP in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease. *Cardiovascular diabetology*. 2010; 9:86.
- (36) Rathcke CN, Persson F, Tarnow L, Rossing P, Vestergaard H. YKL-40, a marker of endothelial dysfunction, is elevated in patients with type 1 diabetes and increases with levels of albuminuria. *Diabetes Care*. 2009;32:323-8.
- (37) Naka KK, Papathanassiou K, Bechlioulis A, Pappas K, Tigas S, et al. Association of vascular indices with novel circulating biomarkers as prognostic factors for cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem*. 2018;53:31-37.
- (38) Lin C, Li H, Jiang Y, Chang T, Chuang L. Plasma YKL-40 predicts 10-year cardiovascular and all-cause mortality in individuals with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol*. 2013;79(2):185-191.
- (39) Johansen JS, Bojesen SE, Mylin AK, Frikke-Schmidt R, Price PA, Nordestgaard B, et al. Elevated plasma ykl-40 predicts increased risk of gastrointestinal cancer and decreased survival after any cancer diagnosis in the general population. *J Clin Oncol*. 2009;27:572-8.
- (40) Greyson C. Pathophysiology of right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2008;36(1):S5-S65.
- (41) Sydämen vajaatoiminta. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 (viitattu 12.4.2019). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
- (42) Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins and Cotran pathologic basis of disease (2015). Philadelphia, PA, Saunders/Elsevier. p.530.
- (43) Rubin LJ. Cor Pulmonale Revisited. From Ferrer and Harvey to the Present. *Proc Am Thorac Soc*. 2018;15(1):S42-4.

(44) Spalding M. Sydämen oikean kammion akuutti vajaatoiminta. *Finnanest* 2001;34:503-7.

(45) Huuskonen C, Hämäläinen M, Bolkart R, Soininen T, et al. *Acta Cardiol Sin.* 2017;33:630-6.

(46) Huuskonen C, Hämäläinen M, Paavonen T, Moilanen E, Mennander A. *Anatol J Cardiol.* 2019;21:39-45.