

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK KALP YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA SERUM
VASPİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Suat DEMİRKIRAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Iğın KARACA**

**ELAZIĞ
2010**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ilgın KARACA

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ilgın KARACA

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ilgın KARACA

Prof. Dr. Emir DÖNDER

Doç. Dr. Mehmet AKBULUT

Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN

Doç. Dr. M.Necati Dağlı

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr.İlgın KARACA'ya, eğitimimde büyük emekleri olan değerli hocalarım; başta Prof. Dr. İ. Nadi ARSLAN olmak üzere Doç. Dr. Mehmet AKBULUT, Doç. Dr. Yılmaz ÖZBAY, Doç. Dr. Mustafa YAVUZKIR, Doç. Dr. M. Necati DAĞLI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve birçok güzelliği birlikte paylaştığım asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji servis, ekokardiyografi ve katater laboratuvarında birlikte çalıştığım hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlara en içten teşekkürlerimi bir borç bilirim. Tezimin hazırlanmasında emekleri olan Biyokimya AD.'dan Doç.Dr. Süleyman AYDIN'a teşekkürlerimi sunarım.

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve olacaklarını bildiğim sevgili annem, babam ve kardeşlerime, değerli eşime ve sevgisi ile hayata daha sıkı tutunmamı sağlayan biricik oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kalp yetmezliği hemodinamik anormallikler, bozulmuş egzersiz kapasitesi, nörohormonal aktivasyon, hızlı progresyon göstermesi ile karakterize kalbin, dokuların ihtiyacı olan sistemik perfüzyonu sağlayamayacak düzeyde mekanik yetersizliği olarak tanımlayabileceğimiz yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreden kompleks bir sendromdur. Görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların son aşamasında da kalp yetmezliği klinik tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Son dekatlarda insan ömrünün artması, kardivasküler hastalıkların tedavisindeki ilaç gelişimleri, invaziv ve noninvaziv tedavi seçeneklerindeki gelişmeler kalp yetmezliğinin insidansının hızla artmasına neden olmuştur. Artan hasta popülasyonu, son yıllarda kalp yetmezliğinin takip ve tedavisinde birçok çalışmanın da yapılmasına neden olmuştur. Tüm bu gelişmelere rağmen günümüzde kalp yetmezliği halen yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden bir süreçtir. Çalışmalar, hastaların %30-40'ının tanıdan sonra 1 yıl içinde, %60-70'inin de 5 yıl içinde öncelikle kalp yetersizliğinin kötüleşmesi veya ani olarak gelişen muhtemelen ventriküler maling aritmi nedeniyle öldüğünü göstermiştir.

Yağ dokusu kaynaklı adipositokinlerin ateroskleroza katılımcı olduğu düşünülmektedir. Ateroskleroz kalp yetmezliğinin en önemli nedenidir. Vaspin (visseral adipoz tissue-derived serpin) glikoz ve lipit metabolizmasında regülatuar rol oynayan önemli ve yeni bir adipositokindir. Vaspin yakın zamanda tanımlanmış olan bir serin proteaz ailesi üyesidir ve Otsuka Long–Evans Tokushima Fatty (OLETF) ratlarda, obezite ve insülin plazma konsantrasyonları pik seviyeye ulaştığı zaman visseral adipoz dokuda ekspresye edildiği bilinmektedir.

Biz de bu çalışmamızda kronik kalp yetmezliği olan ve kronik kalp yetmezliği olmayan (sağlıklı gönüllü birey) olguların plazma vaspin düzeylerini karşılaştırarak kronik kalp yetmezliğinin gelişim ve etiyopatogenezinde vaspin'in rol oynayıp oynamadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya; Aralık 2009 – Mayıs 2010 tarihlerinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine başvuran, klinik kalp yetmezliği tanısı alan, ekokardiyografik olarak Ejeksiyon fraksiyonu (EF) %40 ve altında olan 40 kalp yetmezlikli hasta, kontrol grubu (n=40) olarak kalp yetmezliği semptom ve bulguları olmayan, ekokardiyografik olarak ventrikül fonksiyonları korunmuş toplam 80 olgu

alındı. Kanın santrifüj edilmesi ile elde edilen ve -20°C derecede saklanan serumdan, vaspin seviyeleri ELİZA yöntemi ile çalışıldı.

Normal popülasyona göre kalp yetmezliği hastalarında serum vaspin düzeyleri belirgin olarak yüksek bulundu. (serum vaspin değeri; KY: 7, 21 ± 7, 31, Kontrol grubu: 4, 67 ± 4, 94 ng/ml p<0, 05).

Sonuç olarak, yaptığımız çalışmada kalp yetmezliği hastalarında serum vaspin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. Serum vaspin düzeylerinin kalp yetmezlikli hastalarda mortalite öngördürücüsü olup olmadığının saptanması için randomize, prospektif uzun dönem takip çalışmalarına gereksinim olduğu açıktır. Bizim çalışmamız bu konuda öncü çalışmalardan biri olup bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Kalp yetmezliği, vaspin, koroner arter hastalığı.

ABSTRACT
THE EVALUATION OF SERUM VASPIN LEVEL IN
CHRONIC HEART FAILURE

Heart failure which is characterized with hemodynamic abnormality, disordered exercise capacity, neurohormonal activation and rapid progression is a complex syndrome that has high morbidity and mortality caused by cardiac mechanic failure at the systemic perfusion that is needed for tissues. The incidence increases with age. However, heart failure is clinically seen at terminal stages of cardiovascular diseases. Advanced human life at last decades, drug developments in the treatment of cardiovascular diseases, developments in invasive and non-invasive treatment options caused increased incidence of heart failure. Increased patient population leads to a lot of studies related to follow-up and treatment of heart failure. Despite all of these development, heart failure is a currently still high mortalite and morbidity course. Studies showed that 1 year and 5 years after the diagnosis of heart failure, 30-40 % of patients and 60-70 % of patients died due to primarily deterioration of heart failure or suddenly developing possible ventriculer malign arhythmia, respectively.

Atherosclerosis is the most important cause of heart failure. Adipocytokines derived from adipose tissue is considered a participant of atherosclerosis. Vaspine (visceral adipose tissue-derived serpin) is a new and an important adipocytokine in regulation of glucose and lipid metabolism. Vaspin is a member of recently discovered serine protease family and is known that it is expressed at adipose tissue when insuline plasma concentration is reached peak levels in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats and obesity .

In this study, we aimed to investigate that whether vaspin has a rol in the development and etiopathogenesis of chronic heart failure with comparison of vaspin levels between patients with chronic heart failure and healthy volunteers.

In this study, total 80 cases consist of 40 patients with heart failure diagnosed as the echocardiographic ejection fraction 40 % and/or below (n= 40) and control group (n=40) without heart failure symptoms and signs and preserved echocardiograhically venticuler functions were enrolled between December 2009 – May 2010 at Department of Cardiolgy, Faculty of Medicine, Firat University. Vaspin

levels were studied with ELISA at serum which were produced after blood centrifuge and stored at -20 0C.

When compared with normal population, vaspin levels in patients with heart failure were found high (serum vaspin levels; HF: 7.21 ± 7.31 , Control group: 4.67 ± 4.94 ng/ml, $p<0.05$).

As a result, serum vaspin levels in patients with heart failure were found significantly high when compared with control group. It is clear that randomized, prospective, long-term follow-up studies are mandatory for evaluation of predictive value of serum vaspin levels in patients with heart failure. We consider that our study is one of pioneer studies and ligh future studies in this area.

Key words: Heart failure, vaspin, coronary artery disease.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xii
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
KISALTMALAR	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı	1
1.2. Epidemiyoloji	1
1.3. Etiyoloji	2
1.4. Fiziopatoloji	5
1.5. Kalp Yetmezliğinde Tanımlayıcı Terimler	9
1.5.1. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği	9
1.5.2. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği	10
1.5.3. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği	10
1.5.4. Yüksek Debili ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği	10
1.5.5. İskemik/Noniskemik Kalp Yetmezliği	11
1.5.6. Kalp Yetmezliği Sınıflandırması	12
1.5.6.1. NYHA İşlevsel Sınıflandırması	12
1.5.6.2. ACC/AHA Kalp Yetmezliği Evreleri	12
1.6. Kalp Yetmezliği Kliniği	13
1.6.1. Semptom ve Bulgular	13
1.6.2. Klinik Değerlendirme	14
1.6.2.1. Kalp yetmezliği olan hastaların saptanması	14
1.6.2.2. Kalp Yetmezliği olan hastaların değerlendirme endikasyonları	15
1.6.3. Öykü ve Fizik Muayene	15
1.6.3.1. İnspeksiyon	17
1.6.3.2. Palpasyon	17

1.6.3.3. Perküsyon	17
1.6.3.4. Oskültasyon	17
1.6.3.5. Kronik Stabil Kalp Yetmezliğinde Akut Dekompansasyon Sebepleri	18
1.6.4. Kalp Yetmezliğinde Tanısal Testler	19
1.6.4.1. Biyokimyasal Tetkikler	19
1.6.4.1.1. Tam Kan Sayımı	19
1.6.4.1.2. Elektrolitler	19
1.6.4.1.3 Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi	19
1.6.4.1.4. Karaciğer Fonksiyon Testleri	19
1.6.4.1.5. Endokrinolojik Değerlendirme	20
1.6.4.2. Elektrokardiyografi	21
1.6.4.3. Telekardiyografi	22
1.6.4.4. Ekokardiyografi	22
1.6.4.5. Solunum fonksiyon testleri	23
1.6.4.6. Egzersiz testi	23
1.6.4.7. Holter	23
1.6.4.8. Nükleer kardiyolojik yöntemler	24
1.6.4.9. Girişimsel tanı yöntemleri	24
1.6.4.10. Kardiyak Magnetik Rezonans	24
1.6.4.11. Endomiyokardiyal Biyopsi	24
1.7. Prognoz	24
1.7.1. Mortalite ile ilgili faktörler	25
1.7.1.1. Klinik faktörler	25
1.7.1.2. Hemodinamik faktörler	25
1.7.1.3. Biyokimyasal faktörler	25
1.7.1.4. Elektrofizyolojik faktörler	25
1.8. Koruma	25
1.9. Kalp Yetmezliğinin Tedavisi	26
1.9.1. Semptomatik Tedavi	26
1.9.1.1. Nonfarmakolojik Tedavi	26
1.9.1.1.1. Hastanın kendini izlemesi (self monitöring)	27

1.9.1.1.2. Beslenme	27
1.9.1.1.3. Tedaviye uyum, sigara ve alkolün bırakılması	27
1.9.1.1.4. Egzersiz	28
1.9.1.1.5. Seyahat Etme	28
1.9.1.1.6. Cinsel Aktivite	28
1.9.1.1.7. Aşı Hakkında Tavsiye	28
1.9.1.2. Farmakolojik tedavi	28
1.9.1.2.1. Diüretikler	28
1.9.1.2.2. Kardiyak Glikozidler	29
1.9.1.2.3. Vazodilatatörler	31
1.9.2. Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Sağkalım Üzerine Etkisi Gösterilmiş Tedavi	31
1.9.2.1. Nonfarmakolojik Tedavi	32
1.9.2.2. Farmakolojik Tedavi	32
1.9.2.2.1. Anjiotensin Konverting Enzim (ACE) İnhibitörleri	32
1.9.2.2.2. Beta-Blokerler	36
1.9.2.2.3. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri	38
1.9.2.2.4. Hidralazin-İzosorbid Dinitrat:	40
1.9.2.2.5. Aldosteron Reseptör Antagonistleri	40
1.9.3. Pozitif İnotropik Ajanlar	41
1.9.3.1. Dobutamin	43
1.9.3.2. Dopamin	44
1.9.3.3. Kalsiyum Duyarlılaştırıcı Ajanlar	45
1.9.3.3.1. Levosimendan	46
1.10. Vaspin	47
2. GEREÇ VE YÖNTEM	50
2.1. Hasta Grubu	50
2.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması	50
2.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	51
2.4. Kan Ölçümleri	51
2.5. Elektrokardiyografi	52
2.6. Ekokardiyografi	52

2.7. İstatistiksel Değerlendirme	52
3. BULGULAR	53
4. TARTIŞMA	58
5. KAYNAKLAR	64
6. ÖZGEÇMİŞ	84

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Kalp yetersizliğinin mekanizmaları ve altında yatan nedenler	4
Tablo 2.	Sol Kalp yetersizliğinin klinik bulguları	14
Tablo 3.	AHA/ACC Kılavuzunda kalp yetersizliği olan hastaların değerlendirme endikasyonları	15
Tablo 4.	Kalp yetersizliğini düşündüren fizik muayene bulguları	17
Tablo 5.	Kalp yetersizliğinde plazma seviyeleri yükselen nöroendokrin faktörler	22
Tablo 6.	Kronik Kalp Yetersizlikli Hastaların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	27
Tablo 7.	ACC/AHA klavuzunda KY’de kullanılması önerilen ACE inhibitörleri ve dozları	35
Tablo 8.	ESC klavuzunda KY’de kullanılması önerilen Beta-blokerler ve dozları	38
Tablo 9.	ACC/AHA Klavuzunda KY’de kullanılması önerilen ARB ve dozları	40
Tablo 10.	ACC/AHA klavuzunda KY’de kullanılması önerilen Aldosteron antagonistleri ve dozları	41
Tablo 11.	Grupların demografik özellikleri	53
Tablo 12.	Grupların laboratuvar verilerinden oluşan özellikleri	54
Tablo 13.	Kalp Yetmezliği grubundaki bazı parametrik verilerin vaspin ile korelasyonları	56
Tablo 14.	Kontrol grubundaki bazı parametrik verilerin vaspin ile korelasyonları	57

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Frank-Starling Yasası	6
Şekil 2. Artyükün debiye etkisi	7
Şekil 3. Serum Vaspin Düzeyleri	55

KISALTMALAR

KY	: Kalp Yetmezliği
KKY	: Kronik Kalp Yetmezliği
KMP	: Kardiyomyopati
HT	: Hipertansiyon
PND	: Paroksizmal Nokturnal Dispne
JVD	: Juguler Venöz Dolgunluk
RNV	: Radyonüklid Ventrikülografi
BUN	: Kan Üre Azotu
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
PAK	: Pulmoner Arter Kateteri
MY	: Mitral Yetmezlik
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
IV	: İntravenöz
RASS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
WPW	: Wolf Parkinson White
HOKMP	: Hipertrofik Obstrüktif Kardiyomyopati
AF	: Atrial Fibrilasyon
VT	: Ventriküler Taşikardi
ICD	: Implantable Cardiovertor-Defibrilator
MI	: Myokard İnfarktüsü
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
DM	: Diyabetes Mellitus
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
LV	: Sol Ventrikül
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
NSVT	: Nonsustained ventriküler taşikardi
NYHA	: New York Heart Association
SKB	: Sistolik kan basıncı

ACE-İ	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AKS	: Akut koroner sendrom
ARB	: Aldosteron reseptör blokeri
BNP	: Brain natriüretik peptid
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EMB	: Endomyokardiyal biyopsi
ESC	: Avrupa Kalp Birliği
AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti
PDE	: Fosfodiesteraz enzimi
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
H-ISDN	: Hidralazin isosorbid dinitrat
ACC	: American College of Cardiology
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
PCWP	: Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı
BMI	: Body Mass İndeks
IL	: İnterlökin

1. GİRİŞ

1.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı

Kalp yetmezliği, kalbin metabolizan dokuların ihtiyaçlarına yetecek oranda kanı pompalayamaması veya bunu sadece artmış dolum basınçlarıyla gerçekleştirebilmesi şeklinde tanımlanan bir fizyopatolojik durumdur. Volüm yüklenmesi ve doku perfüzyon yetersizliğinin semptom ve bulguları ile karakterize, nörohormonal aktivasyonun eşlik ettiği kompleks bir sendrom olan kalp yetersizliği, yalnızca hemodinamik paradigma ile açıklanabilecek basit bir pompa yetersizliği değil, progresyonu önlenemez biyolojik bir bozukluktur. Daha spesifik bir terim olan KY, dolaşım yetmezliği ile bire bir aynı değildir. Kalp yetersizliği, dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılamada kardiyovasküler sistemin yetersiz kalması olarak tanımlanan dolaşım yetersizliğinin bir alt ögesidir (1). Bu sendrom, nefes darlığı, egzersiz intoleransı, sodyum ve su tutulumu ile kendini gösteren ödem ile karakterizedir. Pek çok nedeni olan kalp yetmezliğinin en sık görülen nedenleri, miyokard ve kapak hastalıklarıdır. Sol ventrikül miyokardı hasarı sıklıkla koroner arter hastalığı, hipertansiyon veya her ikisinden kaynaklanır. Bu etiyolojik nedenlerin sonucunda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, diyastolik disfonksiyonu veya her ikisi birden olabilir.

1.2. Epidemiyoloji

Kardiyovasküler hastalıkların birçoğunun sonucu olan kronik KY morbidite ve mortalitenin en basta gelen sebeplerinden biridir. Koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansif kardiyovasküler hastalıkların mortalitelerinde progressif azalmaya karşın, KY insidans ve prevalansı yaşlanmayla orantılı olarak artmaktadır. KY prevalansının artmasının başlıca sebepleri; yaşlı nüfusun artması, kardiyovasküler hastalıklarda tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi sayesinde yaşam süresinin uzamasıdır. Yaş, erkek cinsiyet ve ırk KY için önemli 3 demografik risk faktörüdür. Erişkin popülasyonda %2 oranında görülen kalp yetmezliği, 65 yaşın üzerindeki popülasyonda % 6-10 oranında görülmektedir (2). Genel yaşam süresinin uzamasının da katkısıyla hastalığın prevalansında artış olduğu düşünülmektedir. Kalp yetersizliğine bağlı başvuru yaşı ve ölüm yaşı yükselmektedir, bu da antihipertansifler gibi birincil veya MI sonrası ikincil koruma yöntemlerinin kalp

yetersizliği gelişimini geciktirdiğini göstermektedir (3). Kalp yetersizliği, hastalarda fonksiyonel kapasiteyi kısıtladığı gibi lmcl de olabilir. alışmalar, hastaların %30-40'ının tanıdan sonra 1 yıl içinde, %60-70'inin de 5 yıl içinde öncelikle kalp yetersizliğinin kötüleşmesi veya ani olarak gelişen muhtemelen ventriküler maling aritmi nedeniyle öldüğünü göstermiştir (4). KY insidansı Avrupa populasyonunda tüm yetişkinlerde % 0, 4-2, 65 üstü yaş grubunda ise %6-10'dur. Kalp yetersizliği yaşlı hastalarda hastaneye yatışların en sık sebebidir ve bütün yatışların %5-10'undan sorumludur. Kalp yetersizliği tanısı alan hastaların yarısı 4 yıl içinde, ileri KY olanların %50'den fazlası 1 yıl içinde ölmektedir (5, 6). Framingham Kalp alışması KY klinik semptomları gelişen erkek hastaların %62'sinin semptomların başlamasından sonra 5 yıl içinde öldüğünü göstermiştir. Bu oranlar birçok kanser türü ile benzerdir (7).

1.3. Etiyoloji

Kalp yetersizliği etiyolojisi, presipitan faktörler ve diğer hastalıkların varlığı takip ve tedavi açısından önemlidir ve tüm hastalarda araştırılmalıdır. Kalp yetersizliği, iskemik, infektif, inflamatuvar, immün, endokrin, metabolik, genetik ve neoplastik nedenlere bağlı olarak gelişebilir, kalbin yetersiz gelişiminden veya gebelikten de kaynaklanabilir. Kronik KY miyokardiyal disfonksiyon, aritmi, kapak hastalıkları, perikard hastalıkları veya ritm bozukluklarına bağlı olabilir. Akut sol KY'nin en yaygın sebebi akut MI dr. Son 50 yılda KY'nin etiyolojik nedenlerinde önemli değişiklikler olmuştur. Framingham populasyonununun takibi, KY vakalarının 1950'lerde % 22'sinin, 1980'lerde ise % 67'sinin KAH'na bağlı olduğunu göstermiştir (8). Eskiden tıbbi ve cerrahi olanakların yetersizliği nedeniyle daha çok romatizmal, hipertansif ve onarılmamış konjenital anomaliler KY nedeni iken, günümüzde KY'nin en önemli sebepleri olarak KAH ve noniskemik KMP'ler ne çıkmıştır. İdiyopatik dilatekardiyomiyopati, sistolik fonksiyonu azalmış olan olguların %15-20'sini oluşturur. Bunların patogenezinde pek çok neden vardır ve gittikçe daha fazla genetik neden saptanmaktadır. Nedeni açıklanamayan bir dilate kardiyomiyopati olgusuyla karşılaşınca, viral infeksiyonlar, ařırđ alkol kullanımı hikâyesi, kemoterapötik ajanlar ve bazı toksinlere maruziyet gibi nedenler akla gelmelidir. Gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kapak hastalıkları sık bir neden iken, gelişmiş ülkelerde dejeneratif kapak hastalıkları daha fazla görülmektedir. Miyokard

infarktüsü geçirmiş olmak, kişisel olarak kalp yetersizliği gelişimi açısından hipertansiyondan daha önemlidir. Fakat toplum bazında hipertansiyonun getirdiği riskler muhtemelen daha fazladır (9).

MI sonucunda oluşan adale kaybına bağlı kontraktıl fonksiyon kaybı KY'nin en yaygın sebebidir. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonlu her 3 hastadan 2'sinde altta KAH vardır. Bir çalışmada 1861 hastanın değerlendirilmesinde, etiolojide KAH %50, idiyopatik dilate KMP % 18, HT % 4, valvuler kalp hastalığı % 4 oranında bildirilmiştir (10). Birden fazla nedenin bir araya gelmesi, kalp yetersizliği riskini oldukça artırır. Etiyoloji olarak hipertansiyon, kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Trypanosoma cruzi'nin neden olduğu Chagas Hastalığı da sistolik disfonksiyona yol açar. Diyabetin sistolik ve diyastolik disfonksiyona olan katkısı çok iyi anlaşılammıştır (11). Diyabetik hastalarda kalp yetersizliği prevalansı daha yüksektir. Diyabet çoğunlukla hipertansiyona eşlik eder ve koroner ateroskleroz gelişimini hızlandırır. Doğrudan kardiyomiyopatiye neden olup olmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Atriyal fibrilasyon, atriyumun kalp debisine katkısının kaybolması ve taşikardi nedeniyle diyastolik dolumun azalması sonucu doğrudan kalp yetersizliğine neden olabilir (12).

Kalp yetersizliğinin mekanizmaları ve altında yatan nedenler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kalp yetersizliğinin mekanizmaları ve altında yatan nedenler

Miyokard hasarı ile kalp yetersizliği yapanlar:

İskemik kalp hastalığı

Kardiyomiyopatiler

Miyokardit

Basınç yüklenmesi:

Sistemik hipertansiyon

Aort darlığı

Aort koarktasyonu

Pulmoner hipertansiyon

Pulmoner darlık

Volüm yüklenmesi:

Mitral yetersizliği

Aort yetersizliği

Ventriküler septal defekt

Patent duktus arteriozus

Atriyal septal defekt

Ventrikül dolusuna karşı obstrüksiyon ve restriksiyon:

Mitral darlığı

Atriyal miksuma

Sağ ventrikül infarktüs

Konstrüktif perikardit

Kalp tamponadı

Diger:

Kor pulmonale

Tirotoksikoz

Yüksek debili kalp yetersizliği

Etiyolojik faktörlere göre kardiyomiyopatiler 6 altgrupta incelenebilir: (WHO 1996 sınıflaması)

1. Dilate Kardiyomiyopati

- İdiyopatik
- Familyal/Genetik
- Viral ve/veya immün
- Alkol/Toksik
- Spesifik Kardiyomiyopati

2. Hipertrofik Kardiyomiyopati

3. Restriktif Kardiyomiyopatiler

- İdiyopatik miyokardiyal fibrozis
- Endomiyokardiyal ve Löffler'in endokardiyal fibrozisi

4. Sağ Ventriküler Kardiyomiyopatiler

- Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi
- Uhl anomalisi

5. Sınıflandırılmayan Kardiyomiyopatiler

- Fibroelastozis
- Noncompacted miyokardiyum
- Sistolik disfonksiyon ve minimal dilatasyon
- Mitokondriyal miyopatiler

6. Spesifik Kardiyomiyopatiler

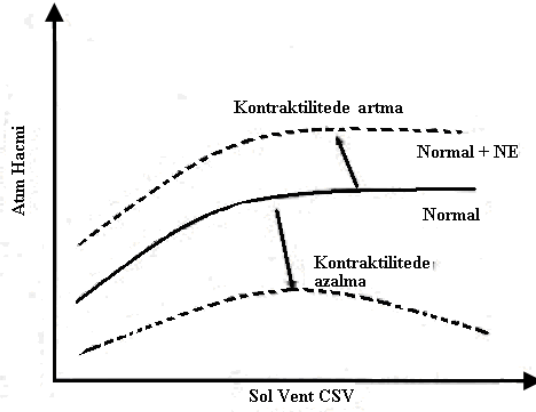
- Valvüler
- Hipertansif
- İnflamatuar veya infeksiyöz
- Taşikardi sebepli
- Metabolik
- Genel sistemik hastalıklar
- Nöromüsküler bozukluklar
- Allerjik ve toksik reaksiyonlar
- Peripartum

Herbir alt grubun tedavi stratejisi etiyolojik faktörlere ve semptomatolojisine göre düzenlenir.

1.4. Fizyopatoloji

Kalp debisi, atım hacmi ve kalp hızının ürünüdür. Atım hacmi önyük, miyokard kontraktilesi ve ardyük tarafından belirlenir. Önyük (preload), miyokard liflerinin diyastolik gerilme derecesidir ve diyastol sonu hacmi olarak tanımlanır. Ardyük (afterload), kanın ejeksiyon sırasında ventrikülden atılabilmesi için yenilmesi gereken basıncı, sol ventrikül duvarında sistol sonu gerilimi temsil eder. Ardyük, ventrikül yarı çapı, sol ventrikül sistol sonu basıncı ve arteriyoler direnç tarafından belirlenir. Volüm yüklenmesi ve diyastolik yüklenme önyük artışı ile, basınç artışı ve

sistolik yüklenme ardyük artışı ile aynı durumları ifade eder. Önyük, kalbin ileri doğru atmak zorunda olduğu, diyastol sonu volüm olarak tanımlanabilir. Diyastol sonu hacimde artma belli bir noktaya kadar kalbin kasılma gücünü dolayısıyla atım hacmini artıracaktır (Frank-Starling Yasası). Diyastol sonu volümün artışı devam ederse, belirli bir noktada, aktin ve miyosin miyofilamentlerinin birbirinden uzaklığı, birbirlerine tutunmayı zayıflatacak kadar artacak ve kasılma gücünü azaltacaktır (Şekil 1).

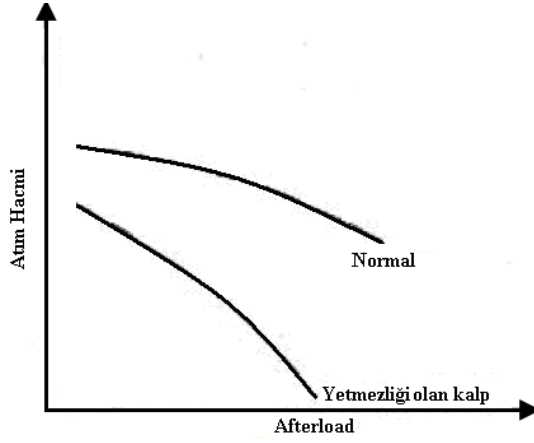


Şekil 1. Frank-Starling Yasası

Artyük, ventrikülün kasılıp, içeriğini ileri atmasına karşı koyan kuvvet, direnç olarak tanımlanabilir. Art yükün esas bileşenleri sol ventrikül için, arteriyel kan basıncı ve sistemik damar direnci, sağ ventrikül içinse pulmoner arter basıncı ve direncidir. Normal kalpte, artyükte önemli derecede artma meydana gelse bile sistolik boşalma fazla etkilenmez. Sol ventrikül bu durumda diyastol sonu volümünü artırıp Frank-Starling mekanizması yolu ile kasılma gücünü artırır ve normal atım hacmini devam ettirir. Kalp yetersizliğinde sol ventrikül Frank-Starling mekanizmasını zaten maksimum olarak kullanmaktadır, bu nedenle “art yük” deki en küçük bir artma bile atım hacminde düşme meydana getirir (Şekil 2).

Miyokard kasılabilirliği (kontraktilitesi) kalbin atım hacmini belirleyen önemli bir faktör olup Frank-Starling yasasına uygun olarak fizyolojik sınırlarda miyokardın kasılma gücünü yansıtır. Nörohormonal değişiklikler, hücre içindeki Ca^{++} yoğunluğundaki veya miyoflamentlerin Ca^{++} 'a olan hassasiyetindeki değişiklikler, diyastol sonu hacim vb faktörler kasılabilirliği etkileyebilir. Frank-Starling yasası ve bundan oluşturulan ventrikül fonksiyon eğrilerinde kasılabilirlik

durumu gösterilebilir. Miyokard infarktüsü, KMP, miyokardit gibi durumlarda, miyokard kontraktilitesinde azalmaya bağlı olarak KY ortaya çıkar. Bütün kalp hastalıkları, eninde sonunda miyokard kontraktilitesini bozarlar (13).



Şekil 2. Artyükün debiye etkisi

Kalp yetersizliği, ventrikül fonksiyon bozukluğu ve periferik organ perfüzyonunda azalmayla sonuçlanan, çeşitli nedenlere bağlı miyokard hasarı ile başlar. Sol ventrikül disfonksiyonu kalp debisinde düşme ve sistemik kan basıncında azalma ile sonuçlanır. Kalp yetersizliği yapısal ve fonksiyonel yeniden yapılanmayı (remodelling) içeren dinamik bir olaydır. Miyosit hasarı veya kaybından sonra, hemodinamik yüklenmeye ve eşlik eden nörohumoral faktörlere bağlı olarak kardiyomiyosit düzeninde ve ekstraselüler matriks yapısında birtakım değişiklikler başlar (remodelling). Sol ventrikül geometrisi giderek artan dilatasyona ve hipertrofiye bağlı olarak değişir, ventrikül daha sferik bir hal alır. Sol ventrikül boyutlarında izlenen artış, kalbin duvarları üzerindeki hemodinamik stresi ağırlaştırır ve papiller adale-mitral kapak geometrisinin bozulmasına bağlı olarak gelişen mitral yetmezliğini arttırır. Bu değişiklikler "remodelling" sürecini daha da hızlandırır. Kardiyak "remodelling", KY semptomları gözlenmeden aylar, hatta yıllar önce başlar, semptomlar geliştikten sonra da devam eder. "Remodelling" sürecinin ilerlemesinde sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen nörohumoral aktivasyonun önemli rolü vardır. Dolaşımda veya doku düzeyinde norepinefrin, anjiyotensin II, aldosteron, endotelin ve sitokin düzeyleri artmıştır. Azalmış debiye sekonder doku hipoperfüzyonunu kompanse etmek için artan nörohumoral aktivasyon, kardiyak fonksiyonların giderek daha da bozulmasına neden olur.

Sempatik tonus artar. Kalp yetersizlikli hastalarda görülen baroreseptör disfonksiyonunun da bu artışa katkısı vardır. Renal hipoperfüzyona sekonder renin ve anjiyotensin düzeyleri yükselir. Artan sempatik aktivite, renin-anjiyotensin aktivitesini daha da arttırır. Sodyum ve su tutulumu artar, arteryel ve venöz konstrüksiyon gelişir, sonuçta artan preload ve afterloada bağlı kalbin hemodinamik yükü ağırlaşır. Bazal kalp hızı ve endotel disfonksiyonunun da katkısı ile koroner vazokonstrüksiyona eğilim artar. Nörohumoral aktivasyon ayrıca terminal diferansiye kardiyomiyositlerin genetik büyüme özelliklerini değiştirir ve bu hücreler üzerindeki oksidatif stresi arttırır. Sonuçta hücresel düzeyde miyokardiyal kasılma bozular, apopitoza eğilim artar. Nörohumoral aktivasyona bağlı düzeyleri yükselen norepinefrin, anjiyotensin II, endotelin gibi peptidlerin ve sitokinlerin [tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin 1 β (IL-1 β)] matriks metalloproteinaz mRNA seviyelerini arttırdıkları gösterilmiştir (13, 14). Artan metalloproteinazların etkisi ile interstisyel doku yapısında önemli değişiklikler olur; kollajen yıkımı artar, kollajen fenotipinde değişiklikler izlenir (tip 3 kollajenin oranı artar). Ekstraselüler matrikste meydana gelen değişiklikler sonuçta kardiyomiyosit diziliminde (cell slippage) ve kalbin geometrisinde değişikliğe neden olur, ventriküler dilatasyon izlenir (13-15). Değişen kardiyomiyosit dizilimi ve artan interstisyel fibrozis, intraventriküler iletide gecikmelere ve dal bloklarına (özellikle sol dal bloğu) neden olur. Sol dal bloğu, ani ölümün önemli bir prediktörüdür ve kalp yetersizlikli hastalarda sık görülür. Sol dal bloğu varlığı ayrıca anormal ventriküler aktivasyon ve kontraksiyona, ventriküler dissenkronizasyona, mitral ve aortik kapakların gecikmiş açılış ve kapanışına ve diyastolik disfonksiyona neden olarak kardiyak siklusun mekanik özelliklerinde de değişikliklere neden olur. Bu değişikliklerin sonucu daha da azalmış EF, azalmış kardiyak output, paradoksik septal hareket, artmış sol ventrikül volümü ve mitral yetmezliğidir. Yeniden yapılanmaya yol açan temel olaylar: miyositlerde hipertrofi, apopitosis, interstisyel fibrozis ile başlar ve kalp boşluklarında dilatasyon, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulmaya yol açar. Kalp yetersizlikli hastalarda diyastol sonu basınç artışının neden olduğu atriyal duvar gerilimine bağlı olarak supraventriküler aritmiler, özellikle atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi görülür. Diyastol sonu basıncı artmış ventrikülün doluşu için atriyal kontraksiyonun önemi büyüktür. Atriyal fibrilasyonda olduğu gibi efektif atriyal kontraksiyonun

kaybolması kompanse seyreden bir kliniği dekompanse hale getirebilir. Ayrıca, AF inme gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür (16). Yetersizlikli kalpte kardiyomiyositlerde meydana gelen yapısal değişikliklere ve artan interstisyel fibrozise bağlı olarak uyarı iletiminde heterojenite meydana gelir ve re-entran aritmilere zemin oluşur. Artmış sempatik tonus, hem yetersizlikli kalbin elektrofizyolojisine yaptığı direkt etki ile hem de hipokalemi gelişmesine yarattığı eğilim ile ventrikül fibrilasyon eşiğini düşürür, ani ölüm riskini arttırır. Miyokard kontraktilesinde primer bozulma ve/veya ventriküllere aşırı hemodinamik yüklenme durumunda kalbin pompalama işlevini devam ettirebilmesi için birçok uyum (kompansasyon) mekanizması devreye girer. Bu mekanizmalar:

1. Frank-Starling mekanizması
2. Nörohormonal aktivasyon
3. Miyokardiyal yeniden yapılanma ("remodelling")

İlk iki mekanizma kısa sürede aktive olarak kalbin pompalama işlevini nisbeten devam ettirirken, "remodeling" haftalar veya aylar içinde yavaş gelisir ve kalbin hemodinamik yüke uzun dönemde uyumunda önemli rol oynar. Kompansatuar mekanizmalar, kalbin pompalama fonksiyonunu devam ettirmek ve kan akımının redistribisyonunu sağlamak amacıyla kan volümünü, kalbin doluş basınçlarını, kalp hızını ve miyokard kütesini arttırır. Ancak, bu mekanizmalara rağmen kalbin kasılma ve gevşeme fonksiyonu progressif olarak azalır ve KY kötüleşir (13, 17).

1.5. Kalp Yetmezliğinde Tanımlayıcı Terimler

1.5.1. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliğinin nedeni, kalbin yetersiz doluşu ve/veya kontraksiyon bozukluğu ya da yetersiz boşalması olabilir. Kalbin doluş yetersizliği nedeniyle kanı pompalayamaması diyastolik KY'ni, kontraksiyon bozukluğu veya boşalma yetersizliği nedeniyle kanı perifere pompalayamaması sistolik KY'ni ifade etmektedir. Diyastolik kalp yetmezliğinde kalp yetmezliği semptom ve belirtileri olmasına rağmen istirahat halinde sol ventrikül sistolik fonksiyonu korunmuştur. Diyastolik kalp yetmezliği genç hastalarda nadir olarak görülür ve sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır (18). Diyastolik kalp yetmezliği özellikle hipertansiyonlu, diabet mellituslu ve sol ventrikül hipertrofili yaşlı kadınlarda görülmektedir. Diyastolik

KY'nin en yaygın sebepleri akut ve şiddetli HT veya koroner iskemi, restriktif KMP, kapak hastalıkları, bradiaritmi veya taşiaritmilerdir (19).

1.5.2. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği

Akut kalp yetmezliği ani başlayan nefes darlığı veya kronik kalp yetmezliği zemininde gelişen akut dekompanseasyon olarak tanımlanmaktadır. Etkilenen ventriküle boşalan venöz yatağın akut konjesyonu ile birlikte ani kardiyak dekompanseasyon, kardiyak debide ani azalma, yetersiz organ perfüzyonu ve semptomların akut olarak başlaması söz konusudur. Akut sol KY'nde pulmoner ödeme bağlı şiddetli dispne; kronik KY'nde ise adaptif mekanizmaların tedrici aktivasyonu ve kardiyak hipertrofi vardır (13, 17). Kronik kalp yetmezliğinde birçok adaptif mekanizmanın etkin olması nedeniyle düşük kardiyak debi daha iyi tolere edilebilir. Akut kalp yetmezliği sıklıkla altta yatan iskemi veya infarktüs nedeni ile oluşan myokardial hasarın direk sonucudur. Akut kalp yetmezliğinin nedenlerinin geniş spektrumunda koroner arter hastalığı batı toplumlarında en sık görülen nedeni oluştururken, akut kapak anormallikleri, perikard hastalıkları ve akut myokardit diğer nedenler arasında yer almaktadır.

1.5.3. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği

Kalp yetmezliği sol kalp, sağ kalp veya her ikisinden kaynaklanabilir; ancak en sık olarak sol KY ile karşılaşılır. Akut başlayan KY çoğunlukla tek ventriküle sınırlı iken, kronik KY çoğunlukla sol kalpte başlar ve zamanla biventriküler yetmezlik ortaya çıkar. Sağ kalp yetmezliğinin en sık nedeni, sol ventrikül yetmezliği sonucu böbrek perfüzyonunun yeterli olarak sağlanamaması, bunun sonucu olarak da su ve tuz retansiyonu ve sistemik dolaşımda sıvı birikimi ile pulmoner arter basıncında artıştır. İzole sağ KY (akut masif pulmoner emboli, pulmoner stenoz veya sağ ventrikül infarktüsüne sekonder) nadir olup genelde sol ventrikül yetersizliğine sekonder oluşan kronik pulmoner hipertansiyon sonucu oluşur.

1.5.4. Yüksek Debili ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği olgularının çoğunda düşük debi ve buna bağlı periferik hipoperfüzyon bulguları (soğukluk, solukluk, oligüri, nabız basıncında düşme gibi) vardır. Buna karşılık, hiperkinetik dolaşımla ilişkili durumlarda (anemi, hipertiroidi, gebelik, Paget hastalığı, arteriovenöz fistül gibi) seyrek de olsa yüksek debili KY oluşabilir (13).

1.5.5. İskemik/Noniskemik Kalp Yetmezliği

Koroner arter hastalığı toplumda kalp yetmezliğinin en sık sebebidir. İskemi ve infarktüs sonucu sağ-sol, akut-kronik, sistolik veya diyastolik kalp yetmezlikleri meydana gelebilir. En önemli mekanizma miyokard infarktüsü ile oluşan miyokard nekrozudur. Koroner arter hastalarında stunned ve hiberne miyokard varlığının tespiti tedavi ile geri dönüşüm açısından önemlidir. Çünkü kardiyak miyositler canlı durumdadır ve reperfüzyonla fonksiyonel iyileşme göstermektedir. Stres ekokardiyografi, Positron Emisyon Tomografi, miyokard sintigrafisi ayrımda yardımcı tetkiklerdir. Diğer bir mekanizma miyokard infarktüsü sonrası patolojik remodeling sonucu gelişen iskemik kardiyomiyopatidir. Ventrikülde anevrizma gelişimi, fibrozis, ventriküler ve atriyal aritmiler, papiller kas iskemisi veya anuler dilatasyon sonucu oluşan mitral yetersizliği ve nörohormonal aktivasyon gibi birçoğ faktör kardiyak dilatasyon ve kalp yetersizliğine doğru ilerlemeye sebep olur. İskemik kardiyomiyopati büyük epikardiyal koroner damarların aterosklerotik daralması ile ilgilidir. Ancak diffüz küçük damar hastalığı da iskemiye yol aarak miyokard disfonksiyonuna sebep olabilir. Diyabetik hastalarda epikardiyal koroner arterlerde aterosklerotik daralma olabileceği gibi küçük damar hastalığı da olabilir. İskemik ve noniskemik kalp yetersizliği tedavideki farklar açısından birbirlerinden ayrılmalıdır. İskemik kalp yetmezliğinde sıklıkla geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, göğüs ağrısı, miyokard iskemisi ve infarktüsünün elektrokardiyografik bulguları, ekokardiyografik olarak tespit edilen duvar hareket bozuklukları ve anjiyografik olarak epikardiyal damarlarda daralma tespit edilir. Canlılık araştırması kılavuzluğunda yapılan reperfüzyon ve patolojik remodeling'in önlenmesine yönelik tedavi stratejileriyle sağkalım oranları yükselmektedir. İleri dönem kalp yetersizliği dinamik dönem olarak nitelendirilir. Bu dinamik dönemde birçoğ mekanik, moleküler, immünolojik, iskemik, proaritmik, vasküler ve müsküloskeletal kuvvetlerin semptomatoloji ve bozulmayı hızlandırdığı bilinmektedir. Bu proçeslerin tanınması ve uygun tedavisi sonucunda miyokardiyal disfonksiyonun progresyonunun yavaşlaması belki de geri dönüşümü mümkün olabilmektedir (20). Dikkat edileceği üzere henüz hastalık semptom ve bulgularının ortaya çıkmadığı hatta kalpte yapısal değişikliklerin gözlenmediği ancak risk faktörlerinin olduğu ilk evreye işaret etmektedir.

1.5.6. Kalp Yetmezliği Sınıflandırması

Kalp yetmezliği Şiddetini belirlemede iki çeŐit sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Bunlardan biri semptomlar ve egzersiz kapasitesinin temel alındığı New York Heart Association'nın (NYHA: New York Kalp Birliği) fonksiyonel kapasite sınıflandırmasıdır (21, 22). Diğerleri kalp yetmezliğini yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayıran Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) sınıflamasıdır.

1.5.6.1. NYHA İŞlevsel Sınıflandırması

Semptomları ve fiziksel aktiviteyi temel alan ağırlık derecesi

Sınıf I: Fiziksel hareket kısıtlanması yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açmaz.

Sınıf II: Hafif hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat ancak olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.

Sınıf III: Belirgin hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat ancak olağan düzeyin altında fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.

Sınıf IV: Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürülemez. Dinlenme sırasında semptomlar vardır. Herhangi bir düzeyde fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık daha da artar.

1.5.6.2. ACC/AHA Kalp Yetmezliği Evreleri

Kalp kasının yapısı ya da hasarı temelinde kalp yetmezliği evreleri

Evre A: Kalp yetmezliği gelişme riski olan, ancak yapısal kalp hastalığı veya semptomu olmayan olgular. (Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitusu olan veya kardiyotoksik ilaç almıŐ veya ailede kardiyomyopatisi olan olgular)

Evre B: Yapısal kalp hastalığı olan fakat semptomu olmayan olgular (MI geçirmiş, kapak hastalığı veya sol ventrikül disfonksiyonu olan olgular)

Evre C: Yapısal kalp hastalığı ve önceden veya halen semptomu olan olgular (Bilinen yapısal kalp hastalığı olup nefes darlığı, yorgunluk ve azalmış egzersiz kapasitesi tanımlayan olgular)

Evre D: Özellik arz eden tıbbi tedavi gerektiren refrakter kalp yetmezliği olan olgular (Maksimal medikal tedaviye rağmen belirgin yakınmaları olan olgular)

1.6. Kalp Yetmezliği Kliniği

1.6.1 Semptom ve Bulgular

Semptomlardan sorumlu olan fizyopatolojik mekanizma, kalp debisi yetersizliğine sekonder olarak gelişen organ ve kaslarda perfüzyon yetersizliğidir. Buna karşı gelişen kompensatuar nörohumoral yanıtlar su ve tuz tutulmasıyla akciğer, interstisiyel alanlar ve organlarda konjesyonla sonuçlanır. Yani KY'nin iki major anormalliği vardır: Dolaşımda konjesyon ve vital organlara azalmış kan akımı. Sağ ventrikül doluş basınçlarında artış boyun venlerinde dolgunluk, hepatomegali ve ödeme neden olurken; sol ventrikül doluş basınçlarındaki artış ise dispne, ortopne ve pulmoner ödeme yol açar. Kalp yetmezliği tanısında hiçbir semptom tek başına tanı koydurucu değildir. Dispne, gece dispnesi (paroksizmal nokturnal dispne), ayak bileği ödemi (pretibial ödem), halsizlik, çabuk yorulma klasik semptomlardır. Ancak bu semptomlar başka hastalıklarda da bulunabilir. Dispne, KY'nin en erken ve en sık ortaya çıkan semptomudur. Başlangıçta eforla gelişen dispne, hastalığın ağırlığı ile paralel olarak paroksizmal gece dispnesi (PND), ortopne ve sonunda istirahat dispnesi şeklinde kendini gösterir. Esas olarak sol KY'nin belirtisi olan dispne sağ KY gelişince azalır. Sağ KY durumlarında, pulmoner konjesyon olmadığı için dispne ön planda değildir. Ancak kalp debisinde düşme ve solunum kaslarının yetersiz perfüzyonu ile sağ KY'nde de belirgin dispne gelişebilir. Ortopne, Cheyne-Stokes solunumu, paroksizmal gece dispneleri (PND) sol ventrikül doluş basınçlarında belirgin yükselmeyi gösterir ve sol KY için tanısal duyarlılıkları yüksek olan semptomlardır. Nokturi KY'nin erken ve yaygın bir semptomudur. Oliguri gelişmesi terminal evre ve kötü prognozu gösterir. Kalp debisindeki azalmaya bağlı olarak iskelet kaslarındaki perfüzyon yetersizliği, eforla veya istirahatte halsizlik ve yorgunluk oluşmasının nedenidir. Sistolik kan basıncının <80 mmHg olması, nabız basıncında daralma, periferik siyanoz ve alt ekstremitelerde soğukluk perfüzyon yetersizliğini gösterir. Azotemi, hiponatremi ve taşikardi de hipoperfüzyonu telkin eder. Sol Kalp yetersizliğinin klinik bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Sol Kalp yetersizliğinin klinik bulguları

Semptomlar:

Egzersiz kapasitesinde azalma
Dispne (efor dispnesi, ortopne, PND)
Öksürük (hemoptizi)
Halsizlik ve yorgunluk
İştahsızlık, kilo kaybı

Bulgular:

Ciltte soğukluk
Kan basıncı (yüksek, düşük veya normal)
Nabız (normal veya pulsus alternans; taşikardi, aritmi), Apeksin yer değiştirmesi
Sumasyon galosu
Fonksiyonel mitral yetersizliği
Pulmoner raller
Plevral effüzyon

1.6.2 Klinik Değerlendirme

1.6.2.1 Kalp yetmezliği olan hastaların saptanması

Kalp yetersizliği olan hastalar, egzersiz kapasitesinde azalma, sıvı retansiyonu semptomları ile ya da başka bir kardiyak veya nonkardiyak hastalığın semptomları ile hastaneye başvururlar ve KY tanısı alırlar. Kalp yetersizliğini değerlendirmede, hiçbir tanısal test dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile yapılan klinik değerlendirmenin yerini alamaz. Asemptomatik KY herhangi bir nedenle çekilen rutin teleradyografide kardiyomegali saptanması veya başka nedenlerle yapılan ekokardiyografik inceleme sonucunda ortaya konabilir. Egzersiz toleransında azalma ile gelen bir hastada KY akılda tutulmalıdır. Ancak bu durum KY dışında birçok hastalığa bağlı olarak da gelişebilen bir durumdur. Ortopne, paroksizmal nokturnal dispne, ödem veya juguler ven dolgunluğu (JVD) gibi doluş basıncında yükselmenin semptom ve bulguları ile sistemik hipoperfüzyonu gösteren ekstremitelerde soğukluk ve nabız basıncında daralma daha spesifik bulgulardır. Ancak hastalığın geç döneminde ortaya çıkarlar. Kalp yetersizliğinin en önemli semptomları egzersiz kapasitesini kısıtlayan nefes darlığı ve yorgunluk; en önemli bulguları ise pulmoner konjesyon ve periferik ödeme yol açan sıvı retansiyonudur. Sendrom, kardiyak aritmiler ve miyokard yetersizliği veya ani kardiyak ritm bozukluklarına bağlı ani ölümle yakın ilişkilidir.

1.6.2.2 Kalp Yetmezliği olan hastaların değerlendirme endikasyonları

Tam bir anamnez alınması ve fizik muayene yapılması ilk adımı oluşturur. Daha sonra noninvazif veya invaziv gorntleme yonemleri ile hasta değerlendirilir. AHA/ACC Kılavuzunda KY olan hastaların değerlendirme endikasyonları Tablo 3'de verilmiştir (23, 24).

1.6.3. yk ve Fizik Muayene

Nefes darlığı kalp yetmezliğinin en önde gelen semptomudur (25). Hastalık için duyarlı fakat spesifik değildir. İstirahat halinde veya hafif fiziksel aktivite ile meydana gelebilir. Dispne aynı zamanda hastaların önlemek veya en aza indirmek için stratejiler geliştirdikleri bir durumdur. Klinik tablo kötüleştiğinde sıklıkla hastaneye yatışla sonuçlanmaktadır (25). Kalp yetersizliğinde dispnenin mekanizması karmaşık, tam olarak anlaşılmamış ve multifaktöriyeldir (26).

Akut pulmoner ödeme bağlı hipoksi, beraberinde dispneyi getirmektedir. Buna karşın stabil kronik kalp yetersizliği olan hastalar genellikle hipoksik olmamalarına rağmen yine de dispneiktirler. Dispne daha çok solunum kası yorgunluğu, artmış fizyolojik l boşluk, azalmış pulmoner kompliyans, artmış hava yolu disfonksiyonu ve belki de pulmoner J reseptörleri ve solunum kaslarından gelen eferent sinyalleri içeren mekanizmalar sonucu ortaya çıkmaktadır (27, 28).

Ortopne, paroksizmal nokturnal dispne ve Cheyne-Stokes solunumu (29) daha ileri derecede kalp yetersizliği olan hastalarda meydana gelmektedir. Cheyne-Stokes solunumu kötü bir prognoza sahiptir (30). Uyku apnesi de kalp yetersizliği olan hastalarda sık görülmekte ve artmış pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) ile ilişkilendirilmektedir (29). Uyku apnesi santral veya hava yolu tıkanması sonucunda oluşabilmektedir (31, 32).

Kalp yetersizliğinin ikinci önemli özelliği kronik yorgunluktur. Yorgunluk sık rastlanan bir belirti olmakla birlikte hiç spesifik değil ve dispne gibi az anlaşılmıştır. Kalp yetersizliği olan hastalarda yorgunluk düşük kardiyak debi sonucunda meydana gelebilir. Ancak yorgunluğu da mekanizması karmaşık ve muhtemelen multifaktöriyeldir. Kaldı ki kardiyak debiyi iyileştirmek her zaman yorgunluğu ortadan kalkmasıyla sonuçlanmamaktadır (33, 34).

Tablo 3. AHA/ACC Kılavuzunda kalp yetersizliği olan hastaların değerlendirme endikasyonları

SINIF I

1. KY'ne yol açan veya ilerlemesine sebep olan kardiyak ve nonkardiyak durumların saptanması için anemnez ve fizik muayene yapılmalıdır (Kanıt C).
2. Hastanın günlük aktivitelerini yapabilme yeteneği değerlendirilmelidir (Kanıt C).
3. Volüm durumu değerlendirilmelidir (Kanıt C).
4. Kan sayımı, idrar analizi, serum elektrolitleri, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir (Kanıt C).
5. Serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir (Kanıt C).
6. EKG ve Telegrafi alınmalıdır (Kanıt C).
7. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek için ekokardiyografi veya radyonüklid ventrikülografi (RNV) yapılmalıdır (Kanıt C).
8. Revaskülarizasyona aday hastalara kardiyak kateterizasyon ve koroner anjiyografi yapılmalıdır (Kanıt B).

SINIF IIa

1. Koroner anatomisi bilinmeyen ve koroner revaskülarizasyona herhangi bir kontrendikasyonu olmayan, göğüs ağrısı olan hastalarda koroner anjiyografi ve kateterizasyonu (Kanıt C).
2. Şüpheli veya bilinen koroner arter hastalığı olan fakat angina tanımlamayan, revaskülarizasyona aday hastalarda koroner anjiyografi ve kalp kateterizasyonu (KanıtC).
3. Bilinen koroner arter hastalığı olan ve angina tanımlamayan, revaskülarizasyon düşünülen hastalarda iskemi ve viabilite araştırması için noninvazif görüntüleme (KanıtC).
4. Respiratuar gaz değişimi ve/veya kan oksijen saturasyonu ölçümü için maksimal egzersiz testi (Kanıt C).
5. Kalp transplantasyonu veya diğer ileri tedavilere aday yüksek riskli hastaları belirlemek için respiratuar gaz değişimi ölçümü ile maksimal egzersiz testi (Kanıt B).
6. İdiopatik dilate KMP'li hastaların asemptomatik 1. derece akrabaları için ekokardiyografi (Kanıt C).

SINIF IIb

1. KY ve LV disfonksiyonu olan hastalarda KAH şüphesi varsa noninvaziv, görüntüleme (Kanıt C).
2. MI anamnezi olan ve elektrofizyolojik çalışma ile ventriküler taşikardi indüklenen KY olan hastalarda holter monitorizasyonu (Kanıt C).

SINIF III

1. Endokardiyal biyopsi KY olan hastalarda rutin yapılmamalıdır (Kanıt C).
 2. KY olan hastalarda serum nörohormon (norepinefrin, endotelin vb.) seviyeleri rutin ölçülmemelidir (Kanıt C).
-

İskelet kası anormallikleri (35, 36) genel bir düşüklüğe yol açabilir. Kronik kalp yetersizliği olan hastaların yaklaşık %15-20'si anemiktir. Kalp yetersizliği olan hastalarda aneminin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Anemi kalp yetersizliği olan hastalarda kötü bir prognostik bulgudur. Akut ve ileri kalp yetersizliğinde doku konjesyonu pek çok klinik bulgu ve semptomla birlikte ortaya çıkmaktadır. Bunlar dispne, sağ üst kadranda ağrısı (karaciğer konjesyonu), asite bağlı abdominal ağrı ve periferik ödeme bağlı şiş bacaklar ve yürüme güçlüğüden oluşmaktadır.

İstirahatte taşikardi, taşipne, düşük kan basıncı, raller, galo ritmi, mitral yetmezliği, juguler venöz dolgunluk, ağrılı hepatomegali, asit ve periferik ödem ileri kalp yetersizliğinin bulgularıdır.

Kalp yetmezliğini düşündüren fizik muayene bulguları Tablo 4 'de özetlenmiştir.

1.6.3.1. İnspeksiyon

Kalp yetmezliğinde inspeksiyon ile görülebilecek bulgular; Anksiyete, ikter, siyanoz, boyun venlerinde dolgunluk, solukluk, peteşi, ekimoz, rash, çomak parmak, adrenerejik aktivasyon artışına bağlı terleme, bacaklarda ve karında şişlik, dekübitüs ülserleri, kaşeksi, solunum dakika sayısında artış, Cheyne-Stokes solunumu.

1.6.3.2. Palpasyon

Palpasyon ile saptanabilecek bulgular; Ekstremitelerde soğukluk, kalp tepesi atımının yer değiştirmesi, pretibial ödem, hepatojuguler reflü, hepatosplenomegali, asit, A-V fistüle bağlı trill.

1.6.3.3. Perküsyon

Perküsyon ile; Asit, plevral efüzyon, kardiyomegali saptanabilir.

1.6.3.4. Oskültasyon

S3, S4 varlığı, galo ritmi, S1 ve S2 şiddetinde azalma, P2'de sertleşme, sistolik ve diyastolik üfürümler, perikardiyal sürtünme sesi, akciğerde ince ve kaba raller, ronküs, wheezing, barsak seslerinde azalma oskültasyonla saptanabilecek bulgulardır.

Tablo 4. Kalp yetersizliğini düşündüren fizik muayene bulguları

Kardiyovasküler bulgular:

Taşikardi
Boyun ven dolgunluğu
Hepato-juguler reflü
Palpasyon ve perküsyonla saptanan kardiyomegali
Galo ritmi
Pulsus alternans
Kalp üfürümleri
S1 ve S2'nin şiddetinde azalma
P2'de sertleşme
Ekstremitelerde soğukluk

Pulmoner bulgular:

Ral
Ronküs
Sürtünme sesi
Wheezing

Abdominal bulgular:

Asit
Hepatosplenomegali
Pulsatil karaciğer
Barsak seslerinde azalma
İleus

Sistemik bulgular:

Ödem
Kaşeksi
Peteşi/ekimoz
Rash
Artrit

1.6.3.5. Kronik Stabil Kalp Yetmezliğinde Akut Dekompansasyon Sebepleri

- Akut miyokard iskemisi
- Düzeltilmemiş yüksek kan basıncı
- Obezite
- İnfeksiyon
- Atriyal fibrilasyon ve diğer aritmiler
- Aşırı alkol tüketimi

- Endokrin bozuklukları (diabet, hipertroidi, hipotroidi vs.)
- Negatif inotropik ilaçlar (verapamil, nifedipin, diltiazem vs.)
- Nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar
- Tedavi ve sodyum alımında uyumsuzluk; hastaya diyet, ilaçlar vb. hakkında verilen yetersiz bilgi (37).

1.6.4. Kalp Yetmezliğinde Tanısal Testler

1.6.4.1. Biyokimyasal Tetkikler

1.6.4.1.1. Tam Kan Sayımı

Tam kan sayımı ile aneminin varlığı araştırılmalıdır. Anemi kalp yetersizliğinin klinik bulgularının ortaya çıkmasını kolaylaştırır ve tedaviyi güçleştirir. Hematokrit değerinin yüksekliği ise nefes darlığının akciğer hastalığı, siyanotik konjenital kalp hastalığı veya pulmoner arteriyovenöz malformasyona bağlı olduğunu düşündürülebilir. Kronik kalp yetmezliğinde sıklıkla görülebilen infeksiyon durumunda lökositoz varlığının belirlenmesi ve tedavi sonrası takipte de tam kan sayımı önemlidir.

1.6.4.1.2. Elektrolitler

Kan biyokimyasında böbrek kan akımı ve glomerül filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak üre ve kreatinin değerlerinde artma saptanabilir. Özellikle diüretik kullanımıyla meydana gelen elektrolit anormallikleri aritmojenik eğilimde artışa neden olduğu için prognoz üzerine kötü etkilidir. Hiponatremi, hipopotasemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipernatremi, hiperpotasemi görülebilecek elektrolit bozukluklarıdır.

1.6.4.1.3 Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Böbrek yetersizliği ve nefrotik sendrom, kalp yetmezliğine benzer semptomlara neden olabilir. Ayrıca kronik kalp yetmezliği ve akut dekompanseasyonda hipoperfüzyona bağlı renal disfonksiyon gelişebilir. BUN, kreatin, tam idrar tetkiki, glomerüler filtrasyon hızı gibi parametreler kronik ACE-İ kullanan hastaların monitörizasyonunda önemlidir.

1.6.4.1.4. Karaciğer Fonksiyon Testleri

Konjestif hepatomegali ve kardiyak siroz transaminazlarda artışa ve hipoalbuminemiye neden olur. Direkt ve indirekt bilirubin artar ve ileri olgularda ikter görülebilir. Akut karaciğer konjesyonu, 15-20 mg'a varan bilirubin yükselmesi,

normalin on katını aşan transaminaz düzeyi ve protrombin zamanında uzama ile birlikte ağır iktere neden olabilir.

1.6.4.1.5. Endokrinolojik Değerlendirme

Atriyal fibrilasyonu olan ve yaşlı hastalarda tiroid fonksiyon testleri önemlidir. Özellikle bayan hastalarda kalp yetmezliğinin önemli bir sebebi de diabetir. Diyabet gibi koroner arter hastalığı risk faktörü olan dislipidemi de değerlendirilmelidir. Akut alevlenme ve dekompanseasyon durumlarında eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanları ve kalp yetmezliğindeki nörohormonal aktivasyonun markerleri olan atrial natriüretik peptid, brain natriüretik peptid, N-terminal B tip natriüretik peptid, C-tip natriüretik peptid, endotelin-1, TNF-alfa, IL-1, IL-6, adrenomedüllin, norepinefrin, renin ve anjiyotensin II gibi nörohormonların kan değerleri hastaların tedavi stratejilerinin seçiminde, tedaviye yanıtı değerlendirilmede ve takipte önemli biyokimyasal parametrelerdir. Egzersiz sırasında konjestif kalp yetmezlikli tüm hastalarda plazma norepinefrin seviyeleri yükselmektedir. 24 saatlik idrarda norepinefrin salınımı kalp yetmezliğinin ciddiyetiyle korele olarak yükselmektedir. Deneysel kalp yetmezliği modellerinde kardiyak sempatik sinir stimülasyonuna kalp hızı ve kontraktilite yanıtı azalmıştır. Norepinefrin, anjiyotensin II ve arginin vazopressin damar duvarından endotelin salınımını artırır. Endotelin ise vazokonstüksiyona sebep olur ayrıca konjestif kalp yetmezliğinde kötü prognozla ilişkilidir. Miyokard infarktüsü sonucu oluşturulan kalp yetmezliği deneysel modelinde endotelin reseptör blokleri Bosentan hemodinamiyi iyileştirmiş ve yaşam beklentisini artırmıştır. Plazma Brain Natriüretik Peptid seviyeleri, kalp yetmezliğinde yaşam beklentisinin altın standart prediktörü olarak bilinen ejeksiyon fraksiyonuna (EF) göre daha üstün görülmektedir ve kalp yetmezlikli hastaların teşhis, risk değerlendirmesi ve takibinde faydalı bir biyokimyasal parametredir. Natriüretik peptidler kalp yetmezliği tanısında yardımcı olarak kullanılabilirler. Kalp yetmezliği tanısında önerilen değerler brain natriüretik peptid >100pg/ml, NT-proB tip natriüretik peptid>125pg/ml (<75 yaş), 450pg/ml (>75 yaş) dir. Natriüretik peptidlerin negatif prediktif değerleri daha anlamlıdır (%90'dan daha fazla). Bu nedenle dispne yakınmasıyla başvuran hastaların kardiyak sebepli olup olmadığının dışlanmasında çok daha değerlidir (38). Kalp yetmezliğinde birtakım sitokinlerin over-ekspresyonu da önemli rol oynar. Tümör Nekroz Faktör-

alfa (TNF alfa) ve interlökin-1 (IL1) seviyeleri artmıştır (20). Akut kalp yetmezliğinde sempatoadrenal aktivasyon adaptif bir mekanizma olsa da kronik kalp yetmezliğinde ek miyokard hasarına neden olur. Bristow ve ark. (24) kalp yetersizliğinde beta-1 adrenerjik reseptörlerin down-regüle olduğunu göstermiştir. Bu durum yetersizlikli kalbin sempatik sinir uyarısına azalmış duyarlılığını göstermektedir. Sempatik sinir sistemi ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu periferik vazokonstrüksiyona sebep olur. Alfa-blokaj ve ACE inhibisyonu egzersiz sırasındaki normal kan akımını sağlayamaz. Nitrik oksit üzerinden işleyen asetilkolin bağımlı ve akım bağımlı (flow mediated) vazodilatasyonun bozulduğu gösterilmiştir. Bu anormallikler aterosklerotik riski olmayan hastalarda da görülmektedir.

Tablo 5. Kalp yetersizliğinde plazma seviyeleri yükselen nöroendokrin faktörler

Norepinefrin	Endotelin
Epinefrin	B-Endorfin
Renin aktivitesi	Kalsitonin geni ile ilgili peptid
Anjiyotensin II	Growth hormon
Aldosteron	Kortizol
Arginin vazopressin	TNF-alfa
Nöropeptid Y	Nörokinin A
Vazoaktif intestinal peptid	Substans P
Prostoglandinler	Adrenomedüllin
Atriyal natriüretik faktör	BNP ve NT-proBNP
Interlökin-1	Interlökin-6

1.6.4.2. Elektrokardiyografi

Kalp yetmezliğinde istirahat EKG'si genellikle anormaldir. Kalp yetmezliğinde elektrokardiyografik değişiklikler sıklıkla görülür ve elektrokardiyografinin (EKG) normal olması sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu %90 oranda dışlar (39). Bu elektrokardiyografik değişiklikler geçirilmiş miyokard infarktüsüne ait patolojik Q dalgaları, miyokard iskemisini gösteren T dalga değişiklikleri, sol ventrikül (LV) hipertrofisi, özgül olmayan ST segment ve T dalga değişiklikleridir. Ritim değerlendirilmesinde sinüs taşikardisi, atriyal ve ventriküler aritmiler sıkça görülür. Dal blokları ve intraventriküler ileti gecikmeleri kalp yetmezliği hastalarında sık görülen EKG bulgularıdır. İskemik

olmayan kardiyomiyopatilerde QRS süresi prognozun bir göstergesi olabilir (40). İskemik kalp hastalığı olanlarda anterior Q dalgası ve sol dal bloğu azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) iyi bir göstergesidir (41). EKG'de atriyal fibrilasyon, flutter ve ventriküler aritmi saptanması kalp yetmezliği tedavisinin yönlendirilmesinde önem taşır.

1.6.4.3. Telekardiyografi

Kalp yetmezliğinde telekardiyografide kardiyotorasik oranda kalp lehine artma (kardiyomegali) ve pulmoner konjesyon vardır. Ancak kalp büyümesi olmadan da KY gelişebilir. Akut KY durumlarında kalp yeterince büyümemiştir. Kronik kalp yetersizliğinde kalp toraks oranı genellikle %50'nin üstünde, diyastolik disfonksiyon ya da akut kalp yetersizliğinde ise %50'den küçüktür. Sağlıklı kişilerde yer çekiminin etkisi ile akciğer tabanları apeksden daha iyi kanlanır. Alt lobları besleyen damarlar üst lobları besleyen damarlardan daha belirgindir. Ancak kalp yetmezliğinde akciğer alanları değerlendirildiğinde alt lob damarlarında daralma, üst lob damarlarında genişleme (diskrepensi) vardır. Sağ ve sol ana pulmoner arterlerde genişlemeye bağlı hiler dolgunluk görülür. İnterstisiyel akciğer ödemi geliştiğinde, akciğer alanlarında, hiluslar çevresinde buzlu cam görünümü, ödem ve interlobuler septumlarda kalınlaşmaya bağlı alt akciğer alanlarının periferinde 1-3 cm uzunluğunda Kerley B çizgileri; lenfatik yollarda genişlemeye bağlı, hiler bölgelerden dışarıya doğru uzanan 2,5-5 cm uzunluğunda Kerley A çizgileri gözlenir. Çoğunlukla sağ tarafta olmak üzere plevral effüzyon, sıvı birikmesine bağlı olarak interlober fissür kalınlaşması bulunabilir (42).

1.6.4.4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografik inceleme kalp yetmezliğinin teşhisinde ve takibinde yaygınlığı, hızlı olması, güvenilir olması, non invaziv olması ve kullanım kolaylığı açısından en çok tercih edilen metoddur. İki boyutlu ve doppler ekokardiyografi sol ventrikül sistol ve diyastol fonksiyonları, kas kitlesi, kalp boşluklarının çapı ve ventrikül duvar hareket bozukluklarının gösterilmesinde yararlı yöntemlerdir. Ayrıca kalp kapaklarındaki yetersizlik akımlarının ve darlıkların, basınçların non invaziv olarak gösterilmesini de sağlar. İstirahatte sol ventrikül EF > %40-45 ise sistolik fonksiyonlar korunmuş demektir. Orta derecede KY bulunan hastalarda EF çoğunlukla %35'in altındadır. Mitral yetersizliği (MY), ventriküler septal defekt

(VSD) gibi volüm yüklenmesi olan durumlarda KY olduğu halde EF yanıtıcı olarak yüksek bulunabilir (17, 42).

1.6.4.5. Solunum fonksiyon testleri

Dispne nedeni açıklanamayan hastalarda kronik obstruktif akciğer hastalığının dışlanması için önerilebilecek bir tanı yöntemidir. Konjestif kalp yetmezliğinde vital kapasite, total akciğer kapasitesi, pik ekspiratuar akım hızı, pulmoner difüzyon kapasitesi ve pulmoner kompliyans azalır, hava akımına direnç orta derecede artar. Zorlu vital kapasite kronik kalp yetersizliği ciddiyetinin belirlenmesi ve tedavi yanıtının izlenmesinde yararlı bir parametredir. Diğer parametrelerin kalp yetersizliğinde önemi yoktur.

1.6.4.6. Egzersiz testi

Kalp yetersizliğinde efor kapasitesinin belirlenmesi ve iskemik kalp hastalığının tanısı amacıyla egzersiz testi yapılabilir. Maksimal egzersiz sırasında oksijen tüketimi ölçülerek kalp yetersizliğinin ciddiyeti ve prognoz hakkında fikir sahibi olunabilir. Pik oksijen tüketimi 10ml/kg/dk'dan az ise mortalite riski yüksek, 18ml/kg/dk'dan fazla ise düşüktür. Submaksimal egzersiz testi olarak kullanılan 6 dakikalık yürüme mesafesi, günlük efor kapasitesi hakkında bilgi verir. Düz bir zeminde 6 dakikalık yürüme mesafesinin 300 metreden az olması prognozun kötü olduğunu düşündürür.

1.6.4.7. Holter

Holter, çarpıntı, presenkop ya da senkop gibi aritmiyi düşündüren semptomları olan hastaların değerlendirilmesinde ve atriyal fibrilasyon (AF) bulunan hastalarda ventrikül hız kontrolünü izlemede yararlı bir yöntemdir. Atriyal ve ventriküler aritmilerin saptanmasını ve nitelik, sıklık ve sürelerinin değerlendirilmesini ve kalp yetmezliği semptomlarının nedeni ya da ağırlaştırıcı etmeni olabilecek sessiz iskemi ataklarının ortaya çıkarılmasını sağlar. Kalp yetmezliği hastalarında ventriküler aritmiler çok sık olmakta ve bu hastaların %50'sinde ani kardiyak ölüm meydana gelmektedir. Özellikle holter moniterizasyonu ve elektrofizyolojik inceleme ile saptanan ventriküler aritmilerin tedavisinde ICD kullanılmasıyla prognozda sağlanan iyileşme ayrıca antiaritmik medikasyonun seçimi ve medikal tedavi altındaki hastaların takibi bu tür ileri incelemelerin önemini artırmaktadır. Kalp yetmezliğinde uzun süreli olmayan

sempomatik ventriküler taşikardi yaygındır ve kötü prognozla bağlantılıdır.

1.6.4.8. Nükleer kardiyolojik yöntemler

Radyonüklid anjiyografi sistolik ve diastolik fonksiyonların ölçülmesinde duyarlı bir yöntemdir. Ejeksiyon fraksiyonu, ventrikül hacmi, kapak hastalıklarının derecesi ve ventrikül doluş basıncı ölçülebilir. Ancak daha kolay ve yaygın bir yöntem olan ekokardiyografi, günümüzde radyonüklid anjiyografinin yerini almıştır.

1.6.4.9. Girişimsel tanı yöntemleri

Kalp yetmezliği hastalarının rutin tanı ve tedavisinde kardiyak kataterizasyon gerekli değildir. Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda iskemik nedenle olduğu düşünülen akut dekompanseasyon ve kardiyojenik şok gibi klinik durumlarda medikal tedavi yetersiz ise koroner anjiyografi uygulanmalıdır (18). Ayrıca koroner anjiyografi idiyopatik dilate kardiyomyopati düşünülen hastalarda koroner arter hastalığının dışlanması için kullanılır. Sağ kalp kateterizasyonu ile dolum basınçları, vasküler direnç ve kalp debisine ilişkin yararlı hemodinamik bilgiler sağlanır. Klinik uygulamada bu yöntemin kalp yetmezliği tanısındaki rolü sınırlıdır. Kardiyojenik ya da kardiyojenik olmayan şok ile hastanede yatan hastalarda hemodinamik değişiklikleri izlemede ya da uygun tedaviye yanıt vermeyen şiddetli kalp yetmezliği bulunan hastalarda tedaviyi izlemede pulmoner arter katateri (PAK) uygulaması düşünülebilir. Bununla birlikte PAK uygulamasıyla sonlanımlarda iyileşme sağlanabileceği gösterilememiştir.

1.6.4.10. Kardiyak Magnetik Rezonans

Kardiyak magnetik rezonans (MR) görüntüleme, kalp boşlukları, duvar kalınlıkları ve sol ventrikül kitlesi ölçülmesinde güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Perikard kalınlığı, myokard nekrozu, perfüzyonu ve fonksiyonunun incelenmesinde de yararlı olabilir.

1.6.4.11. Endomiyokardiyal Biyopsi

Sistemik hastalık nedeni kardiyomyopatiden şüphelenilen hasta grubunda faydalıdır. Miyokarditte düşük diyagnostik kapasitesi nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir. Transplantasyon hastalarında rejeksiyon takibinde önemlidir. Aritmi ve perforasyon gibi komplikasyonlara yol açabilir.

1.7. Prognoz

Kalp yetmezliği olan hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi yaklaşık olarak %

50 civarındadır. İleri kalp yetmezliğinde ise yıllık mortalite oranı % 30-40 civarındadır. Kalp yetmezliğinde ölümün %90'dan fazla sebebi kardiyovasküler kaynaklıdır. Ölüm sebeplerinin en önde gelen sebebi kalp yetmezliğinin kötüleşmesi (dekompanseasyon) ve ani kardiyak ölümdür. MERIT-HF fonksiyonel sınıfı NYHA sınıf II olan hastalar daha çok (%64) ani ölüm ile kaybedilirken fonksiyonel olarak NYHA sınıf IV olan hastaların ölüm nedeni daha çok (%33) pompa yetersizliğidir (20).

1.7.1. Mortalite ile ilgili faktörler

1.7.1.1. Klinik faktörler

Koroner arter hastalığı varlığı, erkek cinsiyet, yüksek NYHA fonksiyonel sınıfı, düşük egzersiz kapasitesi, yüksek istirahat kalp hızı, düşük sistolik arteriyel basınç, persistan S3 varlığı, Cheyne-Stokes solunumu, kardiyak kaşeksi, daralmış nabız basıncı, istirahatte kullanılan oksijen miktarında azalma.

1.7.1.2. Hemodinamik faktörler

Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, düşük sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, düşük sol ventrikül stroke work index, düşük sol ventrikül sistolik basıncı, düşük ortalama arteriyel basınç, düşük kardiyak indeks, yüksek sol ventrikül dolum basıncı, yüksek sağ atriyal basınç, azalmış egzersiz kardiyak output veya stroke work index, artmış sistemik vasküler rezistans.

1.7.1.3. Biyokimyasal faktörler

Artmış plazma norepinefrin, artmış plazma renin, artmış plazma arginin vazopressin, artmış plazma atriyal ve brain natriüretik peptid, artmış plazma endotelin-1, artmış plazma interlökin1, artmış plazma interlökin6, artmış plazma TNF-alfa, azalmış serum sodyum, azalmış serum potasyum ve total potasyum deposu, azalmış serum magnezyum, artmış NT proB-tip natriüretik peptid.

1.7.1.4. Elektrofizyolojik faktörler

Sık ventriküler ekstrasistol varlığı, nonsustained ventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon olarak belirlenmiştir.

1.8. Koruma

Koroner arter hastalığının kalp yetmezliğinin en sık sebebi olduğu düşünüldüğünde koroner arter hastalığı için yapılacak primer ve sekonder koruma kalp yetmezliğinin gelişme sıklığını azaltacaktır. Bu amaçla kullanılan aspirin,

statinler, ACE-I, beta blokerler gibi ilaçlar, diyet ve yaşam stili modifikasyonu kalp yetmezliği görülme sıklığını azaltacaktır. Akut romatizmal ateş profilaksisi ve infektif endokardit profilaksisi gelişebilecek kapak disfonksiyonuna bağlı kalp yetmezliği ve akut mekanik komplikasyonları önlemede önemlidir.

1.9. Kalp Yetmezliğinin Tedavisi

Kalp yetmezliğinde güncel tedavi sadece semptomatik düzelme ile ilgilenmez, asemptomatik kardiyak disfonksiyonun semptomatik kalp yetmezliğine ilerlemesini önlemeye, kalp yetmezliğinin progresyonunu düzenlemeye ve mortaliteyi azaltmaya odaklanmaktadır. Progresyonu yavaşlatmak için yeni önleyici tedaviler bir süre sonra belirgin hale gelir. Oysa saf semptomatik tedaviler genellikle daha hızlı etkilidir. Bu nedenle kısa süreli ve uzun süreli amaçlar her hasta için belirlenmelidir. Önemli tedavi hedefleri kardiyak remodeling, nöroendokrin ve sitokin aktivasyonu, sıvı retansiyonu ve renal disfonksiyonu kapsar (43).

Kalp yetmezliği tedavisini non-farmakolojik ve farmakolojik tedavi olarak ikiye ayırmak gerekir. Ayrıca semptomatik tedavi ve sağ kalım üzerinde etkisi kanıtlanmış tedavi olarak da ikiye ayırmak doğru bir yaklaşım olacaktır.

1.9.1. Semptomatik Tedavi

Kalp yetersizliği hastalarında, semptomatik tedavinin amacı dolaşım sal konjesyonu azaltmak ve doku perfüzyonunu arttırmaktır. Hastaların tedaviye yanıtını değerlendirmek için hastaların mevcut yakınmalarındaki ve konjesyon bulgularındaki azalma değerlendirilmelidir.

Semptomatik tedaviyi de ikiye ayırmak gerekir

-Nonfarmakolojik tedavi

-Farmakolojik tedavi

1.9.1.1. Nonfarmakolojik Tedavi

Kronik kalp yetersizliği (KKY), kötü prognozu olan ve sık görülen bir durumdur. Hasta için pek çok debilizan semptoma neden olmaktadır. Etkili modern farmasötikal, cerrahi ve araç tedavilerinin yanı sıra farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri de önemli rol oynamaktadırlar. Bu tedaviler arasında koroner arter hastalığı, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi altta yatan hastalık riskini azaltmaya yönelik yaşam biçimi değişiklikleri ile yerleşik kalp yetersizliği (KY) semptom ya da prognozuna fayda sağlayan yaşam biçimi müdahaleleri yer

almaktadır. İlk değişiklikler, kalp yetmezliği (KY) gelişimi öncesinde hastalardaki yaklaşımın bir bölümünü oluşturur ve sürdürülmelidir.

Tablo 6. Kronik Kalp Yetersizlikli Hastaların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Diüretikler	Tiyazidler Loop diüretikleri Potasyum tutucu ajanlar
Renin-anjiyotensin-aldosteron sistem inhibitörleri	ACE inhibitörleri Anjiyotensin reseptör blokerleri Aldosteron antagonistleri
Beta adrenerjik reseptör blokerleri	Kardiyoselektif beta blokerler Nonselektif beta blokerler
Dijital glikozidleri	
Direkt vazodilatatörler	İnorganik nitratlar Hidralazin Kalsiyum kanal blokerleri Vazodilatatör prostaglandinle
Natriüretik peptidler Nörohormonal inhibitörler İntravenöz pozitif inotropik ajanlar	Dobutamin Fosfodiesteraz inhibitörleri Dopamin
Sitokin inhibitörleri	Endotelin antagonistleri Nötral endopeptidaz inhibitörleri TNF-alfa inhibitörleri
Destek tedavi	Antitrombotik ajanlar Antiaritmik ilaçlar
Diğer	Nesiritid Levosimendan

1.9.1.1.1. Hastanın kendini izlemesi (self monitöring)

İlaç tüketimini, nabızı, tansiyonu ve günlük ağırlığı izlemeye yönelik formların temini iyi bir uygulamadır. Diyabetli hastalarda kan şekerinin hastanın kendisi tarafından izlenmesi de aynı öneme sahiptir.

1.9.1.1.2. Beslenme

Kalp yetersizliği olan hastalar genellikle tuza duyarlıdır ve günlük tüketimi 2, 5 g ile sınırlı kalmalıdır (ileri konjestif durumlarda günde 2 g). Sıvı kısıtlanması genellikle önerilir ancak tartışmalı bir konudur ve hiponatremik durumlarda daha etkili olmaktadır (1, 5 L/gün).

1.9.1.1.3. Tedaviye uyum, sigara ve alkolün bırakılması

Hastanın tedavi ve bakım planlarına optimal uyumu önemlidir. Tütün ve alkol

kullanımı üzerine özellikle eğilmelidir. Ancak kalp yetersizliğinde alkolden kaçınmanın faydaları üzerine kontrollü çalışmaların sayısı azdır.

1.9.1.1.4. Egzersiz

Kalp yetersizliği olan hastalar tedrici artışlarla egzersiz yapmaya teşvik edilmelidir. Hastalara semptomla sınırlı aerobik egzersizler önerilmelidir. Önerilen egzersizler kardiyak rehabilitasyon programlarına dayalı olmalıdır.

1.9.1.1.5. Seyahat Etme

Çok sıcak ya da nemli yerlerden uzak durulmalıdır. Uzun uçak uçuşları problemlere (örn.dehidratasyon, ekstremitelerde aşırı ödem, derin ven trombozu) neden olabilir, hastalar uyarılmalıdır. Diüretiklerin ve vazodilatatörlerin kullanımı sıcak nemli iklimlerde aşırı sodyum ve sıvı kaybına neden olabilir (44).

1.9.1.1.6. Cinsel Aktivite

Eğer uygunsuzsa cinsel aktiviteden önce dilaltı nitratların kullanımı ve major duygusallıktan kaçınılması tavsiye edilmelidir. NYHA sınıf 2 olan hastalar orta risk altındadır. Sınıf 3-4 cinsel aktivite ile tetiklenen kardiyak dekompansement için yüksek risklidir (44).

1.9.1.1.7. Aşı Hakkında Tavsiye

Kalp yetmezliği olan hastalarda aşının etkilerinin dökümente kanıtı yoktur. Pnömonokok ve influenza aşıları kalp yetmezliğini kötüleştirebilen solunum yolu enfeksiyonlarının insidansını azaltabilir (45). Belli aralıklarla nezle ve pnömonokok aşıları uygulanmalıdır.

1.9.1.2. Farmakolojik tedavi

Kalp yetersizliğinin semptomatik tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar diüretikler, vazodilatörler ve kardiyak glikozidler (digoksin, digitoksin) dir.

1.9.1.2.1. Diüretikler

Diüretiklerin sağkalım üzerine etkileri kontrollü, randomize çalışmalarda gösterilmemiş olmasına rağmen sıvı retansiyonu olduğunda ya da pulmoner konjesyon, periferik ödem geliştiğinde bu ajanların kullanımı gereklidir. Diüretiklerin kullanımı dispne hızla düzelme ve egzersiz toleransında hızlı düzelme ile sonuçlanır (46). Konjesyon semptom ve bulguları olmadan diüretiklerin tedavide yeri yoktur, bu durumda kullanımları nörohumoral aktivasyonu artırarak zararlı olabilir (47). Diüretikler mümkün olduğunca ACE inhibitörleri ile kombinasyonda

kullanılmalıdır (48). Diüretikler genellikle sıvı retansiyonun klinik olarak düzelmesi için gereken dozlarda verilir, fakat tedavinin etkinliğini değerlendirmede santral venöz basıncın ölçülmesi ile değerlendirilen ventriküler doluş basıncı daha doğru bir göstergedir.

Fazla diürez yapmak hastaya yetersiz diürez yapmak kadar zararlı olabilir (47). Hipotansiyon, yorgunluk veya normal juguler venöz basınç olmasına rağmen gözlenen azotemi diüretik dozunun azaltılması gerektiğini gösterir. Diüretik ihtiyacı hastanın diyeti ve aktivite düzeyine göre değişkenlik gösterebildiği için hastaların diüretik dozlarını kendilerinin ayarlaması uygun bir yaklaşım olabilir. Hastalara mevcut konjesyon semptomlarını en az hissettikleri vücut ağırlığını sabit tutacak şekilde kendi diüretik dozlarını ayarlamaları önerilebilir (23). Diüretik kullanan hastalara, diüretik ile potasyum kaybı olduğundan serum potasyum düzeyi 4 mmol/L nin üzerinde olacak şekilde diyetle potasyum alımı veya potasyum tutucu diüretikler ile takviye gerekebilir. Potasyum tutucu diüretikler genellikle zayıf diüretik etkiye sahiptirler, fakat diğer diüretiklerin yol açtığı potasyum kaybını azaltırlar.

1.9.1.2.2. Kardiyak Glikozidler

Kardiyak glikozidler atrial fibrilasyon ve herhangi bir derecedeki semptomatik kalp yetmezliğinde ventrikül hızını yavaşlatmak ve böylece kardiyak fonksiyonları ve semptomları düzeltmek için endikedir (49). Kronik KY'nin uzun dönem tedavisinde digoksin; ACE inhibitörleri, beta-bloker ajanlar ve loop diüretikleri ile birlikte kullanılır. Yarar en fazla NYHA sınıf III ve IV olan hastalarda görülür. Sinüs ritminde, ACE inhibitörü ve diüretik tedavisine rağmen sol ventriküler sistolik disfonksiyonuna bağlı persistan kalp yetmezliği semptomları olan hastaların klinik durumlarını iyileştirmek için digoksin önerilir (50). Digoksin ve dijitoksin en yaygın kullanılan kardiyak glikozidlerdir. Farmokodinamik etkileri aynıdır ancak farmokokinetik profilleri farklıdır. Digoksin böbreklerden elimine edilir. Buna karşılık dijitoksin karaciğerde metabolize edilir ve böbrek fonksiyonlarına daha az bağımlıdır, böbrek disfonksiyonlu yaşlı hastalarda potansiyel olarak faydalıdır (50). Kalp yetmezliğinde digoksin için birincil fayda, semptomları azaltmak, klinik durumu iyileştirmek ve sağ kalıma etki etmeden kalp yetmezliği için hastaneye yatış riskini azaltmaktır (50). Kardiyak glikozidlerin kullanımının kontrendikasyonları ise

bradikardi, ikinci ya da üçüncü derece AV blok, hasta sinüs sendromu, Wolff-Parkinson-White (WPW) sendromu, hipertrofik obstruktif kardiyomiyopati (HOKMP), hipokalemi ve hiperkalsemidir (51). Digoksin sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltarak ve parasempatik sinir aktivitesini artırarak supraventriküler taşikardide ventriküler yanıtı yavaşlatır. Supraventriküler taşikardisi olan hastalar içinde digoksinde en fazla yarar görecektir. Akut veya kronik atrial fibrilasyonu olan ve semptomatik ventriküler sistolik disfonksiyonu olan hastalardır (13, 15).

Uzun yıllar boyunca normal sinüs ritminde olan kalp yetersizlikli hastalarda digoksinin terapötik etkisi tartışma konusu olmuştur. Digoksinin KY olan hastalarda yararlılığını araştıran birçok klinik çalışma yapılmıştır. 1993 yılında yayınlanan "Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and Efficacy of Digoxin (PROVED)" ve "Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of Angiotensin Converting Enzyme (RADIANCE)" çalışmalarında; NYHA sınıf II-III semptomları bulunan ve ejeksiyon fraksiyonu %35 ve altında olan hastalarda digoksinin tedaviden kaldırılmasının etkileri araştırılmıştır (52, 53). Bu çalışmalar sonucunda digoksin tedavisi kesilen grupta ACE inhibitörü ve diüretik tedavisinin devamına rağmen, digoksinin kesilmediği hasta grubuna göre semptomlarda belirgin kötüleşme saptanmış, efor kapasitesi ve EF'nda belirgin düşme izlenmiştir. 1997 yılında yayınlanan "The Digitalis Investigation Group Study (DIG)" çalışmasında tümü sinüs ritminde olmak üzere EF %45 ve altında olan 6800 hasta ile EF %45'in üzerinde olan 988 hasta, aldıkları tedaviye ek olarak digoksin veya plasebo gruplarına randomize edilmiş ve ortalama 37 ay izlenmiştir (54). Çalışma sonunda EF % 45 ve altında olan hastalarda digoksin tedavisi ile KY'nin kötüleşmesine bağlı hospitalizasyonda anlamlı derecede azalma görülmüş, mortalitede ve miyokardiyal iskemi veya aritmi görülme sıklığında plasebo ile anlamlı farklılık saptanmamıştır (54).

Tüm bu gözlemler ışığında günümüzde ACE inhibitörü, beta-bloker ve diüretik kullanımına rağmen halen semptomatik (NYHA sınıf II-IV) olan hastalarda ve ağır KY (NYHA sınıf IV) olan tüm hastalarda tedaviye digoksin eklenmesi önerilmektedir (23, 55). Bu durumlarda digoksin tedavisi ile KY semptomları azalmakta, efor kapasitesi ve kardiyak performans artmakta, KY'ne bağlı hastaneye yatışlarda azalma görülmektedir. Tüm bu etkilerine rağmen, sağkalım üzerine

digoksinin yararlı etkisi olduğu gösterilememiştir (23, 56, 57).

ACC kılavuzu tedaviye günlük 0, 125 ile 0, 25 mg arası dozlarla başlanmasını önermektedir. Yetmiş yaş üzerindeki hastalarda, renal fonksiyonları bozulmuş hastalarda veya düşük beden kitle indeksine sahip hastalarda düşük dozlar kullanılmalıdır (günlük veya gün aşırı 0.125 mg). Kalp yetersizliği tedavisinde yüksek dozlara (0.375-0.50 mg) nadiren ihtiyaç duyulur. Kalp yetersizliği tedavisi için hastalara yükleme dozu verilmesine gerek yoktur (23).

1.9.1.2.3. Vazodilatatörler

Hem arteryal hem de venöz dilatasyon yaparak sol ventrikül ejeksiyonuna direnci azaltıp venöz kapasitansı artırır. Direkt inotropik etkileri olmaksızın primer hemodinamik etkileri, ön yük ve ard yükü azaltmaktır (58). Kalp yetmezliği olan hastalarda bu hemodinamik etki ile kalp atım volümünde artış, ventrikül doluş basıncında azalma ve efor kapasitesinde artış meydana gelir. Özellikle akut KY'nde etkili intravenöz (IV) nitroprussid infüzyonu ve daha az etkili olmakla birlikte nitrogliserin infüzyonu tedavisi gibi, kronik KY'nde de günde üç-dört kez izosorbid dinitrat-hidralazin tedavisi veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü verilmesi ile bu etkiler gözlenir. ACE inhibitörleri başlangıçta vazodilatör özellikleri nedeniyle kullanıma girmiş olsalar da, bu ajanların biyokimyasal ve genetik seviyede etki göstererek "remodelling" sürecine etkilerinin olduğu anlaşılmıştır (13, 15, 47). En sık kullanılan intravenöz (IV) vazodilatör ajanlar nitroprusside, nitrogliserin ve nesiritiddir. Nitrogliserin ile hızlı taşıflaksi gelişmesi ve Nitroprussid ile potent hipotansiyon görülmesi sebebi ile hemodinamik bozukluğu olan hastalarda kullanımlarını kısıtlanmıştır. Nesiritid ise yeni sınıf vazodilatör bir ajandır. Nitrogliserinden daha az yan etkilere sahip (59) ancak güvenilirliği konusunda yeterli bilgi yoktur. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde, nesiritidin akut dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde ölüm riskini artırdığı (60) ve renal fonksiyonlarda kötüleşme riskini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (61).

1.9.2. Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Sağkalım Üzerine Etkisi Gösterilmiş Tedavi

Kalp yetmezliğinde asıl amaç hasta semptomatik olsun veya olmasın hastalığın progresyonunu önlemek, yaşam kalitesini iyileştirmek ve yaşam süresini uzatmak olmalıdır. Aşağıda, klinik çalışmalarla sol ventrikül progresyonu üzerine

etkisi olduğu gösterilmiş farmakolojik ajanlar ve ve bu farmakolojik tedaviyle birlikte uygulanması gereken nonfarmakolojik yöntemler ele alınmıştır.

1.9.2.1. Nonfarmakolojik Tedavi

Kalp yetmezliğinin daha kötüye gitmesinin engellenmesi için günlük alkol alımı 2 oz (60 mL)'un altında tutulmalıdır. Alkolik KMP'den şüphelenilen vakalarda alkolün tamamen bırakılması sağlanmalıdır. Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ventrikül üzerine akut hemodinamik yük etkisi oluşturması nedeniyle izometrik egzersizlerden kaçınılmalıdır. İskemik KMP'lerde cerrahi veya mekanik olarak koroner reperfüzyon sağlanması ventriküler dilatasyonu önleyebilir ve kalbin kasılma gücünü arttırabilir. Diğer nonfarmakolojik yöntemlerden önceki bölümde bahsedilmiştir.

1.9.2.2. Farmakolojik Tedavi

Sistolik fonksiyon bozukluğu tedavi merkezinde ACE inhibitörleri ve beta adrenerjik blokerler yer almaktadır. ACE inhibitörlerinin istenmeyen farmakolojik etkileri veya intoleransı söz konusu ise Anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) veya hidralazin-isosorbid dinitrat kombinasyonu düşünülmelidir. Konjestif kalp yetersizliği belirtileri ve semptomları ortaya çıktığında digoksin ve diüretikler ilave edilebilir. Uzun etkili nitrat preparatları dispnenin tedavisinde kullanılabilir. Konjestif kalp yetersizliği olan ancak sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş hastalardaki ilaç tercihi tartışmalıdır.

1.9.2.2.1. Anjiotensin Konverting Enzim (ACE) İnhibitörleri

Renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAAS) volüm, tuz ve su retansiyonu regülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Son 20 yılda ACE inhibitörleri, kalp yetersizliği olan hastalarda ilk tercih edilen ilaç grubu olmuştur. ACE inhibitörlerinin RAAS antagonisti ve dengeli arteryal ve venöz vazodilatasyon gibi çok yönlü özellikleri söz konusudur. ACE inhibitörleri ayrıca, bradikinini azaltan ve anjiotensin I'i anjiotensin II'ye dönüştüren kininaz II'yi bloke edebilmektedir. ACE inhibitörlerinin doğrudan ACE inhibisyonu ve/veya bradikinini arttırması pleiotropik ve antiinflamatuvar etkilerinden sorumlu sayılabilecek nitrik oksit (NO) ve prostasiklinin açığa çıkmasına neden olmaktadır.

ACE inhibitörleri, kalp yetersizliği hastalarının çok geniş bir spektrumunda incelenmiştir. İlki ve en önemlisi olan Cooperative North Scandinavian Enalapril

Survival Study (CONSENSUS) ciddi kalp yetersizliği olan hastalarında (NYHA sınıf IV) enalaprilin etkisini araştırmıştır. Mortalite riskindeki %18'lik dramatik dūřuř bir ilk olmuştur. Gōzlenen bōyōk klinik yarar, kalp yetersizliğinde nōrohormonal kompensatuar sistemlerin (ōzellikle RAAS kaskadı) ۆneminin yanısıra tedavide nōrohormonal hipotezi ortaya koynuştur (62). Veterans Administration Cooperative Vasodilator Heart Failure Trial-II (V-HeFT-II), Hidralazin ve İzosorbid dinitrate (H-ISDN) kombinasyonunu enalapril ile karşılaştırmış ve enalaprilin direkt etkili vazodilatatōr kombinasyonuna gōre daha fazla mortalite dūřuřu sağladığını gōstermiřtir. Bu bulgu nōrohormonal blokajın, tek başına hemodinamik etkileri ۆtesinde faydaları olduğunu desteklemiştir. Geniř ۆlçekli Studies Of Left Ventrikuler (SOLVD) çalışması hafif ve orta dereceli konjestif kalp yetersizliği olan hastalar dışında (The Treatment trial) (63) semptomsuz veya çok az semptomu olanlarda (The Preventional trial) (64) da enalaprilin etkinliğini gōstermiřtir. SOLVD-Prevention çalışması ACE inhibitōrlerinin, morbidite (Kalp yetersizliğinden ۆtūrō hastaneye kaldırılma) ve mortaliteyi azaltırken konjestif kalp yetersizliği progresyonunu ۆnlemedeki rolünü ortaya koymaktadır. Kōçōk çaplı klinik çalışmalar ACE inhibitōrlerinin dispneyi ortadan kaldırabildiğini ve orta dereceli kalp yetersizliği olan hastalarda hastaneye yatış sıklığını azaltabildiğini gōstermiřtir. Ancak ACE inhibitōrlerinin egzersiz toleransını arttırmadaki rolō tam olarak bilinmemektedir.

Kalp yetersizliğinin uzun dōnem tedavisinde ACE inhibitōrleri diōretiklerden daha ۆnemlidir. Dolayısıyla konjesyon gerileyince yōksek doz diōretikten (veya tamamen devam etmekte olan diōretiklerden) ziyade ACE inhibitōrleri başlatılabilir veya sōrdūrōlebilir. Halen ACE inhibitōrlerinin uygulaması ilaca karşı intolerans veya prognozu olumsuz etkileyen kardiyorenal kısıtlamaları beraberinde getirmektedir (65). Bununla birlikte her ne kadar nōrohormonal etkiler benzer olsa da randomize kontrollō çalışmalar (66) morbidite açasından ACE inhibitōrlerin yōksek hedef dozlarının (67) dūřōk dozlara gōre daha fazla yarar sağladığını ileri sōrmektedir.

ACE inhibitōrlerinin "remodelling" üzerine etkilerini araştırmak için post-MI dōneminde bu ilaçlar kullanılarak (MI sonrası ilk bir hafta içerisinde başlanarak) klinik çalışmalar yapılmış ve tedavinin mortalite ve morbidite üzerine olan etkileri

izlenmiştir. Bu çalışmalardan kaptopril ile yapılan "Survival and Ventricular Enlargement (SAVE)" çalışmasında birinci yıl sonunda %18, ramipril ile yapılan "The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)" çalışmasında birinci yıl sonunda %22, trandolapril ile yapılan "Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE)" çalışmasında birinci yıl sonunda %16 mortalite azalması izlenmiştir (68-70).

Bu çalışmalar sonucunda ACE inhibitörlerinin, anjiyotensin II'nin kardiyovasküler sistem üzerine hücresele düzeyde olan zararlı etkilerini (kardiyomyosit hipertrofisi, kardiyomyosit apoptozu, fibroblastlara olan mitojenik etki, presinaptik norepinefrin salgılanmasının kolaylaştırılması) engelleyerek, kardiyak "remodelling" sürecine olumlu etkide buldukları ve KY hastalarında kombine ölüm veya hospitalizasyon oranlarını azalttıkları anlaşılmıştır. ACE inhibisyonunun yararlı etkileri etyolojisi ne olursa olsun hafif, orta veya ağır derecede semptomlar gösteren tüm KY hastalarında izlenmiştir.

ACE inhibitörleri, sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı KY bulguları gözlenen tüm hastalara, kontrendikasyonları yoksa başlanmalıdır (23, 57). Daha önce gözlenen ACE inhibitörlerine bağlı yaşamı tehdit eden yan etkiler (anjiyoödem, anürik renal yetmezlik) varlığında ve fetal renal gelişim üzerine etkilerinden dolayı gebelikte, ACE inhibitörleri kullanımı kesin olarak kontrendikedir. Düşük kan basıncı durumlarında (sistolik kan basıncı 80 mmHg'nin altında), 3 mg/dL'nin üzerinde kreatinin veya 5, 5 mmol/L'nin üzerinde serum potasyum değerlerinde ve bilateral renal arter stenozu varlığında dikkatle kullanılmalıdır. Düşük kan basıncı değerleri olup kardiyojenik şok riski altında olan hastalarda, ilk önce diğer KY tedavileri ile stabilizasyon sağlanıp daha sonra ACE inhibitörü tedavisi başlanmalıdır (23). Kalp yetersizliği tedavisinde strateji hedef dozlara ulaşma yönünde olmalıdır.

Geniş, kontrollü çalışmalarda kullanılan dozlara göre ACC/AHA kılavuzunda KY'de kullanılması önerilen ACE inhibitörleri ve dozları Tablo 7'de görülmektedir (23).

ACE inhibitörleri uzun süreli mortalite ve morbiditeyi azaltmak için eğer tolere edilirse geniş çalışmalarda kullanılan hedef dozlara kadar yükseltilmelidir. Tedaviye başladıktan sonra ilk bir-iki hafta içerisinde böbrek fonksiyonları ve serum potasyum değerleri değerlendirilmeli, özellikle daha önce hipotansif olanlarda, diyabetiklerde, böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk saptananlarda,

hiponatremiklerde ve potasyum desteği alan hastalarda periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Tablo 7. ACC/AHA klavuzunda KY’de kullanılması önerilen ACE inhibitörleri ve dozları

İlaç	Başlangıç dozu	Maksimum doz
Kaptopril	6, 25 mg tid	50 mg tid
Enalapril	2, 5 mg/gün	10-20 mg bid
Lisinopril	2, 5-5 mg/gün	20-40 mg/gün
Kinapril	5 mg/gün	20 mg bid
Perindopril	2 mg/gün	8-16 mg/gün
Ramipril	1, 2,5-2, 5 mg/gün	10 mg/gün
Fosinopril	5-10 mg/gün	40 mg/gün
Trandolapril	1 mg/gün	4 mg/gün

Sıvı retansiyonunun ACE inhibitörlerinin yararlı etkilerini azaltması ve sıvı depleksiyonunun ACE inhibitörlerinin yan etkilerini arttırıcı etkileri olması nedeniyle diüretikler ile hastanın sıvı durumu dikkatli şekilde ayarlanmalıdır. Lisinopril ile yapılan "Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS)" çalışmasında yüksek dozlar ile hospitalizasyon riski azalmış fakat yüksek dozlar ile düşük dozlar arasında semptomatik durum ve mortalite açısından fark saptanmamıştır (71).

Geniş ölçekli çalışmalarda aspirinin kinine bağlı prostaglandin sentezini azaltılarak ACE inhibitörlerinin hemodinamiye olan yararlı etkilerini azaltabileceği iddia edilmiştir. Ancak henüz eldeki kanıtlar günlük uygulamada iki ajanın birlikte kullanılmamasını sağlayacak düzeyde değildir (23, 55, 57). Şüphe varsa aspirin dışı bir antiplatelet ajan kullanılabilir (örneğin; klopidogrel).

ACE inhibitörü tedavisinin en sık gözlenen yan etkisi hipotansiyondur. Tedavi sırasında hipotansiyon gelişirse, birlikte kullanılan diüretik dozu azaltılmalı ve/veya tuz alımı arttırılmalıdır. Tedavinin diğer sık görülen yan etkisi böbrek fonksiyonlarında bozulmadır ve bu yan etki özellikle renal perfüzyonunun RAS’ne bağlı olduğu hastalarda (NYHA sınıf IV veya hiponatremik hastalar) belirgindir. Tedavi altında kinin artışına bağlı olarak öksürük gözlenebilir, bu durumda öksürüğün pulmoner konjesyondan kaynaklanmadığından emin olunduktan sonra

hasta tolere edebildiği sürece tedaviye devam edilmeli, tolere edemezse anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) ilaçlara geçilmelidir. Tedavi altında %1'den az sayıda hastada anjiyoödem gelişebilir, bazen bu komplikasyon yaşamı tehdit edebilir. Böyle bir yan etkinin gözlemlendiği hastalarda ömür boyu tedavi kesilmeli ve böyle hikâyesi olan hastalara ACE inhibitörleri başlanmamalıdır.

1.9.2.2.2. Beta-Blokerler

Kronik kalp yetmezliğinde artan kardiyak adrenerjik etki myokard rezervinin tükenmesine ve kalp yetmezliğinin karakteristik özelliği olan sol ventrikül (LV) disfonksiyonuna yol açar. İnsan kalp yetmezliğinde kronik olarak artmış olan adrenerjik aktivitenin iki istenmeyen etkisi vardır; uyarı iletiminde desensitizasyon ve kardiyak miyositler üzerinde istenmeyen biyolojik etkiler (72-75). Uyarı iletimindeki azalmanın klinik sonuçları kalp yetmezliğinin klinik semptomlarını tanımlamaya yarayan myokard rezervinde azalma ve maksimum egzersiz cevabındaki bozulmalar gibi değişikliklerdir (76, 77). Kronik olarak artmış kardiyak adrenerjik uyarımın zararlı etkilerinin görülmesinin ikinci nedeninde kardiyak miyositler üzerindeki istenmeyen etkisidir. Bu etkinin klinik sonlanımı ilerleyici LV (sol ventrikül) disfonksiyonudur. Yetmezlik bulunan kalp üzerindeki uzun süreli β adrenerjik uyarımın ilerleyici LV disfonksiyonuna yol açması, norepinefrinin yüksek orandaki sempatik etkinliğinin insan myokard fonksiyonu üzerine olan etkisi ve kronik kalp yetmezliğinde β adrenerjik blokerlerin LV fonksiyonunu düzeltmesiyle kanıtlanmıştır (75, 78, 79). Pozitif inotropik cevap ve biyolojik yan etki için bağlanan insan ventrikül miyokardı β adrenerjik reseptörleri söz konusu olduğunda kardiyak miyositler iki major alt tipe sahiptir; β_1 ve β_2 . Yetmezlik bulunmayan ya da genç yaştaki bir ventriküler miyokard % 75 – 80 β_1 ve % 20 – 25 β_2 reseptöre sahipken, yetmezlik bulunan ya da yaşlı bir miyokard % 30-40 β_2 ve %60 – 70 β_1 reseptöre sahiptir (80, 81). Beta adrenerjik reseptörlerle karşılaştırıldığında, α_1 - adrenerjik reseptörler ve anjiotensin II, anjiotensin I reseptörleri insan kalbinde düşük yoğunluktadır ve yalnızca ventriküler miyokarddaki marjinal kontraktilite artışlarını kontrol ederler. Ancak her iki reseptör yolu hem modellerde hem de insan kalbinde güçlü bir büyümeyi uyarıcıdır (82, 83).

β bloker ajanlar tedavinin süresine bağlı olarak 2 ayrı etkiye sahiptir. Akut uygulamada β bloker ajanlar adrenerjik olarak kontrol edilen inotropik ve

kronotropik etkilerin çekilmesine sekonder olarak ortaya çıkan farmakolojik etki ile miyokard fonksiyonlarını baskırlarlar. Tersine, uzun süreli uygulamalarda (>1 ay) primer veya sekonder dilate kardiyomyopatik insanlarda miyokard fonksiyonlarındaki bozulmayı ve yeniden yapılanmayı engellerler. İntrensik sistolik fonksiyon üzerindeki "biyolojik" etki ile miyokard fonksiyonunu iyileştirir, yeniden yapılanmayı (remodeling) düzeltir (yani, hipertrofiyi geriletir ve ventrikül geometrisi düzelir). Ek olarak, bazı β bloker ajanlar β adrenerjik sinyal iletimindeki anormallikleri düzeltir (75, 80, 84-90).

Günümüzde, adrenerjik sinir sistemi ile yetersizlikli kalp arasındaki ilişkinin ilk zamanlarda düşünüldüğünden çok daha kompleks olduğu anlaşılmıştır. Kalbin kronik olarak artmış adrenerjik sistem ile uyarılması, hipertrofiye, iskemiye ve kardiyomyositler üzerinde büyüme ve oksidatif stres artışına yol açarak programlı hücre ölümüne (apoptoz) neden olmaktadır (13, 14, 15). Ayrıca, artmış sempatik tonus, yol açtığı hipokalemiye eğilimin de yardımı ile kardiyomyositlerin otomatisite özelliklerini arttırmakta, aritmi gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Tüm bu zararlı etkiler alfa-1, beta-1 ve beta-2 reseptörleri aracılığıyla oluşturulmaktadır.

Adrenerjik sinir sisteminin disfonksiyone ventrikül üzerine olumsuz etkileri olduğu, KY hastalarında beta-blokajın klinik seyir üzerine olan etkilerinin araştırıldığı klinik çalışmalarla da desteklenmiştir. Orta şiddette semptomatik hastaların (NYHA sınıf II-III) çalışıldığı geniş, randomize, plasebo kontrollü çalışmalar olan "U.S Carvedilol Heart Failure Trials Program", "Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure Study (MERIT-HF)" ve "Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II)" çalışmaları aktif tedavi grubunda gözlenen anlamlı mortalite ve morbidite azalmasından dolayı erken sonlandırılmıştır (91-93). "The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS)" çalışmasında şiddetli KY olan hastalarda da (NYHA sınıf IV) karvedilol verilen grupta anlamlı mortalite ve morbidite azalması saptanmıştır (94).

"Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN)" çalışmasında postinfarktüs sol ventrikül disfonksiyonu olup, ACE inhibitörü kullanan hastalarda tedaviye karvedilol eklenmesinin etkileri araştırılmış ve hem ACE inhibitörü hem de beta-bloker kullanan grubun en iyi prognoza sahip

oldukları gösterilmiştir (95). Beta-bloker ajanların sol ventrikül fonksiyonları ve boyutları üzerine olan etkisi çok olumludur. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan KY hastalarında sol ventrikül "remodelling"ini ve EF'nu bu derecede iyileştirdiği gözlenen başka bir farmakolojik ajan yoktur (15). Bu nedenle beta-bloker tedaviye herhangi bir kontrendikasyon yoksa sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı stabil KY bulguları gösteren tüm hastalara, hastalık progresyonunun engellenmesi için beta-bloker başlanmalıdır (96). Tedavinin uzun dönemde izlenen bu yararlı etkilerine rağmen tedavi başlangıcından sonra kısa dönem içinde klinikte ağırlaşma izlenebilir. Beta-adrenerjik blokajın erken döneminde ilk haftalarda azalan sol ventrikül EF, dört hafta içinde düzelir ve sonra giderek artar. Bu nedenle beta-bloker tedavisine küçük dozlarla başlanmalı, hastanın tolerabilitesine göre doz arttırılmalıdır.

Beta-bloker tedavi altında gelişebilecek diğer bir yan etki bradikardi veya kalp bloklarıdır. Bu etkiler genellikle asemptomatik olmakla birlikte hemodinamiyi bozacak oranda bradikardik olan veya ikinci veya üçüncü dereceden kalp bloğu gelişen hastalarda dozun azaltılması, hatta tedavinin kesilmesi gerekebilir (23, 96).

Yapılan çalışmalarda kullanılan dozlara göre ESC kılavuzunda KY'de kullanılması önerilen Beta-blokerler ve dozları Tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 8. ESC klavuzunda KY'de kullanılması önerilen Beta-blokerler ve dozları

Beta bloker	İlk doz (mg)	Artış (mg/gün)	Hedef doz (mg/gün)	Titre süresi
Bisoprolol	1, 25	2, 5-3, 75	10	Haftalar-ay
Metprolol süksinat	12, 5-25	25-50-100-200	200	Haftalar-ay
Karvedilol	3, 125	6, 25-12, 5-25-50	50	Haftalar-ay
Nebivolol	1, 25	2, 5-5-10	10	Haftalar-ay

1.9.2.2.3. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

Kronik KY'de anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) kullanımı RAS'ın bloke edilmesinde alternatif bir yaklaşım sağlar. Anjiyotensin reseptör blokerleri, anjiyotensin II etkilerini anjiyotensin I reseptör seviyesinde bloke eder. Anjiyotensin II üretiminde ACE dışında başka yolların da bulunması ve kronik ACE inhibitörü tedavisi altında gözlenen kaçış fenomeninden dolayı, bu ajanların RAS üzerine daha spesifik etkileri olduğu düşünülebilir. Ana teorik avantajın, peptidin ACE'nin etkisi

ile üretilenden ya da dokuya dayalı RAS'daki baskın olduğu görülen alternatif yoldan bağımsız olarak ARB'lerin anjiotensin II'nin etkilerini bloke etme kabiliyeti olduğu görülmektedir. ARB'ler bu peptidin ACE aracılı yıkımının inhibisyonu ile Bradikinin (BK) seviyelerini arttırmaz. Bu ikinci etkinin ACE inhibitörleri ile ortaya çıkan aşırı öksürük ile ilişkili olduğu görülmüştür. Anjiotensin 2 reseptör blokerleri (ARB) semptomatik tedavi için ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda düşünülebilir. ARB grubu ilaçlarla yapılmış klinik çalışmalardan elde edilen deneyim ACE inhibitörlerine kıyasla sınırlıdır, ancak bugüne kadar KY hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda ARB'nin etkinliğinin ACE inhibitörleri ile benzer olduğu, fakat üstün olmadığı saptanmıştır. Her ne kadar ACE inhibitörleri KY'nin modern tedavisi olsa da klinik çalışmalar ARB'lerin destek rollerinin önemini ortaya koymuşlardır. ELITE II (Evaluation of Losartan in the Elderly) kronik KY ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda losartan ile kaptoprilin etkilerini karşılaştırmıştır (97). Her ne kadar sonuçlar ARB'nin üstünlüğünü göstermede başarısız olsa da, losartanın daha iyi tolere edildiğini kanıtlamıştır. CHARM-Alternative (The Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) çalışmasında semptomatik KY ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda kandesartanın etkileri çalışılmıştır (98). Sonuçlar kombine kardiyovasküler mortalitesi ve KY nedeniyle hastaneye yatış uç noktalarında oldukça iyi etkiler ortaya koymuşlardır. Bu çalışmalar, Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) çalışmasındaki ACE inhibitörü almamış olan hastaların analizi ile birlikte, ARB'lerin sistolik kalp yetmezliği üzerine ikna edici etkilerini göstermiş ve ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda alternatif tedavi olarak yerlerini almalarını sağlamıştır (99). Hem Val-HeFT hem de CHARM-Added çalışmaları ACE inhibitörü içeren bir tedavi rejimine bir ARB'nin eklenmesinin etkilerini incelemişlerdir (100). Her iki çalışmada da morbiditenin ve mortalitenin primer birleşik uç noktalarında önemli azalma olduğu görülmüştür.

Bu bilgiler ışığında ACC kılavuzu, KY tedavisinde ARB'lerin ACE inhibitörlerine tercih edilmemesini, ancak ACE inhibitörü tedavisi altında kinin metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan, hastanın tolere edemeyeceği şiddette öksürük veya anjiyoödem gelişmesi halinde ACE inhibitörü yerine

kullanılmasını önermektedir. Aynı kılavuzda, ARB'nin ACE inhibisyonu ile kombinasyonu hakkında yorum yapmak için ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğu, mevcut bilgiler ışığında ACE inhibitörleri ile ARB yerine beta-bloker kombinasyonunun daha yararlı olduğu ifade edilmiştir.

Geniş, kontrollü çalışmalarda kullanılan dozlara göre ACC/AHA kılavuzunda KY'de kullanılması önerilen ARB'ler ve önerilen dozları Tablo 9'da görülmektedir (23).

Tablo 9. ACC/AHA Kılavuzunda KY'de kullanılması önerilen ARB ve dozları

İlaç	Başlangıç dozu	Maksimum doz
Kandesartan	4-8 mg/gün	32 mg/gün
Losartan	25-50 mg/gün	50-100 mg/gün
Valsartan	20-40 mg/gün	160 mg bid

1.9.2.2.4. Hidralazin-İzosorbid Dinitrat:

Vazodilatatörler kalp yetmezliğinin tedavisinde ek tedavi olarak kullanılabilir. Yüksek doz hidralazinin (300 mg kadar) ACE inhibisyonu olmadan yüksek doz izosorbid dinitrat ile kombinasyonun (160 mg'a kadar) mortaliteye bazı olumlu etkileri olabilir, ama kalp yetmezliği için hastanın hastaneye yatışına etkisi yoktur. Hidralazin-İzosorbid Dinitrat kombinasyonu bu dozlarda egzersiz performansını enapril ile olandan daha fazla artırır. Ancak mevcut tedaviye ek olarak tek başına nitratlar veya hidralazin kullanılmasının kanıtlanmış faydası olduğuna dair kanıt yoktur. Nitratlar eşzamanlı angina veya akut dispnenin rahatlamasında kullanılabilir. Sık dozajda (her 4-6 saatte) nitratlara karşı hemodinamik tolerans (taşiflaksi) erken gelişebilir. Aralıklar 8-12 saat olduğunda ya da ACE inhibitörleri veya hidralazin kombinasyonunda daha azdır (51).

1.9.2.2.5. Aldosteron Reseptör Antagonistleri

Aldosteron sodyum ve sıvı retansiyonu ile ödem oluşumuna; potasyum ve magnezyum kaybı ile aritmi gelişimine neden olurken, kollajen depolanmasını arttırarak miyokard ve damarlarda fibrozise neden olur. Bu nedenle aldosteron antagonistleri, diüretik etkileri dışında KY'de mortalite ve morbiditeyi azaltan ajanlar olarak yerini almıştır. Aldosteron düzeyleri KY hastalarında, artan üretimden ve bozulan hepatik klerensten dolayı normal düzeyin 20 katına ulaşabilir (15, 101).

Aldosteron antagonizminin KY hastalarındaki etkisini araştırmak için 1999 yılında EF'nun %35 ve altında olduğu, ACE inhibitörü, loop diüretiği, çoğu vakada digoksin ve az bir kısımda beta-bloker tedavisi altında olan 1663 hastanın çalışıldığı plasebo kontrollü "The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)" çalışması düzenlenmiş, toplam mortalitede %30 azalma tespit edilmiştir (102). 25 mg spironolakton kullanılarak yapılan bu çalışmada, bu düşük doz ile ventriküler fonksiyonlarda iyileşme saptanmış, efor kapasitesinin arttığı izlenmiştir. Hem progresif KY'ne bağlı ölümlerde hem de ani kalp ölümüne bağlı ölümlerde azalma saptanmıştır.

Aldosteron antagonistlerinin "remodelling" üzerine etkisini araştırmak için düzenlenen ve 2003 yılında yayınlanan "Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)" çalışmasında selektif bir aldosteron antagonisti olan eplerenon tedavisinin sol ventrikül disfonksiyonu ile komplike olmuş (EF %40) MI sonrası mortalite ve morbidite üzerine olan etkileri araştırılmıştır (103). Eplerenon tedavisi alan grupta 16 aylık takip sonunda %15 mortalite azalması bildirilmiştir. KY'ne bağlı hospitalizasyonda ise %15 azalma saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda kullanılan dozlara göre ACC/AHA kılavuzunda KY'de kullanılması önerilen Aldosteron antagonistleri ve önerilen dozlar Tablo 10'da görölmektedir (23).

Tablo 10. ACC/AHA klavuzunda KY'de kullanılması önerilen Aldosteron antagonistleri ve dozları

İlaç	Başlangıç dozu	Maksimum doz
Spironolakton	12, 5-25 mg/gün	25 mg/gün ya da bid
Eplerenon	25 mg/gün	50 mg/gün

1.9.3. Pozitif İnotropik Ajanlar

İnotropik ajanlar yaygın olarak kalp yetmezliği epizodlarının şiddetini sınırlamada ya da terminal evre kalp yetmezliğinde kalp transplantasyonu için köprü olarak kullanılmaktadır. Akut dekompanse kalp yetmezliğinin tedavisinde sıklıkla diüretikler, vazodilatörler ve pozitif inotropik ajanlar kullanılmaktadır. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun neden olduğu dekompanse KY olan hastaların kısa

dönem tedavisinde, hemodinamik bozukluğu ortadan kaldırmak ve semptomları iyileştirmek amacıyla kullanılan intravenöz pozitif inotropik ajanlar önemli bir yer tutarlar (104, 105).

Kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan pozitif inotropik ajanlar üç ana grupta değerlendirilebilir.

1) Fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek ya da beta adrenerjik reseptörleri uyarak hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) konsantrasyonunu arttıran ilaçlar: Milrinon, amrinon, dopamin, dobutamin.

2) Hücre içi sodyum konsantrasyonunu arttıran ilaçlar: Digoksin, digitoksin.

3) Yeni bir grup olan kalsiyum duyarlılaştırıcı ilaçlar: Pimobendan, levosimendan.

Intravenöz pozitif inotropik ajanlar, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı dekompanse KY'nin kısa süreli tedavisinde önemli rol oynarlar (106). Bu amaçla sıklıkla beta adrenerjik agonistler (dopamin, dobutamin) ve PDE (fosfodiesteraz) III/IV inhibitörleri (amrinon, milrinon, enoksimon) kullanılmaktadır. Beta-adrenerjik reseptör agonistleri cAMP üretimini artırarak, PDE inhibitörleri ise yıkımını inhibe ederek hücre içi cAMP düzeylerini artırıp, hücre içine kalsiyum girişini tetiklerler (104, 105). Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artması, troponin C ve kalsiyum bağlanabilirliğini artırır; troponin tropomyozin kompleksinde değişikliğe yol açar; aktin miyozin arasındaki köprüleşmeyi kolaylaştırır; böylece, miyosit kontraktilitesi artar (104, 105). Ancak yüksek hücre içi kalsiyum konsantrasyonu miyosit elektrofizyolojisini etkileyerek yeniden giriş ve ard-depolarizasyon mekanizmaları ile aritmileri tetiklemektedir (107-109). Kalp yetersizliğinin akut alevlenmesi döneminde semptomların iyileştirilmesinde kısa dönem için yararlı görünmekle birlikte, bu grup ajanların hastalığın ilerlemesini hızlandırdığı, ciddi ventrikül aritmilerini tetiklediği ve ani ölüme neden olabileceği bildirilmiştir (110-115). Bu ilaçlar aynı zamanda periferik vazodilatasyon yaparak bozulmuş hemodinamiyi hızla düzeltir ve semptomatik iyileşme sağlarlar. Kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalar bu ajanların aralıklı veya sürekli kullanımının mortalite ve morbiditeyi arttırabileceğini göstermiştir (112, 116). Outcome of Prospective Trials of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) çalışmasında, sol ventrikül

sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı dekompanse KY nedeniyle hastaneye yatırılan ancak pozitif inotrop gerektirmeyen 951 hastaya 48 saat süre ile milrinon infüzyonu uygulanmıştır. Özellikle iskemik nedenli kalp yetersizlikli alt grupta daha belirgin olmak üzere ölüm ve tekrarlayan hastaneye yatışlar milrinon alanlarda plaseboya göre anlamlı olarak (%42 milrinon grubu; %36 plasebo grubu, p=0.01) daha yüksek bulunmuştur (111).

1.9.3.1. Dobutamin

Dobutamin hidroklorid, akut dekompanse kalp yetmezliği hastalarının tedavisinde sistemik hipoperfüzyon varlığında kullanılan sentetik bir katekolamin ve pozitif inotropiktir. Beta adrenerjik reseptörleri üzerinden hücre içi cAMP konsantrasyonunu arttırarak hücre içine kalsiyum girişini tetikler ve bu yolla pozitif inotropik etki gösterir. Hücre içine kalsiyum girişinin artışı, hücrenin enerji ihtiyacının ve sonuçta miyokardın oksijen tüketiminin artışına neden olmaktadır (104, 105). Ayrıca, hücre içi cAMP ve Ca⁺ konsantrasyonu artışının kardiyotoksik etki yaptığı da bildirilmiştir (104-108). Yüksek hücre içi kalsiyum konsantrasyonu miyosit elektrofizyolojisini etkileyerek yeniden giriş ve ard-depolarizasyon mekanizmaları ile aritmileri tetiklemektedir (107-109). Bu durum hücrenin enerji ihtiyacının ve miyokardın oksijen tüketiminin daha da artmasına neden olmaktadır (107-109). Dobutamin kalp yetersizliğinin dekompanzasyon döneminde semptomların iyileştirilmesinde kısa dönem için yararlı olmakla birlikte, uzun dönemde hastalığın ilerlemesini hızlandırdığı, ciddi ventrikül aritmilerini tetiklediği ve ani ölüme neden olabileceği bildirilmiştir (110-115).

Dobutamin, sistemik hipoperfüzyon ve artmış dolum basıncı olan kalp yetersizliği hastalarında dikkatli kullanıldığında ventriküler volüm ve duvar gerilimini düşürerek MVO₂'yi azaltmaktadır. Dobutamin, koroner perfüzyon basıncını ve perfüzyon zamanını ve muhtemelen hafif koroner vazodilatasyonu arttırarak koroner kan akımını (arteriyal diyastolik basınç arttırmak ve ventriküler diyastolik basıncı azaltmak suretiyle) arttırabilir (117-120). Bu faktörler pozitif inotropi sonucu MVO₂'deki herhangi bir artışı düzeltebilir. Dobutamin infüzyonu sırasında belirgin kalp hızı artışı MVO₂ artışına ve koroner perfüzyon zamanında azalmaya neden olacağından önemlidir (117). Koroner arter hastalarında dobutamin titrasyonu kalp hızı, santral hemodinamikler, aritmilerin varlığı ve perfüzyonun

düzelmesini gösteren klinik belirtiler gibi pek çok parametreyi değerlendirerek yapılmalıdır.

Akut dekompanse kalp yetersizliğinde dobutamin tedavisi genellikle düşük basıncı yüksek, kardiyak debi ve sistemik perfüzyonda artış istendiğinde başlanmaktadır. İnfüzyon başlangıç dozu 2,5-5 µg/kg/dk olup 20-30 dakikalık aralıklarla istenen hemodinamik ve klinik yanıt alınana kadar infüzyon dozu 1-2 µg/kg/dk artırılarak titre edilmektedir. Dobutaminin yüksek dozları (>15 µg/kg) nadiren gerekmele birlikte bazen etkin tedaviye kadar söz konusu dozlar uygulanabilmektedir. Dobutaminin yarı ömrü çok kısadır (<5dakika) ve 10-15 dakikada tüm farmakodinamik yanıtı ile belirli ve nispeten dengeli bir doz sağlanılabilmektedir (121). Önemli olan diğer bir nokta ise dobutamine bağlı herhangi bir yan etkinin infüzyonun durdurulması ile 10-15 dakikada geri döndürülebilmesidir. Dobutamin infüzyonu sırasında baş ağrısı, anksiyete ve tremor gibi yan etkiler de ortaya çıkabilmektedir.

1.9.3.2. Dopamin

Dopamin hidroklorür karmaşık farmakolojik özellikleri olan bir ajandır. Etkisini çeşitli pre- ve post-sinaptik reseptörlere direkt ya da indirekt olarak göstermektedir (norepinefrin salınımı yoluyla) (122, 123). Dopaminin pozitif inotropik ve kronotropik etkileri miyokardiyal post-sinaptik β1 reseptörlerinin uyarılmasıyla sağlanmaktadır. Bu etki en fazla >5 µg/kg/dk dozlarda gözlenmektedir.

Düşük dozlarda dopaminin esas etkisi post-sinaptik olarak vasküler düz kas ve renal tübül hücrelerinde bulunan özel dopaminerjik reseptörlerin stimülasyonu ile vasküler relaksasyon ve sodyum atılımıdır (124, 125). Dopaminin düşük dozları (0.5-2 µg/kg/dk) sıklıkla kalp yetersizliği ve renal yetmezliği olan renal dopaminerjik reseptörleri selektif etkilemek, renal vazodilatasyonu tetiklemek ve dolayısıyla renal kan akımını artırarak natriürezisi tetiklemek amacıyla kullanılmaktadır (126). Dopamin dozu 5 µg/kg/dk'nın üzerine çıktığında post-sinaptik α1 ve α2 reseptörleri aktive ederek vazokonstriksiyona ve kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır.

Dopamin post-sinaptik β2 reseptörlerini stimüle etmediğinden yüksek dozdaki esas etkisi vazokonstriksiyondur. Pre-sinaptik membranda dopamin, norepinefrin salınımını bloke eden α2 ve dopaminerjik2 reseptörlerini uyarılmaktadır (127). Birçok reseptörü doza bağımlı olarak etkileyen dopaminin, dikkatli titrasyonu

ile birçok hemodinamik etki sağlanılabilmektedir (128). Akut dekompanse kalp yetmezliği zemininde dopaminin esas kullanımı sistemik kan basıncını artırmak ve renal perfüzyonu b1, a ve dopaminergic reseptörler yoluyla düzeltmektir. Kardiyojenik şok ve belirgin hipotansiyon olan hastalarda dopamin tek başına ya da dobutamin ile kombine olarak kan basıncını artırmak ve sistemik ve renal perfüzyonu düzeltmek amacıyla sıklıkla tercih edilen ve kullanılan bir ilaçtır (129, 130).

Yüksek dozlardaki uzun süre kullanımı aslında aortik direnci ve diğer vasküler etkileri nedeniyle myokard fonksiyonlarını bozmaktadır (131). Bu durum 5 µg/kg/dk ve üzerindeki dozlarda sistemik kan basıncı ve PCWP'de anlamlı artış ile ortaya çıkmaktadır (128). Dopamin dozunun artırılması, özellikle koroner arter hastalığı (KAH) varlığında taşikardi, iskemi ve aritminin ortaya çıkmasıyla kısıtlanmaktadır. Düşük ya da orta dozlarda, myokardial işe paralel olarak koroner akım artmakta ve hafif koroner vazodilatasyon etkisi sağlanmaktadır (132). Yüksek dozlarda ise dopamin MVO₂'yi α-reseptörlerin vazokonstriksiyon etkisi ile aynı zamanda koroner damar direncini artırır (132).

Akut KY olan hipotansif hastalarda pozitif inotropik tedaviye ek olarak vazopresör tedavi de gerekli olabilmektedir. Bu amaçla dopamin dışında sık kullanılan ajanlar epinefrin ve norepinefrindir. Epinefrin, beta-1, beta-2 ve alfa-adrenerjik reseptörler üzerinden etki gösteren bir katekolamindir. Dobutamine yanıtız hipotansiyonlu olgularda sistemik ve pulmoner arter monitörizasyonu ile kullanımı önerilmektedir (133). Norepinefrin, genellikle periferik direnci artırmak için kullanılan ve alfa-reseptör afinitesi yüksek olan bir katekolamindir. Epinefrine göre kalp hızını daha az artırmaktadır. Hemodinamiyi iyileştirmek için sıklıkla dobutaminle birlikte kullanılmaktadır (133).

1.9.3.3. Kalsiyum Duyarlılaştırıcı Ajanlar

cAMP üzerinden etki eden pozitif inotropik ajanların istenmeyen etkileri nedeniyle günümüzde kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar ön plana çıkmıştır. Bu ajanlar, hücre içi kalsiyum ve cAMP düzeylerini artırmaksızın, troponin C'ye bağlanarak kontraktıl proteinlerin kalsiyuma duyarlılığını artırarak kardiyak performansı iyileştirirler. Bu nedenle, cAMP bağımlı ajanların olumsuz etkilerini taşımadıkları ileri sürülmektedir (104, 107, 109, 134-136). Bu grup içinde klinik kullanıma girebilmiş ajanlar levosimendan ve pimobendandır. Pimobendan in Congestive Heart

Failure (PICO) çalışmasında, olumlu hemodinamik etkilerine karşın, pimobendanın plasebo ile karşılaştırıldığında aritmik olmayan ölüm riskini artırdığı bildirilmiştir (137). Mortalitedeki bu artışın terapötik dozlarda PDE III inhibitörü etkisinden kaynaklandığı düşünülmüştür (138). Bu grup içinde etkinliği ve klinikte güvenli kullanımı ile öne çıkmış olan ajan levosimendandır.

1.9.3.3.1. Levosimendan

Levosimendan, akut dekompanse kalp yetmezliğinin kısa dönem tedavisi için geliştirilmiş, miyokardın kalsiyum duyarlılığını artıran ve vazodilatatör etkiye sahip yeni bir inotropik ajandır (104, 109, 134-139). Levosimendanın miyokardiyal kontraktileti artırmadaki asıl etki mekanizması sitoplazmik kalsiyuma kardiyak troponin-C'nin duyarlılığını artırmasına dayanır (140, 141). Bu etki kalsiyum konsantrasyonuna bağımlıdır. Sitolik kalsiyum sistolde daha fazla olduğu için, miyofilamanların üzerine olan etkisi sistolde daha belirgindir; böylece, düşük enerji tüketimi ile kontraktileti iyileşir (107, 138). Buna karşın, kalsiyum konsantrasyonu ve sensitizasyonu diyastolde azaldığı için diyastolik relaksasyonun etkilenmediği ya da iyileştiği ileri sürülmüştür (107, 138). Diyastolik fonksiyonları genellikle bozulmuş olan terminal dönem KY hastalarında bu fonksiyonların daha fazla olumsuz etkilenmesine neden olmayacağı bildirilmiştir (107, 138). Levosimendanın pozitif inotropik etkisi pek çok klinik ve deneysel çalışmalarla değerlendirilmiştir. Levosimendanla yapılan randomize klinik çalışmalar, levosimendanın hastalarda semptomatik iyileşme ile beraber bozuk olan sistolik ve diyastolik fonksiyonları düzelttiğini, plasebo ve dobutamine göre mortaliteyi azalttığını göstermiştir (142).

Kasıkçioğlu ve ark. (143) tarafından yapılan akut dekompanse KY olan 30 hastanın alındığı bir çalışmada (15 kontrol, 15 levosimendan grubu), levosimendan grubunda doku doppler ekokardiyografi ile elde edilen ve sistolik fonksiyon parametrelerinden olan sistolik dalga velositesinde artışa paralel olarak, hastaların altı dakikalık yürüme mesafelerinde infüzyon sonrasında anlamlı bir artış görülmüş, diyastolik fonksiyonların da olumsuz etkilenmediği saptanmıştır. Levosimendan vasküler düz kas hücrelerindeki ATP duyarlı potasyum kanallarının açılmasını sağlayarak arteriolar ve venöz dilatasyona neden olur (144, 145). Bu etki mekanizması koroner, pulmoner ve sistemik vazodilatasyondan sorumludur. Levosimendan ile oluşan kontraktil performanstaki iyileşme ve vazodilatasyon,

kalbin hem önyükünü hemde ardyükünü azaltır. Bu süreç miyokardın oksijen tüketimini artırmadan meydana gelir. Ayrıca, koroner arterlerde dilatasyon yapıcı etkisi nedeniyle levosimendanın anti-iskemik etkisi söz konusudur (146). Akut kalp yetmezliği dekompanseasyonu olan hastalarda levosimendan infüzyonu kalp debisini ve atım hacmini artırır, pulmoner kama basıncını, sistemik vasküler direnci ve pulmoner vasküler direnci düşürür.

Levosimendan İV yolla uygulanmaktadır. Aktif metaboliti olan OR-1896'nın eliminasyon yarı ömrünün 75-80 saat olması nedeniyle, hemodinamik etkisi ilaç kesildikten sonra 7-9 gün devam etmektedir (138). Ventrikül doluşu ya da çıkım yolunu etkileyen belirgin mekanik obstrüksiyon, ciddi böbrek ve karaciğer yetersizliği, ciddi hipotansiyon ve taşikardi, torsade de pointes öyküsü ya da levosimendana karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (138). En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, hipotansiyon, bulantı, sersemlik, taşikardi, miyokard iskemisi, AF, ekstrasistol ve ventrikül taşikardisi olup görülme sıklıkları ile ilgili farklı oranlar verilmiştir (134, 135).

1.10. Vaspın

Vaspın (visseral adipoz tissue-derived serpin) lipit ve glikoz metabolizmasında önemli regülatuar rol oynayan yeni bir adipositokindir. Vaspının serpinlerin bir üyesi olduğuna inanılmaktadır (147). Vaspın yakın zamanda tanımlanmış olan bir serin proteaz ailesi üyesidir ve Otsuka Long–Evans Tokushima Fatty (OLETF) sıçanlarda, obezite ve insülin plazma konsantrasyonları pik seviyeye ulaştığı zaman visseral adipoz dokuda eksprese edildiği bilinmektedir (148).

Diabetin kötüleşmesi ve vücut yağ dokusunun azalması ile serum vaspın ekspresyonu azalmaktadır (149). İnsülin ve pioglitazon tedavisi ile serum vaspın seviyeleri normalize edilebilmektedir (148). Yakın zamanda, obez kişilerin yağlı dokusunda human vaspın yağ mRNA ekspresyonunun yağ deposuna spesifik olduğu gösterilmiştir (149). Vaspının obezitede serum konsantrasyonları yükselmektedir (150).

Obez hastalarda adipokinlerini de içeren yağ dokusu kaynaklı faktörlerin prematür ve hızlanmış ateroskleroza katılımcı olabileceği ileri sürülmüştür (151). Artmış visseral yağ dokusu kitlesi daha yüksek insülin rezistansı, tip 2 DM ve kardiovasküler sistem (KVS) riski prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (152-154).

Yağ dokusu kaynaklı faktörlerden vaspinin visseral yağlanma ile ateroskleroz arasındaki ilişkide önemli bir katılımcı faktör olabileceği düşünülmüştür (148). Vaspin, abdominal obesite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi geliştirdiğinden dolayı, human metabolik sendrom için önemli bir model olarak kabul edilen Otsuka Long-Evans tokushima fatty (OLETF) ratların visseral yağ dokusundan izole edilmiştir (155). Vaspin mRNA ekspresyonu subkutan yağ dokusuna göre karşılaştırıldığında, insan visseral yağ dokusunda daha sıklıkla saptanmıştır (149). Vaspinin serum konsantrasyonlarının obezite ve yağ dağılımı ile ilgili testlerle korelasyon göstermesinden dolayı, obezite ilişkili eteroskleroza katılımcı olmaya yeni bir aday olarak düşünülmesine neden olmaktadır (150). Aust G. ve ark. (156) tarafından yapılan bir çalışmada carotit arter stenozu ile serum vaspin konsantrasyonu arasında ilişki bulunmamış ancak düşük serum vaspin konsantrasyonunun, carotit arter stenozlu hastalarda yakın zamanda geçirilen iskemik olayla korele olduğu görülmüştür.

OLETF ratlarda 50. haftada şiddetli hiperglisemi geliştiğinde serum vaspin seviyelerinin belirgin azaldığı, ancak insülin ve pioglitazon tedavilerinin bu grup ratlarda 50. haftada serum vaspin seviyelerini artırdığı görülmüştür. İnsan çalışmalarında ise serum vaspin seviyeleri, insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizması markırları arasında nasıl bir ilişki olduğu bilinmemektedir (147). Youn ve ark. (150) geliştirdikleri eliza yöntemi ile serum vaspin düzeylerinin erkek ve kadınlar arasında farklılık gösterdiğini rapor etmişlerdir. Vaspinin yükselmiş serum konsantrasyonları obezite ve bozulmuş insülin duyarlılığı ile ilişkilendirilmişken tip 2 DM nin bu ilişkiyi bozduğu rapor edilmiştir (150). Benzer şekilde Seeger ve ark. (157-159) kadınlarda vaspin seviyelerinin daha yüksek olduğunu ve cinsiyetin çalışma popülasyonunda dolaşımdaki vaspinin bağımsız bir göstergesi olduğunu bulmuşlardır. Cinsiyete bağımlı düzenlemenin aynı zamanda adiponektin ve leptin içinde söz konusu olduğunu bildirmişlerdir. Şaşırtıcı olarak vaspin serum konsantrasyonlarının zayıf kişilerde ve uzun süre fiziksel aktivite yapan yarış sporcularında düşük olduğu, ama fiziksel aktivite programı ile ilişkili ağırlık kaybı durumunda artmış olduğu bulunmuştur (150). Youn ve ark. (150) bu paradoks için izahları serum vaspin konsantrasyonunun istirahat ve egzersiz sonrası farklı düzenlendiği şeklindedir. Bu diğer adiponektinler için de geçerlidir. Örneğin IL-

6'nın egzersiz sonrası ve esnasında düzeyi artmışken, istirahat durumunda artmış seviyeleri artmış BMI ve azalmış insülin duyarlılığı ile korele olduğu bildirilmiştir. Obezite gelişiminde ve metabolik bozukluklarda vaspinin rolünün sebep mi yoksa koruyucu mu olduğu bilinmemektedir. Hida ve ark. (148) tarafından yapılan çalışmada, rekombinant vaspin uygulamasının insülin duyarlılığını ve glikoz toleransını düzelttiği ve diyet indüklü obez farelerde insülin direncini başlatabilen gen ekspresyonunu geri çevirdiği gösterilmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta Grubu

Çalışmaya; Aralık 2009 – Mayıs 2010 tarihlerinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde yatarak tedavi gören klinik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak kronik kalp yetmezliği tanısı alan, dışlanma kriterleri göz önüne alınarak rasgele seçilmiş 40 hasta kronik kalp yetmezliği grubu olarak kabul edildi. Kontrol grubu olarak, klinik ve laboratuvar verilerine dayanılarak kalp yetmezliği dışlanmış, kronik herhangi bir hastalığı olmayan, sürekli bir ilaç kullanmayan 40 sağlıklı gönüllü birey olmak üzere toplam 80 hasta rasgele yöntem ile seçildi. Kalp yetmezliği olan grupta intravenöz pozitif inotropik tedavi başlamadan önce kan örnekleri alındı. Kalp yetmezliği olan gruptaki tüm hastalar teropatik sınırdaki digoksin, ACE inhibitörü, loop diüretik, aldosteron antagonisti almaktaydı.

2.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması

Çalışmaya alınan hastaların öyküleri alınıp, rutin fizik muayeneleri yapıldı. Boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri (kg/m^2) ve vücut yüzey alanları hesaplandı. Hastaların tam kan sayımları, rutin biyokimyasal tetkikleri, BNP düzeyleri, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi kayıtlarını yapıldı.

Kalp yetmezliği grubunda ejeksiyon fraksiyonunun %40 ve altında olması sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olarak tanımlandı. Sağlıklı gönüllerde (kontrol grubu) ise çalışmaya alınma kriteri olarak, ejeksiyon fraksiyonunun %60 ve üzeri olması kabul edildi. Renkli B-mode ve continue wave doppler analizleri ile akut mitral-aort yetmezlikleri, romatizmal kapak yetersizlikleri derecelendirilerek dışlanma kriterlerinde kullanılmak üzere kaydedildi. Romatizmal veya dejeneratif kapak darlıkları da aynı amaç ile B-mode continue doppler ile değerlendirildi ve kaydedildi. TA değeri $\geq 140/90$ mmHg olan hastalar hipertansif, LDL-kolesterol değeri >130 mg/dl olan hastalar hiperlipidemik olarak değerlendirildi.

Fizik muayenede S3 varlığı, ciddi pretibial ödem, akciğerlerde raller, assit varlığı kalp yetmezliği fizik muayene bulguları olarak değerlendirildi. Teleradyografide kardiyotorasik indeksin %50'nin üzerinde olması kalp yetmezliği bulgusu olan kardiyomegali olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınma kriterleri; fizik muayenede kalp yetmezliği semptomları ve laboratuvar bulguları olan aynı zamanda ekokardiyografik olarak ejeksiyon fraksiyonu (EF) %40 ve altında olan 18 yaş ve üstündeki hastalar, kontrol grubu olarak ise ventrikül fonksiyonları normal, kronik herhangi bir hastalığı olmayan gönüllü sağlıklı bireyler alındı. Çalışmaya alınacak hastalarda cinsiyet ayrımı yapılmadı.

Tüm hastalara çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgi verildi ve hastaların onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Hastalar kalp yetmezliği risk faktörleri yönünden değerlendirilerek bazal demografik, klinik ve hemodinamik karakteristikleri kaydedildi

2.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya alındığı sırada akut koroner sendrom (akut miyokard infarktüsü v.s) varlığı, diabetes mellitus (tip 1, 2) varlığı, ciddi romatizmal kapak hastalığı olması, kronik karaciğer hastalığı varlığı, kronik böbrek yetmezliği varlığı, hipertiroidili, digital intoksikasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca aşırı obez ($BMI \geq 35$), gebe ve 18 yaşın altındaki hastalar da çalışmaya alınmadı.

2.4. Kan Ölçümleri

Tüm hastalardan sabah açlıkta sol antekubital venden intraket yardımıyla 12 cc kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri aynı gün Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında OLUMPUS 2700 marka otoanalizör ile incelendi. Örneklerden rutin biyokimyasal parametreler (glukoz, lipid profilleri, Üre, kreatinin, Na, K), tam kan sayımı (Hemoglobin, hemotokrit, platelet, lökosit) analizleri yapılarak sonuçlar her hasta için ayrı ayrı kaydedildi. BNP düzeyleri ise İmmulite 2000 marka cihazla incelenerek kaydedildi.

Serum vaspin için ayrı bir tüpe alınan 6 cc venöz kan tüpte 10 dakika bekletilip pıhtılaştıktan sonra 5000 devirde 3 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serum, iki ayrı ependorfa alınarak çalışılacağı güne kadar -20 °C derecede saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra Fırat Üniversitesi Tıp Merkezi İmmünoloji Laboratuvarında çözülerek; “Human Vaspin ELİSA Kit (ALPCO IMMUNOASSAYS, Catalog Number:44-VASHU-E01)” ile “BİOTEC; EL:800” marka ELISA okuyucusunda çalışarak, ng/mL cinsinden serum vaspin seviyeleri ölçülerek kaydedildi.

2.5. Elektrokardiyografi

EKG çekimleri her derivasyon için en az 3 QRS kompleksi içerecek şekilde, 50 mm/sn ve 25mm/sn hızında standart 12 derivasyonda 3 kanal eş zamanlı Nihon Kohden (Tokyo-Japan) marka Elektrokardiyografi (EKG) cihazları ile yapıldı. EKG analizleri, akut koroner sendrom, sol ventrikül hipertrofisi, AV blok ve bradikardi açısından değerlendirildi.

2.6. Ekokardiyografi

Olguların tümüne kardioloji kliniğinde aynı kardiyolog tarafından Vivid 7 Dimension/Vivid 7 Pro marka, Horten-Norveç üretimi, 3 mHz yetişkin probe ile sol yan supin pozisyonunda transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Parasternal uzun aks, kısa aks, apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntüleri alınarak M-mode, B-mode, pulse wave doppler (pw-doppler) ve continue wave doppler (cw-doppler) yöntemi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Arka duvar kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı ölçüldü. Apikal 4 boşluk görüntüden continue wave doppler (cw-doppler) ile triküspit kapakta ölçülen fonksiyonel akım gradiyentine 10-15 mmHg eklenerek pulmoner arter basıncı (PAB) kaydedildi. Ejeksiyon fraksiyonu apikal dört boşluk ve apikal iki boşluk görüntülerinden faydalanılıp simpson metodu ile ölçülerek kaydedildi. Kapak hasarları var ise derecelendirilerek kaydedildi.

2.7. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel inceleme SPSS 12.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Parametrik veriler ortalama \pm standart sapma, parametrik olmayan veriler (%) olarak ifade edildi. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında Oneway Anova testi ve parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Dağılım normalliği Kormogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım özelliği sergilemeyen parametrelere istatistiksel analizler öncesi logaritmik dönüşümler uygulandı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya; Aralık 2009 – Mayıs 2010 tarihlerinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğine başvuran anamnez, fizik muayene, telekardiyografi, elektrokardiyografi, biyokimyasal parametreler ve BNP düzeyleri ile kalp yetmezliği teyit edilen ek olarak ekokardiyografik olarak simpson metodu ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu (EF) %40 ve altında olan 40 hasta [yaş ortalaması 68, 62±15, 39 yıl; %57, 5' si (n=23) erkek; %42, 5' i (n=17) kadın] kalp yetmezliği grubu olarak alındı. Kontrol grubu olarak ise anamnez ve fizik muayenede kalp yetmezliği semptom ve laboratuvar bulguları olmayan, ekokardiyografik olarak simpson metodu ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu (EF) %60 ve üstünde olan, ventrikül fonksiyonları korunmuş 40 sağlıklı birey [yaş ortalaması 47, 90±12, 47 yıl; %42, 5'i (n=17) erkek; %57, 5' i (n=23) kadın] olmak üzere toplam 80 olgu alındı (Tablo 11).

Gruplar arasında; cinsiyet, SAB, DAB, VKİ ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Kalp yetmezliği grubunda yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0.05). Kalp yetmezliği grubunda 11 hastada (% 27, 5) koroner arter hastalığı hikâyesi mevcuttu.

Tablo 11. Grupların demografik özellikleri

	Kontrol Grubu (n=40)	KY* Grubu (n=40)	P
Yaş (yıl)	47, 90 ± 12, 47	68, 62 ± 15, 39	<0.05
Kadın (n, %)	23 (%57, 5)	17 (%42, 5)	>0.05
Erkek (n, %)	17 (%42, 5)	23 (57, 5)	>0.05
Hipertansiyon (n, %)	8 (%20)	18 (%45)	<0.05
Hiperlipidemi (n, %)	7 (%17, 5)	16 (%40)	<0.05
Sigara (n, %)	8 (%20)	7 (%17, 5)	>0.05
Koroner arter hastalığı öyküsü (n, %)	-	11 (%27, 5)	<0.05
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	24, 55 ± 2.80	25, 65 ± 3, 77	>0.05
Sistolik arter basıncı (mmHg)	110, 50 ± 10, 84	108, 80 ± 19, 90	>0.05
Diastolik arter basıncı (mmHg)	69, 25 ± 7, 97	72, 12 ± 7, 75	>0.05
Ejeksiyon Fraksiyonu	61, 85 ± 3, 14	29, 95 ± 6, 85	<0.05

* KY: Kalp Yetmezliği

Çalışmamızda serum vaspinin düzeyleri erkek ve kadınlar arasında irdelendiğinde, kalp yetmezliği grubunda erkeklerde serum vaspinin düzeyi 8,19 ±

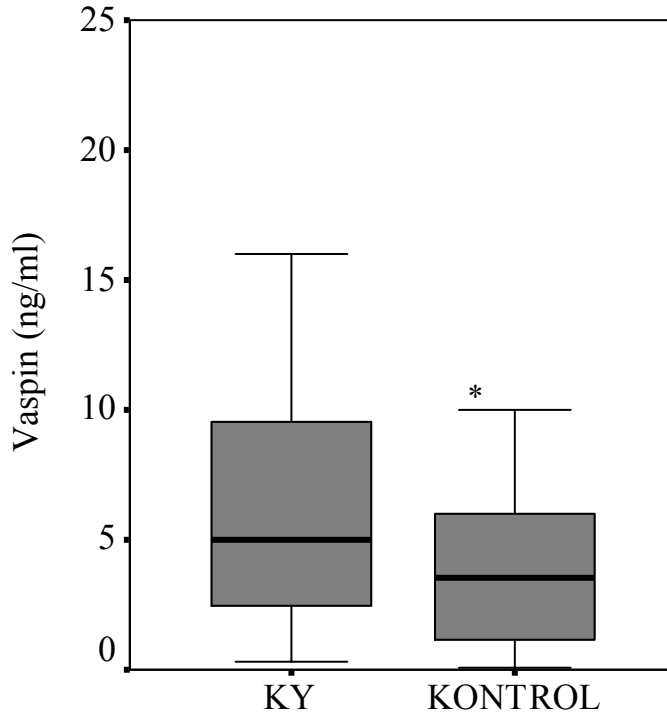
8,84, kadınlarda $5,89 \pm 4,43$, kontrol grubunda ise erkeklerde $4,97 \pm 5,59$, kadınlarda $4,45 \pm 4,52$ olarak tespit edildi. Her iki grupta da seum vaspin düzeyleri erkeklerde kadınlardan daha yüksekti. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Gruplar arasında laboratuvar verilerine göre; glukoz, hemoglobin, hematokrit, lökosit, LDL kolesterol, sodyum, potasyum düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık yoktu. ($p > 0,05$) (Tablo 12). Kalp yetmezliği grubunda; total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p < 0,05$) (Tablo 12). Üre, kreatinin ve BNP düzeyleri kalp yetmezliği grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların laboratuvar verilerinden oluşan özellikleri

	Kontrol Grubu (n=40)	*KY Grubu (n=40)	P
Glukoz (mg/dL)	96, 52 ± 20, 93	102, 20 ± 19, 87	>0.05
Hemoglobin (g/dL)	14, 05 ± 1, 78	13, 25 ± 1, 90	>0.05
Hematokrit (%)	42, 28 ± 4, 89	40, 00 ± 5, 78	>0.05
Lökosit (K/uL)	7, 53 ± 2, 03	8, 05 ± 3, 01	>0.05
Total kolesterol (mg/dL)	196, 35 ± 45, 92	168, 40 ± 44, 90	<0.05
HDL kolesterol (mg/dL)	50, 15 ± 11, 16	40, 27 ± 10, 10	<0.05
LDL kolesterol (mg/dL)	122, 75 ± 36, 06	110, 57 ± 35, 21	>0.05
Trigliserit (mg/dL)	148, 32 ± 78, 09	110, 72 ± 47, 87	<0.05
Üre (mg/dL)	33, 15 ± 11, 65	68, 60 ± 47, 42	<0.05
Kreatinin (mg/dL)	0, 94 ± 0, 16	1, 45 ± 0, 91	<0.05
Sodyum (mmol/L)	138, 75 ± 2, 49	136, 77 ± 3, 44	>0.05
Potasyum (meq/L)	4, 15 ± 0, 35	4, 17 ± 0, 51	>0.05
BNP (pg/dL)	1152 ± 126	41 ± 11	<0.05
Serum vaspin (ng/mL)	4, 67 ± 4, 94	7, 21 ± 7, 31	<0.05

*KY: Kalp Yetmezliği



* Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p < 0, 05$)

KY: Kalp yetmezliği

Şekil 3. Serum Vaspın Düzeyleri

Vaspın düzeylerinin gruplar arasındaki farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Kalp yetmezliği grubunda vaspın düzeyleri; kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin bir şekilde yüksekti. Kalp yetmezliği grubunda vaspın düzeyi $7,21 \pm 7,31$, kontrol grubunda vaspın düzeyi $4,67 \pm 4,94$ olarak tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$, $p = 0, 018$). (Tablo 12) (Şekil 3).

Kalp yetmezliği grubunda ($n=40$) serum vaspın düzeyleri ile; hipertansiyon, vücut kitle indeksi, diyastolik arter basıncı, total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, hemoglobin, hematokrit düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı. Ancak bu grupta serum vaspın düzeyleri herhangi bir parametre ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$). (Tablo 13).

Kalp yetmezliği grubunda serum vaspın düzeyleri ile; yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı hikayesi olanlar, sigara, sistolik arter basıncı, LDL kolesterol, lökosit, üre, kreatinin, glukoz düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı. (Tablo 13).

Tablo 13. Kalp Yetmezliği grubundaki bazı parametrik verilerin vaspin ile korelasyonları

Kalp Yetmezliği grubu (n=40)	Vaspin (ng/mL)	
	R	P
Yaş (yıl)	-0,031	>0.05
Cinsiyet (E/K)	-0,157	>0.05
Sistolik arter basıncı (mmHg)	-0,062	>0.05
Diastolik arter basıncı (mmHg)	0,049	>0.05
Sigara	-0,076	>0.05
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	0,259	>0.05
Hipertansiyon	0,018	>0.05
Koroner arter hastalığı öyküsü	-0,019	>0.05
Total kolesterol (mg/dL)	0,010	>0.05
HDL kolesterol (mg/dL)	0,051	>0.05
LDL kolesterol (mg/dL)	-0,032	>0.05
Trigliserit (mg/dL)	0,101	>0.05
Lökosit (K/uL)	-0,124	>0.05
Hemoglobin (g/dl)	0,106	>0.05
Hematokrit (%)	0,075	>0.05
Üre (mg/dl)	-0,110	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	-0,185	>0.05
Glukoz (mg/dL)	-0,020	>0.05

Kontrol grubunda (n=40) serum vaspin düzeyleri ile; sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, hematokrit, hemoglobin ve kreatinin düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı (Tablo 14). Ayrıca kontrol grubunda serum vaspin düzeyleri ile; yaş, cinsiyet, sigara, glukoz, üre, lökosit, trigliserit düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı. Kontrol grubunda serum vaspin düzeyleri bu parametrelerden sadece sigara ve diyastolik arter basıncı ile istatistiksel olarak anlamlı idi. (Sigara için r:-0,265 ve p=0,049, diyastolik arter basıncı için r:0,283 ve p=0,038) (Tablo 14).

Tablo 14. Kontrol grubundaki bazı parametrik verilerin vaspin ile korelasyonları

Kontrol grubu (n=40)	Vaspin (ng/mL)	
	R	P
Yaş (yıl)	-0,091	>0.05
Cinsiyet (E/K)	-0,053	>0.05
Sistolik arter basıncı (mmHg)	0,181	>0.05
Diastolik arter basıncı (mmHg)	0,283	=0.038
Sigara	-0,265	=0.049
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	0,213	>0.05
Hipertansiyon	0,147	>0.05
Total kolesterol (mg/dL)	0,104	>0.05
HDL kolesterol (mg/dL)	0,090	>0.05
LDL kolesterol (mg/dL)	0,130	>0.05
Trigliserit (mg/dL)	-0,015	>0.05
Lökosit (K/uL)	-0,026	>0.05
Hemoglobin (g/dl)	0,009	>0.05
Hematokrit (%)	0,121	>0.05
Üre (mg/dl)	-0,067	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0,202	>0.05
Glukoz (mg/dL)	-0,117	>0.05

4. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıkların birçoğunun sonucu olan kronik KY morbidite ve mortalitenin en başta gelen sebeplerinden biridir. Koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansif kardiyovasküler hastalıkların mortalitelerinde progressif azalmaya karşın, KY insidans ve prevelansı yaşlanmayla orantılı olarak artmaktadır. KY prevelansının artmasının başlıca sebepleri; yaşlı nüfusun artması, kardiyovasküler hastalıklarda tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi sayesinde yaşam süresinin uzamasıdır. Erişkin popülasyonda %2 oranında görülen kalp yetmezliği, 65 yaşın üzerindeki popülasyonda % 6-10 oranında görülmektedir (2). Kalp yetersizliğine bağlı başvuru yaşı ve ölüm yaşı yükselmektedir, bu da antihipertansifler gibi birincil veya MI sonrası ikincil koruma yöntemlerinin kalp yetersizliği gelişimini geciktirdiğini göstermektedir (3). Kalp yetersizliği yaşlı popülasyonda artış gösterirken önemli sağlık harcamalarını da beraberinde getirmektedir.

Kalp yetersizliği halen tam olarak anlaşılamayan karmaşık bir sendromdur. Akut myokard infarktüsü veya kardiyomyopati başlangıcı gibi bir dizi olay ile başlar ve adaptasyon süreci ile devam eder. Başlangıçta sol ventrikül (LV) fonksiyon bozukluğunun nörohormonların ve sitokinlerin salınımı ile dengelenme çabaları zaman içinde maladaptif bir duruma gelerek LV'nin yeniden biçimlenmesine ve sistemik vasküler direnç artışına katkıda bulunarak kalp yetersizliğinin kötüleşmesine neden olur. Bugüne kadar en etkileyici uzun dönem etkili tedavi aşırı nöroendokrin aktivasyonu sınırlamaya yönelik tasarlanmıştır.

Sitokinler miyositler üzerinde hipertrofi, apoptozis, ekstraselüler matrikste bozulma, fetal gen ekspresyonunda artış ve inotropik fonksiyonlarda bozulma gibi etkilere yol açar (160). Ayrıca sitokinler muhtemelen G proteinleri üzerinden KY'de adrenerjik yanıtın bozulmasında rol oynarlar. Benzer olarak da NO sentez aktivasyonunda ve kalsiyum homeostazisinde bozulmaya yol açar.

Kalp yetmezliği tedavisinin başlıca dayanağı kanıtlanmış ve semptomatik hastalığın tedavisidir. Bizim toplumumuzda kalp yetmezliğinin halk sağlığı üzerine etkisi, etkin birincil ve ikincil korunma stratejilerinin benimsenip uygulanmasına dek devam edecektir. En son kalp yetmezliği klavuzları, kalp yetmezliği açısından risk altında olan hastaları (American College of Cardiology [ACC], evre A) önleyici

tedavi için en öncelikli grup olarak tanımlamaktadır. İleri kalp yetersizliği olan hastalar, ACC evre D, tüm kalp yetersizliği nüfusunun neredeyse %10'unu oluşturmakta, en yüksek kısa dönem mortaliteye sahip olmakta ve sağlığa ayrılan kaynakların en büyük yüzdesini tüketmektedir (161). Hızla artmakta olan kalp yetmezliği prevalansı, kardiovasküler tıp alanında kalp yetmezliğinin en önemli halk sağlığı sorunu olduğunu açıkça göstermektedir (162-164).

Kalp yetmezliği tanısı, kalp yetmezliğine özgü semptomlar bulunmadığından gerek tanının kısa sürede konması gerekse ayırıcı tanı açısından erken dönemde tedaviye başlanıp morbitide ve mortalitenin azaltılması önem kazanmaktadır. Nefes darlığı yakınması başta kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) olmak üzere birçok hastalıkta bulunabilmekte ve özellikle acil servise başvuran hastaların ayırıcı tanısını ve kalp yetmezliği ile KOAH'ın birlikte bulunduğu hastalar gibi primer yakınmanın hangi hastalıktan kaynaklandığını tespit etmekteki güçlükler gibi tanıda bazı sorunları gündeme getirmektedir. Burada tanı ve tedavideki gecikme hastanın morbidite ve mortalitesine katkıda bulunmaktadır.

Enerji deposu olarak görülen yağ dokusunun vücudun önemli bir endokrin organı da olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusu enerji metabolizması, nöroendokrin fonksiyon ve immün fonksiyonlarla ilgili biyolojik aktivitelere sahiptir. Yağ dokusunun hem eksikliği hem de fazlalığının önemli metabolik ve endokrinolojik sonuçları olmaktadır. Tüm dünyada obezite sıklığının ve eşlik eden metabolik sendrom sıklığının epidemik olarak artıyor olması, bir metabolik ve endokrin organ olan yağ dokusuna olan ilgiyi arttırmıştır. Yağ dokusunda üretilen adipositokinler arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazı açısından önemli rol oynamaktadır.

Vaspin (visseral adipoz tissue-derived serpin) glikoz ve lipit metabolizmasında düzenleyici rol oynayan yakın zamanda tanımlanmış olan bir serin proteaz ailesi üyesidir ve Otsuka Long–Evans Tokushima Fatty (OLETF) sıçanlarda, obezite ve insülin plazma konsantrasyonları pik seviyeye ulaştığı zaman visseral adipoz dokuda eksprese edildiği bilinmektedir (148). Vaspinin fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. Literatürde kalp yetmezliği (KY) ile plazma vaspin düzeyleri arasında ki ilişkiye dair bilgiye rastlanmamaktadır.

Kalp yetmezliğinin en sık sebeplerinden biri koroner arter hastalığı (KAH)'da ve koroner arter hastalığının da önemli risk faktörlerinden biri olan DM'de serum vaspin seviyelerinin azaldığı (150) ve insülin ve pioglitazon tedavisi ile vaspin seviyelerinin normalize edilebildiği gösterilmiştir (148). Obez kişilerin yağ dokusunda human vaspin yağ mRNA ekspresyonunun yağ deposuna spesifik olduğu (149) ve obezitede serum konsantrasyonları yükseldiği bildirilmiştir (150). Obez hastalarda adipokinlerini de içeren yağ dokusu kaynaklı faktörlerin prematür ve hızlanmış ateroskleroza katılımcı olabileceği ileri sürülmüştür (151). Artmış visseral yağ dokusu kitlesi; daha yüksek insülin rezistansı, tip 2 DM ve KVS riski prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (152-154). Aynı zamanda yağ dokusu kaynaklı faktörlerden vaspinin visseral yağlanma ile ateroskleroz arasındaki ilişkide önemli bir katılımcı faktör olabileceği düşünülmüştür (148). Vaspin serum konsantrasyonlarının obezite ve yağ dağılımı ile ilgili testlerle korelasyon göstermesi, vaspinin obezite ilişkili ateroskleroza katılımcı olmaya yeni bir aday olarak düşünülmesine neden olmaktadır (150). Ancak obezite gelişiminde ve metabolik bozukluklarda vaspinin nedensel veya koruyucu etkisi bilinmemektedir. Hida ve ark. (148) tarafından yapılan çalışmada, rekombinant vaspin uygulamasının insülin duyarlılığını ve glikoz toleransını düzelttiği ve diyet indüklü obez farelerde insülin direncini başlatabilen gen ekspresyonunu geri döndürdüğü bulunmuştur.

Kalp yetersizliğinin patogenezi ve tedavisine ilişkin ilerlemeler kaydedilmiş olmasına karşın, temel bozuklukları ve özellikle hücresel düzeyde olanlara ilişkin önemli bilgilerden halen yoksun bulunmaktayız. Nörohormonları aktive eden mekanizmalar hala iyi açıklanmamış olmasına rağmen aşırı aktivitelerini ortadan kaldıracak olanaklara sahip bulunmaktayız. Moleküler düzeyde meydana gelen myosit kontraktıl anormallikleri yeterince tanımlanmamıştır. Egzersiz intoleransına yol açan kesin mekanizma hala tartışılmaktadır. Eksiklere rağmen hem temel hem de klinik düzeyde devam eden araştırmalar klinisyenlerin bu klinik sendromu daha iyi anlama ve tedavi etmelerine olanak sağlayacaktır. Beklentiler BNP gibi biyokimyasal belirteçler ve kısa ekokardiyogramlar aracılığıyla kalp yetersizliği taramasını yapabilecek ve böylece tedaviye daha erken bir evrede başlamakla tam olarak sendromun başlamasını önleyebilme yönündedir.

Kalp yetmezliği olan hastalarda, hangi hastaların yüksek ölüm ve

kardiyovasküler olay riskinde olduklarını tahmin etmek zordur. Mortalitenin göstergesi olduğu gösterilen ileri yaş, diabetes mellitus, New York Kalp-Birliği (NYHA) sınıflandırmasına göre ölçülen yüksek derecede fonksiyonel yetersizlik gibi birçok parametrenin yeterince güçlü olmadığı söylenmektedir. Bu nedenle prognozu ve yüksek mortalite olasılığına sahip hastaları daha iyi gösterebilecek parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı zamanda bu hastalara erken dönemde etkili bir tedavi başlanıp ve bu tedavinin etkinliğinin takip edilmesi prognozun belirlenmesi kadar, hatta daha da önemlidir.

Bizim de bu çalışmada amacımız; normal ve kalp yetmezliği (KY) gurubunda serum vaspin düzeylerini karşılaştırmak ve serum vaspin düzeylerinin kalp yetersizliğinin varlığı, yaygınlığı ile klinik uygulamada KY'nin belirlenmesinde ve öntanısında olası öngörüsöl değerini araştırmaktı.

Çalışmamızda kontrol ve kalp yetmezliği (KY) gruplarında serum vaspin düzeyleri sırasıyla; $4,67 \pm 4,94$ ve $7,21 \pm 7,31$ ng/mL olarak tespit edildi (Tablo 12, Şekil 3). Serum vaspin düzeylerinin kalp yetmezliği (KY) grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğu bulundu ($p<0.05$ ve $p=0.018$).

Koroner arter hastalığı, diyabeti ya da metabolik sendromu olanlarda ve obezlerde vaspin benzeri bir adipositokin olan serum adiponektin düzeylerinin azaldığı bazı son çalışmalarda gösterilmiştir (165-167). Ancak paradoksal olarak, KY olan hastalarda serum adiponektin düzeylerinin, KY olmayanlardan, anlamlı olarak daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuş olmakla birlikte bunun nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (168, 169). Benzer bir sonuç bizim çalışmamızda da ortaya konmuştur.

Matsubara ve ark.'nın (170) Adiponektin ile serum lipid konsantrasyonları arasındaki ilişkileri incelediği bir başka çalışmada dislipidemili, diyabetik olmayan çok sayıda kadında plazma adiponektininin serum trigliseridi, aterojenik indeks, apo B ya da apo E ile negatif; serum HDL kolesterol ya da apo A-1 düzeyleri ile de pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır Bizim çalışmamızda ise kalp yetmezliği olan hastalarda serum vaspin düzeyleri ile total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit arasında pozitif korelasyon, LDL kolesterol ile aralarında negatif bir korelasyon vardı.

Miwa riyo ve ark. (171) da metabolik sendromlu 661 kaside (479 erkek, 182

kadın) adiponektin düzeylerini incelemiş; erkeklerde ve kadınlarda trigliserid, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, açlık plazma glukozu, insülinle negatif korelasyon, HDL ile pozitif korelasyon saptamışlar, erkeklerde ek olarak total kolesterolde de negatif korelasyon saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda kalp yetmezliği grubunda (n=40) serum vaspin düzeyleri ile; hipertansiyon, vücut kitle indeksi, diyastolik arter basıncı, total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, hemoglobin, hematokrit düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı. Ancak bu grupta serum vaspin düzeyleri herhangi bir parametre ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Ayrıca kalp yetmezliği grubunda serum vaspin düzeyleri ile; yaş, cinsiyet, sigara, sistolik arter basıncı, LDL kolesterol, lökosit, üre, kreatinin, glukoz düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı. (Tablo 13).

KAH'ında serum vaspin düzeylerinin azalmış olduğunun gösterildiği düşünülürse, çoğunluğu iskemik kökenli olan bu hastalarımızda, aslında azalması beklenen serum vaspin düzeyinin, aksine artmasının nedeninin KY olduğu düşünülmektedir. Ancak serum vaspin düzeyleri ile KY hastalarında morbidite ve mortaliteyi değerlendirebilmek için randomize, prospektif uzun dönem takip çalışmalarına gereksinim olduğu açıktır.

Mojiminiyi ve ark. (172) adiponektinin yaşa bağlı olarak plazma düzeylerinin negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da serum vaspin düzeyleri ile yaş arasında hem kalp yetmezliği grubunda hem de kontrol grubunda negatif bir korelasyon vardı. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Youn ve ark. (150) geliştirdikleri eliza yöntemi ile serum vaspin düzeylerinin erkek ve kadınlar arasında farklılık gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda anlamlılık olmamakla beraber erkeklerde serum vaspin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

Hipertansiyon kalp yetmezliği için risk faktörlerinden biri olarak bilinmektedir. Kan basınçları ile serum vaspin düzeyi arasında nasıl bir ilişki olduğu net değildir. Çalışmamızda, kalp yetmezliği grubunda serum vaspin düzeyleri ile SAB arasında negatif korelasyon olduğu tespit edildi. Bu bulgular yüksek serum vaspin değerlerinin kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, yaptığımız çalışmada kalp yetmezliği hastalarında serum vaspin düzeyleri, kontrol grubuna göre, anlamlı olarak artmaktadır. Koroner arter hastalarında serum vaspin düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunun gösterildiği düşünülürse ve kalp yetmezlinin en sık nedenlerinden birinin koroner arter hastalığı olduğu göz önünde bulundurulursa, kalp yetmezliği olan hastalarımızda, aslında azalması beklediğimiz serum vaspin düzeyinin, aksine artmasının nedeninin KY olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda serum vaspin düzeyleri ile hipertansiyon arasında pozitif bir korelasyon olduğunun gösterilmesi ile vaspinin hipertansiyon patogenezindeki rolünü aydınlatmaya yönelik daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Serum vaspin düzeylerinin ölçümü, kalp yetmezliği hastalarının mortalite ve morbidite öngördürücüsü olabilir; ancak bunun için randomize, prospektif uzun dönem takip çalışmalarına gereksinim olduğu açıktır. Bizim çalışmamız bu konuda öncü çalışmalardan biri olup bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız.

5. KAYNAKLAR

1. Rodeheffer RJ, Miller WL, Burnett JC. Pathophysiology of circulatory failure. *Mayo Clinic Practice of Cardiology*. St Louise 1997: 550-568.
2. Linné AB, Liedholm H, Israelsson B. Effects of systematic education on heart failure patients knowledge after 6 months. A randomised, controlled trial. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 219-227.
3. Flather M, Yusuf S, Kober L. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-inhibitor myocardial infarction collaborative group. *Lancet* 2000; 355: 1575-1581.
4. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure: collaborative group on ACE inhibitor trials. *Jama* 1995; 273: 1450-1456.
5. Fonarow GC. Heart failure: recent advances in prevention and treatment. *Rev Cardiovasc Med* 2000; 1: 25-54.
6. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 229-241.
7. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatrics Society* 1997; 45: 968-974.
8. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features etiology of cardiac failure. *Br Heart J* 1994; 72: 53-59.
9. Dickstein K, Kjeksus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752-760.
10. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 1852-1853.

11. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-1865.
12. Pitt B, Zannad F, Remme WJ. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Nejm* 1999; 341: 709-717.
13. Braunwald E. Clinical aspects of heart failure. Braunwald E (ed). High-output failure; pulmonary edema in heart disease. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 534-61.
14. Feldman AM, Li YY, McTieman CF. Matrix metalloproteinases in pathophysiology and treatment of heart failure. *Lancet* 2001; 357: 654-655.
15. Hurst JW. Diagnosis and management of heart failure. Hurst JW (ed). The heart. 10th ed. International Edition McGraw Hill 2001; 687-725.
16. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1231-1265.
17. LeJemtel TH, Sonnenblick EH, Frishman WH. Diagnosis and Management of Heart Failure. Hurst's The Heart 9th ed, New York: McGraw-Hill, 1998: 745-781.
18. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The task force on acute heart failure of the european society of cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
19. Deedwania PC, Carbajal EV. Congestive heart failure. Crawford MH (ed). *Current Diagnosis and Treatment in Cardiology* 1995: 140-162.
20. Baig K, Mahon N, McKenna W. The pathophysiology advanced heart failure *Am Heart J* 1998; 135: 216-30.
21. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left

ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999; 5: 357-382.

22. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994; 90: 644-645.
23. Hunt SA. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart the Adult. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1-82.
24. Williams JF Jr, Hlatky MA, Bristow MR. Guidelines for the evaluation and management of heart failure: Report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on Evaluation and Managment of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 1996; 26: 1376-1398.
25. Edmonds PM, Rogers A, Addington-Hall JM, McCoy A, Coats AJ, Gibbs JS. Patient descriptions of breathlessness in heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 98: 61-66.
26. Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR, Poole-Wilson PA. Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. *Br Heart J* 1986; 55: 439-445.
27. Meyers J, Froelicher VF. Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1991; 115: 377-386.
28. Myers J, Salleh A, Buchanan N, Smith D, Neutel J, Bowes E, Froelicher VF. Ventilatory mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J* 1992; 124: 7-10.
29. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary Wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1574-1579.

30. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1435 -1440.
31. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-2159.
32. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 949-954.
33. Wilson JR, Martin JL, Ferraro N, Weber KT. Effect of hydralazine on perfusion and metabolism in the leg during upright bicycle exercise in patients with heart failure. *Circulation* 1983; 68: 425-432.
34. Lejemtel TH, Sonnenblick EH. Should the failing heart be stimulated? (editorial). *N Engl J Med* 1984; 310: 1384-1385.
35. Chati Z, Zannad F, Jeandel C, Lherbier B, Escanye J-M, Robert J, Aliot E. Physical deconditioning may be a mechanism for the skeletal muscle energy phosphate metabolism abnormalities in chronic heart failure. *Am Heart J* 1996; 131: 560-566.
36. Massie BM, Simonini A, Sahgal P, Wells L, Dudley GA. Relation of systemic and local muscle exercise capacity to skeletal muscle characteristics in men with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 140-145.
37. Eric JT. Heart Failure and Transplantation *Manuel of Cardiovascular Medicine*, Eric JT. (ed.) Lippincott Williams&Wilkins, 1998: 101-175.
38. Stevenson LW. The limited availability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *Jama* 1989; 261: 884-888.

39. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995; 75: 220-223.
40. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, Lauria SS, Gold MR, Gottlieb SS. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 460-464.
41. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Investigation of putative cardiac beta 3-adrenoceptors in man. *Q J Med* 1993; 86: 255.
42. Khan MG. Heart Failure. *Heart Disease Diagnosis and Therapy*, Khan MG (ed). Williams&Wilkins, 1996; 187-230.
43. Good CB, McDermott L, McCloskey B. Diet and serum potassium in patients on ACE inhibitors. *JAMA* 1995; 274: 538.
44. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel SE, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: Recommendations of the Princeton consensus panel. *Am J Cardiol* 2000; 86: 175-181.
45. Feenestra J, Grobbee DE, Remme WJ, Strieker BH. Drug induced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1152-1162.
46. Kaddoura S, Patel D, Parameshwar J, Sparrow J, Park A, Bayliss J, et al. Objective assessment of the response to treatment of severe heart failure using a 9-minute walk test on a patient-powered treadmill. *J Card Fail* 1996; 2: 133-139.
47. Cohn JN. Structural basis for heart failure. *Circulation* 1995; 91: 2504-2507.
48. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torasemide and

furosemide in patients with congestive heart failure. *Gin Pharmacol Ther* 1995; 57: 601-609.

49. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000; 2: 612-614.
50. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
51. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
52. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-962.
53. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
54. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533
55. Jessup M, Borozana S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-2018.
56. Adams KF, Gheorghiade M, Uretsky BF, Petterson JH, Schwartz TA, Young JB. Clinical benefits of low digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 946-953.
57. Remme WJ, Swedberg K. Task force report: guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, european society of cardiology. *European Heart Journal* 2001; 22: 1527-1560.

58. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
59. Publication Committee For The VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF): Intravenous nesiritide versus nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1531-1540.
60. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson KD. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Jama* 2005; 293: 1900-1905.
61. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005; 111: 1487-1491.
62. Packer M. The neurohormonal hypothesis: A theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-254.
63. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
64. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
65. Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, Nohria A, Lewis E, Givertz M, et al. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2029-2035.

66. Tang WH, Vagelos RH, Yee YG, Benedict CR, Willson K, Liss CL, Fowler MB. Neurohormonal and clinical responses to high- versus low-dose enalapril therapy in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 70-78.
67. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure: ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312-2318.
68. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
69. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarct with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
70. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 33: 1670-1676.
71. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. Atlas Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312-2318.
72. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, et al. Decreased catecholamine sensitivity and b-adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Enql J Med* 1982; 307: 205-211.

73. Bristow MR, Kantrowitz NE, Ginsburg R, Fowler MB. Beta-adrenergic function in heart muscle disease and heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17: 41-52.
74. Bristow MR. Pathophysiologic and pharmacologic rationales for clinical management of chronic heart failure with beta-blocking agents. *Am J Cardiol* 1993; 71: 12-22.
75. Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. A new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2285-2296.
76. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, Minobe W, Bristow MR. Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: Progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* 1986; 74: 1290-1302.
77. White M, Yanowitz F, Gilbert EM, Larrabee P, O'Connell JB, Anderson JL, et al. Role of beta-adrenergic receptor downregulation in the peak exercise response in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1271-1276.
78. White M, Wiechmann RJ, Roden RL, Hagan MB, Wollmering MM, Port JD, et al. Cardiac beta-adrenergic neuroeffector systems in acute myocardial dysfunction related to brain injury. Evidence for catecholamine-mediated myocardial damage. *Circulation* 1995; 92: 2183-2189.
79. Imperato-McGinley J, Gautier T, Ehlers K, Zullo MA, Goldstein DS, Vaughan ED Jr. Reversibility of catecholamine-induced dilated cardiomyopathy in a child with a pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1987; 316: 793-797.
80. Bristow MR, Ginsburg R, Fowler M, Minobe W, Rasmussen R, Zera P, et al. Beta1 and beta2-adrenergic receptor subpopulations in normal and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta1, receptor downregulation in heart failure. *Circ Res* 1986; 59: 297-309.

- 81.** White M, Roden R, Minobe W, Khan MF, Larrabee P, Wollmering M, et al. Age-related changes in beta-adrenergic neuroeffector systems in the human heart. *Circulation* 1994; 90: 1225-1238.
- 82.** Bohm M, Diet F, Feiler G, Kemkes B, Erdmann E. Alpha-adrenoceptors and alpha-adrenoceptor-mediated positive inotropic effects in failing human myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12: 357-364.
- 83.** Holubarsch C, Hasenfuss G, Schmidt-Schweda S, Knorr A, Pieske B, Ruf T, et al. Angiotensin I and II exert inotropic effects in atrial but not in ventricular human myocardium. An in vitro study under physiological experimental conditions. *Circulation* 1993; 88: 1228-1237.
- 84.** Bristow MR, Gilbert EM. Improvement in cardiac myocyte function by biologic effects of medical therapy: A new concept in the treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 20-31.
- 85.** Haber HL, Simek CL, Gimple LW, Bergin JD, Subbiah K, Jayaweera AR, et al. Why do patients with congestive heart failure tolerate the initiation of beta-blocker therapy? *Circulation* 1993; 88: 1610-1619.
- 86.** Waagstem F, Caidahl K, Wallentin I, Bergh CH, Hjalmarson A. Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy. Effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. *Circulation* 1989; 80: 551-563.
- 87.** Quaife RA, Gilbert EM, Christian PE, Datz FL, Mealey PC, Volkman K, et al. Effects of carvedilol on systolic and diastolic left ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 779-734.
- 88.** Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1154 -1161.

89. Lowes BD, Gill EA, Rodriguez-Larrain J, Abraham WT, Bristow MR, Gilbert EM. Carvedilol is associated with a reversal of remodeling in chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 401-407.
90. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996; 94: 2817-2825.
91. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
92. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *Jama* 2000; 283: 1295-1302.
93. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
94. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 20-23.
95. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with leftventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-1390.
96. Braunwald E. Expanding indications for beta-blockers in heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1711-1712.

97. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
98. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-776.
99. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1667-1675.
100. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-771.
101. Jessup M. Aldosterone blockade and heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 1380-1382.
102. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717
103. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.

104. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000; 102: 2222-2227.
105. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. *N Engl J Med* 1986; 314: 349-358.
106. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 207-224.
107. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, Ylönen V, Lehtonen L, Toivonen L. Effects of levosimendan on cardiac arrhythmia: Electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase II and phase III clinical studies in cardiac failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 16-20.
108. Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: Looking backward or forward? Part I: Inotropic infusions during hospitalization. *Circulation* 2003; 108: 367-372.
109. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikäinen PJ. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 43-51.
110. Stevenson LW. Inotropic therapy for heart failure. *N Engl J Med* 1998; 339: 1848-1850.
111. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al. OPTIME-CHF Investigators. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 997-1003.
112. Dies F, Krell MJ, Whitlow P, Liang CS, Goldenberg I, Applefeld MM, et al. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1986; 74: 11-38.

113. Capomolla S, Febo O, Opasich C, Guazzotti G, Caporotondi A, La Rovere MT, et al. Chronic infusion of dobutamine and nitroprusside in patients with end-stage heart failure awaiting heart transplantation: safety and clinical outcome. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 601-610.
114. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). ADHERE Study Group. *J Am Coll CardioI* 2005; 46: 57-64.
115. Maskin CS, Ocken S, Chadwick B, LeJemtel TH. Comparatiye systemic and renal effects of dopamine and angiotensin-converting enzyme inhibition with enalaprilat in patients with heart failure. *Circulation* 1985; 72: 846-852.
116. Metra M, Missale C, Spano PF, Cas LD. Dopaminergic drugs in congestive heart failure: hemodynamic and neuroendocrine responses to ibopamine, dopamine, and dihydroergotoxine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 732-740.
117. Leier CV. Acute inotropic support: intravenously administered positive inotropic drugs. Leier CV (ed). *Cardiotonic drugs: apeks clinical review*. New York: Marcel Dekker, 1991: 63-105.
118. Boudoulas H, Rittgers SE, Lewis RP, Leier CV, Weissler AM. Changes in diastolic time with various pharmacologic agents: implication for myocardial perfusion. *Circulation* 1979; 60: 164-169.
119. Dubois-Randé JL, Merlet P, Duval-Moulin AM, Adnot S, Saal JP, Chabrier E, et al. Coronary vasodilating action of dobutamine in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1983; 105: 176-181.
120. Vatner SF, McRitchie RJ, Braunwald E. Effects of dobutamine on left ventricular performance, coronary dynamics, and distribution of cardiac output in conscious dogs. *J Clin Invest* 1974; 53: 1265-1273.

121. Leier CV. Positive inotropic therapy: an update and new agents. *Curr Probl Cardiol* 1996; 21: 521-581.
122. Goldberg LI. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev* 1972; 241: 1-29.
123. McDonald RH, Goldberg LI. Analysis of the cardiovascular effects of dopamine in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1963; 140: 60-61.
124. Lee MR. Dopamine and the kidney: ten years on. *Clin Sci* 1982; 62: 439-448.
125. Lokhandwala MF, Barrett RJ. Cardiovascular dopamine receptors: physiological, pharmacological and therapeutic implications. *J Auton Pharmacol* 1982; 3: 189-215.
126. Beregovich J, Bianchi C, Rubler S, Lomnitz E, Cagin N, Levitt B. Dose-related hemodynamic and renal effects of dopamine in congestive heart failure. *Am Heart J* 1974; 87: 550-557.
127. Stoof JC, Kebebian JW. Two dopamine receptors: biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Sci* 1984; 35: 2281-2296.
128. Leier CV, Heban PT, Huss P, Bush CA, Lewis RP. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic heart failure. *Circulation* 1978; 58: 466-475.
129. Loeb HS, Bredakis J, Gunner RM. Superiority of dobutamine over dopamine for augmentation of cardiac output in patients with chronic low output cardiac failure. *Circulation* 1977; 55: 375-381.
130. Holzer J, Karliner JS, O'Rourke RA, Pitt W, Ross J Jr. Effectiveness of dopamine in patients with cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 1973; 32: 79-84.
131. Binkley PF, Van Fossen DB, Haas GJ, Leier CV. Increased ventricular contractility is not sufficient for effective positive inotropic intervention. *Am J Physiol* 1996; 271: 1635-1642.

132. Toda N, Goldberg LI. Effects of dopamine on isolated canine coronary arteries. *Cardiovasc Res* 1975; 9: 384-389.
133. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the task force on acute heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
134. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (LIDO study): A randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
135. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1903-1912.
136. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. RUSSLAN Study Investigators. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23: 1422-1432.
137. Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, La Framboise D, Remme WJ, Heinrich-Nols J, et al. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996; 76: 223-231.
138. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001; 61: 613-627.
139. Greenberg B, Barghi C, Perrone S. Pharmacotherapeutic approaches for decompensated heart failure: a role for the calcium sensitizer, levosimendan? *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 13-21.

140. Haikala H, Linden IB. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 10-19.
141. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998; 98: 2141-2147.
142. Dernellis J, Panaretou M. Effects of levosimendan on restrictive left ventricular filling in severe heart failure: a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Chest* 2005; 128: 2633-2639.
143. Kasikcioglu HA, Unal S, Tartan Z, Uyarel H, Okmen E, Kasikcioglu E, Cam N. Effects of levosimendan on left ventricular functional remodelling and exercise intolerance: a tissue Doppler study. *J Int Med Res* 2005; 33: 397-405.
144. Bowman P, Haikala H, Paul RJ. Levosimendan, a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 316-325.
145. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37: 367-374.
146. Jamali IN, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesthesia & Analgesia* 1997; 85: 23-29.
147. Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T, et al. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor and obesity. *J Int Med Res* 2008; 36: 625-629.
148. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 10610-10615.

149. Klöting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339: 430-436.
150. Youn BS, Klöting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 372-377.
151. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 996-1003.
152. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991; 14: 1132-1143.
153. Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance causative or correlative? *Br J Nutr* 2000; 83: 71-77.
154. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
155. Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosumi M, Natori T. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications. Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. *Diabetes* 1992; 41: 1422-1428.
156. Aust G, Richter O, Rohm S, Kerner C, Hauss J, Klöting N, et al. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis* 2009; 204: 262-266.
157. Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, Lossner U, Kratzsch J, Bluher M, et al. Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 247-251.
158. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-2741.

- 159.** Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 1996; 42: 942-946.
- 160.** Yokoham T, Vaca L, Rosen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumour necrosis factor alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993; 92: 2303-2312.
- 161.** Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: 154-235.
- 162.** Garg R, Packer M, Pitt B, Yusuf S. Heart failure in the 1990: Evolution of a major public health problem in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 3-5.
- 163.** McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000; 83: 596-602.
- 164.** Eriksson H. Heart failure: A growing public health problem. *J Intern Med* 1995; 237: 135-141.
- 165.** Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma Concentrations of a Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000; 20: 1595-1599.
- 166.** Satar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova MJ, Cherry BL, Wallace AM, et al. Adiponectin and Coronary Heart Disease *Circulation* 2006; 114: 623-629.

167. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamaki J, Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen K, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 110: 3842–3848.
168. Kirstop C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frysk J, Hildebrandt P. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1756.
169. George J, Patal S, Wexler D, Sharabi Y, Kamari Y, Grossmann E, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006; 92: 1420-1424.
170. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci* 2002; 103: 137-142.
171. Miwa R, Tadashi N, Shinji K, Masahiro K, Satomi S, Mihoko T, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975-981.
172. Mojiminiyi OA, Abdella NA, Al Arouj M, Ben Nakhi A. Adiponectin, insulin resistance and clinical expression of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes. *Int J Obes* 2007; 31: 213-20.

6. ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Elazığ'da doğdum. İlköğretimimi Elazığ'da, ortaöğretimimi ise Erzurum'da tamamladım. 1998 yılında girdiğim İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden 2004 yılında mezun oldum. Haziran 2006 tarihinden itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde ihtisasa devam etmekteyim.