

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

**KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA  
SERUM KOPEPTİN DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Zülfiye KUZU**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Mustafa Ferzeyn YAVUZKIR**

**ELAZIĞ**

**2011**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Mustafa Ferzeyn YAVUZKIR

**Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı**

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

.....  
**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde büyük emekleri olan değerli ve saygı değer hocalarım; Prof. Dr. Nadi ARSLAN, Prof. Dr. Ilgın KARACA. Prof Dr. Mehmet AKBULUT, Doç. Dr. Yılmaz ÖZBAY, Doç. Dr. Mustafa Ferzeyn YAVUZKIR, Doç. Dr. Mustafa Necati DAĞLI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve birçok güzelliği birlikte paylaştığım asistan arkadaşlarıma, kardiyoledi 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 teşekkür ederim.

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ve duaları ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve olacaklarını bildiğim sevgili anneme, sevgili babama, her zaman yanımda olan sevgili kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Konjestif kalp yetersizliği (KKY), kalbin pompa fonksiyonunun azalmasına bağlı olarak gelişen, mekanizması tam olarak anlaşılamayan, hemodinamik anormallikler, bozulmuş egzersiz kapasitesi, nörohormonal aktivasyon ile hızlı progresyon gösteren ve kalbin, dokuların ihtiyacı olan sistemik perfüzyonu sağlayamayacak düzeyde mekanik yetersizliği sonucu yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreden bir sendromdur. Vazopressin, antidiüretik ve vazokonstriktör bir hormon olup, serbest su absorpsiyonu, vücut sıvı osmolaritesi, kan volümü ve vasküler tonus üzerinde etkileri vardır. Ayrıca hücre proliferasyonuna da neden olduğu düşünülmektedir. Bütün bu etkileri V2 (renal), ve V1a (vasküler) reseptörleri aracılığıyla düzenlemektedir. Kalp yetersizliğinin ciddiyeti ve hastalığın süresi ile vazopressinin ilişkili olduğunu gösteren bilgiler mevcuttur. Vazopressinin, büyük çoğunluğu plateletlere bağlandığı ve kandan hızlı temizlendiği için ölçülmesi zor olan bir hormondur. Kopeptin, pre-pro-vasopressinin bir parçası olup vasopressinle eşit molar miktarda sentez edilir. Kopeptinin avantajı uzun bir stabilitesi bulunması, plazmadan hızlıca ölçülmesi ve anlamlı olmasıdır. Koroner arter hastalığı olanlarda ve KKY olanlarda seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Kopeptinin, KKY hastalarında hastalığın gidişatını göstermede en az BNP kadar değerli bir markır olduğu gösterilmiştir.

Çalışmaya; Mayıs 2010-Nisan 2011 döneminde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde yatan, fizik muayenede kalp yetmezliği semptomları ve laboratuvar bulguları olan aynı zamanda ekokardiyografik olarak Ejeksiyon fraksiyonu (EF) %40 ve altında olan ventrikül fonksiyonları bozulmuş 40 kalp yetmezliği hastası(hasta grubu) [yaş ortalaması 56,37±8,71 yıl; %55' si (n=22) erkek; %45' i (n=18) kadın] ve 40 kalp yetmezliği semptom ve bulguları olmayan, ventrikül fonksiyonları korunmuş kontrol grubu [yaş ortalaması 51, 22±8,70 yıl; %50'i (n=20) erkek; %50' i (n=20) kadın] olmak üzere toplam 80 hasta alındı. Olgulardan kanın santrifüj edilmesi ile elde edilen ve -20 derecede saklanan serumdan kopeptin seviyeleri ELİZA yöntemi ile çalışıldı. Ayrıca rutin biyokimyasal parametre düzeyleri otoanalizör yardımı ile ölçüldü.

Kalp yetmezliği olan hastalarda, kontrol grubuna göre serum kopeptin düzeyleri belirgin olarak yüksek bulundu. Hastalığın Şiddeti artıkça kopeptin düzeylerinde belirgin olarak artış izlendi (  $P<0,05$ ).

Sonuç olarak; yaptığımız çalışmada kalp yetmezliği hastalarında serum kopeptin düzeyleri, kontrol grubuna göre, anlamlı olarak artmış bulundu. Serum kopeptin 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 nc çalışmalardan biri olup bu konuda yapılacak ileri alıŐmalara ışık tutacağı kanısındayız.

**Anahtar kelimeler:** Kalp yetmezliği, kopeptin

## **ABSTRACT**

### **LEVEL OF SERUM COPEPTIN IN CONGESTIVE HEART FAILURE**

Congestive Heart Failure (CHF) due to a decrease in heart pumping function with not fully understood mechanism, and showing the rapid progression with hemodynamic abnormalities, impaired exercise capacity and neurohumoral activation, is a syndrome with high morbidity and mortality because of mechanical insufficiency of heart to provide the systemic perfusion to tissues. Vasopressin is an antidiuretic and vasoconstrictor hormone and has effects on free water absorption, body fluid osmolarity, blood volume, and vascular tone. In addition, it is thought to be caused cell proliferation. All these effects are regulated via V2 (renal) and V1a (vascular) receptors. The informations on vasopressin related to severity of heart failure, duration of illness are present. Vasopressin is a hormone which is difficult to measure, because of the large amount of vasopressin is bound to platelets and it is quickly cleared from blood. Copeptin is a part of pre-pro-vasopressin and synthesized equal molar amount with vasopressin. The advantage of co-peptin is its stability for a long time, rapidly measurement from plasma and its meaningful measurements. Its level was showed to be increased in patients with coronary heart disease and congestive heart failure (CHF). Copeptin has been demonstrated to be an important predictive marker at least as valuable as BNP for the course of disease in patients with CHF.

At the Cardiology Department of Firat University Hospital between May 2010 and April 2011, total 80 cases which were composed of 40 patient (experimental group) who were hospitalized for CHF diagnosed according to physical examination and laboratory findings, and in addition to having Ejection Fraction (EF) decreased to %40 or below and impaired ventricular functions [mean age: 56,37 ± 8.71 years; 55% of this group was male (n:22) and %45 was female (n:180)] and 40 cases (control group) with no complaining of CHF symptoms and signs, preserved ventricular functions [mean age: 51.22±8.70 years; 50% of this group was male (n:20), and other %50 was female (n:20)] included in this study. After centrifugation of blood taken from cases, and obtained serum was stored at -20 degree and copeptin levels was measured in serum by ELISA method. Also, the levels of routine biochemical parameters were measured by the autoanalyzer.

Copeptin levels were found higher in patients with CHF than control group. It was seen that when severity of the disease was increased, copeptin levels were significantly increased.

In conclusion, serum copeptin levels were significantly increased in patients with CHF when compared with control group in our study. Measurement of copeptin levels may be a predictor of CHF; but for this purpose it is clear that randomized, prospective long-term follow-up studies are required. We believe that our study is one of the pioneering studies on this issue and will shed light further studies about this issue.

**Keyword:** Heart failure, copeptin

## İÇİNDEKİLER

|  |             |
|--|-------------|
| <b>BAŞLIK SAYFASI</b>  | <b>i</b>    |
| <b>DEKANLIK ONAYI</b>  | <b>ii</b>   |
| <b>TEŞEKKÜR</b>  | <b>iii</b>  |
| <b>ÖZET</b>  | <b>iv</b>   |
| <b>ABSTRACT</b>  | <b>vi</b>   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>   | <b>viii</b> |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>   | <b>xii</b>  |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b>   | <b>xiii</b> |
| <b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>   | <b>xiv</b>  |
| <b>1. GİRİŞ</b>  | <b>1</b>    |
| 1.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı   | 1           |
| 1.2. Epidemiyoloji   | 2           |
| 1.3. Etiyoloji   | 3           |
| 1.4. Fiziopatoloji   | 6           |
| 1.4.1. Sistolik Disfonksiyonun Diyastolik Disfonksiyon İle Karşılaştırılması | 7           |
| 1.4.2. Kalbin Ventrikül Hasarına ve Azalmış Atım Hacmine Yanıtı              | 8           |
| 1.4.2.1. Frank-Starling Mekanizması  | 8           |
| 1.4.2.2. Ventrikül Yeniden Biçimlenmesi                                      | 8           |
| 1.4.2.3. Nörohümorale Yanıtlar   | 9           |
| 1.4.2.3.1. Renin-Angiotensin-Aldosteron Sistemi                              | 9           |
| 1.4.3.2.2. Natriüretik Peptidler   | 11          |
| 1.4.3.2.3. İnflamatuar Sitokinler  | 13          |
| 1.5. Kalp yetmezliğinde tanımlayıcı terimler                                 | 15          |
| 1.5.1. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği                              | 15          |
| 1.5.2. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği                                      | 15          |
| 1.5.3. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği  | 15          |
| 1.5.4. Yüksek Debili ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği                       | 16          |
| 1.5.5. İskemik/Noniskemik Kalp Yetmezliği                                    | 16          |
| 1.5.6. Kalp Yetmezliği Sınıflandırması                                       | 17          |
| 1.5.6.1. NYHA İşlevsel Sınıflandırması                                       | 17          |
| 1.5.6.2. ACC/AHA Kalp Yetmezliği Evreleri                                    | 18          |

|  |    |
|--|----|
| 1.6. Kalp Yetmezliği Kliniği   | 18 |
| 1.6.1. Semptom ve Bulgular   | 18 |
| 1.6.2. Klinik Değerlendirme  | 19 |
| 1.6.2.1. Kalp yetmezliği olan hastaların saptanması                        | 19 |
| 1.6.2.2. Kalp Yetmezliği olan hastaların değerlendirme endikasyonları      | 20 |
| 1.6.3. Öykü ve Fizik Muayene   | 20 |
| 1.6.3.1. İnspeksiyon   | 22 |
| 1.6.3.2. Palpasyon   | 23 |
| 1.6.3.3. Perküsyon   | 23 |
| 1.6.3.4. Oskültasyon   | 24 |
| 1.6.3.5. Kronik Stabil Kalp Yetmezliğinde Akut Dekompansasyon<br>Sebepleri | 24 |
| 1.6.4. Kalp Yetmezliğinde Tanısal Testler                                  | 24 |
| 1.6.4.1. Biyokimyasal Tetkikler  | 24 |
| 1.6.4.1.1. Tam Kan Sayımı  | 24 |
| 1.6.4.1.2. Elektrolitler   | 25 |
| 1.6.4.1.3. Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi                          | 25 |
| 1.6.4.1.4. Karaciğer Fonksiyon Testleri                                    | 25 |
| 1.6.4.1.5. Endokrinolojik Değerlendirme                                    | 25 |
| 1.6.4.2. Elektrokardiyografi   | 27 |
| 1.6.4.3. Telekardiyografi  | 27 |
| 1.6.4.4. Ekokardiyografi   | 28 |
| 1.6.4.5. Solunum fonksiyon testleri  | 28 |
| 1.6.4.6. Egzersiz testi  | 29 |
| 1.6.4.7. Holter  | 29 |
| 1.6.4.8. Nükleer kardiyolojik yöntemler                                    | 29 |
| 1.6.4.9. Girişimsel tanı yöntemleri  | 30 |
| 1.6.4.10. Kardiyak Magnetik Rezonans                                       | 30 |
| 1.6.4.11. Endomiyokardiyal Biyopsi   | 30 |
| 1.7. Prognoz   | 31 |
| 1.7.1. Mortalite ile ilgili faktörler                                      | 31 |
| 1.7.1.1. Klinik faktörler  | 31 |

|   |    |
|---|----|
| 1.7.1.2. Hemodinamik faktörler  | 31 |
| 1.7.1.3. Biyokimyasal faktörler   | 31 |
| 1.7.1.4. Elektrofizyolojik faktörler  | 31 |
| 1.8. Kalp Yetmezliğinin Tedavisi  | 32 |
| 1.8.1. Tedavinin Amaçları   | 32 |
| 1.8.1.1. Semptomatik Tedavi   | 32 |
| 1.8.1.2. Nonfarmakolojik Tedavi   | 32 |
| 1.8.1.2.1. Vücut ağırlığının izlenmesi  | 32 |
| 1.8.1.2.2. Diyet ve beslenme  | 32 |
| 1.8.1.2.2.1. Sodyum alımı   | 32 |
| 1.8.1.2.2.2. Sıvı alımı   | 32 |
| 1.8.1.2.2.3. Alkol  | 33 |
| 1.8.1.2.2.4. Vücut ağırlığının azaltılması  | 33 |
| 1.8.1.2.2.5. Sigara içmek   | 33 |
| 1.8.1.2.3. Bağışıklama  | 33 |
| 1.8.1.2.4. Egzersiz   | 33 |
| 1.8.1.2.5. Seyahat  | 33 |
| 1.8.1.2.6. İlaç kullanımı   | 34 |
| 1.8.1.2.7. Cinsel etkinlik  | 34 |
| 1.8.1.2.8. Gebelik  | 34 |
| 1.8.1.3. Farmakolojik tedavi  | 34 |
| 1.8.1.3.1. Diüretikler  | 34 |
| 1.8.1.3.2. Vazodilatatörler   | 36 |
| 1.8.1.3.3. Kardiyak Glikozidler   | 37 |
| 1.8.1.3.3. Anjiyotensin Konverting Enzim (ACE) İnhibitörleri                          | 39 |
| 1.8.1.3.4. Beta-Blokerler   | 42 |
| 1.8.1.3.4.1. Beta-Bloker Ajanların Kalp Yetmezliğindeki Etki Mekanizması              | 42 |
| 1.8.1.3.4.2. Kronik Yetmezlikte $\beta$ Adrenerjik Reseptör Bloker Ajanların Etkileri | 44 |
| 1.8.1.3.4. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB)                                     | 46 |
| 1.8.1.3.5. Hidralazin-İzosorbid Dinitrat  | 48 |

|  |           |
|--|-----------|
| 1.8.1.3.6. Aldosteron Reseptör Antagonistleri  | 48        |
| 1.8.1.3.6.1. Aldosteron antagonisti uygulanması gereken hastalar:                        | 49        |
| 1.8.1.3.6.2. Kontrendikasyonlar  | 50        |
| 1.8.1.3.6.3. Kalp yetersizliğinde spironolakton (ya da eplerenon) nasıl kullanılmalıdır? | 50        |
| 1.8.1.3.6.4. Doz yükseltme   | 50        |
| 1.8.1.3.7. Pozitif İnotropik Ajanlar   | 51        |
| 1.8.1.3.7.1. Dobutamin   | 52        |
| 1.8.1.3.7.2. Dopamin   | 53        |
| 1.8.1.3.7.3. Norepinefrin ve epinefrin   | 54        |
| 1.8.1.3.7.4. Kalsiyum Duyarlılaştırıcı Ajanlar   | 55        |
| 1.8.1.3.7.4.1. Levosimendan  | 55        |
| <b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>  | <b>57</b> |
| 2.1. Hasta Grubu   | 57        |
| 2.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması                              | 57        |
| 2.3. Kan Ölçümleri   | 57        |
| 2.4. Elektrokardiyografi   | 58        |
| 2.5. Ekokardiyografi   | 58        |
| 2.6. İstatistiksel Değerlendirme   | 58        |
| 2.7. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri  | 59        |
| <b>3. BULGULAR</b>   | <b>60</b> |
| <b>4. TARTIŞMA</b>   | <b>64</b> |
| <b>5. KAYNAKLAR</b>  | <b>68</b> |
| <b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>   | <b>88</b> |

## TABLO LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 1.</b> Kalp yetersizliğinin mekanizmaları ve altında yatan nedenler                         | 5  |
| <b>Tablo 2.</b> Sol Kalp yetersizliğinin klinik bulguları  | 19 |
| <b>Tablo 3.</b> AHA/ACC Kılavuzunda kalp yetersizliği olan hastaların değerlendirme endikasyonları   | 21 |
| <b>Tablo 4.</b> Kalp yetersizliğini düşündüren fizik muayene bulguları                               | 23 |
| <b>Tablo 5.</b> Kalp yetersizliğinde plazma seviyeleri yükselen nöroendokrin faktörler               | 27 |
| <b>Tablo 6.</b> Konjestif Kalp Yetersizlikli Hastaların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar               | 35 |
| <b>Tablo 7.</b> ACC/AHA klavuzunda KY’de kullanılması önerilen ACE inhibitörleri ve dozları          | 41 |
| <b>Tablo 8.</b> ESC klavuzunda KY’de kullanılması önerilen Beta-blokerler ve dozları                 | 46 |
| <b>Tablo 9.</b> ACC/AHA Klavuzunda KY’de kullanılması önerilen ARB ve dozları                        | 48 |
| <b>Tablo 10.</b> ACC/AHA klavuzunda KY’de kullanılması önerilen Aldosteron antagonistleri ve dozları | 51 |
| <b>Tablo 11.</b> Grupların demografik özellikleri  | 60 |
| <b>Tablo 12.</b> Grupların laboratuvar verilerinden oluşan özellikleri                               | 61 |
| <b>Tablo 13.</b> Kalp Yetmezliği grubundaki bazı parametrik verilerin kopeptin ile korelasyonları    | 62 |
| <b>Tablo 14.</b> Kontrol grubundaki bazı parametrik verilerin kopeptin ile korelasyonları            | 63 |

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Serum Copeptin Düzeyleri

61

## KISALTMALAR LİSTESİ

|                |  |
|----------------|--|
| <b>ACC-AHA</b> | : Amerikan Kalp Birliği                |
| <b>ACE</b>     | : Anjotensin Konvertig Enzim           |
| <b>Af</b>      | : Atriyal Fibrilasyon                  |
| <b>ANP</b>     | : Atriyal Natriüretik Peptit           |
| <b>ARB</b>     | : Anjotensin Reseptör Bloker           |
| <b>AT1</b>     | : Anjotensin II Reseptör I             |
| <b>AT2</b>     | : Anjotensin II Reseptör II            |
| <b>AVP</b>     | : Arjinin Vazopressin                  |
| <b>BK</b>      | : Bradikinin                           |
| <b>BNP</b>     | : Brain Natriüretik Peptit             |
| <b>CNP</b>     | : C Natriüretik Peptit                 |
| <b>CAMP</b>    | : Siklik Adenozin Monofosfat           |
| <b>DKMP</b>    | : Dilate Kardiyomiyopati               |
| <b>Ef</b>      | : Ejeksiyon Fraksiyon                  |
| <b>EKG</b>     | : Elektrokardiografi                   |
| <b>EMB</b>     | : Endomiyokardial Biyopsi              |
| <b>ET-1</b>    | : Endotelin -1                         |
| <b>HOKMP</b>   | : Hipertofik Obstruktif Kardiyomyopati |
| <b>IL-1</b>    | : İnterlökin -1                        |
| <b>JVD</b>     | : Juguler Ven Dolgunluğu               |
| <b>KAH</b>     | : Koroner Arter Hastalığı              |

|                        |                                       |
|------------------------|---------------------------------------|
| <b>KKY</b>             | : Konjesif Kalp Yetmezliği            |
| <b>LV</b>              | : Sol Ventrikül                       |
| <b>LVEF</b>            | : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyon   |
| <b>MI</b>              | : Miyokart Enfaktüsü                  |
| <b>MR</b>              | : Mağnetik Rezonans                   |
| <b>MVO<sub>2</sub></b> | : Miks Venöz Oksijen Saturasyon       |
| <b>MY</b>              | : Mitral Yetmezlik                    |
| <b>NA</b>              | : Noradrenalin                        |
| <b>NO</b>              | : Nitrik Oksit                        |
| <b>NYHA</b>            | : New York Heart Association          |
| <b>PAK</b>             | : Pulmoner Arter Kateter              |
| <b>PCWP</b>            | : Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı     |
| <b>PDE</b>             | : Fosfodiesteraz                      |
| <b>PND</b>             | : Paroksismal Gece Dispnesi           |
| <b>RAAS</b>            | : Renin Anjotensin Aldesteron Sistemi |
| <b>TNF</b>             | : Tümör Nekrozis Faktör               |
| <b>VSD</b>             | : Ventriküler Septal Defekt           |
| <b>WPW</b>             | : Wolf Parkinson White                |

## 1. GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY), kalp fonksiyonlarının akut yada kronik bozulmasına bağlı olarak gelişen semptomlar kompleksidir. Kardiyak atım hacminin dokuların metabolik ihtiyacını karşılayamayacak seviyede azalması, kalp yetersizliği semptomlarının oluşumuna neden olur. KY, sıklıkla değişik kardiyak hastalıkların seyrinde, son evrede ortaya çıkar ve önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilir (1, 2).

Kalp yetersizliğinin prevalansı, Avrupa ve Kuzey Amerika'yı da içeren birçok ülkede yaklaşık % 2 oranında bildirilmiştir ve bu oran ileri yaşlarda daha da artmaktadır (3). Bir yılda, 1 milyon kişilik bir popülasyonda 3000 ile 5000 arasında yeni tanı konulmakta ve bütün tıbbi başvuruların %20'lik kısmını KY oluşturmaktadır (3). KY'nin ilerlemesi, yaşam kalitesinin azalması, tekrar hastaneye yatışların, morbidite ve mortalitenin artışı ile birliktedir. KY hastalarının %40'ı son 1 yıl içinde hastaneye yatmaktadır ve bunların önemli bir kısmı akut dekompanzasyona bağlıdır. Tedavideki gelişmelere rağmen 5 yıllık mortalite %60'a yakındır ve bu oran çoğu malignitenin mortalitesinden daha yüksektir. Ortalama insan ömrünün uzaması ve kalp hastalıklarının tedavisindeki gelişmeler, kardiyak hastalıkların seyrinde son evre olarak kabul edilen kalp yetersizliği insidansında artışa neden olmuştur (4, 5, 6). Neden olduğu mortalite ve morbiditenin yanı sıra sağlık harcamalarını arttırmasıyla ülke ekonomileri için önemli bir mali yük oluşturan sürekli takip ve ilaç kullanımıyla, hastanede yatarak tedavi gerekliliği bu hasta popülasyonda oldukça sıktır.

Çalışmamızın amacı KKY olan ve KKY olmayan (sağlıklı gönüllü birey) olguların plazma kopeptin düzeylerini karşılaştırarak kopeptinin, konjestif kalp yetmezliğinin tanısal değerini göstermedeki sensitivite ve spesivitesini değerlendirmek ve tanısal değerini yatak başı olarak göstermek, kopeptin seviyelerinin hastalığın seyri ve iyileşmesi ile ilişkisini tanımlamayı amaçladık.

### 1.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı

Konjestif kalp yetmezliği (KKY), ventrikülün kanla dolma ve kanı pompalama yeteneğini bozan herhangi bir yapısal veya fonksiyonel bozukluktan kaynaklanabilen karmaşık bir klinik sendromdur (1). 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 KKY, progresyonu önlenabilir biyolojik bir bozukluktur. Daha spesifik bir terim olan KKY, dolaşım yetmezliği ile bire bir aynı değildir. Kalp yetersizliği, dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılamada kardiyovasküler sistemin yetersiz kalması olarak tanımlanan dolaşım yetersizliğinin bir alt ögesidir (2). Bu sendrom, nefes darlığı, egzersiz intoleransı, sodyum ve su tutulumu ile kendini gösteren ödem ile karakterizedir. Kalp yetersizliğinin pek çok nedeni vardır, bunlardan en sık görülenler miyokard ve kapak hastalıklarıdır. Sol ventrikül miyokardı hasarı sıklıkla koroner arter hastalığı (genellikle miyokard enfarktüsü), hipertansiyon veya her ikisinden kaynaklanır. Bu hastalık süreçleri sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, diyastolik disfonksiyonu veya her ikisi birden olabilir.

## **1.2. Epidemiyoloji**

Kardiyovasküler hastalıkların birçoğunun sonucu olan kronik KKY, morbidite ve mortalitenin en başta gelen sebeplerinden biridir. Koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansif kardiyovasküler hastalıkların mortalitelerinde progressif azalmaya karşın, KKY insidans ve prevelansı yaşlanmayla orantılı olarak artmaktadır. Konjestif kalp yetersizliği prevelansının artmasının başlıca sebepleri; yaşlı nüfusun artması, kardiyovasküler hastalıklarda tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi sayesinde yaşam süresinin uzamasıdır. Konjestif kalp yetersizliği için önemli 3 demografik risk faktörü yaş, erkek cinsiyet ve ırktır. Hastalık daha çok yaşlı popülasyonu etkilemektedir, 65 yaşın üzerindeki popülasyonda % 6-10 oranında, tüm erişkin popülasyonda ise %2 oranında görölmektedir (3). Kırk yaşındaki her beş kişiden birinde KKY gelişme riski vardır. Hastalığın prevalansının, genel yaşam süresinin uzamasının da katkısıyla arttığı düşünölmektedir (4). Kalp yetersizliği, tüm tıbbi ve geriartrik başvuruların %5' ini oluştururken 65 yaş üstündeki başvuruların en sık nedenidir (5-6). Kalp yetersizliğine bağlı başvuru yaşı ve ölüm yaşı yükselmektedir, bu da antihipertansifler gibi birincil veya Miyokard Enfarktüsü (MI) sonrası ikincil koruma yöntemlerinin kalp yetersizliği gelişimini geciktirdiğini göstermektedir (5-6). Konjestif kalp yetersizliği, hastalarda fonksiyonel kapasiteyi

kısıtladığı gibi ölümcül de olabilir. 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 aritmi nedeniyle öldüğünü göstermiştir (7-9). Amerikan Kalp Cemiyeti, ABD'de 4,6 milyon hastanın KKY tanısı aldığını ve her yıl 550.000 yeni tanı konduğunu bildirmektedir (10). Kalp yetersizliği yaşlı hastalarda hastaneye yatışların en sık sebebidir ve bütün yatışların %5-10'undan sorumludur. Hastaneye yatış gerektiren hasta gruplarında mortalite oranı bazı kanserlerden bile fazladır. Konjestif kalp yetersizliği tanısı alan hastaların yarısı 4 yıl içinde, ileri KKY olanların %50'den fazlası 1 yıl içinde ölmektedir (11). Framingham Kalp Çalışması KKY klinik semptomları gelişen erkek hastaların %62'sinin semptomların başlamasından sonra 5 yıl içinde öldüğünü göstermiştir (12).

### **1.3. Etiyoloji**

Konjestif kalp yetersizliği etiyojisi, 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 KKY miyokardiyal disfonksiyon, aritmi, kapak hastalıkları, perikard hastalıkları veya ritm bozukluklarına bağlı olabilir. Gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kapak hastalıkları sık bir neden iken; gelişmiş ülkelerde dejeneratif kapak hastalıkları daha fazla görülmektedir (13). Gelişmiş ülkelerde en sık görülen neden, MI (sistolik ventriküler disfonksiyona neden olur); hipertansiyon (sistolik ve diyastolik disfonksiyona neden olur) veya çoğunlukla her ikisinden kaynaklanan ventrikül disfonksiyonudur. Miyokard enfarktüsü geçirmiş olmak, kişisel olarak kalp yetersizliği gelişimi açısından hipertansiyondan daha önemlidir, fakat toplum bazında hipertansiyonun getirdiği riskler muhtemelen daha fazladır (14). İki faktörün bir araya gelmesi, kalp yetersizliği riskini oldukça artırır. Etiyoloji olarak hipertansiyon, kadınlarda erkeklerden daha sık görülür.

Akut KKY'nin en yaygın sebebi akut MI dır. Son 50 yılda KKY'nin etiyojistik nedenlerinde önemli değişiklikler olmuştur. Framingham popülasyonunun takibi, KKY vakalarının 1950'lerde % 22'sinin, 1980'lerde ise % 67'sinin KAH'na bağlı olduğunu göstermiştir (15). 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 öne çıkmıştır.

İdiyopatik dilate kardiyomyopati (DKMP), sistolik fonksiyonu azalmış olan olguların %15-20'sini oluşturur. Bunların patogenezinde pek çok neden vardır ve gittikçe daha fazla genetik neden saptanmaktadır (16). Nedeni açıklanamayan bir dilate kardiyomyopati olgusunda viral infeksiyonlar, aşırı alkol kullanımı hikayesi, kemoterapötik ajanlar ve bazı toksinlere maruziyet gibi nedenler akla gelmelidir.

Diyabetin sistolik ve diyastolik disfonksiyona olan katkısı çok iyi anlaşılammıştır (17). Diyabetik hastalarda kalp yetersizliği prevalansı daha yüksektir. Diyabet çoğunlukla hipertansiyona eşlik eder ve koroner ateroskleroz gelişimini hızlandırır (17). Doğrudan kardiyomyopatiye neden olup olmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Diyabet, akut miyokard infarktüsü gibi durumlardan sonra kalp yetersizliği gelişimi riskini artırır. Diyabetin, miyokard fibrozunu artırdığı ve diyastolik disfonksiyona neden olduğu düşünülmektedir (18).

Atriyal fibrilasyon (AF), atriyumun kalp debisine katkısının kaybolması ve taşikardi nedeniyle diyastolik dolumun azalması sonucu doğrudan kalp yetersizliğine neden olabilir (19).

Bir protozoa olan Trypanosoma cruzi'nin neden olduğu Chagas Hastalığı da sistolik disfonksiyona yol açar.

Miyokard Enfarktüsü sonucunda oluşan adale kaybına bağlı kontraktıl fonksiyon kaybı KKY'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 (20). Birden fazla nedenin bir araya gelmesi, kalp yetersizliği riskini oldukça artırır.

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  
Kardiyomyopatiler  
Miyokardit

**Basınç yüklenmesi:**

Sistemik hipertansiyon  
Aort darlığı  
Aort koarktasyonu  
Pulmoner hipertansiyon  
Pulmoner darlık

**Volüm yüklenmesi:**

Mitral yetersizliği  
Aort yetersizliği  
Ventriküler septal defekt  
Patent ductus arteriozus  
Atriyal septal defekt

**Ventrikül doluşuna karşı obstrüksiyon ve restriksiyon:**

Mitral darlığı  
Atriyal miksoma  
Sag ventrikül infarktüs  
Konstrüktif perikardit  
Kalp tamponadı

**Diğer:**

Cor pulmonale  
Tirotoksikoz  
Yüksek debili kalp yetersizliği

---

Etiyolojik faktörlere göre kardiyomyopatiler 6 alt grupta incelenebilir:  
(WHO 1996 sınıflaması)

**1. Dilate Kardiyomyopati**

İdiyopatik  
Familyal/Genetik  
Viral ve/veya immün  
Alkol/Toksik  
Spesifik Kardiyomyopati

**2. Hipertrofik Kardiyomyopati**

### 3. Restriktif Kardiyomiyopatiler

İdiyopatik miyokardiyal fibrozis

Endomiyokardiyal ve Löffler'in endokardiyal fibrozisi

### 4.S ağ 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

İnflamatuvar veya infeksiyöz

Taşikardi sebepli

Metabolik

Genel sistemik hastalıklar

Nöromüsküler bozukluklar

Allerjik ve toksik reaksiyonlar

Peripartum

#### 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 yarıçapı, 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.

Kalp yetersizliğinin fizyopatolojisi hakkında çok az bilgi vardır ve bilgiler en çok sol ventrikül disfonksiyonu ile ilgilidir. Miyosit ve sitoskeleton (hücre iskeleti) hasarından sonra kalp yetersizliği kısa dönemde (günler veya haftalar içinde) veya uzun dönemde (aylar, yıllar) gelişebileceği gibi, hiç gelişmeyebilir. Sol ve sağ ventrikülün yeniden biçimlenmesi nedeniyle oluşan ventriküler sistolik disfonksiyonun ilerlemesi, muhtemelen başlıca iki şekilde oluşur (21). Birincisi araya giren kardiyak olaylardır (örn. miyokard infarktüsü), ikincisi ise sistolik fonksiyonun azalması nedeniyle aktive olan lokal veya sistemik (örn. nörohümorale yolaklar) süreçlerdir (22). Bu sistemik süreçler akciğerler, kan damarları, böbrekler, kaslar ve muhtemelen diğer organların fonksiyonlarını olumsuz etkiler ve ayrıca fizyopatolojik bir kısır döngüye katkıda bulunur.

#### **1.4.1. Sistolik Disfonksiyonun Diyastolik Disfonksiyon İle Karşılaştırılması**

Konjestif kalp yetmezliği, bir kalp fonksiyonu anormalliğinin, kalbin metabolizan dokular tarafından gerek duyulan hızda kanı pompalayamaması veya bunu sadece yükselmiş dolum basıncıyla gerçekleştirmesidir. Sistolik ve diyastolik disfonksiyon terimleri sırasıyla miyokardın öncelikli probleminin ventrikül kasılması ve kanı pompalamak mı yoksa gevşeyip yeteri kadar doldurabilmek mi olduğunu tanımlamak için kullanılır. Sistolik disfonksiyon, kasılmanın genel veya bölgesel olarak azalması veya sol ventrikül ejeksiyonuna olan impedansın artması sonucunda oluşan sarkomer kısalmasındaki azalmanın sonucudur. Önyükteki artmayla, kontraktilitenin azalmasına karşı geçici bir rahatlama (Frank-Starling mekanizması ile) sağlanır. Fakat uzun dönemdeki kompanzasyon sarkomerlerin genişlik (konsantrik) ve uzunluklarının (eksantrik) artmasıyla oluşan miyokard hipertrofisi ile oluşur (21). Yeniden biçimlenme sarkomer kısalmasına katkıda bulunur. Lif kısalmasının azalmasına neden olan tüm bu nedenler aynı zamanda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun da azalmasına neden olur. Bunun sonucunda sistol sonu hacim artar. Sistol sırasındaki hızlı dolum, ventrikülün aktif, enerji gerektiren gevşemesine bağlıdır. Primer miyokard hastalıkları bu süreci etkileyebilir. Ventrikülün gevşemesi aynı zamanda miyokard kütlesi, kollajen miktarı ve dış güçlere (ör. perikard) de bağlıdır (23). Diyastolik disfonksiyonun en ayırıcı özelliği

sol ventrikül diyastol sonu basıncının veya sol arter basıncının sistolik disfonksiyon yokken artmasıdır.

#### **1.4.2. Kalbin Ventrikül Hasarına ve Azalmış Atım Hacmine Yanıtı**

##### **1.4.2.1. Frank-Starling Mekanizması**

Frank-Starling kanunu kalp dokusu akut olarak hasar gördüğünde atım hacmini korumaya çalışan ve çok kesin olmamakla beraber kronik KKY'de kompensatuar rol oynayan intrinsik bir mekanizmadır. Nörohümorale aktivasyonla beraber kardiyak hasardan dakikalar sonra adaptif bir rol oynar. Ventrikül tarafından atılan kan hacminin ani olarak düşmesi, sol ventrikül diyastol sonu hacminin (ve basıncının) artmasına neden olur. Frank Starling mekanizması sayesinde oluşan önyükteki bu artış, kasılma gücünü artırır ve bu sayede atım hacminin yerine konmasına yardımcı olur. Miyositlerin geriliminin artmasının, kasılma gücünün artmasına neden olması heterometrik oteregülasyon kanunu olarak ifade edilir. Kronik süreçte su, sodyum tutulumu ve venokonstrüksiyon, vücudun Frank-Starling mekanizmasını kullanarak önyük ve sol ventrikül dolum basıncını artırmaya yönelik girişimleri olarak görülebilir. Bu adaptasyonlar, muhtemelen kalp yetersizliği olan hastaların yaşadığı nefes darlığına neden olan anormal olarak yüksek pulmoner kapiller basınç ve arter basınçlarına yol açarlar (24).

##### **1.4.2.2. Ventrikül Yeniden Biçimlenmesi**

Kalp, artmış önyük ve ardyükü kompanse etmek için pek çok yola başvurur. Sistolik duvar stresini normal sınırlar içinde tutmak amacıyla geliştirilen ventrikül hipertrofisi bunlardan biridir. Basınç aşırı yüklenmesi konsantrik hipertrofiye neden olurken hacim aşırı yüklenmesi ventrikül dilatasyonuna neden olur. Bu iki durum moleküler düzeyde birbirinden farklıdır. Basınç aşırı yüklenmesinde, miyositler kalınlaşır ve miyofibriller paralel çoğalır. Öte yandan hacim aşırı yüklenmesi miyositlerin uzaması ve sarkomerlerin seriler halinde çoğalmasıyla ilişkilidir. Kompense yeniden biçimlenmede, ventrikül boyutları, şekli, fonksiyonu ve duvar kalınlıklarında çok az değişiklik olur. Fakat bu adaptasyon mekanizmaları, pompa fonksiyonunu ancak kısıtlı bir süre koruyabilir ve uzun süreler aşırı yüke maruz kalan ventrikülün tükenmesi kaçınılmazdır (21). Ventrikül dilatasyonu, mitral kapak

halkasını gererek kapak yetersizliğine neden olabilir ve ventriküle ek bir yük getirir. Bu durum, kalp yetersizliği gelişimi ve ilerlemesine neden olan başka bir kısır döngü örneğidir (24).

### **1.4.2.3. Nörohümorale Yanıtlar**

Miyokard hücre disfonksiyonunu kompanse etmek için hem kardiyak hem de nörohümorale mekanizmalar kalp debisini ve kardiyak fonksiyonu normale getirmek için aktifleşirler. Ventrikül yükselmiş diyastolik gerilime ve Frank Starling ilkesine sekonder olarak kontraksiyonunu artırırken azalmış kardiyak debiye yanıt olarak sempatik sinir sistemi de aktifleşir. Hasar görmemiş miyokarddaki  $\beta$  adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu, kontraksiyonun hem kuvvetini hem de sıklığını artırmasına neden olur (25). Hemodinamik ve nörohümorale mekanizmalar inotropik destek sağlamasına rağmen uzun dönemli yük ve riskte bir artışla da ilişkilidirler. Ventriküler dilatasyon ve sempatik sinir sisteminin ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu diyastolik duvar gerilimini artırır ve bu da ventrikülün yapısını belirgin bir şekilde etkiler ve kardiyak enerji tüketimini artırır. Yani nörohümorale eksenin aktivasyonu ile kompensatuar kısa dönemli adaptasyon uzun dönemli kötüleştirici etkilerle ilişkilidir ve bir kısır döngüye yol açar. Ventriküllerin artmış yüküne karşı primer adaptasyon yanıtı kardiyak hipertrofi gelişimidir (26). Kalp yetersizliğinde aktive olan nörohümorale sistemlerin hakim etkileri vazokonstriksiyon, su, sodyum tutulumu ve anormal hücre büyümesi şeklindedir (27).

#### **1.4.2.3.1. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi**

Konjestif kalp yetersizliğine bağlı renal kanlanmanın azalması ve artmış  $\beta$ -adrenarjik uyarı jukstaglomerüler aparatustan renin salınımına neden olur (28). Renin inaktif olan anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e, anjiyotensin konvertin enzim (ACE) de, anjiyotensin I'i, anjiyotensin II'ye çevirir. Anjiyotensin II'nin iki tip reseptörü vardır. Anjiyotensin II reseptör 1 (AT1 reseptör) arteriyal vazokonstriksiyon, hücresel hipertrofi, miyositlerde apoptozis, polidipsi, noradrenalin (NA) salınımı, kan damarlarının NA'e duyarlılığında artış, arginin vazopressin (AVP) ve aldosteron salınımına aracılık ederken, anjiyotensin II reseptör 2 (AT 2 reseptör) vazodilatasyon yapar, remodelingi baskılar. RAAS'nin sadece endokrin değil, kardiyovasküler

sistem, beyin ve böbrek dokusunda otokrin ve parakrin aktiviteleri de vardır (29). Hatta kompanse kalp yetersizliğinde kanda RAAS normal iken, doku düzeyinde RAAS aktiftir. Doku düzeyinde anjiyotensin I anjiyotensin II dönüşümü ACE'den farklı bir mekanizma ile gerçekleşebilir (30). Noradrenalin gibi anjiyotensin II de kardiyak miyozitlere direkt toksik etkilidir. RAAS'nin aktivasyon düzeyi kalp yetersizliğinin şiddeti ve prognozu ile ilişkilidir (31). ACE inhibitörleri, AT1 reseptör blokörleri ve aldosteron antagonistleri kalp yetersizliğinin tedavisinde kullanılmaktadır. Vücuttaki ACE'nin önemli bir bölümü (%90-99) dokularda bulunur. Kalan %1-10'luk bölümü ise dolaşımdadır. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin gerekli bileşenlerinin tümü, aynı şekilde damar yatağı, kalp ve böbrekler gibi çeşitli organlarda ve dokularda bulunur. Deneysel miyokardiyal hipertrofi veya yetmezlik bulunan hayvanlardan çıkarılan miyokardda, ACE'nin ve renin tarafından anjiyotensin I üretimi için substrat olan anjiyotensinojenin ekspresyonu artmıştır. Doku RAAS'nin, kompanse kalp yetmezliğinde, dolaşan sistemin aktivitesinin nispeten normal olabildiği bir zamanda aktive olabileceği öne sürülmüştür. Anjiyotensin II'nin doku üretimi, ACE'ye bağımlı olmayan yolak (kimaz yolağı) tarafından gerçekleştirilebilir. Bu yolak miyokardda, özellikle renin ve anjiyotensin I seviyeleri ACE inhibitörü kullanımı nedeniyle arttığında ciddi öneme sahip olabilir. ACE bağlanma alanlarının yoğunluğu, idiyopatik kardiyomiopati ile ilişkili son evre kalp yetmezliği hastalarının miyokard dokusunda artar (32). Damar yatağındaki baskın anjiyotensin reseptörü AT1'dir. Hem AT1 hem AT2 reseptör alt tipleri insan miyokardında baskın durumdadır. AT2/AT1 reseptör oranı 2:1'dir. AT1 ve AT2 reseptörlerinin sayısı, orta derece kalp yetmezliği hastalarında normaldir, fakat her ikisi de son evre kalp yetmezliği hastalarında azalmıştır. Hem iskemik hem idiyopatik dilate kardiyomiopati hastaların miyokard dokusunda AT1 alt tipinde azalma gözlenmiştir. Aldosteron, renal sodyum tutulumunu artırma etkisinin ötesinde, hem damar yatağı hem miyokard üzerinde doğrudan olumsuz etkiler gösterebilir. Aldosteron böylece hipertrofiye ve fibroza yol açarak azalmış damar kompliyansına ve ventriküler diyastolik disfonksiyona katkıda bulunur (33). Anjiyotensin II'den bağımsız olarak aldosteronun önemi, iki büyük klinik çalışmayla gösterilmiştir. Randomize aldactone değerlendirme çalışması (RALES), düşük doz spironolaktonun, sistolik disfonksiyonla ilişkili kronik kalp yetmezliği hastalarının

sağkalımını iyileştirdiğini göstermiştir (34). Bu etki hacim veya elektrolit durumundaki değişikliklere bağlanamaz. Eplerenone's NeuroHormonal Efficacy and Survival Study (EPHESUS) çalışması da aynı şekilde selektif aldosteron reseptör antagonisti epleronun erken uygulanmasının miyokard infarktüsü sonrası sağkalım süresini uzattığını göstermiştir (35).

#### **1.4.3.2.2. Natriüretik Peptidler**

Üç natriüretik peptit tanımlanmıştır: Atriyal natriüretik peptit (ANP), brain natriüretik peptit (BNP) ve C-natriüretik peptit (CNP). ANP başlıca sağ atriyumda depolanır ve atriyal genişleme basıncındaki bir artışa yanıt olarak salınır. Bu peptit vazodilatasyona ve natriürece neden olur. BNP başlıca kardiyak ventrikül miyokardında depolanır ve ventriküler dolum basınçlarındaki değişikliklerden sorumlu olabilir (ANP'den daha az seviyede). BNP, yapısal anlamda ANP ile yüksek seviyede benzerlik gösterir ve ANP gibi natriürece ve vazodilatasyona neden olur. CNP başlıca damar yatağında yerleşiktir. Her ne kadar CNP'nin fizyolojik rolü henüz net olmasa da, RAAS sistemine bitişik yerleşimde önemli bir düzenleyici rol oynuyor gibi görünmektedir. Natriüretik peptitler için en az üç reseptör tanımlanmıştır: A, B ve C. A ve B reseptörleri, peptitlerin vazodilatatör ve natriüretik etkilerine aracılık ederler (36). Atriyal natriüretik peptit, yirmi sekiz aminoasit içerir, geni birinci kromozomdadır. Yüz yirmi altı aminoasit içeren pro-ANP'nin serin proteaz korin ile enzimatik yıkımı sonucu ANP oluşur. Çeşitli yayınlar pro-ANP'nin ANP gibi etkilerinin olduğunu bildirmektedir. Her iki parça da serumda tespit edilebilir. Normal kalpte kaynağı atriyumdur. ANP salınımı için en önemli uyarıcı atriyumun duvar geriliminin artmasıdır. ANP hücre içi granüllerde depolanır ve salınımının uyarılmasını takiben hızla dolaşıma verilir. Egzersiz gibi uyarılarda bile dolaşıma salınabilir (37, 38). Brain natriüretik peptit, geni birinci kromozomdadır. Yüz sekiz aminoasit içeren proBNP'nin serin proteaz furin ile yıkımı sonucu 32 aminoasit içeren aktif BNP ve 76 aminoasit içeren NT-proBNP oluşur. Her ikisi de dolaşımda bulunabilir. BNP çok az miktarda depolanır. BNP gen aktivasyonu hızlıdır. Bunun anlamı akut değişikliklerde BNP'deki artışın ANP'deki artıştan daha önemli olduğudur. Normal atriyum hem BNP hem de ANP'nin kaynağıdır. Kronik kalp yetersizliği gibi kronik miyozit gerginliğinde ventriküllerde de natriüretik peptit

yapılmaktadır. Bu BNP üretimi için daha önemlidir. Hatta bazı kaynaklarda BNP ventriküler hormon olarak adlandırılmaktadır. NT-proBNP'nin biyolojik öneminin olup olmadığı bilinmemektedir. BNP hem basınç hem de volüm yüküne cevap olarak salınır (39). Yapısal açıdan birbirine benzeyen ANP ve BNP, miyositlerdeki gerilmeye yanıt olarak sentezlenirler, fakat farklı düzeylerde ve farklı şekilde kontrol edilirler. ANP, başlıca atriyumlarda, duvar üzerindeki gerilimin artmasına yanıt olarak sentezlenir ve depo granüllerinden kontrollü olarak salınır; bu granüllerde önceden yapılmış ANP bulunabilir (40). BNP, daha çok ventriküler kardiyomiyositlerde anlık üretilir, depo edilmez ve gen transkripsiyonu düzeyinde denetlenir. BNP'nin salınımı, transmural basıncın ve hacmin artmasıyla tetiklenir (41). BNP'nin biyolojik eylemleri arasında vazodilatasyon, diürez, natriürez ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi, sempatik sistem, arjinin-vazopresin ve endotelinin etkilerinin inhibisyonu sayılabilir (42). BNP düzeyi, kalp yetmezliği dışında yaşlılarda, kadınlarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda, akciğer hastalığında, malignitelerde,  $\beta$  bloker tedavisi alanlarda ve kalbin ventriküllerine binen yükü arttıran her durumda yükselir (43). Diğer taraftan BNP düzeyi, obez kişilerde ve ani pulmoner ödemi olan hastalarda yalancı bir düşüklük gösterir. Ani pulmoner ödemde, ventriküllerin BNP'yi üretip salarak bu peptidin dolaşımdaki düzeyini arttırmaya yetecek zamanı yoktur. Bu testin en yararlı olduğu hasta grubu, öykü, fizik muayene ve akciğer grafileri KY'yi düşündüren fakat tanı koydurucu olmayan hastalardır. BNP ve NT-proBNP düzeyleri, KY'nin şiddeti ile ilişkilidir (44). Plazma BNP ve/veya NT-proBNP düzeylerinin, hem akut hem de kronik KY'de, toplam mortalite, kardiyovasküler mortalite ve KY'ye bağlı hastanede yatışlar için bağımsız bir öngördürücü olduğunu doğrulayan çok sayıda kanıt bulunmaktadır (45). Acil servise dispne ile başvuran hastalarda, başvuru anında ölçülen BNP düzeyleri, izleyen altı ay içindeki kardiyak olaylar için yüksek düzeyde öngördürücü bulunmuştur (46). Kalp yetersizliğinin nörohormonal profilini değerlendirmede kullanılacak belirteçler arasında BNP iyi bir adaydır. Çünkü diğer maddeler gibi egzersiz ve pozisyondan etkilenmez, stabildir, ölçümü kolay olup geniş bir dağılım aralığı yoktur (31). Kalp yetersizliğinden ölen hastaların otopsilerinde kandaki ve dokulardaki BNP ve ANP düzeyleri karşılaştırıldığında kandaki BNP'nin dokulardaki BNP'yi çok iyi yansıttığı, ANP için ise böyle bir ilişkinin

gösterilemediği belirtilmiştir (47). BNP'nin kandaki yarı ömrü yaklaşık 22 dakikadır ve son iki saat içinde pulmoner kapiller wedge basıncında meydana gelen değişiklikleri doğru olarak yansıtabilir. NT-proBNP'nin yarı ömrü ise 120 dakikadır ve NT-proBNP'nin ölçümüyle yaklaşık olarak son 12 saat içerisinde hemodinamik dengede meydana gelen anlamlı değişiklikler hakkında fikir sahibi olunabilir (48). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda BNP'nin kadın cinsiyette yüksek olduğu, menapozdan sonra bu farklılığın azaldığı ve yaşla birlikte BNP'nin arttığı gözlenmiştir (49). Sağlıklı erişkin 767 gönüllüde yapılan çalışmada BNP'nin kadınlarda erkeklere göre %32 daha yüksek olduğu ve yaşla ilişkili olarak arttığı gösterilmiştir.

#### **1.4.3.2.3. İnflamatuvar Sitokinler**

Sitokinler, bir organdaki hücre içi iletişime aracılık eden küçük protein molekülleridir. Endokrin hormonların tersine özel salgı bezlerince değil, çeşitli doku ve hücreler tarafından üretilir. Etkilerini çoğunlukla komşu hücrelerde ya da üretici hücre üzerinde gösterirler ve baskın sistemik etkileri yoktur. Sitokinlerin çoğunluğu değişik dokular ve hücreler üzerinde çok çeşitli biyolojik etkilerde bulunur ve farklı sitokinler aynı hücre tipi üzerinde birbirine benzeyen etkiler ortaya çıkarabilir. Bugüne kadar yapısal olarak birbirine benzemeyen ve genetik açıdan da bağlantısız 100'ün üzerinde sitokin belirlenmiştir. Bu sitokinlerden birkaçı KY'nin patogenezindeki rolleri ve tedavi hedefi olmaları nedeniyle ilgi uyandırmıştır. Proinflamatuvar sitokinler sol ventrikülün yeniden şekillenmesine öncülük etme, kontraktıl disfonksiyona yol açma ve miyokardiyal beta adrenarjik reseptörlerin azalması gibi değişik mekanizmalar yoluyla kardiyovasküler fonksiyonun değiştirilmesine katkıda bulunmaktadır (50, 51). TNF, endotoksine cevap olarak ortaya çıkan ana sitokindir. TNF'nin iki izoformu (TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$ ) bulunmuştur. Bunlardan serumda daha fazla bulunanı ve kardiyak etkilerden sorumlu olanı TNF- $\alpha$ 'dır. TNF- $\alpha$ 'nın bir taraftan fibroblast ve mezenkimal hücre proliferasyonunu doğrudan veya büyüme faktörlerini arttırarak uyardığı, diğer taraftan da endotelial hücrelere toksik etkiler gösterdiği ve proteaz, kollagenaz ve araşidonik asit metabolitleri gibi doku harabiyetine yol açan döngüyü harekete geçirdiği bildirilmiştir (52). Kalp yetersizliği hastalarında proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- $\alpha$ 'nın, dolaşımdaki seviyesinin artmış olduğu 1990 yılında Levine ve ark. (53)

tarafından bildirilmiştir. Kalp yetmezliğinin ileri evrelerinde TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin anormal miyokardiyal yapının ve fonksiyonunun düzenlenmesinde çok önemli rol oynayabileceklerine ilişkin birçok çalışma ortaya çıkmıştır. Deneysel olarak TNF- $\alpha$ 'nın sürekli infüzyonu zamana bağımlı bir şekilde sol ventrikül fonksiyonunda azalmaya yol açar ve erişkin kardiyak miyositlerinde hipertrofik bir büyüme yanıtına neden olur (54). Çok miktarda üretim olduğunda, TNF- $\alpha$  dolaşıma çıkar ve endokrin bir hormon olarak etki göstermeye başlayıp metabolik yıkıma ve kaşeksiye yol açar. Fare modelinde TNF- $\alpha$ 'nın aşırı ekspresyonu kardiyomiyopati ile uyumlu bir fenotipe yol açar (55). İnterlökin-6 ve interlökin-1 $\beta$ 'da TNF- $\alpha$  gibi kalp yetersizliğinde yüksek bulunmuştur. İnterlökin-1 $\beta$ 'nın kardiyak miyozit hücre kültürlerinde hipertrofiyi ve apoptozisi uyardığı gösterilmiştir (56). IL-1 kalp kasılmasını baskılayıcı etkisini nitrik oksit üzerinden gerçekleştirir. IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler makrofaj ve lökositlerden salgınır. Bu hücreler infektif kardiyomiyopatilerin yanı sıra miyokard infarktüsünden ve reperfüzyonundan sonra özellikle miyokarda bulunurlar. İnterlökinler fizyolojik konsantrasyonlarda yararlı adaptif etkiler gösterirken, aşırı düzeyleri adaptasyonu bozucu etkiye sahiptir (57). Endotelin-1 (ET-1), damar endotel hücrelerinden dolaşıma salgınır. Bilinen üç endotelin vardır ve ET-1 en güçlü vazokonstriktördür. ET-1 salgınımını NA, anjiyotensin II, trombin, interlökin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF) gibi birçok madde uyarırken, hipoksi ve iskemi de direkt olarak ET-1 salgınımına neden olur. Natriüretik peptitler ve prostoglandinler ET-1 üretimini inhibe eder. ET-1, etkisini iki ayrı reseptör üzerinden gösterir. ET-A reseptör, vazokonstriksiyon, hücrel proliferasyon ve hipertrofiye neden olur. ET-B reseptör, nitrik oksit aracılı vazodilatasyon yapar (58). ET-1'in kardiyak miyozitlere toksik etkisinde hücre içi kalsiyum artışının da rol alabileceği ileri sürülmektedir. ET-1 kalp yetersizliğinde artmıştır ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Kalp yetersizliğinde ET-1 düzeyindeki artış, sentezindeki artıştan daha çok akciğerlerdeki yıkımında azalmaya bağlıdır. Kalp yetersizliği olan hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişiminde ET-1 aracılık eder (59).

## **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 (60). Diyastolik kalp yetmezliği özellikle hipertansiyonlu, diabet mellituslu ve sol ventrikül hipertrofi yaşlı kadınlarda görülmektedir. Diyastolik KY'nin en yaygın sebepleri akut ve şiddetli HT veya koroner iskemi, restriktif KMP, kapak hastalıkları, bradiaritmi veya taşiaritmilerdir (61).

### **1.5.2. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği**

Akut kalp yetmezliği ani başlayan nefes darlığı veya kronik kalp yetmezliği zemininde gelişen akut dekompanasyon olarak tanımlanmaktadır. Etkilenen ventriküle boşalan venöz yatağın akut konjesyonu ile birlikte ani kardiyak dekompanasyon, 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 (62). Kronik kalp yetmezliğinde birçok adaptif mekanizmanın etkin olması nedeniyle düşük kardiyak debi daha iyi tolere edilebilir. Akut kalp yetmezliği sıklıkla altta yatan iskemi veya enfarktüs 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 sunucu 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. Konjesyon esas olarak pulmoner venlerde ise sol, sistemik venlerde ise sağ yetersizlik ön plandadır.

#### **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 (62).

#### **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 enfarktüsü 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 birçok 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 açarak 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 birçok mekanik, moleküler, immünolojik, iskemik, proaritmik, vasküler ve müskuloskeletal kuvvetlerin semptomatoloji ve bozulmayı hızlandırdığı bilinmektedir. Bu süreçlerin tanınması ve uygun tedavisi sonucunda miyokardiyal disfonksiyonun progresyonunun yavaşlaması belki de geri dönüşümü mümkün olabilmektedir (63). 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 çeşit sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Bunlardan biri semptomlar ve egzersiz kapasitesinin temel alındığı New York Heart Association'nın (NYHA: New York Kalp Birliği) fonksiyonel kapasite sınıflandırmasıdır (64, 65). Diğer 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 almış 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’inde 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 bağılı olarak iskelet kaslarındaki perfüzyon yetersizliğı, 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 değıştirmesi  
Sumasyon galosu  
Fonksiyonel mitral yetersizliğı  
Pulmoner raller  
Plevral effüzyon

---

## **1.6.2. Klinik Değerlendirme**

### **1.6.2.1. Kalp yetmezliğı olan hastaların saptanması**

Kalp yetersizliğı olan hastalar, eğızersiz kapasitesinde azalma, sıvı retansiyonu semptomları ile ya da başka bir kardiyak veya nonkardiyak hastalığın semptomları ile hastaneye başvururlar ve KY tanısı alırlar. Kalp yetersizliğini değıerlendirmede, hiçbir tanısal test dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile yapılan klinik değıerlendirmenin 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 ritim bozukluklarına bağlı ani ölümlerle 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 görüntüleme yöntemleri ile hasta değerlendirilir. AHA/ACC Kılavuzunda KY olan hastaların değerlendirme endikasyonları Tablo 3'de verilmiştir (66, 67).

#### **1.6.3. Öykü ve Fizik Muayene**

Nefes darlığı kalp yetmezliğinin en önde gelen semptomudur (68). 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 (68). Kalp yetersizliğinde dispnenin mekanizması karmaşık, tam olarak anlaşılmamış ve multifaktöriyeldir (69).

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 ölü 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 (70, 71).

**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).
-

Ortopne, paroksizmal noktural dispne ve Cheyne-Stokes solunumu (72) daha ileri derecede kalp yetersizliği olan hastalarda meydana gelmektedir. Cheyne-Stokes solunumu kötü bir prognoza sahiptir (73). Uyku apnesi de kalp yetersizliği olan hastalarda sık görölmekte ve artmış pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) ile ilişkilendirilmektedir (72). Uyku apnesi santral veya hava yolu tıkanması sonucunda oluşabilmektedir (74, 75).

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 yorgunluğun da mekanizması karmaşık ve muhtemelen multifaktöriyeldir. Kaldı ki kardiyak debiyi iyileştirmek her zaman yorgunluğun ortadan kalkmasıyla sonuçlanmamaktadır (76, 77). İskelet kası anormallikleri (78, 79) genel bir düşkünlüğe 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 kadran ağrısı (karaciğer konjesyonu), aside bağlı abdominal ağrı ve periferik ödeme bağlı şiş bacaklar ve yürüme güçlüğünden 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, adrenerjik aktivasyon artışına bağlı terleme, bacaklarda ve karında şişlik, dekübitüs ülserleri, kaşeksi, solunum dakika sayısında artış, Cheyne-Stokes solunumu.

**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  
Petesi/ekimoz  
Rash  
Artrit

---

**1.6.3.2. Palpasyon**

Palpasyon ile saptanabilecek bulgular; Ekstremitelerde soğukluk, kalp tepe 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**

Oskültasyonda 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.

#### **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

#### **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 lökositöz 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 enfarktüsü sonucu oluşturulan kalp yetmezliği deneysel modelinde endotelin reseptör blokeri 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 (80). Kalp yetmezliğinde birtakım sitokinlerin over-ekspresyonu da önemli rol oynar. Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF alfa) ve interlökin-1 (IL1) seviyeleri artmıştır (63). Akut kalp yetmezliğinde sempatoadrenal aktivasyon adaptif bir mekanizma olsa da kronik kalp yetmezliğinde ek miyokard hasarına neden olur. Bristow ve ark. (67) 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                        |
| Prostaglandinler            | Adrenomedüllin                    |
| Atriyal natriüretik faktör  | BNP ve NT-proBNP                  |
| Interlökin-1                | Interlökin-6                      |

Laboratuvar Bulguları

#### 1.6.4.2. Elektrokardiyografi

Kalp yetmezliğinde istirahat EKG'si genellikle anormaldir. Kalp yetmezliğinde elektrokardiyografik değişiklikler sıklıkla görülür ve normal elektrokardiyografinin (EKG) olması sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu %90 oranda dışlar (81). Bu elektrokardiyografik değişiklikler geçirilmiş miyokard infarktüsüne ait patolojik Q dalgaları, sol ventrikül (LV) hipertrofisi, miyokard iskemisini gösteren T dalga değişiklikleri, özgül olmayan ST segment ve T dalga değişiklikleridir. Dal blokları ve intraventriküler ileti gecikmeleri kalp yetmezliği hastalarında sık görülen EKG bulgularıdır. Ritim değerlendirilmesinde sinüs taşikardisi, atriyal ve ventriküler aritmiler sıkça görülür. İskemik olmayan kardiyomiyopatilerde QRS süresi prognozun bir göstergesi olabilir (82). İskemik kalp hastalığı olanlarda anterior Q dalgası ve sol dal bloğu azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) iyi bir göstergesidir (83). EKG'de atriyal fibrilasyon, flutter ve ventriküler aritmi saptanması kalp yetmezliği tedavisinin yönlendirilmesinde önem taşır.

#### 1.6.4.3. Telekardiyografi

Kalp yetmezliğinde telekardiyografi tanısal incelemelerin temel bileşenlerinden biridir. Telekardiyografi ancak klinik bulgular ve elektrokardiyografik anormalliklerle birleştirildiğinde tanısal değer taşır. Telekardiyografide kalp yetmezliğinin en sık bulgusu kardiyotorasik oranda kalp

lehine artma (kardiyomegali) ve pulmoner konjesyon vardır. Ancak kalp büyümesi olmadan da KY gelişebilir. Akut KY durumlarında kalp yeterince büyümemiştir. Diyastolik KY'nde de kardiyomegali bulunmayabilir. 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 (84).

#### **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 methodur. 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 yanıltıcı olarak yüksek bulunabilir (84).

#### **1.6.4.5. Solunum fonksiyon testleri**

Dispne nedeni açıklanamayan hastalarda kronik obstruktif akciğer hastalığının dışlanması için kullanılacak 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 monitörizasyonu 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 semptomatik 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.

#### **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. Ayrıca koroner anjiyografi idiyoatik dilate kardiyomiyopati düşünülen hastalarda koroner arter hastalığının dışlanmasında kullanılır. Sağ kalp kateterizasyonu ile dolun 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 değışkenlikleri 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 sağlanabileceğı 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, miyokard nekrozu, perfüzyonu ve fonksiyonunun incelenmesinde de yararlı olabilir.

#### **1.6.4.11. Endomiyokardiyal Biyopsi**

Özgül bazı miyokard hastalıklarının tanısında endomiyokardiyal biyopsiden (EMB) yararlanılabilir. Klinik kararlarda eldeki olgu-kontrol çalışmaları ve uzman görüşlü açıklamaları temel alınmalıdır. AHA/ACC/ESC tarafından EMB endikasyonları konusunda yeni yayınlanan bir ortak bildiri bu girişimin etiyojisi bilinmeyen ve ventriküler aritmiler ve/veya AV kalp bloğu ile durumu hızla kötüleşen akut ya da fulminan KY hastalarında ya da geleneksel KY tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünülmesi gerektiğı görüşü dile getirilmiştir. Ayrıca amiloid, sarkoid ve hemokromatoz gibi infiltratif süreçlerden kuşulanılan ya da eozinofilik miyokardit ve kökeni bilinmeyen restriktif kardiyomiyopati bulunan hastalarda da EMB üzerinde durulabilir.

## **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 (63).

### **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 arteriyal 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 arteriyal 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 veya ventriküler fibrilasyon riskinin artmış olduğu gösterir.

## **1.8. Kalp Yetmezliğinin Tedavisi**

### **1.8.1.Tedavinin Amaçları**

Kalp yetersizliği tedavisinin kısa dönemdeki amaçları, semptomları kontrol altına alıp, hayat kalitesini arttırmaktır. Uzun dönemde ise KY sendromunun karakteristik özelliği olan progresif sol ventrikül disfonksiyonunu yavaşlatarak, durdurarak veya geriye döndürerek yaşam süresini arttırmak amaçlanır.

#### **1.8.1.1. Semptomatik Tedavi**

Kalp yetersizliği hastalarında, kısa dönem semptomları kontrol altına almak için verilen tedavinin amaçları dolaşımsal konjesyonu azaltmak ve doku perfüzyonunu arttırmaktır. Hastaların tedaviye yanıtını değerlendirmek için hastanın yakınmalarındaki ve konjesyon bulgularındaki azalma değerlendirilmelidir.

Semptomatik tedaviyi de ikiye ayırmak gerekir

1-Nonfarmakolojik tedavi

2-Farmakolojik tedavi

#### **1.8.1.2. Nonfarmakolojik Tedavi**

##### **1.8.1.2.1.Vücut ağırlığının izlenmesi**

Vücut ağırlığındaki artış çoğu zaman kalp yetmezliğinin ağırlaşmasıyla ve sıvı retansiyonu ile bağlantılıdır.

##### **1.8.1.2.2.Diyet ve beslenme**

###### **1.8.1.2.2.1. Sodyum alımı**

Hastaların tuz alımı kısıtlanmalıdır. Tuz alımındaki kısıtlama (günlük tuz alımı 2-3 g) hastanın diüretik ihtiyacını azaltacaktır.

###### **1.8.1.2.2.2. Sıvı alımı**

Kalp yetmezliği olanlarda hiponatremi olsun ya da olmasın sıvı alımı kısıtlanmalıdır. Sıvı kısıtlanmasının tam miktarı halen net değildir. İleri evre kalp yetmezliğinde günlük sıvı alımının 1.5-2 L ile sınırlandırılması düşünölmelidir.

#### **1.8.1.2.2.3. Alkol**

Alkol negatif inotropik etki yapabilir ve kan basıncında artış, aritmi riski ile bağlantılı olabilir. Alkol tüketimi 10-20 gram ile sınırlandırılmalıdır. Alkolik kardiyomyopati den şüphelenilen olgularda alkol tüketimi engellenmelidir.

#### **1.8.1.2.2.4. Vücut ağırlığının azaltılması**

Kalp yetmezliği olan obez kişilerde kalp yetmezliğinin ilerlemesini önlemek, semptomları azaltmak ve genel sağlık durumunu iyileştirmek için vücut ağırlığı azaltılmalıdır.

#### **1.8.1.2.2.5. Sigara içmek**

Sigara içmek kardiyovasküler hastalık için bilinen bir risk faktörüdür. Hastaların destek ve önerilerle sigara bırakmaya teşvik edilmesi tavsiye edilmektedir.

#### **1.8.1.2.3. Bağışıklama**

Kalp yetmezliği olan hastalarda aşının etkilerinin dökümente kanıtı yoktur. Pnömonokok ve influenza aşuları kalp yetmezliğini kötüleştirebilen solunum yolu enfeksiyonlarının insidansını azaltabilir. Belli aralıklarla grip ve pnömonokok aşuları uygulanmalıdır.

#### **1.8.1.2.4. Egzersiz**

Semptomatik KY bulunan hastalarda fiziksel aktivite eksikliği yaygındır ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Başlangıçta gözetim altında düzenli direnç ve mukavemet egzersizleri vagal tonusu artırarak ve sempatik aktivasyonu azaltarak otonom kontrolü geliştirir, kas gücünü ve vazodilatatör kapasiteyi artırır ve endotelial işlev bozukluğunu ve oksidatif stresi azaltır. Küçük çalışmalar değerlendiren birkaç sistematik derlemede ve meta-analizde düzenli egzersizle kazanılan fiziksel kondisyonun olağan sağlık bakımına göre mortaliteyi ve hastaneye yatışları azalttığı egzersize toleransı artırdığı ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini yükselttiği gösterilmiştir (85).

#### **1.8.1.2.5. Seyehat**

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

#### **1.8.1.2.6. İlaç kullanımı**

Kalp yetersizliğinde kullanılmaması ya da dikkat edilmesi gereken başlıca ilaçlar şunlardır: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, sınıf 1 antiaritmikler, kalsiyum kanal blokerleri, trisiklik antidepresanlar, lityum.

#### **1.8.1.2.7. Cinsel etkinlik**

Hastalara cinsel etkinlik sırasında dispne ve göğüs ağrısına karşı profilaktik olarak dilaltı nitrogliserin almaları tavsiye edilebilir NYHA sınıf 2 olan hastalar orta risk altındadır. Sınıf 3-4 cinsel aktivite ile tetiklenen kardiyak dekompensasyon için yüksek risklidir

#### **1.8.1.2.8. Gebelik**

Gebelik kan hacmini artırıp kalp debisini yükselttiği ve ekstrasvasküler sıvıda önemli artışa yol açtığı için, KY'nin ağırlaşmasına neden olabilir. Önemli bir başka nokta da KY tedavisinde kullanılan ilaçların çoğunun gebelikte kontrendike olmasıdır.

#### **1.8.1.3 Farmakolojik tedavi**

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

##### **1.8.1.3.1. Diüretikler**

Diüretiklerin sağkalım üzerine etkileri kontrollü, randomize çalışmalarda gösterilmemiştir.

Diüretikler dolaşimsal konjesyonu ve eşlik eden pulmoner ve periferik ödemi azaltır. Atriyal ve ventriküler diyastolik basınçta meydana getirilen azalma, ventriküler duvar üzerindeki diyastolik stresi azaltarak ve subendokardiyal perfüzyonu arttırarak ventriküler disfonksiyon progresyonunu yavaşlatabilir. Konjesyon semptom ve bulguları olmadan diüretiklerin tedavide yeri yoktur, bu durumda kullanımları nörohumoral aktivasyonu arttırarak zararlı olabilir (86).

Diüretikler mümkün olduğunca ACE inhibitörleri ile kombinasyonda kullanılmalıdır (87).

**Tablo 6.** Konjestif Kalp Yetersizlikli Hastaların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

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

Hafif şiddetteki konjesyon durumunda tiazid grubu diüretiklerin haftada iki veya üç kez kullanılması normal intravasküler volümün idamesinde yeterli olabilir. Ancak konjesyonun ilerlediği veya azalmış renal fonksiyonların tiazidlerin etkisini azalttığı durumlarda furosemid gibi bir loop diüretigin günlük kullanımı gerekir. 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. İnternal

juguler ven distansiyonu veya hepatojuguler reflü varlığı daha agresif diüretik kullanımının gerekli olduğuna işaret eder.

Tedavi esnasında semptomatik hipotansiyon veya progresif olarak bozulan böbrek fonksiyonları gözleendiğinde doz arttırılmamalıdır.

Belirgin konjesyon bulguları olmayan hastalarda günlük tek doz loop diüretik genellikle yeterlidir. Daha aşıkır sıvı retansiyonu olanlarda günde iki doz gerekebilir. Loop diüretigine ve tuz kısıtlamasına ragmen venöz kan basıncı yüksek seyreden hastalarda tiazid diüretik veya benzer etkiye sahip fakat renal tübül üzerinde farklı yerlerde aktivite gösteren diüretikler (örneğin; günlük 2.5-5 mg metazon, loop diüretiginden bir saat önce) etkili olabilir. Bu tedavi şemasını alan hastalarda serum potasyum düzeyleri dikkatle izlenmeli, gerekirse potasyum replasmanı yapılmalıdır.

Fazla diürez hastaya yetersiz diürez kadar zararlı olabilir (86). Yorgunluk, hipotansiyon veya normal juguler venöz basınca ragmen gözlenen azotemi diüretik dozunun azaltılması gerektiğine işaret eder. Diüretik ihtiyacı hastanın diyeti ve aktivite düzeyine göre değişkenlik gösterdiği için hastaların kendi diüretik dozlarını kendilerinin ayarlaması uygun bir yaklaşım olabilir. Diüretik tedavisi altında olan hastalarda serum potasyum konsantrasyonunu 4 mmol/L'nin üzerinde tutmak için diyette fazla potasyum alımı, hatta potasyum tuzları ile destek gerekebilir. Hastalara ek potasyumla birlikte potasyum tutucu diüretikler de verilebilir. Bu ajanlar genellikle zayıf diüretik etkiye sahiptirler, fakat diğer diüretiklerin yol açtığı potasyum kaybını azaltırlar.

#### **1.8.1.3.2. Vazodilatatörler**

Hem arteryal hem de venöz dilatasyon yaparak sol ventrikül ejeksiyonuna direnci azaltıp venöz kapasitansı artırırırlar. Direkt inotropik etkileri olmaksızın primer hemodinamik etkileri, ön yük ve ard yükü azaltmaktır (88). Kalp yetmezliği olan hastalarda bu hemodinamik etki ile kalp atım volümünde artış, ventrikül doluş basıncında azalma ve efor kapasitesinde artış meydana gelir. ACE inhibitörleri başlangıçta vazodilatör özellikleri nedeniyle kullanıma girmiş olsalar da, bu ajanların biyokimyasal ve genetik seviyede etki göstererek "remodelling" sürecine etkilerinin olduğu anlaşılmıştır (62, 86). En sık kullanılan intravenöz 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. Nitrogiliserinden daha az yan etkilere sahip (88) ancak güvenilirliği konusunda yeterli bilgi yoktur. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde, nesiritidin akut dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde ölüm riskini artırdığı (89) ve renal fonksiyonlarda kötüleşme riskini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (90).

### **1.8.1.3.3. Kardiyak Glikozidler**

Miyokard fonksiyonundan bağımsız olarak semptomatik kalp yetersizliği ve atrial fibrilasyonu olan bütün hastalarda, ventrikül hızını yavaşlatmak ve böylece kardiyak fonksiyonları ve semptomları düzeltmek için endikedir (91). Bu etkilerin vagal afferent sinir liflerindeki Na-K ATP ase inhibisyonuna bağlı kardiyak baroreseptör sensitizasyonuna, dolayısıyla santral sinir sisteminden çıkan sempatik outflow'daki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, böbrek tübüllerindeki Na-K ATP ase inhibisyonu ile distal tübüllere sodyum sunumu artar, bunun sonucu olarak böbrekten renin salınımı azalır. Tüm bu gözlemler diğitalin KY hastalarının tedavisinde pozitif inotropik etkisinin yanında nörohumoral yanıtı da baskılayarak etkili olduğunu düşündürmektedir. Normal kalpte kontraktilite arttığı için miyokard oksijen tüketimi artarken, KY'nde digoksin tedavisi ile kalp boyutlarının küçülmesi, ventrikül duvar geriliminin azalması ve kalp hızının düşmesi neticesinde oksijen tüketimi azalır (92).

Kronik KKY'nin uzun dönem tedavisinde digoksin; ACE inhibitörleri, beta-bloker ajanlar ve loop diüretikleri ile birlikte kullanılır. Yarar en fazla New York Kalp Cemiyeti (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 (92). 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 (92). Kalp yetmezliğinde digoksin için birincil fayda, semptomları azaltmak, klinik durumu iyileştirmek ve sağ kalıma etki etmeden kalp yetmezliği için hastaneye yatış sayısını azaltmaktır (92).

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 (92). Digoksin sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltarak ve parasempatik sinir aktivitesini arttırarak supraventriküler taşikardide ventrikül hızının yanıtı yavaşlatır. Supraventriküler taşikardisi olan hastalar içinde digoksinde en fazla yarar görecektir grup, akut veya kronik atrial fibrilasyonu olan ve semptomatik ventriküler sistolik disfonksiyonu olan hastalardır (62). Bu hastalarda yüksek ventriküler hız varlığında kalbin diyastol süresi kısalmır. Sistolik disfonksiyon nedeniyle diyastol sonu basıncı artmış, KKY hastalarında diyastol süresinin kısılması, pulmoner kapiller (uç) basıncını daha da yükselterek pulmoner konjesyon semptom ve bulgularında artışa neden olur. Bu hastalarda digoksin ile hız kontrolü ve pulmoner konjesyon semptomlarının azalmasını sağlar.

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 (93, 94). 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'nunda 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 (92). 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 (92).

Tüm bu gözlemler ışığında günümüzde ACE inhibitörü, beta-bloker ve diüretik kullanımına rağmen halen semptomatik (NYHA sınıf II-IV) olan hastalarda ve ağır KKY (NYHA sınıf IV) olan tüm hastalarda tedaviye digoksin eklenmesi önerilmektedir (95). Bu durumlarda digoksin tedavisi ile KKY semptomları azalmakta, efor kapasitesi ve kardiyak performans artmakta, KKY'ne bağlı hastaneye yatışlarda azalma görülmektedir. Tüm bu etkilerine rağmen, sağkalım üzerine digoksinin yararlı etkisi olduğu gösterilememiştir (96, 97).

Amerikan Kalp Birliği (ACC) kılavuzu tedaviye serum kreatin değeri normal aralıkta ise günlük 0, 125 ile 0, 25 mg arası dozlarla başlanmasını önermektedir. Böbrek fonksiyonu ve plazma potasyum düzeyleri tedaviye başlamadan önce ölçülmelidir. Yetmiş yaş üzerindeki hastalarda, renal fonksiyonları bozulmuş hastalarda veya düşük vücut kitle indeksine sahip hastalarda düşük dozlar kullanılmalıdır (günlük veya gün aşırı 0.125 mg). Konjestif kalp yetersizliği tedavisinde yüksek dozlara (0.375-0.50 mg) nadiren ihtiyaç duyulur. Kalp yetersizliği tedavisi için hastalara yükleme dozu verilmesine gerek yoktur.

#### **1.8.1.3.3. 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 verilen ilaç grubu olmaktadır. ACE inhibitörlerinin RAAS antagonisti ve dengeli arteriyel 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.

Anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, kalp yetersizliği hastalarında 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 düşüş bir ilk olmuştur. Gözlenen büyük klinik yarar, kalp yetersizliğinde nörohormonal kompensatuar sistemlerin (özellikle RAAS

kaskadı) öneminin yanısıra tedavide nörohormonal hipotezi ortaya koymuştur (98). 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 vazodilatatör kombinasyonuna göre daha fazla mortalite düşüşü sağladığını göstermiştir. Bu bulgu nörohormonal blokajın, tek başına hemodinamik etkileri ötesinde faydaları olduğunu desteklemiştir. Geniş ölçekli Studies Of Left Ventrikuler (SOLVD) çalışması hafif ve orta dereceli konjestif kalp yetersizliği olan hastalar dışında (The Treatment trial) (99) semptomsuz veya çok az semptomu olanlarda (The Preventional trial) (100) da enalaprilin etkinliğini göstermiştir. SOLVD-Prevention çalışması ACE inhibitörlerinin, morbidite (Kalp yetersizliğinden ötürü hastaneye kaldırılma) ve mortaliteyi azaltırken konjestif kalp yetersizliği progresyonunu önlemedeki rolünü ortaya koymaktadır. Küçük çaplı klinik çalışmalar ACE inhibitörlerinin dispneyi ortadan kaldırabildiğini ve orta dereceli kalp yetersizliği olan hastalarda hastaneye yatış sıklığını azaltabildiğini göstermiştir. Ancak ACE inhibitörlerinin egzersiz toleransını arttırmadaki rolü tam olarak bilinmemektedir.

Kalp yetersizliğinin uzun dönem tedavisinde ACE inhibitörleri diüretiklerden daha önemlidir. Dolayısıyla konjesyon gerileyince yüksek doz diüretikten (veya tamamen devam etmekte olan diüretiklerden) ziyade ACE inhibitörleri başlatılabilir veya sürdürülebilir. Halen ACE inhibitörlerinin uygulaması ilaca karşı intolerans veya prognozu olumsuz etkileyen kardiyorenal kısıtlamaları beraberinde getirmektedir (101). Bununla birlikte her ne kadar nörohormonal etkiler benzer olsa da randomize kontrollü çalışmalar (102) morbidite açısından ACE inhibitörlerin yüksek hedef dozlarının (103) düşük dozlara göre daha fazla yarar sağladığını ileri sürmektedir.

Anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerinin "remodelling" üzerine etkilerini araştırmak için post-MI döneminde 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 yılsonunda %19, ramipril ile yapılan "The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)" çalışmasında birinci yılsonunda %27, trandolapril ile yapılan "Trandolapril Cardiac

Evaluation (TRACE)" çalışmasında birinci yılsonunda %22 mortalite azalması izlenmiştir (104-105).

Bu çalışmalar sonucunda ACE inhibitörlerinin, anjiyotensin II'nin kardiyovasküler sistem üzerine hücresel düzeyde olan zararlı etkilerini (kardiyomiyosit hipertrofisi, kardiyomiyosit apoptozu, fibroblastlara olan mitogenik 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 KKY hastalarında izlenmiştir.

Anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı KKY bulguları gözlenen tüm hastalara, kontrendikasyonları yoksa başlanmalıdır (66, 97). 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'nın 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.

Geniş, kontrollü çalışmalarda kullanılan dozlara göre ACC/AHA kılavuzunda KKY'de kullanılması önerilen ACE inhibitörleri ve dozları Tablo 7'de görülmektedir (66).

**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, 25-2, 5 mg/gün | 10 mg/gün    |
| Fosinopril   | 5-10 mg/gün       | 40 mg/gün    |
| Trandolapril | 1 mg/gün          | 4 mg/gün     |

Anjiotensin konverting enzim (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. Sıvı retansiyonunun ACE inhibitörlerinin yararlı etkilerini azaltması ve sıvı deplesyonunun 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 (103).

Anjiotensin konverting enzim (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 blokeri (ARB) ilaçlara geçilmelidir. Eritropoietin supresyonuna bağlı olarak anemi gözlenebilir Tedavi altında %1'den az sayıda hastada anjiyoödem gelişebilir, bazen bu komplikasyon yaşamı tehdit edebilir. Böyle bir yan etkinin gözlendiği hastalarda ömür boyu tedavi kesilmeli ve böyle hikâyesi olan hastalara ACE inhibitörleri başlanmamalıdır.

#### **1.8.1.3.4. Beta-Blokerler**

##### **1.8.1.3.4.1. Beta-Bloker Ajanların Kalp Yetmezliğindeki Etki Mekanizması**

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 (106, 107). Uzamış kardiyak adrenerjik aktivasyonun birinci tip zararlı etkisi  $\beta$  adrenerjik uyarı iletiminin desensitize olmasıdır. Bu kronik yetmezlik bulunan insan kalbinde kronik adrenerjik uyarımın tespit edilen ilk istenmeyen etkisidir. Uyarı iletimindeki azalmanın klinik sonuçları kalp yetmezliğinin klinik semptomlarını tanımlamaya yarayan myokard rezervinde azalma ve maksimum e zersiz cevabındaki bozulmalar gibi değişikliklerdir (108, 109). 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  $\beta$  adrenerjik uyarımın ilerleyici LV disfonksiyonuna yol a ması, norepinefrinin yüksek orandaki sempatik etkinliğinin insan myokard fonksiyonu üzerine olan etkisi ve kronik kalp yetmezliğinde  $\beta$  adrenerjik blokerlerin LV fonksiyonunu düzeltmesiyle kanıtlanmıştır (107, 109, 110). Genel olarak LV fonksiyonundaki bu düzelme kardiyak miyositler üzerindeki zamana bağımlı biyolojik etki ile sağlanmaktadır  nk   $\beta$  bloker ajanların akut uygulanmasının farmakolojik etkisi kontraktilitenin azalmasıdır.  $\beta$  – blokajının intrinsek sistolik fonksiyon üzerindeki paradoksal ama uzun dönemde yararlı etkisinin kısmen geri dönüşümlü, adrenerjik uyarımlı istenmeyen myokard sürecine, gen ekspresyonuna bağlı olduğu d ş n lmektedir (107).

Pozitif inotropik cevap ve advers yan etki için bağlanan insan ventrikül miyokardı  $\beta$  adrenerjik reseptörleri söz konusu olduğunda kardiyak miyositler iki major alt tipe sahiptir;  $\beta_1$  ve  $\beta_2$ . Yetmezlik bulunmayan ya da geç yaştaki bir ventriküler miyokard % 75 – 80  $\beta_1$  ve % 20 – 25  $\beta_2$  reseptöre sahiptir, yetmezlik bulunan ya da yaşlı bir miyokard % 30-40  $\beta_2$  ve %60 – 70  $\beta_1$  reseptöre sahiptir (111, 112). Beta adrenerjik reseptörlerle karşılaştırıldığında,  $\alpha_1$ - 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 (113, 114).

#### **1.8.1.3.4.2. Kronik Yetmezlikte $\beta$ Adrenerjik Reseptör Bloker Ajanların Etkileri**

$\beta$  bloker ajanlar tedavinin süresine bağlı olarak 2 ayrı etkiye sahiptir. Akut uygulamada  $\beta$  bloker ajanlar adrenerjik olarak kontrol edilen inotropik ve kronotropik etkilerin çekilmesine sekonder olarak ortaya çıkan farmakolojik etki ile miyokard fonksiyonlarını baskırlar. 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  $\beta$  bloker ajanlar  $\beta$  adrenerjik sinyal iletimindeki anormallikleri düzeltir (107, 111, 115).

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 (62, 116). 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, KKY 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 (117, 118). "The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS)" çalışmasında şiddetli KKY olan hastalarda da (NYHA sınıf IV) karvedilol verilen grupta anlamlı mortalite ve morbidite azalması saptanmıştır (119).

"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 (120). 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 (116). 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 (121). 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. Örneğin; çalışmalarda karvedilole günde iki kez 3.125 mg, bisoprolole günde 1.25 mg, metoprolole günde 5 mg dozunda başlanıp doz giderek arttırılmıştır. Ulaşılması gereken hedef dozlar olarak, çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış dozlar hedef alınmalıdır.

Başlangıçta sıvı retansiyonu olan hastalar, kısa dönemde sıvı retansiyonu artışı ve semptomlarda ağırlaşma açısından en fazla risk altında olan hastalardır. Bu nedenle tedaviye başlanmadan önce hastanın sıvı retansiyonu bulguları göstermediğinden emin olunmalıdır. Tedavi başlangıcından sonra hastalar günlük kilo takibi ve kötüleşen KY bulguları açısından dikkatle takip edilmeli, semptomlar eşlik etsin veya etmesin vücut ağırlığında artış görüldüğünde birlikte verilen diüretik dozu arttırılmalıdır.

Beta-bloker tedavinin başlangıcından sonra, özellikle alfa-bloker özelliği de olan ajanların (karvedilol) kullanılmasından sonra semptomatik hipotansiyon izlenebilir. Karvedilolün vazodilatör etkileri özellikle tedavi başlangıcından veya doz artımından 24-48 saat sonra görülür ve genellikle tekrarlayan dozlardan sonra doz değişikliği yapılmazsa bile kaybolur. Semptomatik hipotansiyon gelişme riski ACE inhibitörünün ve beta-blokerin günün değişik zamanlarında verilmesi ile azaltılabilir.

Bu yaklaşım etkisiz olursa ACE inhibitörünün dozu geçici olarak azaltılabilir. Bu durumda diüretik dozu da azaltılabilir, fakat diüretik dozunun azaltılması beta-bloker tedavinin kısa dönemdeki olumsuz etkilerinin görülme riskini artırır. Tedavinin ani kesilmesinden, klinik dekompanzasyona yol açabileceği için kaçınılmalıdır.

Uzun dönem beta-bloker tedavisi altında olan hastalarda klinik bozulma izlenirse, beta-bloker tedavinin kesilmesi kliniği daha da bozacaktır. Sıvı retansiyonu bulguları gelişen hastalarda diüretik dozu artırılmalı, beta-bloker tedaviye devam edilmelidir. Eğer klinik dekompanzasyon, hipoperfüzyon bulguları ile karakterize ise veya pozitif inotropik destek gerekiyorsa beta-bloker tedavi aşamalı olarak kesilmeli, klinik düzeldikten sonra aşamalı olarak tedaviye tekrar başlanmalıdır.

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 tedavinin kesilmesi gerekecektir (121).

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  |

#### **1.8.1.3.4. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB)**

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), anjiyotensin II etkilerini anjiyotensin I reseptör seviyesinde bloke eder. Spesifik ARB ler ACE inhibitörlerine bir alternatiftir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin inkomplet RAAS blokajı intoleransa neden olan yan etkilerinden dolayı ARB'lerin bu konularda daha etkili olabileceği hipotezini ortaya koymuştur. Ayrıca uzun dönem ACE inhibitörleri kullanan hastalarda ACE dışı veya doku kinaz yolu gibi alternatif yollar dolaşımında yüksek anjiotensin II ve aldesteron seviyelerine neden olmaktadır (102). Bu "kaçış" fenomeni hipotezi halen test edilmektedir. Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) 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.

Anjiyotensin reseptör blokerleri (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 (66).

Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE II) çalışmasında kronik KKY ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda losartan ile kaptoprilin etkilerini karşılaştırmıştır (122). Her ne kadar sonuçlar ARB'nin üstünlüğünü göstermede başarısız olsa da, losartanın daha iyi tolere edildiğini kanıtlamıştır.

The Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM-Alternative) çalışmasında semptomatik KY ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda kandesartanın etkileri çalışılmıştır (123). Kronik KY olan hastalarda kandesartan, beta blokerler ile olumsuz etkileşime girmediği öne sürülmüştür. Anjiyotensin 2 reseptör blokerleri (ARB) semptomatik tedavi için ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda düşünülebilir (123).

Anjiyotensin reseptör blokerleri'nin ek yararını araştıran çalışmalardan biride Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) çalışmasındaki ACE inhibitörü tedavisine valsartan eklenmesi, kombine ölüm ve kardiyovasküler olay oranlarında azalmaya, KY klinik bulgu ve semptomlarında düzelmeye neden olmuştur (124). Ancak ACE inhibitörü, beta-bloker ve valsartan alan grupta yan etki oranı ve mortalite artmıştır.

Bu bilgiler ışığında ACC/AHA kılavuzu, KKY 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 (66). 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 (66).

**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    |
| Valsartan   | 20-40 mg/gün   | 160 mg bid   |

#### **1.8.1.3.5. Hidralazin-İzosorbid Dinitrat**

İzosorbid dinitrat kombinasyonu başlangıçta periferik kan damarları üzerinde dilatasyon yapıcı etkilerinden dolayı KKY tedavisinde kullanılmış, daha sonra yapılan klinik çalışmalarda plaseboya göre mortalite üzerine olumlu etkileri oldukları saptanmıştır.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin kullanıma girmesinden sonra iki grup ilacı karşılaştırmak için düzenlenen "Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT)" çalışmasında hidralazin-izosorbid dinitrat grubunda efor kapasitesinde enalapril kullanan gruba göre daha fazla artış saptanmış olsa da enalaprilin sağkalım üzerine etkisinin daha fazla olduğu görülmüştür (124, 125).

Günümüzde hidralazin-izosorbid dinitrat tedavisinin ACE inhibitörü veya beta-bloker tedavisi ile kombinasyonu hakkında veri yoktur. Hidralazin-izosorbid dinitrat tedavisinin ACC/AHA kılavuzunda, hipotansiyon, renal yetmezlik veya öksürük ve anjiyoödem nedeniyle ACE inhibitörü tedavisini tolere edemeyen hastalarda ACE inhibitörü yerine kullanılabilmesi belirtilmiştir (66). Çoklu ilaç kullanımının tedaviye uyumu güçleştirmesinden ve hidralazin-izosorbid dinitrat tedavisi ile sık karşılaşılan yan etkilerden ötürü, son iki durumda genellikle ARB’ler tercih edilmektedir.

#### **1.8.1.3.6. Aldosteron Reseptör Antagonistleri**

Aldosteron sodyum ve sıvı retansiyonu ile ödem oluşumuna, potasyum ve magnezyum kaybı ile aritmi gelişimine neden olmaktadır. Aldosteron düzeyleri KKY hastalarında, artan üretimden ve bozulan hepatik klirensden dolayı normal düzeyin 20 katına ulaşabilir (126). Anjiyotensin II ve aldosteron konsantrasyonlarının sürekli yüksek seyretmesi endotel disfonksiyonu ve oksidatif

stres artımı yolu ile anormal vazomotor reaktiviteyi ve baroreseptör disfonksiyonunu arttırır. Ayrıca, aldosteron kollajen depolanmasını arttırarak miyokard ve damarlarda fibrozise neden olmaktadır (126). Bu nedenle aldosteron antagonistleri, diüretik etkileri dışında KKY'de mortalite ve morbiditeyi azaltan ajanlar olarak yerini almıştır.

Aldosteron antagonizminin KKY hastalarındaki etkisini araştırmak için EF'nun %35 ve altında olduğu, ACE inhibitörü, loop diüretiği, digoksin ve az bir kısımda beta-bloker tedavisi altında olan 1663 hastanın çalışıldığı spironolakton ve plasebo kontrollü "The Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)" çalışması yapılmıştır. Spironolakton alan grupta mortalitede %30 azalmanın yanında ani ölümden, kalp yetersizliğinin ilerlemesinde, kollajen dönüşümünde ve semptomlarda belirgin azalmalar görüldü (127).

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 (128). Eplerenon tedavisi alan grupta 16 aylık takip sonunda %15 mortalite azalması bildirilmiş ve KKY'ne bağlı hospitalizasyonda ise %15 azalma saptanmıştır.

Spironolakton ve eplerenon, hiperpotasemi ve böbrek işlevinde bozulmaya yol açabilmektedir. Ancak rutin klinik uygulamalarda, özellikle yaşlılarda daha sık gözlenebilir. Her ikisi de, yalnızca böbrek işlevi yeterli ve serum potasyum konsantrasyonu normal olan hastalarda kullanılmalıdır. Bunlardan herhangi birinin kullanıldığında hastalarda serum elektrolitlerinin ve böbrek işlevinin izlenmesi zorunludur (129). Spironolakton erkeklerde memelerde hassasiyet ve büyümeye neden olabilir. Bu yan etki eplerenon ile seyrek görülür (66).

#### **1.8.1.3.6.1. Aldosteron antagonisti uygulanması gereken hastalar:**

- LVEF  $\leq$  %35.
- Orta ya da şiddetli semptomlar (NYHA işlevsel sınıf III-IV).
- Optimal B-bloker ve ACEI ya da ARB dozu (ama ACEI ve ARB kombinasyonu uygulanmamak kaydıyla).

#### **1.8.1.3.6.2. Kontrendikasyonlar**

- Serum potasyum konsantrasyonu >6.0 mmol/L
- Serum kreatinin >310 mikromol/L (yaklaşık 3.5 mg/dL)
- Eş zamanlı potasyum tutucu diüretik ya da potasyum desteği uygulaması
- ACEI ve ARB kombinasyonu

#### **1.8.1.3.6.3. Kalp yetersizliğinde spironolakton (ya da eplerenon) nasıl kullanılmalıdır?**

Spironolaktonun (ya da eplerenonun) başlatılması

- Böbrek işlevini ve serum elektrolitlerinin kontrol edilmesi gerekmektedir.
- Başlangıç dozu: günde bir kez 25 mg spironolakton (ya da günde bir kez 25 mg eplerenon).
- Tedaviye başladıktan 1 ile 4 hafta sonra böbrek işlevini ve serum elektrolitlerini yeniden kontrol edilmesi gerekmektedir (66).

#### **1.8.1.3.6.4. Doz yükseltme**

Dört ile 8 hafta sonra doz yükseltmeyi düşünün. Böbrek işlevinde kötüleşme ya da hiperpotasemi varsa dozu yükseltilmemesi gerekir. Dozu yükselttikten 1 ile 4 hafta sonra böbrek işlevi ya da serum elektrolitlerini yeniden kontrol etmek gerekmektedir.

Yukarıdaki sorunlar yoksa, kanıta dayalı hedef doza–günde bir kez 50 mg spironolakton ya da günde bir kez 50 mg eplerenon dozuna–ya da tolere edilen maksimum doza ulaşılması amaçlanmalıdır (66).

İdame dozuna geçildikten 1, 2, 3 ve 6 ay sonra, daha sonra da 6 ayda bir böbrek işlevini ve serum elektrolitlerini kontrol edilmesi gerekmektedir (66).

Yapılan çalışmalarda kullanılan dozlara göre ACC/AHA kılavuzunda KY’de kullanılması önerilen Aldosteron antagonistleri ve önerilen dozlar Tablo 10’da görülmektedir (66).

**Tablo 10.** ACC/AHA klavuzunda KKY’de kullanılması önerilen Aldosteron antagonistleri ve dozları

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

### **1.8 1.3.7. Pozitif İnotropik Ajanlar**

Dekompanse KKY tedavisinin hedefleri, kısa dönemde hastanın hemodinamik fonksiyonlarının düzeltilmesi ve semptomlarının iyileştirilmesi; uzun dönemde hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, hastaneye yatışların azaltılması ve sağkalımın uzatılması olmalıdır (130). Günümüzde akut dekompanse konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde sıklıkla diüretikler, vazodilatörler ve pozitif inotropik ajanlar kullanılmaktadır. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunun neden olduğu dekompanse KKY olan hastaların kısa dönem tedavisinde, hemodinamik bozukluğu ortadan kaldırmak ve semptomları iyileştirmek amacıyla kullanılan intravenöz pozitif inotropik ajanlar önemli bir yer tutarlar (130).

Klinikte sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu bulunan olguların tedavisinde kullanılan pozitif inotropik ajanlar üç ana grupta değerlendirilebilir.

1) Fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek ya da beta adrenerjik reseptörleri uyararak hücre içi siklik adenosin 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.

İntravenöz pozitif inotropik ajanlar, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı dekompanse KKY’nin kısa süreli tedavisinde önemli rol oynarlar (131). 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 (132, 133). Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artması, troponin C ve kalsiyum bağlanabilirliğini artırır; troponin tropomyozin

kompleksinde değişikliğe yol açar; aktin miyozin arasındaki köprüleşmeyi kolaylaştırır; böylece, miyosit kontraktilesi artar (132, 133). Hücre içine kalsiyum girişinin artışı, hücrenin enerji ihtiyacının ve sonuçta miyokardın oksijen tüketiminin artışına neden olmaktadır. Hücre içi cAMP ve Ca<sup>+</sup> konsantrasyonu artışının kardiyotoksik olduğu da bildirilmiştir (132, 133). Ancak yüksek hücre içi kalsiyum konsantrasyonu miyosit elektrofizyolojisini etkileyerek yeniden giriş ve ard-depolarizasyon mekanizmaları ile aritmileri tetiklemektedir. Bu durum hücrenin enerji ihtiyacının ve miyokardın oksijen tüketiminin daha da artmasına neden olmaktadır (134). Kalp yetersizliğinin akut alevlenmesi döneminde semptomların iyileştirilmesinde kısa dönem için yararlı görünmekle birlikte, bu grup ajanların hastalığın ilerlemesini hızlandırdığı, ciddi ventrikül aritmelerini tetiklediği ve ani ölüme neden olabileceği bildirilmiştir (135). 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 (136).

Outcome of Prospective Trials of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) çalışmasında, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı dekompanse KKY nedeniyle hastaneye yatırılan ancak pozitif inotrop gerektirmeyen 951 hastaya 48 saat süre ile milrinon infüzyonu uygulanmıştır. Özellikle iskemik nedenli kalp yetersizlikli alt grupta daha beliręin 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 (137).

#### **1.8.1.3.7.1. Dobutamin**

Dobutamin hidroklorid, 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 (132, 133). Ayrıca, hücre içi cAMP ve Ca<sup>+</sup> konsantrasyonu artışının kardiyotoksik etki yaptığı da bildirilmiştir (132, 133). Yüksek hücre içi kalsiyum konsantrasyonu miyosit elektrofizyolojisini etkileyerek yeniden giriş ve ard-depolarizasyon mekanizmaları ile aritmileri tetiklemektedir. Bu

durum hücrenin enerji ihtiyacının ve miyokardın oksijen tüketiminin daha da artmasına neden olmaktadır (134). 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 (135).

Dobutamin, sistemik hipoperfüzyon ve artmış dolum basıncı olan kalp yetersizliği hastalarında dikkatli kullanıldığında ventriküler volüm ve duvar gerilimini düşürerek miks venöz oksijen saturasyonunu (MVO<sub>2</sub>) azaltmaktadır. Dobutamin, koroner perfüzyon basıncını ve perfüzyon zamanını ve muhtemelen hafif koroner vazodilatasyonu artırarak koroner kan akımını (arteriyal diyastolik basınç artırmak ve ventriküler diyastolik basıncı azaltmak suretiyle) arttırabilir (138). Bu faktörler pozitif inotropi sonucu MVO<sub>2</sub>'deki herhangi bir artışı düzeltebilir. Dobutamin infüzyonu sırasında belirgin kalp hızı artışı MVO<sub>2</sub> artışına ve koroner perfüzyon zamanında azalmaya neden olacağından önemlidir (139).

Akut dekompanse KKY'de dobutamin infüzyon 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 (140). 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.

#### **1.8.1.3.7.2. Dopamin**

Dopamin, etkisini çeşitli pre- ve post-sinaptik reseptörlere direkt ya da indirekt olarak göstermektedir (norepinefrin salınımı yoluyla) (141, 142). Dopaminin pozitif inotropik ve kronotropik etkileri myokardial post-sinaptik β<sub>1</sub> reseptörlerinin uyarılmasıyla sağlanmaktadır. Bu etki en fazla >5 µg/kg/dk dozlarda gözlenmektedir (141, 142).

Düşük dozlarda dopaminin esas etkisi post-sinaptik olarak vasküler düz kas ve renal tübüler hücrelerinde bulunan özel dopaminerjik reseptörlerin stimülasyonu

ile vasküler relaksasyon ve sodyum atılımıdır (143, 144). 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 natriürezi tetiklemek amacıyla kullanılmaktadır (145). Dopamin dozu 5 µg/kg/dk'nın üzerine çıkıldığında post-sinaptik alfa1 ve alfa2 reseptörleri aktive ederek vazokonstriksiyona ve kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır (144, 145).

Dopamin post-sinaptik β2 reseptörlerini stimüle etmediğinden yüksek dozdaki esas etkisi vazokonstriksiyondur. Pre-sinaptik membranda dopamin, norepinefrin salınımını bloke eden α2 ve dopaminerjik 2 reseptörlerini uyarmaktadır (146). Birçok reseptörü doza bağımlı olarak etkileyen dopaminin, dikkatli titrasyonu ile birçok hemodinamik etki sağlanabilmektedir (147). Akut KKY zemininde dopaminin esas kullanımı sistemik kan basıncını artırmak ve renal perfüzyonu beta1, alfa ve dopaminerjik 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 (148, 149).

Yüksek dozlardaki uzun süre kullanımı aslında aortik direnci ve diğer vasküler etkileri nedeniyle myokard fonksiyonlarını bozmaktadır (150). Bu durum 5 µg/kg/dk ve üzerindeki dozlarda sistemik kan basıncı ve PCWP'de anlamlı artış ile ortaya çıkmaktadır (147).

Dopamin dozunun artırılması, özellikle koroner arter hastalığı (KAH) varlığında taşikardi, iskemi ve aritminin ortaya çıkmasıyla kısıtlanmaktadır. Düşük ya da orta dozlarda, myokardial yüke paralel olarak koroner akım artmakta ve hafif koroner vazodilatasyon etkisi sağlanmaktadır. Yüksek dozlarda ise dopamin MVO2'yi α-reseptörlerin vazokonstriksiyon etkisi ile aynı zamanda koroner damar direncini artırır (151).

#### **1.8.1.3.7.3. Norepinefrin ve epinefrin**

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 (152). 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 (152).

#### **1.8.1.3.7.4. Kalsiyum Duyarlılaştırıcı Ajanlar**

Sıklık adenozin monofosfat (cAMP) üzerinden etki eden pozitif inotropik ajanların istenmeyen etkileri nedeniyle günümüzde kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar; ön plana çıkmıştır. Teorik olarak 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 (153-154). 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 (155). Mortalitedeki bu artışın terapötik dozlarda PDE III inhibitörü etkisinden kaynaklandığı düşünülmüştür (156). Bu grup içinde etkinliği ve klinikte güvenli kullanımı ile öne çıkmış olan ajan levosimendandır.

##### **1.8.1.3.7.4.1. Levosimendan**

Levosimendan, akut dekompanse KKY kısa dönem tedavisi için geliştirilmiş, miyokardın kalsiyum duyarlılığını artıran ve vazodilatatör etkiye sahip yeni bir inotropik ajandır (157). Levosimendanın miyokardiyal kontraktiliteyi artırmadaki asıl etki mekanizması sitoplazmik kalsiyuma kardiyak troponin-C'nin duyarlılığını artırmasına dayanır (158, 159). Bu etki kalsiyum konsantrasyonuna bağımlıdır. Sitolik kalsiyum sistolde daha fazla olduğu için, miyofilamanların üzerine olan etkisi sistolde daha belirgindir; böylece, düşük enerji tüketimi ile kontraktilite iyileşir (158, 159). Buna karşın, kalsiyum konsantrasyonu ve sensitizasyonu diyastolde azaldığı için diyastolik relaksasyonun etkilenmediği ya da iyileştiği ileri sürülmüştür (158, 159). Diyastolik fonksiyonları genellikle bozulmuş olan terminal dönem KKY hastalarında bu fonksiyonların daha fazla olumsuz etkilenmesine neden olmayacağı bildirilmiştir (158, 159). 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 (158, 159, 160).

Levosimendan vasküler düz kas hücrelerindeki ATP duyarlı potasyum kanallarının açılmasını sağlayarak arteriolar ve venöz dilatasyona neden olur (161,162). Bu etki mekanizması koroner, pulmoner ve sistemik vazodilatasyondan sorumludur. Levosimendan ile oluşan kontraktıl 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 (163). 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 (163).

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 (156). 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 (156). En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, hipotansiyon, bulantı, sersemlik, taşikardi, miyokard iskemisi, AF, ventriküler ekstrasistol ve ventrikül taşikardisi olup görülme sıklıkları ile ilgili farklı oranlar verilmiştir (152, 153, 164, 165).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Hasta Grubu

Çalışmaya, Mayıs 2010-Nisan 2011 döneminde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde yatan, 40 konjestif kalp yetmezliği tanısı olan (hasta grubu ) [yaş ortalaması 56,37±8,71 yıl; %55' si (n=22) erkek; %45' i (n=18) kadın] ve 40 da kalp yetmezliği tanısı olmayan (kontrol grubu) [yaş ortalaması 51, 22±8,70 yıl; %50'i (n=20) erkek; %50' i (n=20) kadın] toplam 80 olgunun alınması planlandı.

### 2.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması

Çalışmaya alınan hastaların öyküleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların tam kan sayımları, rutin biyokimyasal tetkikleri, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi kayıtlarını yapıldı.

Hasta grubuna alınma kriterleri; fizik muayenede kalp yetmezliği semptomları ve laboratuvar bulguları olan, ekokardiyografik olarak EF %40 ve altında olan, ventrikül fonksiyonları bozulmuş hastalar alındı.

Kontrol grubu, ekokardiyografik olarak EF %50 ve üstü, ventrikül fonksiyonları normal olan, serum analizlerini etkileyebilecek diyet uygulaması ve ilaç kullanmayan olgular alındı.

Tansiyon 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, asit varlığı kalp yetmezliği fizik muayene bulguları olarak değerlendirildi. Teleradyografide kardiyotorasik indeksin %50'nin üzerinde olması kalp yetmezliği bulgusu olan kardiyomegali olarak değerlendirildi.

Tüm olgulara çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgi verildi ve olguların onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

### 2.3. Kan Ölçümleri

Tüm olgulardan sabah açlıkta sol antekubital venden kanül yardımıyla 12 cc kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri aynı gün OLUMPUS 2700 (Japonya) 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. Serum kopeptin için ayrı bir tüpe alınan 6 cc 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 “Human Coeptin ELİSA Kit (PHONEİX PHARMACEUTİCALS, Katalog Numarası: EK-065-32)” ile “Bio-Tek Instruments ELx800 mikropate okuyucu (USA) marka ELISA okuyucusunda çalışarak, pg/mL cinsinden serum kopeptin seviyeleri ölçülerek kaydedildi.

#### **2.4. Elektrokardiyografi**

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

#### **2.5. Ekokardiyografi**

Olguların tümüne kardiyoloji kliniğinde aynı kardiyolog tarafından Vivid 7 (Dimension/Vivid 7 Pro marka, Horten-Norveç) 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 Amerikan Eko cemiyetine göre 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.

#### **2.6. 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 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.

### **2.7. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

Hasta ve kontrol grubundan dışlanma kriterleri olarak malignitesi olanlar, hematolojik parametrelerinde problem olanlar, çalışmayı kabul etmeyenler ve 18 yaş altındaki bireyler olarak kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya; Mayıs 2010-Nisan 2011 tarihlerinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde yatan anamnez, fizik muayene, telekardiyografi, elektrokardiyografi, biyokimyasal parametreler ve BNP düzeyleri ile kalp yetmezliği tanısı konulup, ek olarak ekokardiyografik olarak simpson metodu ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu (EF) %40 ve altında olan 40 hasta [yaş ortalaması 56,37±8,71 yıl; %55' si (n=22) erkek; %45' i (n=18) 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 51, 22±8,70 yıl; %50'i (n=20) erkek; %50' i (n=20) kadın] olmak üzere toplam 80 olgu alındı (Tablo 11).

Gruplar arasında; cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Kalp yetmezliği grubunda yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ( $p<0.05$ ). Kalp yetmezliği grubunda 15 hastada ( % 37, 5) Akut Miyokard Enfarktüsü hikâyesi mevcuttu.

**Tablo 11.** Grupların demografik özellikleri

|                      | Kontrol Grubu<br>(n=40) | KY* Grubu<br>(n=40) | P              |
|----------------------|-------------------------|---------------------|----------------|
| Yaş (yıl)            | 51, 22±8,70             | 56,37±8,71          | <0.05(p=0,010) |
| Kadın (n, %)         | 20 (%50)                | 18 (%45)            | >0.05(p=0,823) |
| Erkek (n, %)         | 20 (%50)                | 22 (55)             | >0.05(p=0,823) |
| Hipertansiyon (n, %) | -                       | 18 (%45)            | <0.05(p=0,001) |
| Sigara (n, %)        | 21 (%52,5)              | 8 (%20)             | <0.05(p=0,005) |
| Diabetes mellitus    | -                       | 14(%35)             | <0.05(p=0,001) |

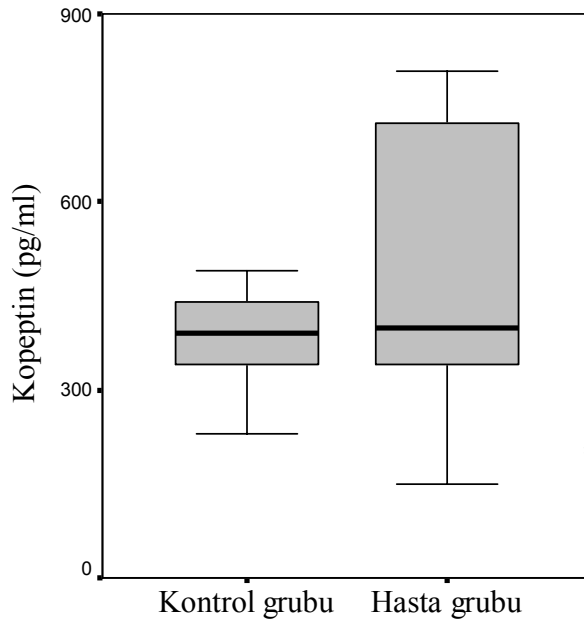
Çalışmamızda serum copeptin düzeyleri erkek ve kadınlar arasında irdelendiğinde, kalp yetmezliği grubunda erkeklerde serum kopeptin düzeyi  $569 \pm 176,28$ , kadınlarda  $458,89 \pm 155,48$ , kontrol grubunda ise erkeklerde  $394 \pm 56,13$ , kadınlarda  $394 \pm 56.13$  olarak tespit edildi. Her iki grupta da serum kopeptin düzeyleri erkeklerde kadınlardan daha yüksekti. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında laboratuvar verilerine göre; hemoglobin, hematokrit, trigliserit düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Kalp yetmezliği grubunda; total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ( $p<0.05$ ), Üre, kreatinin ve copeptin 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) | *KKY Grubu (n=40) | P     |
|--------------------------|----------------------|-------------------|-------|
| Hemoglobin (g/dL)        | 13,57 ± 1,27         | 13,80 ± 1,20      | >0.05 |
| Hematokrit (%)           | 40,29 ± 4,29         | 41,55 ± 4,38      | >0.05 |
| Total kolesterol (mg/dL) | 210,88 ± 58,68       | 179,15 ± 40,36    | <0.05 |
| HDL kolesterol (mg/dL)   | 50,28 ± 10,61        | 44,20 ± 9,84      | <0.05 |
| LDL kolesterol (mg/dL)   | 130,32 ± 24,74       | 117,23 ± 31,02    | <0.05 |
| Trigliserit (mg/dL)      | 136,88 ± 52,92       | 141,32 ± 58,19    | >0.05 |
| Üre (mg/dL)              | 33,60 ± 9,13         | 50,95 ± 19,44     | <0.05 |
| Kreatinin (mg/dL)        | 0,97 ± 0,16          | 1,120 ± 0,249     | <0.05 |
| Serum copeptin (pg/mL)   | 387,50 ± 65,8        | 519,50 ± 174,22   | <0.05 |

\*KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği



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

KKY: Kalp yetmezliği

**Şekil 1.** Serum Kopeptin Düzeyleri

Kopeptin düzeylerinin gruplar arasındaki farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (  $p < 0.05$ ). Kalp yetmezliği grubunda kopeptin düzeyleri; kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin bir şekilde yüksekti. Kalp yetmezliği grubunda kopeptin düzeyi  $519,50 \pm 174,22$  kontrol grubunda kopeptin düzeyi  $387,50 \pm 65,8$  olarak tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ,  $p = 0,002$ ). (Tablo 12) (Şekil 1).

Kalp yetmezliği grubunda ( $n=40$ ) serum kopeptin düzeyleri ile; üre, sigara, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, hemoglobin, düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı. Ancak bu grupta serum kopeptin düzeyleri ile parametrelerden sadece sigara ve cinsiyet ile istatistiksel olarak anlamlı idi. (Sigara için  $r: 0,416$  ve  $p = 0,004$ , cinsiyet için  $r: -0,319$  ve  $p = 0,023$ ) (Tablo 14).

Kalp yetmezliği grubunda serum kopeptin düzeyleri ile; yaş, cinsiyet, hipertansiyon, sigara, HDL kolesterol, hematokrit, kreatinin, düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı.

**Tablo 13.** Kalp Yetmezliği grubundaki bazı parametrik verilerin kopeptin ile korelasyonları

| Kalp Yetmezliği grubu ( $n=40$ ) | Kopeptin (pg/mL) |        |
|----------------------------------|------------------|--------|
|                                  | R                | P      |
| Yaş (yıl)                        | -0,232           | >0.05  |
| Cinsiyet (E/K)                   | -0,319           | < 0.05 |
| Sigara                           | 0,416            | <0.05  |
| Hipertansiyon                    | -0,009           | >0.05  |
| Total kolesterol (mg/dL)         | 0,191            | >0.05  |
| HDL kolesterol (mg/dL)           | -0,092           | >0.05  |
| LDL kolesterol (mg/dL)           | 0,011            | >0.05  |
| Trigliserit (mg/dL)              | 0,122            | >0.05  |
| Hemoglobin (g/dl)                | 0,024            | >0.05  |
| Hematokrit (%)                   | -0,043           | >0.05  |
| Üre (mg/dl)                      | 0,036            | >0.05  |
| Kreatinin (mg/dl)                | -0,254           | >0.05  |

Kontrol grubunda ( $n=40$ ) serum kopeptin düzeyleri ile; trigliserit, hematokrit, kreatinin, üre, yaş, cinsiyet, sigara arasında negatif korelasyon saptandı.

Kontrol grubunda (n=40) serum kopeptin düzeyleri ile total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, hemoglobin arasında pozitif korelasyon saptandı.

**Tablo 14.** Kontrol grubundaki bazı parametrik verilerin kopeptin ile korelasyonları

| Kontrol grubu (n=40)     | Kopeptin(pg/mL) |       |
|--------------------------|-----------------|-------|
|                          | R               | P     |
| Yaş (yıl)                | -0, 138         | >0.05 |
| Cinsiyet (E/K)           | -0, 100         | >0.05 |
| Sigara                   | -0, 198         | >0.05 |
| Hipertansiyon            | -               | -     |
| Total kolesterol (mg/dL) | 0, 046          | >0.05 |
| HDL kolesterol (mg/dL)   | 0, 160          | >0.05 |
| LDL kolesterol (mg/dL)   | 0, 031          | >0.05 |
| Trigliserit (mg/dL)      | -0, 113         | >0.05 |
| Hemoglobin (g/dl)        | 0, 124          | >0.05 |
| Hematokrit (%)           | -0, 071         | >0.05 |
| Üre (mg/dl)              | -0, 231         | >0.05 |
| Kreatinin (mg/dl)        | -0, 227         | >0.05 |
| Diabetes mellitus        | -               | -     |

#### 4. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıkların birçoğunun sonucu olan kronik KKY morbidite ve mortalitenin en başta gelen sebeplerinden biridir (4, 6). Koroner arter hastalığı ve hipertansif kardiyovasküler hastalıkların mortalitelerinde progressif azalmaya karşın, KKY insidans ve prevalansı yaşlanmayla orantılı olarak artmaktadır. KKY prevalansının artmasının başlıca sebepleri; yaşlı nüfusun artması, kardiyovasküler hastalıklarda tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi sayesinde yaşam süresinin uzamasıdır (4, 6).

Erişkin popülasyonda %2 oranında görülen KKY, 65 yaşın üzerindeki popülasyonda % 6-10 oranında görülmektedir (3). Hastalığın prevalansının, genel yaşam süresinin uzamasının da katkısıyla arttığı düşünülmektedir (4). Kalp yetersizliği, tüm tıbbi ve geriatrik başvuruların %5' ini oluştururken 65 yaş üstündeki başvuruların en sık nedenidir (5, 6). 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 (5, 6).

Konjestif kalp yetersizliği halen tam olarak anlaşılamayan karmaşık bir sendromdur. Akut myokard enfarktüsü veya kardiyomyopati başlangıcı gibi bir dizi olay ile başlar ve adaptasyon süreci ile devam eder (166). Başlangıçta sol ventrikülün fonksiyon bozukluğunun nörohormonların ve sitokinlerin salınımı ile dengelenme çabaları zaman içinde maladaptif bir duruma gelerek sol ventrikülün yeniden biçimlenmesine ve sistemik vasküler direnç artışına katkıda bulunarak KKY'nin kötüleşmesine neden olur (166). Kalp yetmezliği tedavisinin başlıca dayanağı kanıtlanmış ve semptomatik hastalığın tedavisidir. En son kalp yetmezliği kılavuzları, kalp yetmezliği açısından risk altında olan hastaları (American College of Cardiology [ACC], evre A) önleyici tedavi için en öncelikli grup olarak tanımlamaktadır (166). İleri kalp yetersizliği olan hastalar, ACC evre C ve D, tüm kalp yetersizliği nüfusunun neredeyse %10'unu oluşturmakta, en yüksek kısa dönem mortaliteye sahip olmakta ve sağlığa ayrılan kaynakların en büyük yüzdesini tüketmektedir (167). Hızla artmakta olan KKY prevalansı, kardiyovasküler tıp alanında kalp yetmezliğinin en önemli halk sağlığı sorunu olduğunu açıkça göstermektedir (167, 168).

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, hangi hastaların yüksek ölüm ve kardiyovasküler olay riskinde olduklarını tahmin etmek zordur. Mortalitenin göstergesi olduğu gösterilen ileri yaşı, 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, daha da önemlidir (66).

Kalp yetersizliğinin patogenezi ve tedavisine ilişkin ilerlemeler kaydedilmiş olmasına karşın, temel bozuklukları ve özellikle hücresel düzeyde olanlara ilişkin önemli bilgilerden halen yoksun bulunmaktayız. Eksiklere rağmen hem temel hem de klinik düzeyde devam eden araştırmalar klinisyenlerin bu klinik sendromu daha iyi anlama ve tedavi etmelerine olanak sağlayacaktır (66). Beklentiler BNP, kopeptin 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 (169).

Vazopressin, antidiüretik ve vazokonstriktör bir hormon olup (170, 171) serbest su absorpsiyonu, vücut sıvı osmolaritesi, kan volümü, vasküler tonus üzerinde etkileri vardır. Ayrıca hücre proliferasyonuna da neden olduğu düşünülmektedir. Bütün bu etkileri V2 (renal), ve V1a (vasküler) reseptörleri aracılığıyla düzenlemektedir. Kalp yetersizliğinin ciddiyeti ve hastalığın gidişatı ile vazopressinin ilişkili olduğunu gösteren bilgiler mevcuttur (172, 173). Vazopressin, büyük çoğunluğu plateletlere bağlandığı ve kandan hızlı temizlendiği için ölçülmesi zor olan bir hormondur (174).

Kopeptin, pre-pro-vasopressinin bir parçası olup vasopressinle eşit molar miktarda sentez edilir. Kopeptinin avantajı uzun bir stabilitesi bulunması, plazmadan hızlıca ölçülmesi ve anlamlı olmasıdır. EDTA'lı plazmada 14 gün, heparin ve sitratlı plazmada ise 7 gün stabil kalabilir (174). Kopeptin, provasopressinin C terminal ucundaki parça olan 39 aminoasitli glikopeptiddir (175). Bu markırın gösterge olarak değeri kritik hastalığı olanlarda (175, 176), koroner arter hastalığı olanlarda (177) ve ileri evre kalp yetersizliği olanlarda gösterilmiştir. Kopeptinin, ileri evre kalp

yetersizliği hastalarında hastalığın gidişatını göstermede en az BNP kadar değerli bir markır olduğu gösterilmiştir (169). Gerçekten de yapılan çalışmalar gösterdi ki vazopressin, kalp yetmezliğinde sadece yükselmekle kalmayıp aynı zamanda hastalığın şiddetiyle de ilişkilidir (6, 15). Kopeptin ile ilgili yapılan pek çok çalışmada, kalp yetmezliğinde güvenilir bir markır olduğu gösterilmiştir.

Bizde çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak serum kopeptin düzeylerinin KKY grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olduğunu gördük.

2007 yılında yapılan Leicester Üniversitesi Akut Miyokard Enfarktüsü sonrasında kopeptin çalışmasında (LAMP), akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda, kopeptinin ölüm ve KKY'nin güçlü bir göstergesi olduğu görülmüştür (169). Hastaların düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayırmada klinik bulgularla birlikte bu markırın prognozu belirlemede ek katkılar sağladığı görülmüştür (169). Yine SAVE çalışması analizinde, miyokardiyal infarkt sonrası gelişebilecek kardiyak olayların bir göstergesi olarak vazopressin gösterilmiştir (178).

Optimaal çalışmasında, BNP ve kopeptin karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda kopeptinin mortalite ve akut miyokard enfarktüsü sonrasında KKY gelişen hastalarda, morbidite için güçlü ve yeni bir belirteç olduğu belirtilmiştir (179). Bizim çalışmamızda da akut miyokard enfarktüsü sonrasında KKY gelişen hastalarda serum copeptin seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulundu.

Gruppo di Ricerca GISSI Heart Failure Trial (GISSI-Heart Failure) çalışmasında kronik ve stabil kalp yetmezliği olan hastalarda, nörohormonal sisteme ait 4 parçanın plazma konsantrasyonları ölçüldü ve sonuç ilişkileri değerlendirildi. Bunlar; atriyal natriüretik peptid (MR-proANP), adrenomedullin (MR-proADM), C-terminal pro-endotelin-1 (CT-proET-1) ve C-terminal pro-vazopressin (CT-proAVP veya kopeptin). Çalışma sonunda prognostik bilgi ve risk sınıflandırması için en iyi biyolojik markerlerden biri kopeptin olarak değerlendirilmiştir (180). Nakamura ve ark. (172) yaptığı çalışmada vasopressinin, NYHA (New York kalp birliği fonksiyonel sınıflaması) fonksiyonel kapasitesi 3 ve 4 olan hastalarda arttığı görülmüştür. Bizde çalışmamızda özellikle NHYA göre fonksiyonel kapasitesi yüksek olanlarda klinik olarak artış olduğunu saptadık.

Kelly ve ark. (181) 2008 yılında yaptığı bir çalışmada, C-terminal provasopressin (kopeptin) akut miyokard infarktüsü sonrası, sol ventrikül

disfonksiyonu, yeniden şekillenme, ölüm ve kalp yetersizliği ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Avusturya Tıp Üniversitesinde 2008 yılında Neuhold ve ark. (182) kalp yetmezliği hastalarında copeptin ve BNP düzeylerini karşılaştırmıştır. Bu çalışma sonucunda kopeptinin prediktif değerinin 24 aylık mortalite belirlenmesinde BNP'den üstün olduğu ve NYHA fonksiyonel sınıf II olan hastalarda mortalitenin en güçlü tek belirleyicisi olarak tespit edilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da literatür çalışmaları ile uyumlu olarak KKY grubunda, kontrol grubuna göre serum kopeptin düzeylerini anlamlı olarak artmış olduğunu saptadık.

Sonuç olarak, yaptığımız çalışmada da KKY hastalarında ve akut miyokard enfarktüsü sonrası KKY gelişen hastalarda serum kopeptin düzeyleri, kontrol grubuna göre, anlamlı olarak artmaktadır. Bu da göstermektedir ki kalp yetersizlikli hastalarda, hastalığın seyrinde kopeptin iyi bir göstergedir.

Serum kopeptin 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. Givertz M, Colucci W, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure; Pulmonary edema, high-output failure. Braunwald's Heart Disease. 7 th Edition. 2004: 539-540.
2. Rodeheffer RJ, Miller WL, Burnett JE. Pathophysiology of circulatory failure. J Card Fail 1997; 5: 550-568.
3. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 6-13.
4. Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21 st centry. Heart 2003; 89: 49-53.
5. Stewart S, MacIntyre K, Macleod MM. Decreasing one-year mortality and hospitalisation rates for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic that has reached it peak. Eur Heart J 2004; 25: 209-217.
6. Baker DW, Einstadter D, Thomas C, Cebul RD. Mortality trends for 23 505 Medicare patiets hospitalizad with heart failure in Northeast Ohio, 1991-1997, Am Heart J 2003; 146: 258-264.
7. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC. Quantifying he heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. Eur Heart J 2004; 25: 1614-1619.
8. Roger VL, Weston SA, Redfield MM. Trends in heart Failure incidence and survival in a community –based population. JAMA 2004; 292: 344-350.
9. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ. Survival of heart failure: a population based study. Heart 2000; 83: 505- 510.
10. Fonarow GC. Heart failure: recent advances in prevention and treatment. Rev Cardiovasc Med 2000; 1: 25-33.

11. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 229-241.
12. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatrics Society* 1997; 45: 968-974.
13. Mendez GF, Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature. *Int Cardiol* 2001; 80: 213-219.
14. Kostis JB, Davis BR, Cutler J. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997; 278: 212-216.
15. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features aetiology of cardiac failure. *Br Heart J* 1994; 72: 53-59.
16. Charron P, Komajda M. Genes and their polymorphisms in mono –and multifactorial cardiomyopathies: towards pharmacogenomics in heart failure. *Pharmacogenomics* 2002; 3: 367-368.
17. Tang WH, Young JB. Cardiomyopathy and heart failure in diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 1031-1046.
18. Piccini JP, Klein L, Gheorghide M, Bonow RO. New insights into diastolic heart failure: role of diabetes mellitus. *Am J Med* 2004; 116: 64 -75.
19. Wang TJ, Larson MG, Levy D. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 2920-2925.
20. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 1852-1853.
21. Konstam MA, Udelson JE, Anand IS, Cohn JN. Ventricular remodeling in heart failure: a credible surrogate endpoint. *J Card Fail* 2003; 9: 350-353.

22. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001; 110: 37-46.
23. Grossmann W, McLaurin LP, Rolette EL. Alterations in left ventricular relaxation and diastolic compliance in congestive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1979; 13: 514-522.
24. Sandler H, Dodge HT. Left ventricular tension and stress in man. *Circ Res* 1963; 13: 91.
25. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji 1. Baskı. İstanbul: And Yayıncılık, 2003; 5: 1-10.
26. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji 1. Baskı. İstanbul; And Yayıncılık, 2003; 5: 1-11.
27. Richards AM. The natriuretic peptides in heart failure. *Basic Res Cardiol* 2004; 99: 94-100.
28. Opie LH. Heart failure: Neurohumoral responses. Opie LH (editors). *Heart Physiology. From Cell to Circulation*. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 485-522.
29. Francis GS, Gassler JP, Sonnenblick EH. Heart Failure. Fuster C, Alexander RW, O'Rourke RA (ed). *The Heart*. 10 th ed. International Edition. McGraw-Hill, 2001: 653-685.
30. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. Braunwald E, Zipes DP, Libby P (ed). *Heart Disease*. 6 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 500-533.
31. Jefferies JL, Chang AC. The neurohormonal axis and biochemical markers of heart failure. *Cardiol Young* 2005; 15: 333-344.
32. Zipes PD, Libby P, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease*. 7th Edition Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 531-532.

33. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *NEJM* 2001; 345: 1689-1697.
34. Pitt B, Zannand F, Remme WJ. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: randomized aldactone evaluation study investigators. *NEJM* 1999; 341: 709-717.
35. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *NEJM*, 2003; 348: 1309-1321.
36. Zipes PD, Libby P, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease*. 7th Edition Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 533.
37. Jefferies JL, Chang AC. The neurohormonal axis and biochemical markers of heart failure. *Cardiol Young* 2005; 15: 333-344.
38. Valderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 261-268.
39. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 257-260.
40. Pucci A, Wharton J, Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, Needleman P. Localization of brain and atrial natriuretic peptide in human and porcine heart. *Int J Cardiol* 1992; 34: 237-47.
41. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1558-1564.
42. Woods RL. Cardioprotective functions of atrial natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: a brief review. *CEPP* 2004; 31: 791-794.

43. McKie PM, Burnett JC, Jr. B-type natriuretic peptide as a biomarker beyond heart failure: speculations and opportunities. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1029-1036.
44. Jourdain P, Funck F, Bellorini M, Guillard N, Loiret J, Thebault B. Bedside B type natriuretic peptide and functional capacity in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 155-160.
45. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107: 1278-1283.
46. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q. B type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 131-138.
47. Prahash A, Lynch T. B-type natriuretic peptide: a diagnostic, prognostic and therapeutic tool in heart failure. *Am J Crit Care* 2004; 13: 46-53.
48. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 72-80.
49. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004; 50: 33-50
50. Pagani FD, Baker LS, Hsi C, Knox M, Fink MP, Visner MS. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor- $\alpha$  in conscious dogs. *J Clin Invest* 1992; 90: 389-98.
51. Desval A, Petersen NJ, Feldman AM, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001; 103: 2055-2059.

52. Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor. *Lancet* 1989; 1: 1122-1126.
53. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor receptors in severe chronic heart failure. *NEJM* 1990; 323: 236-241.
54. Bristow MR. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97: 1340-1341.
55. Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Circulation* 1998; 97: 1375-1381.
56. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. Braunwald E, Zipes DP, Libby P (editors). *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6 th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001: 500-533.
57. Opie LH. Heart failure: Neurohumoral responses. In: Opie LH, editors. *Heart Physiology. From cell to circulation*. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 485-522.
58. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. Braunwald E, Zipes DP, Libby P (editors). *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 500-533.
59. Opie LH. Heart failure: Neurohumoral responses. Opie LH (editors). *Heart Physiology. From cell to circulation*. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 485-522.
60. Krum H. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-1140.
61. Deedwania PC, Carbajal EV. Crawford MH (editor). *Congestive Heart Failure Current Diagnosis and Treatment in Cardiology*. 1995: 140-162.

62. Braunwald E. Clinical aspects of heart failure. Braunwald E (editors), High-output failure; pulmonary edema' in heart disease. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 534-561.
63. Baig K, Mahon N, McKenna W. The Pathophysiology Advanced Heart Failure Am Heart J 1998; 135: 216-230.
64. 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.
65. 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.
66. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart the Adult. J Am Coll Cardiol 2008; 38: 2101-2113.
67. 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 Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol 1996; 26: 1376-1398.
68. 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.
69. 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.
70. Meyers J, Froelicher VF. Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. Ann Intern Med 1991; 115: 377-386.

71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 949-954.
76. 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.
77. Lejemtel TH, Sonnenblick EH. Should the failing heart be stimulated? *N Engl J Med* 1984; 310: 1384-1385.
78. 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.
79. 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.

80. Stevenson LW: The limited availability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261: 884-888.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Khan MG, Heart failure. Khan MG (editor). *Heart Disease Diagnosis and Therapy*, Williams and Wilkins, 1996; 187-230.
85. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD003331.
86. Cohn JN. Structural basis for heart failure. *Circulation* 1995; 91: 2504-2507.
87. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Gen Pharmacol Ther* 1995; 57: 601-609.
88. 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.
89. 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.

90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Jessup M, Borozana S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-2018.
96. 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.
97. Remme WJ, Swedberg K. Task force report: guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, european society of cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 527-1560.
98. 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.

99. SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
100. SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions on congestive heart failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.

106. 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 Engl J Med* 1982; 307: 205-211.
107. 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
108. 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.
109. 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.
110. 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. *Division of Cardiology* 1995; 92: 2183-2189.
111. Bristow MR, Ginsburg R, Fowler M, Minobe W, Rasmussen R, Zera P, et al. Beta<sub>1</sub> and beta<sub>2</sub>-adrenergic receptor subpopulations in normal and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta<sub>1</sub> receptor downregulation in heart failure. *Circ Res* 1986; 59: 297-309.
112. 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.

113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. Hurst JW. Diagnosis and management of heart failure. Hurst JW, (ed.) *The heart*. 10th ed. International Edition McGraw Hill, 2001: 687-725.
117. 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. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
118. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
119. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 20-23.
120. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with leftventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-1390.
121. Braunwald E. Expanding indications for beta-blockers in heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1711-1712.

122. 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.
123. 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.
124. Cohn JN. Improving outcomes in congestive heart failure: Val-HeFT. Valsartan in heart failure trial. *Cardiology* 1999; 91: 19-22.
125. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87: 94-101.
126. Jessup M. Aldosterone blockade and heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 1380-1382
127. Pitt B, Zannad F, Remme WJ. 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.
128. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B. 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.
129. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-551.

130. 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.
131. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 207-224.
132. 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.
133. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. 2. *N Engl J Med* 1986; 314: 349-358.
134. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen 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.
135. Maskin CS, Ocken S, Chadwick B, LeJemtel TR. Comparatiye systemic and renal effects of dopamine and angiotensin-converting enzyme inhibition with enalaprilat in patients with heart failure. *Circulation* 1985; 72: 846-852.
136. 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.
137. 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.
138. 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.

139. Leier CV. Acute inotropic support: intravenously administered positive inotropic drugs. Leier CV, (editor). *Cardiotonic Drugs: Apeks Clinical Review*. New York: Marcel Dekker, 1991: 63-105.
140. Leier CV. Positive inotropic therapy: an update and new agents. *Curr Probl Cardiol* 1996; 21: 521-581
141. Goldberg LI. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev* 1972; 24: 1-29.
142. McDonald RH, Goldberg LI. Analysis of the cardiovascular effects of dopamine in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1963; 140: 60.
143. Lee MR. Dopamine and the kidney: ten years on. *Clin Sci* 1982; 62: 439-448.
144. Lokhandwala MF, Barrett RJ. Cardiovascular dopamine receptors: physiological, pharmacological and therapeutic implications. *J Auton Pharmacol* 1982; 3: 189-215.
145. 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.
146. Stoof JC, Kebabian JW. Two dopamine receptors: biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Sci* 1984; 35: 2281-2296.
147. 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.
148. 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.
149. 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.

150. 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.
151. Toda N, Goldberg LI. Effects of dopamine on isolated canine coronary arteries. *Cardiovasc Res* 1975; 9: 384-389.
152. 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.
153. 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 (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
154. 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
155. 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.
156. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001; 61: 613-627.
157. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, Ylönen V, Lehtonen L, Toivonen L. Effects of levosimendan on cardiac arrhythmias: electrophysiologic and ambulatory

electrocardiographic findings in Phase II and Phase III clinical studies in cardiac failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 16-20.

158. Haikala H, Linden LB. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 10-19.
159. Hasenfuss G, Pieskr 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.
160. Sorsa T, Heikkinen S, Abott MB, Abusamhadneh E, Laakso T, Tilgmann C. Binding of levosimendan a calcium sensitizer to cardiac troponin C. *J Biol Chem* 2001; 276: 9337-934
161. Kaheinen P, Pollesello P, Leviiki 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.
162. Haikala H, Kaheinen P, Levijoki J, Linden IB. The role of cAMP-and Cgmpdependent protein kinases in the cardiac actions of the new calcium sensitizer. Levosimendan. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 536-546.
163. Jamali IN, Kertsen JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesthesia & Analgesia* 1997; 85: 23-29.
164. Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. American Heart Association Scientific Sessions 2005; November 13-16, 2005; Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials II. *Circulation* 2005; 112: 3363.
165. Mebazaa A, Cohen-Solal A, Kleber F, Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. SURVIVE Investigators. The SURVIVE-W Trial: comparison of dobutamine and levosimendan on survival in acute decompensated heart failure. American Heart Association Scientific Sessions 2005; Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials IV. *Circulation* 2005; 112: 3364.

166. 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: 1825-1852.
167. 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.
168. Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem. *J Intern Med* 1995; 237: 135-141.
169. Kalra PR, Anker STD, Coats JS. Water and sodium regulation in chronic heart failure: the role of natriuretic peptides and vasopressin. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 495-509
170. Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role vasopressin. *Am J cardiol* 2005; 95 8-13.
171. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-1729.
172. Nakamura T, Funayama H, Yoshimura A. Possible vascular role of increased plasma arginine vasopressin in congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2006; 106: 191-195.
173. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides* 2005; 26: 2500-2504.

174. Holwerda DA. Aglycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries: isolation and characterization. *Eur J Biochem* 1972; 28: 334-339.
175. Jochberger ST, Morgenthaler NG, Mayr VD. Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4381-4386.
176. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 145-152.
177. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: leicester acute myocardial infarction peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007; 115: 2103-2110.
178. Rouleau J, Packer M, Moye L, de Champlain J, Bichet D, Klein M. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 583-591.
179. Voors AA, von Haehling S, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Hartmann O, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J* 2009; 30: 1187-1194.
180. Masson S, Latini R, Carbonieri E, Moretti L, Rossi MG, Ciricugno S, Milani V, Marchioli R, Struck J, Bergmann A, Maggioni AP, Tognoni G, Tavazzi L; GISSI-HF Investigators. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 315-318.
181. Kelly D, Squire IB, Khan SQ, Quinn P, Struck J, Morgenthaler NG, et al. *Card Fail. J Card Fail* 2008; 14: 739-745.
182. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler NG, et al. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 266-272.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Tunceli’de doğdum. İlk ve ortaöğretimimi Elazığda tamamladım. 1996 yılında girdiğim Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2003 yılında mezun oldum. Haziran 2007 tarihinden itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde ihtisasa devam etmekteyim.