

TC
ÇANAKKALE ON SEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



YENİ TANI ALMIŞ KALP YETERSİZLİĞİ OLGULARINDA SERUM
ADİPONEKTİN VE TNF- α
DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. HİCRAN YILDIZ ŞİMŞEK

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. BAHADIR KIRILMAZ

Çanakkale 2013

TC
ÇANAKKALE ON SEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YENİ TANI ALMIŞ KALP YETERSİZLİĞİ OLGULARINDA SERUM
ADİPONEKTİN VE TNF- α
DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. HİCRAN YILDIZ ŞİMŞEK

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. BAHADIR KIRILMAZ

Çanakkale 2013

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:...../...../.....

**YENİ TANI ALMIŞ KALP YETERSİZLİĞİ OLGULARINDA SERUM
ADİPONEKTİN VE TNF- α
DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr BAHADIR KIRILMAZ

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı	İmzası
.....
.....
.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun...../...../..... tarih ve /...../..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

.....
DEKAN

TEŐEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca her aşamada deneyimlerini paylaşarak bizleri yetiştiren ve tezimin hazırlanmasında her aşamada bana destek olan, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Bahadır KIRILMAZ'a

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, değerli hocalarım Anabilim Dalı başkanımız Doç.Dr. A.Yücel ÇÖLKESEN, Doç.Dr. Serkan SAYGI, Yrd.Doç.Dr. Emine GAZİ, Yrd.Doç.Dr. Ahmet TEMİZ, Yrd.Doç.Dr.Burak ALTUN ve Yrd.Doç.Dr. Ahmet BARUTÇU'ya, ayrıca bugünlere gelmemde bana olağanüstü gayretiyle her zaman her konuda destek olan aileme ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Giriş-Amaç: Kalp yetersizliği çeşitli hemodinamik, nörohormonal ve inflamatuvar süreçler içeren karmaşık bir klinik sendromdur ve yüksek mortalite oranına sahiptir. Kalp yetersizliğinde dolaşıma salınan Adiponektin ve TNF- α gibi sitokinler kalp yetersizliği semptomlarının şiddeti ve mortalite ile yakından ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı, yeni tanı almış kalp yetersizliği olan hastalarda serum adiponektin ve TNF- α düzeyleri ile optimal medikal tedavinin etkisini ve prognostik değerini belirlemektir.

Materyal-Metod: Çalışmaya yeni tanı almış ve daha önce kalp yetersizliğine yönelik herhangi bir medikal tedavi almayan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $<40\%$ olan, 34 kronik kalp yetersizliği hastası alındı. Tüm hastalara anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve Beta-bloker dahil optimal medikal tedavi verildi. Başlangıçta ve tedavi başlangıcından sekiz hafta sonra adiponektin, TNF- α ölçümleri ve transtorasik ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Hastalar ayrıca onsekiz ay boyunca kardiyak son noktalar açısından takip edildi.

Sonuçlar: Ortalama yaş 61.2 ± 11.3 idi. Çalışma grubu 24 erkek ve 10 bayan hastadan oluşturuldu. Tedavinin başlangıç ve sekizinci haftada ölçülen serum adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (11.7 ± 6.7 vs. 8.9 ± 4.3 , p: 0.062). Ancak tedavi ile TNF- α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme izlendi (13.1 ± 4.6 vs. 11.2 ± 2.8 , p: 0.002). Tedavi sonrasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olarak arttı ($32.4\pm 6.2\%$ vs. $35.3\pm 7.4\%$, p: 0.004). Sol ventrikül end-diyastolik (157.4 ± 49.1 ml vs. 147.5 ± 44.4 ml, p: 0.042) ve end-sistolik (106.4 ± 41.9 ml vs. 96.3 ± 39.9 ml, p: 0.023) volümler ise anlamlı olarak azaldığı izlendi. Sekiz haftalık tedavi sonunda TNF- α düzeyleri yüksek olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla tekrarlayan hospitalizasyon izlenmiştir.

Tartışma: Yeni tanı almış ve daha önce kalp yetersizliğine yönelik herhangi bir medikal tedavi almayan kronik kalp yetersizliği hastalarında kısa dönem optimal medikal tedavi ile TNF- α düzeyleri anlamlı olarak azaldığı izlendi. Ancak, kısa süreli medikal tedavi adiponektin düzeyleri üzerinde sınırlı bir etkisi vardır. Sekiz haftalık tedaviye rağmen devam eden yüksek TNF- α düzeyleri, tekrarlayan hospitalizasyonla ilişkili bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Adiponektin, Kalp yetersizliği, Tümör Nekrosis Faktor- α , medikal tedavi.

ABSTRACT

Objective: Heart failure is a complex clinical syndrome involving varied hemodynamic, neurohormonal, and inflammatory processes, and has a high mortality rate. The release of adiponectin and Tumor necrosis factor- α (TNF- α) into the circulation is associated with the severity of heart failure symptoms and mortality. The aim of the present study was to determine the effect of optimal medical treatment on serum adiponectin and TNF- α levels and prognostic value in patients with newly diagnosed heart failure.

Materials-Methods: A total of 34 patients with newly diagnosed chronic heart failure having a left ventricular (LV) ejection fraction below 40% were enrolled into the study. An optimal medical treatment including angiotensin converting enzyme inhibitors and beta blockers was administered to all patients. Measurements of serum adiponectin and TNF- α levels, and echocardiographic assessments were done before (baseline) and 8 weeks after the initiation of treatment. Patients were followed for a median of 18 months.

Results: The mean age was 61.2 ± 11.3 years and 24 were male. Although there was no statistically significant difference between serum adiponectin levels measured at baseline and 8th week of the treatment (11.7 ± 6.7 vs. 8.9 ± 4.3 , $p: 0.062$), TNF- α levels were significantly decreased after optimal medical treatment (13.1 ± 4.6 vs. 11.2 ± 2.8 , $p: 0.002$). After the treatment, LV ejection fraction was significantly increased ($32.4 \pm 6.2\%$ vs. $35.3 \pm 7.4\%$, $p: 0.004$), LV end-diastolic (157.4 ± 49.1 ml vs. 147.5 ± 44.4 ml, $p: 0.042$) and end-systolic volumes (106.4 ± 41.9 ml vs. 96.3 ± 39.9 ml, $p: 0.023$) were significantly decreased. TNF- α levels were higher at the end of the 8-week treatment group showed statistically significantly more recurrent hospitalizations.

Discussion: Optimal short-term medical therapy significantly decreases the TNF- α level in patients with newly diagnosed heart failure. However, short-term medical therapy has a limited effect on adiponectin levels. Although the 8-week treatment, the continuing high levels of TNF- α , have been associated recurrent hospitalizations.

Keywords: Adiponectin, heart failure, Tumor Necrosis Factor- α , medical therapy

İÇİNDEKİLER

<u>DİZİN</u>	<u>Sayfa No</u>
İç Kapak.....	i
Kabul-Onay Sayfası.....	ii
Özet ve Anahtar Kelimeler.....	iii
İngilizce Özet.....	iv
İçindekiler.....	vi
Tablolar Listesi.....	vii
Şekiller Listesi.....	vii
Kısaltmalar Listesi.....	viii
1.Giriş ve Amaç.....	1
2.Genel Bilgiler.....	2
3.Yöntem ve Gereç.....	44
4.Bulgular.....	47
5.Tartışma ve Sonuç.....	51
6.Kaynaklar.....	58

TABLULAR

Tablo-1: Kalp Yetersizliği Etiyoloji

Tablo-2: New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflaması ve Spesifik Aktivite Skalası

Tablo-3: Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) Kalp Yetersizliği Sınıflandırma Sistemi

Tablo-4: Kalp Yetersizliği Tanısında Framingham Kriterleri

Tablo-5: Kalp Yetersizliğinde Presipitan Faktörler

Tablo-6: Kalp Yetersizliğinde Kötü Prognostik Faktörler

Tablo-7: Kalp Yetersizliğinde Tedavi

Tablo-8: Yağ Dokusundan Salınan Başlıca Proteinler

Tablo-9: Adiponektin Artışı ve Düşüklüğü ile İlişkili Durumlar

Tablo-10: Adiponektin Çevre ve İlaç etkileri

Tablo-11: TNF- α Fizyolojik ve Patolojik Etkileri

Tablo-12: TNF- α ve Diğer Sitokinlerin Kalp Yetersizliğinin İlerlemesine Etkileri

Tablo-13: Demografik Bulgular, Klinik Özgeçmiş ve Medikal Tedavi

Tablo-14: Tedavi Öncesi ve Sonrası Kilo, Beden Kitle İndeksi, Kalp hızı ve Fonksiyonel sınıf

Tablo-15: Ekokardiyografik Sonuçlar

ŞEKİLLER VE FİĞÜRLER

Şekil-1: Kalp Yetersizliği Tanı algoritması

Şekil-2: Adiponektin ve Etki Mekanizması

Şekil-3: Adiponektin ve Ateroskleroz

Şekil-4: Adiponektin Düzeyi ve Hastalık drumuyla İlişkisi

Şekil-5: Sekiz haftalık BB ve ADE-İ Tedavisi öncesi ve sonrası TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması.

Şekil-6: Sekiz haftalık BB ve ADE-İ Tedavisi öncesi ve sonrası Adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması.

KISALTMALAR VE SİMGELER

Kısaltma

Açıklama

ACC/AHA American College of Cardiology/American Heart Association

ADE Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

AdipoR1 Adiponektin reseptör-1

AdipoR2 Adiponektin reseptör-2

AF Atriyal fibrilasyon

AMP Adenozin Monofosfat

AMPK Adenozin Monofosfat Kinaz

ANP Atriyal Natriüretik Peptid

ARB Anjiyotensin Reseptör Bloker

AT-1 Anjiyotensin-1

AT-2 Anjiyotensin-2

AVP Arginin Vazopressin

BB Beta-Bloker

BKI Beden Kitle İndeksi

BNP Brain Natriüretik Peptit

CNP C-Tipi Natriüretik Peptid

CRP C- Reaktif Protein

COX-2 Siklooksijenaz

DEF-KY Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

DM Diyabetes Mellitus

DNP Dentroaspis natriüretik peptit

EDV Diyastol sonu volüm

EF Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG Elektrokardiyografi

EKO Ekokardiyografi

ESC European Society of Cardiology

ESV Sistol sonu volüm
HT Hipertansiyon
H-ISDN Hidralazin ve İsosorbid dinitrat
İKD İntrakardiyak Defibrilatör
İL-1 İnterlökin-1
İL-6 İnterlökin-6
İL-10 İnterlökin-10
KAH Koroner Arter Hastalığı
KABG Koroner Arter Bypass Grefti
KEF-KY Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
KOAH Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KMP Kardiyomiyopati
KMR Kardiyak manyetik rezonans
KRT Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
KRT-P Kardiyak resenkronizasyon tedavisi-pacemaker
KRT-D Kardiyak resenkronizasyon tedavisi-defibrilatör
KV Kardiyovasküler
KY Kalp Yetersizliği
MCP-1 Makrofaj ve Monosit kemoatraktan protein-1
MI Miyokardiyal Infarktüs
MRA Minerolokortikoid reseptör antagonisti
MSR Makrofaj çöpçü reseptörü
NYHA New York Heart Association
NE Norepinefrin
NEP Nötral endopetidaz
NF-kB Nükleer transkripsiyonel Faktör Kapa B
NSAİİ Nan-steroid anti-inflamatuar İnhibitörleri
PAI-1 Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PKG Perkutan Koroner Girişim
PND Paroksizmal nokturnal dispine
PPAR Peroksizom Prolifator Aktive Reseptör
RAAS Renin Anjiyotensin Aldesteron Sistemi
SSS Sempatik Sinir Sistemi
SV Sol Ventrikül

SVEF Sol Ventriküler Ejeksiyon Fraksiyonu

SVDC Sol Ventrikül Destek Cihazı

TNF- α Tumor Nekrozis Faktör- α

TZD Tiazolidinedion

1.GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY), miyokardın sistolik ve/veya diyastolik fonksiyonlarında bozulma ve nörohormonal aktivite artışı ile karakterize klinik bir sendromdur ve etkin tedavisi yapılmazsa ilerleyici olup kardiyovasküler (KV) hastalıkların başlıca morbidite ve mortalite nedenini oluşturmaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), kronik böbrek yetersizliği, KY etiyolojisinde başlıca nedenlerdir ve ileri yaş, DM, renal yetmezlik, New York Kalp Birliği (NYHA) sınıflandırmasına göre azalmış fonksiyonel kapasite, düşük beden kitle indeksi, düşük kan basıncı ile düşük serum sodyum düzeyleri de mortalitenin başlıca göstergeleridir. KY'de kalbin pompa gücünü arttırmaya yönelik gelişen karmaşık kompensatuvar mekanizmalardan en önemlisi adrenalin, noradrenalin, c- reaktif protein (CRP) ve brain natriüretik peptit (BNP) gibi hormon ve sitokinlerin aktivasyonudur (1-3).

Son yıllarda, KAH, DM ve obezite gibi KV komplikasyonlara neden olabilecek hastalıkların etiyolojisinden yağ dokusundan salınan interlökin-6 (IL-6), interlökin 10 (IL-10), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi adipositokinler de sorumlu tutulmaktadır (4-6). Yağ dokusundan salınan adiponektinin ise, fizyolojik rolü tam ortaya konulmamış olmakla birlikte, endotelial hücreler ve makrofajlarda antiaterojenik ve anti-enflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir (7-9). Adiponektinin serum düzeyinin DM, metabolik sendrom, obezite ve KAH'da düşük olduğu, yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (10-12). Sağlıklı bireylerde serum adiponektin düzeyinin normal hatta yüksek olması KV hastalıklarının ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasını engelleyebileceği düşüncesini ortaya koymuştur (13).

KAH, DM, HT gibi önemli KV hastalıklara bağlı gelişen KY'nde ise, serum adiponektin düzeylerinin paradoksal olarak yüksek saptandığı ve mortaliteyi arttırdığı bazı son çalışmalarda gösterilmiştir (14,15). Bu çalışmanın amacı yeni tanı almış ve daha önce KY'ne yönelik medikal tedavi almamış kronik KY olgularında medikal tedavi sonrası serum adiponektin, TNF- α düzeyi ve prognozla ilişkisi araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

KALP YETERSİZLİĞİ

Tanım

KY, yapısal ve fonksiyonel kalp hastalıklarına bağlı olarak, ventriküllerin kanı pompalama ve kanla dolma özelliğinin bozulması, hemodinamik, nörohormonal ve renal kompensatuvar mekanizmaların yetersiz kalması sonucunda akut ya da kronik semptom ve bulguların ortaya çıkması ile karakterize bir klinik sendromdur (16). KY için yıllar içinde birçok tanım ileri sürülmüştür; ancak hiçbiri genel olarak tatmin edici değildir. Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology; ESC) kalp yetersizliği kılavuzunda klinik tablonun özelliklerini temel alan bir KY tanımlaması yapılmıştır (17,18). Buna göre kalp yetersizliği:

1. Tipik KY semptomları (dinlenme ya da egzersiz sırasında nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, ayak bileklerinde şişme)
2. KY bulguları (taşikardi, taşipne, pulmoner raller, plevral efüzyon, jügüler ven basıncında artış, periferik ödem, hepatomegali)
3. Dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel anormalliğe ilişkin objektif kanıt (kardiyomegali, üçüncü kalp sesi, kalp üfürümleri, ekokardiyografide anormallikler, natriüretik peptid konsantrasyonunda artış) özelliklerinin görüldüğü bir sendrom olarak tanımlanmıştır.

Epidemiyoloji ve Etiyoloji

KY gelişen tıbbi imkanlar ve yaşlanan populasyonlar nedeniyle daha sık karşılaştığımız bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavideki ilerlemelere rağmen mortalitesi toplumun çok korktuğu çoğu kanser hastalıklarından bile yüksektir (19). Dünyada yaklaşık 23 milyon insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun yaklaşık %1-2'sinde KY'ne rastlanmakta, KY prevalansı 70 yaş ve üzerindeki bireylerde \geq %10'a kadar yükselmektedir (20). KY'nin pek çok nedeni vardır ve nedenler dünyanın farklı bölgelerinde değişiklik gösterir. KY hastalarının en az yarısında ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşüktür. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEF-KY), düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY)'ne

göre daha farklı etiyoloji ve epidemiyolojiye sahiptir (21,22). HT ve DM pek çok olguda katkıda bulunsa da KAH sistolik KY olgularının yaklaşık üçte ikisinin nedenidir. KEF-KY'li hastalar, DEF-KY hastalara göre daha yaşlı, sıklıkla kadın cinsiyette ve genellikle obez hastalardır. Bu grupta KAH daha az, HT ve atriyal fibrilasyona (AF) ise daha sık rastlanmaktadır (Tablo-1).

Tablo- 1: Kalp Yetersizliği Etiyolojisi

İntirinsik miyokard hastalıkları	1- İskemik kalp hastalığı 2- Miyokardit 3- Kardiyomiyopati(KMP) 4- İnfiltratif hastalıklar (Hemokromatoz, amiloidoz, sarkoidoz)		
Kalbin iş yükü artışı	1- Basınç yükü artışı a- Sistemik HT b- Pulmoner HT c- Aort veya pulmoner darlığı d- Aort koarktasyonu e- Hipertrofik KMP	2- Volüm yükü artışı a- Mitral veya aort yetersizliği b- Triküspit yetersizliği c- Konjenital sol-sağ şant	3- Yüksek debili KY a- Tirotoksikoz b- Ağır anemi c- Gebelik d- Arteriyovenöz fistül e- Beriberi f- Paget hastalığı
Ventrikül doluşunun engellenmesi	1- Kapak akımının engellenmesi: Mitral darlığı, triküspit darlığı 2- Miyokard ve perikard kompliyansının azalması: Konstriktif perikardit, restriktif KMP, kardiyak tamponad, endomiyokardiyal fibroelastozis		
İyatrojenik miyokard hasarı	1- İlaçlar: Adriamisin, disopiramid 2- Mediastinal radyoterapi		
aritmiler			

KALP YETERSİZLİĞİNİN SINIFLANDIRILMASI

Sebepler ve sonuç ilişkisine dayanarak KY çeşitli alt gruplarda sınıflandırılabilir.

Bunlar:

- 1- Sağ /Sol
- 2- Akut /Kronik
- 3- Düşük Atımlı /Yüksek Atımlı
- 4- Sistolik /Diyastolik
- 5- İskemik /Noniskemik Kalp Yetersizliği'dir.

Sağ ve Sol Kalp Yetersizliği

Sağ KY jugüler venöz distansiyon, periferik ödem, asit ve abdominal organlarda şişme gibi doku konjesyonu bulguları ile karakterize bir klinik sendromdur. Sıklıkla sağ ventrikül dilatasyonu ve şiddetli triküspit yetersizliği ile birlikte sağ ventrikülün sistolik performansında belirgin bozulma mevcuttur. Kronik KY çoğunlukla sol kalpte başlar ve zamanla biventriküler yetersizlik ortaya çıkar. Sağ KY'nin en sık sebebi de sol KY'dir. İzole sağ KY majör pulmoner emboli, kronik hipoksemi ve pulmoner hipertansiyon ile bulunan şiddetli akciğer hastalıklarında (cor pulmonale), sağ ventrikül miyokard infarktüsü, primer pulmoner hipertansiyon veya pulmoner stenoza bağlı olarak ortaya çıkabilir. Konjesyon esas olarak pulmoner venlerde ise sol, sistemik venlerde ise sağ yetersizlik ön plandadır (23).

Sistolik /Diyastolik Kalp Yetersizliği

Sistolik disfonksiyon, dilate olmuş, bozulmuş ejeksiyondan dolayı debisi azalmış, büyük bir ventrikülü, diyastolik disfonksiyon ise kalın duvarlı, küçük kaviteli, konsantrik hipertrofiye uğramış, dolumun sınırlı olduğu normal veya küçük bir ventrikül için kullanılmaktadır. Diyastolik KY(KEF-KY) sıklığı gittikçe artan bir sağlık problemi olarak artık daha sık karşımıza çıkmaktadır. KY semptomları ile gelen hastaların % 40'ında korunmuş SV(Sol ventrikül) sistolik fonksiyonları vardır. Sıklıkla sistolik ve diyastolik KY ayrımı yapılır (24). Diyastolik KY olan hastalar, KY'nin semptom ve/veya bulgularına sahiptir, ejeksiyon fraksiyonu(EF) normal ve/veya normale yakındır (EF>%40-50). Ayrıca kalp kateterizasyonu ve dopler ekokardiyografik görüntüleme LV diyastolik disfonksiyonuna ait bulgular vardır (18,25). Korunmuş EF diyebilmek için kabul edilmiş kesin bir değer yoktur. EF, atım hacminin, diyastol sonu hacme bölünmesi ile elde edilir. Büyük ölçüde diyastol sonu hacim ile belirlenir. Çoğu hastada sistolik ve diyastolik KY birlikte bulunur.

Yüksek Debili ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği

KY olgularının çoğunda azalmış kardiyak debi ve buna bağlı periferik hipoperfüzyon bulguları (soğukluk, solukluk, oligüri, nabız basıncında düşme gibi) mevcuttur. Yüksek debi durumu veya birincil olarak kalp dışı dolaşım yüklenmesi olan bazı hastalarda, kardiyak debinin ve/veya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun normal veya hatta artmış olmasına rağmen sol ventrikül diyastolik basıncında anormal bir

yükselmeye sekonder olarak, pulmoner konjesyon ve ödem gelişmesidir. Bu sendrom, tuz tutan steroidlere bağlı olarak aşırı su ve tuz birikmesine, aşırı sıvı veya kan verilmesine, oligüriye veya anüriye neden olabilen akut glomerülo nefrit gibi nedenlere bağlı volüm artışına sekonder durumlarda gelişebilir. Diğer hastalarda da, arteriovenöz fistül, beriberi, hipertroidi, siroz, şiddetli anemi, büyük vasküler tümör varlığında olduğu gibi, anormal derecede artmış venöz dönüş ve/veya azalmış periferik dirençle birlikte olabilir (26). Bu durumlarda, ventriküle uygulanan kronik volüm ve/veya basınç aşırı yükü sonunda myokardiyal ve ventrikuler sistolik disfonksiyona veya yetersizliğe yol açar. Sonunda, bu hem diyastolik basınçları artırır, hem de kardiyak debiyi düzeyde düşük seviyelere çeker (27). Kardiyak debi halen normal düzeydeyken veya artmışken, artmış diyastolik basınçlara sekonder olarak taşikardi, pulmoner konjesyon, sıcak ve kızarıklık ekstremitelerinde, genişlemiş nabız basıncı ile seyreden semptomlara yüksek debili yetersizlik denir.

Akut/Kronik Kalp Yetersizliği

KY klinik bulgularının şiddeti ve semptom gelişme sıklığı adaptif mekanizmaların gelişebilmesi için yeterli zamanın varlığına dayanır. Örneğin öncesinde tamamen normal olan bir kişide aniden gelişen anatomik veya fonksiyonel bir patoloji (miyokard infarktüsü, yüksek ventrikül cevaplı taşiaritmi, infektif endokardite sekonder kapak rüptürü) kardiyak outputta ciddi bir azalma, yetersiz organ perfüzyonu veya etkilenen ventrikülün gerisinde akut konjestif semptomları meydana getirecektir. Ancak aynı olaylar zaman içinde gerçekleştiğinde kardiyak remodeling, nörohormonal aktivasyon gibi birçok adaptif mekanizma ile uzun zaman düşük kardiyak output ve anatomik anomali tolere edilecektir (23,26).

İskemik/Noniskemik Kalp Yetersizliği

KAH toplumda KY'nin en sık sebebidir. İskemi ve infarktüs sonucu sağ-sol, akut-kronik, sistolik veya diyastolik KY meydana gelebilir. En önemli mekanizma miyokard infarktüsü ile oluşan miyokard nekrozudur. KAH'da stunned ve hiberne miyokard varlığının tespiti tedavi ile geri dönüşüm açısından önemlidir çünkü kardiyak miyositler canlı durumdadır ve reperfüzyonla fonksiyonel iyileşme göstermektedir (28). Stres ekokardiyografi, Positron Emisyon Tomografi, miyokard sintigrafisi ayırmada yardımcı tetkiklerdir. Diğer bir mekanizma miyokard infarktüsü sonrası

patolojik remodeling sonucu gelişen iskemik kardiyomyopattır. Ventrikülde anevrizma gelişimi, fibrozis, ventriküler ve atriyal aritmiler, papiller kas iskemisi veya anuler dilatasyon sonucu oluşan mitral yetmezliği ve nörohormonal aktivasyon gibi birçok faktör kardiyak dilatasyon ve KY doğru ilerlemeye sebep olur. İskemik kardiyomyopati 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 KY tedavideki farklar açısından birbirlerinden ayrılmalıdır. İskemik KY'de 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 KY dinamik dönem olarak nitelendirilir. Bu dinamik dönemde birçok mekanik, moleküler, immünolojik, iskemik, proaritmik, vasküler ve müküloskeletal kuvvetlerin semptomatoloji ve bozulmayı hızlandırdığı bilinmektedir. Bu süreçlerin tanınması ve uygun tedavisi sonucunda miyokardiyal disfonksiyonun progresyonunun yavaşlaması belki de geri dönüşümü mümkün olabilmektedir (29). Dikkat edileceği üzere henüz hastalık semptom ve bulgularının ortaya çıkmadığı hatta kalpte yapısal değişikliklerin gözlenmediği ancak risk faktörlerinin olduğu ilk evreye işaret etmektedir.

Kalp yetersizliği fonksiyonel sınıflaması

KY şiddetini belirlemede yaygın olarak iki sınıflamaya başvurulmaktadır. Bunlardan birisi olan hastaların fonksiyonel durumuna göre klinik tablonun sınıflaması (New York Kalp Birliğinin, NYHA) sınıflaması ilk kez 1928 yılında tanımlanmış iken en son 1994 yılında revize edilmiştir (30). I'den IV'e kadar hastalar fiziksel aktivitelerine göre sınıflandırılmaktadır. NYHA sınıflandırması klinikte yararlı olduğu görülmüştür ve randomize çalışmaların çoğunda rutin olarak kullanılmaktadır. NYHA sınıflaması güçlü bir prognoz göstergesi ve risk belirleyicisi olmaktadır. Fonksiyonel sınıf arttıkça hayatta kalma oranı azalmaktadır (30)(Tablo-2). Diğer sınıflandırma KY'ni yapısal

değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayırmaktadır (31)(Tablo-3). Belirgin KY bulunan hastaların hepsi C ve D evrelerindedir.

Tablo- 2: New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflaması ve Spesifik Aktivite Skalası

Sınıf-I	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite kısıtlılığı olmayan hastalardır. Sıradan bir fiziksel aktiviteyle nefes darlığı ya da yorgunluk oluşmamaktadır.	Hastalar ≤ 7 metabolik equivalents (METS) enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar Basketbol, kayak, hentbol
Sınıf-II	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından hafif bir kısıtlılığı olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatiktirler. Ancak sıradan bir fiziksel aktivite nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar < 5 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Dans, bahçe işi, cinsel aktivite, 4mph yürüme.
Sınıf-III	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından belirgin derecede kısıtlanmış olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatiktirler. Ancak sıradan bir fiziksel aktiviteden daha az aktivite bile nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar < 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Duş alma ve giyinebilme, basit ev işleri, golf oynama ve 2,5 mph yürüme.
Sınıf-IV	Kalp hastalığı olup herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık hissetmeden sürdüremeyen hastalardır. KY dinlenme sırasında da mevcuttur.	Hastalar > 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz.

Tablo -3: Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) Kalp Yetersizliği Sınıflandırma Sistemi

A	Kalp yapılarında saptanan bir anormallik olmamasına rağmen KY gelişimi için yüksek riskli olan hastalar	HT, kardiyotoksik ajan kullanımı, KAH, alkol kullanımı.
B	KY gelişimi için yüksek risk taşıyıp yapısal anormallik gelişen, ancak KY semptom ve bulguları gelişmeyen hastalar.	Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi-fibrozis, kardiyak dilatasyon, hipokontraktilite ve eski miyokard infarktüsü.
C	Alta yatan yapısal kalp hastalığı ile beraber geçmişte veya halen KY semptomları olan hastalar.	Nefes darlığı veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için tedavi alan hastalar.
D	İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal medikal tedaviye rağmen dinlenme sırasında bile KY semptomları olan hastalar.	Sık hastaneye yatan veya güvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, transplantasyon adayları, yardımcı kalp cihazlı olanlar.

Patofizyoloji

Tarihsel olarak KY hacim genişlemesi ve ödeme yol açan bir kardiyorenal sorun olarak kabul edilmiştir (32). Ancak daha sonraki dönemlerde KY'ne kardiyak debide azalmayla birlikte periferik vazokonstriksiyonun eşlik ettiği saptanmış ve KY için hemodinamik model öne sürülmüştür. Günümüzde KY basit ve tek bir model ile

açıklanamayacağı, başlangıçtaki tetikleyici olayı takiben nörohormonal aktivasyon ve ventrikülün yeniden şekillenmesinin KY'nin progresyonunu belirleyen başlıca olaylar olduğu kabul edilmiştir (33). Nörohormonal aktivite artışı, günümüzde KY kliniğinin ve hastalığın prognozuna katkıda bulunan major bir patofizyolojik bileşen olarak kabul edilmektedir (34). Miyokard kontraktilesinde primer bozulma ve/veya ventriküllere aşırı hemodinamik yüklenme durumunda kalbin pompalama işlevini devam ettirebilmesi için birçok uyum (kompansasyon) mekanizması devreye girer. Bu Mekanizmalar:

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

1. Frank-Starling mekanizması: SV atım hacmi/performansını belirleyen üç faktör vardır: önyük (venöz dönüş-diyastol sonu hacim), miyokard kontraktilesi (diastol sonu hacim tarafından oluşturulan güç) ve artyüktür (aortik impedans ve duvar stresi). Kalp dokusu akut olarak hasar gördüğünde atım hacmini korumaya çalışan ve çok kesin olmamakla beraber kronik kalp yetersizliğinde kompansatuvar rol oynayan intrensek bir mekanizmadır (35). Nörohümorale aktivasyonla beraber kardiyak hasardan dakikalar sonra adaptif bir rol oynar. Ventrikül tarafından atılan kan hacminin (atım hacmi) ani olarak düşmesi, SV diastol 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 otheregölasyon kanunu olarak ifade edilir. Kronik süreçte su, sodyum tutulumu ve venokonstrüksiyon, vücudun Frank-Starling mekanizmasını kullanarak önyük ve SV dolum basıncını artırmaya yönelik girişimleri olarak görülebilir. Bu adaptasyonlar, muhtemelen KY olan hastaların yaşadığı nefes darlığına neden olan yüksek pulmoner kapiller basınç ve arter basınçlarına yol açar.

2. Nörohormonal aktivasyon: Nörohormonal aktivite artışı, günümüzde KY kliniğinin ve hastalığın prognozuna katkıda bulunan major bir patofizyolojik bileşen olarak kabul edilmektedir (34). Kalp debisi ve periferik arteriyel direnç, normalde

olduğu gibi hastalık hallerinde de, renal sodyum ve su atılımını belirleyen esas faktörlerdir. Kalp debisinde bir azalma veya arteryel vazodilatasyon, arteryel dolaşımda bir azalmaya, diğer bir ifade ile arteryel sistemin tam dolmamasına neden olur. Bu da, nörohormonal refleksleri; sempatik sistem aktivasyonu, renin angiotensin aldesteron sistemi (RAAS) ve sitokinleri aktive ederek, vücutta sodyum ve su tutulmasına yol açar (36). Bu reseptörler SV, karotis sinus, arkus aorta ve böbreklerin afferent arteriyollerinde bulunurlar. KY başlangıç dönemlerinde istirahatte tüm organlara giden kan akımı normal olmasına rağmen stres, egzersiz, anemi gibi durumlarda beyin ve kalp gibi vital organlara kan akımı azalır.

Nörohormonal sistem aktivasyonun başlıca mekanizmaları:

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu: KY gelişmesi ile azalan kalp debisi ve sistemik kan basıncı çeşitli yerlerde bulunan (SV, arkus aorta, karotid sinüs) baroreseptörleri aktive ederek medulladaki vazomotor merkezi uyarır. Ortaya çıkan net etki,sempatik sinir sisteminin (SSS) aktivasyonu,dolaşımdaki katekolamin düzeylerinin artışı ve parasempatik tonusun azalmasıdır (37). Sempatik tonus artışına paralel olarak güçlü adrenerjik nörotransmitter olan nörepinefrinin (NE) dolaşımdaki düzeyleri artar. Dolaşımda artan NE düzeyleri, adrenerjik sinir uçlarından NE salınımının artışına veya sinir uçlarından geri alımının azalmasına bağlıdır (38). Tedavi edilmeyen hastalarda normal kişilere göre NE düzeyleri 2-3 kat kadar artabilir (39). Bu hastalarda plazma NE düzeyleri mortaliteyi belirleyen bir faktördür. Ancak KY ilerledikçe miyokardın NE içeriği azalır, bunun mekanizması belli olmamakla birlikte uzun süren adrenerjik sistem aktivasyonu kardiyak sinir sonlanımlarında tükenmeye neden olabilir (40). Sempatik sistemin aktive olması beta-1 adrenerjik reseptörlerin uyarılmasını arttırarak kalp hızı ve miyokard kontraktilitesini arttırarak kalp debisinin artışına yol açar. Ayrıca beta-1 reseptörlerini uyararak orta düzeyde pozitif inotrop etki ve periferik vazokonstriksiyona neden olur. NE, kontraksiyon ve relaksasyonu arttırması ve kan basıncını devam ettirmesine karşın miyokardın oksijen gereksinimlerini arttırarak ve miyokarda oksijen sunumunu azaltarak iskemiye şiddetlendirebilir. SSS aktivasyonu kısa dönemde destek sağlarken uzun dönemde zararlı hale gelmektedir (41). Uzun dönemde kronik adrenerjik aktivasyon nedeniyle olumsuz etkileri vardır: ard-yükü arttırır, RAAS sistemini aktive eder, ventriküler

aritmi tetikler ve artmış katekolamin düzeylerinin miyositler üzerine toksik etkisi mevcuttur.

Renin-angiotensin aldosteron sistemi (RAAS): RAAS sıvı elektrolit dengesi ve kan hacminin devamında merkezi öneme sahiptir. RAAS, sempatik sistemden farklı olarak KY'nin daha ileri dönemlerinde aktive olur. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile birlikte kan basıncını ve kalp debisini devam ettirmeye çalışır. Renal kan akımının azalması, distal tubuluslardan sodyum reabsorbsiyonunun azalması, böbreklerin sempatik uyarılmasının artışı ve arjinin vazopressin salınımı jukstaglomeruler aparatustan renin salınımını arttırarak RAAS aktive eder (42). KY' de tuz kısıtlaması ve diüretik tedavisi de renin salınımını arttırır. Plazma renin aktivitesi, hafif KY olan vakalarda normal bulunabilir, fakat orta ve ağır KY vakalarında yüksek NE düzeyine paralel olarak, renin ve aldosteron düzeyleri de yüksek bulunur. KY' de yüksek NE düzeyleri gibi, plazma renin ve aldosteron düzeylerinin yüksek bulunması da önemli bir prognostik faktördür. KY' de renin miktarı artışına bağlı olarak anjiyotensin 1 ve 2 artar. Anjiyotensin 1'in büyük bölümü anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) ile anjiyotensin 2'ye dönüşür.

Anjiyotensin; anjiyotensin 1 (AT1) reseptörlerine bağlandıktan sonra arteryel vazokonstriksiyon, hücre büyümesi, ekstrasellüler matrikste artış, miyosit apoptozu, polidipsi, NE salınımı, arjinin vazopressin (AVP) ve aldosteron salınımında artışa neden olur. Anjiotensin 2 (AT2) reseptörlerinin aktivasyonu ise büyümeyi önleyici, yeniden şekillenmeyi önleyici, damarlarda apoptoz ve vazodilatasyon gibi AT1 reseptör aktivasyonuna ters etkileri vardır (43).

Natriüretik Peptitler: Natriüretik sistemi birbirine benzeyen beş farklı peptidi: atriyal natriüretik peptit (ANP),ürodilantin (ANP'nin bir izoformu), brain natriüretik peptit (BNP),C-tipi natriüretik peptit (CNP),dentroaspis natriüretik peptidi (DNP) içerir (44). KY'de en önemli dengeleyici nörohormonal sistem, ANP, BNP gibi natriüretik peptitlerdir. Fizyolojik koşullarda, ANP ve BNP natriüretik hormonlar gibi işlev görür, sıklıkla aşırı sodyum yüküne cevapta ve atriyum ve/veya miyokardın gerilmesine yanıt olarak salınır. ANP başlıca sağ atriyumda depolanır ve atriyum basıncında artışa cevaben salınır. ANP, vazodilatasyon ve natriürezis yapar, RAAS'in, adrenerjik sistemin ve AVP'nin su-tuz tutucu etkilerine karşı çalışır. BNP, başlıca ventriküler miyokardiyumda depolanır ve ventriküler basınçlardaki artışlara cevaben salınır.

CNP, daha çok damar sisteminde bulunur. KY'de, plazmada ANP ve BNP düzeyleri artar, atriyumlardaki ANP miktarı aynı kalır, BNP miktarı 10 kat, CNP miktarı 2-3 kat artar (45). KY bulunan hastalarda, ANP, BNP ve CNP' nin ventriküllerdeki miktarı çok artar, fakat plazmadaki yüksek natriüretik peptid düzeylerinin önemli bir kısmı BNP'ye aittir. Bu nedenle, plazmada BNP düzeyinin yüksek bulunması KY'nin önemli bir tanı kriteridir (46). Natriüretik peptitler, nötral endopeptidazlar (NEP) ile yıkılır, bu enzim sistemi çok sayıda dokuda yer alır ve ADE ile birlikte yerleşim gösterir. NEP inhibisyonu ile ANP ve BNP'nin böbrekler üzerindeki etkileri güçlendirilir.

3- Miyokardiyal yeniden şekillenme: SV yeniden şekillenme kalbin, şekil, yapı ve fonksiyonlarında oluşan değişiklikleri kapsar. Miyosit kaybı, fibrosis ve canlı hücrelerin reaktif olarak büyümesi gibi birçok mekanizma sonucu gelişir (47). KY ilerledikçe dengeleyici endojen vazodilatör maddelerde (Nitrik oksit, prostaglandinler, bradikinin, ANP, BNP) bir azalma olur. Bu durum RAAS ve SSS'den kaynaklanan vazokonstriktör maddelerin artışıyla birlikte artar. Artan vazokonstriksiyon, önyük ve art yükü arttırarak hücre proliferasyonuna, ventrikülün yeniden şekillenmesine, sıvı tutulumuna ve KY'nin kötüleşmesine neden olur.

KALP YETERSİZLİĞİ TANİ YÖNTEMLERİ

Öykü ve fizik muayene

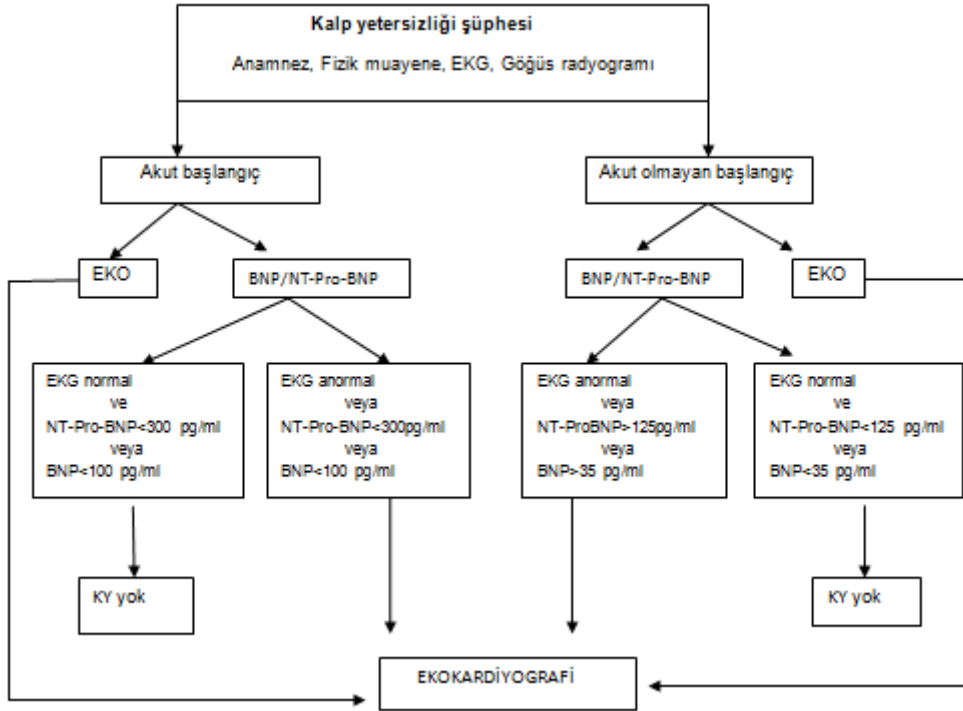
KY tanısında öykü ve fizik muayene önemli yer tutar, ayrıca KY'ni şiddetlendirici etmenlerin de belirlenmesi mümkün olabilir. Hastanın prognozu hakkında bilgi veren fonksiyonel kapasitenin (NYHA) belirlenmesi ve KY sınıflaması, öykünün önemli bir parçasıdır. KY belirtilerinin birçoğu özgül değildir ve bu nedenle KY ve diğer sorunlar arasında ayırıcı tanı zor olabilir. KY'nin pek çok bulgusu sodyum ve su tutulumundan kaynaklanır, bu yüzden de belirtiler özgül değildir (48,49). KY'de görülen tipik belirtiler: nefes darlığı, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne, egzersiz toleransında azalma, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması, ayak bileği şişliğidir. KY'de görülen daha özgül bulgular ise: üçüncü kalp sesi, juguler ven basıncında artış, hepatojuguler reflü, kalp tepe vurusunun sola kayması, üfürüm şeklinde

sıralayabiliriz. KY tanısı kılavuzlarda belirtildiği gibi uygun bir algoritma ile özetlenmektedir (50) (Şekil-1).

KY tanısında Framingham, Boston, Duke gibi algoritmalar tanımlanmıştır (51-53). Fizik muayene bulgularının ön planda olduğu bu gibi algoritmalarda laboratuvar ve ekokardiyografik değerlendirmeler dikkate alınmamıştır.

Framingham Kalp Çalışması'nda KY tanısı için yararlı kriterler elde edilmiştir (Tablo-4). Bu kriterler major ve minör olarak 2 grupta toplanmış olup, 2 major veya 1 major 2 minör kriterle KY tanısı konabilir. Ancak, major kriterlerin başka bir sebebe bağlı olmaması gerekir (54).

KY'nin gelişmesine neden olan etiyolojik durumlara ek olarak, vakaların %50-90'ında hastalığın ortaya çıkması veya ağırlaşmasında presipitan faktörler rol alır. Primer etiyolojik faktörler, duruma göre presipitan faktör olarak da etki gösterebilirler. Etiyolojinin yanında presipitan faktörlerin de bilinmesi ve ortaya konması klinik takip açısından çok önemlidir (55) (Tablo-5).



Şekil-1: Kalp Yetersizliği Tanı Algoritması

Tablo-4: Kalp Yetersizliği Tanısında Framingham Kriterleri

Major kriterler	Minör kriterler
*PND veya ortopne	*Bilateral ayak bileği ödemi
*Boyun ven dolgunluğu	*Gece öksürüğu
*Akciğerde raller	*Efor dispnesi
*Kardiyomegali	*Hepatomegali
*Akut pulmoner ödem	*Plevral effüzyon
*S3 galo	*Vital kapasite azalması
*Venöz basınçta artma (> 16 cm H2O)	*Taşikardi (> 120/dak)
*Dolaşım zamanında uzama (>25 sn)	*Tedavi ile 5 günde >4,5 kg kayıp
*Hepatojuguler reflü	

Tablo-5 : Kalp Yetersizliğinin Presipitan Faktörleri

*Miyokardiyal iskemi veya infarktüs	*Hipertroidi veya hipotroidi
*Aşırı sodyum (tuz) alımı	* Anemi
*Aşırı sıvı alımı	*Böbrek yetmezliği
*Tedaviye uyumsuzluk	*Tiamin eksikliği
*İyatrojenik volüm yüklemesi	*Pulmoner emboli
*Aritmiler	* KOAH ve hipoksi
*Atriyal fibrilasyon veya flutter	* Kontrolsüz HT
*Ventriküler aritmiler	*Alkol
*Bradikaritmi	*Kardiyak depresif veya tuz tutucu ilaçlar
*Ateş	* Kalsiyum kanal blokerleri
*İnfeksiyonlar (özellikle pnömoni veya Sepsis)	* Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
*Fiziksel, emosyonel veya çevresel stressler	* Kortikosteroidler
	* Östrojen preparatları

KALP YETERSİZLİĞİNDE GENEL TANISAL TESTLER

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzlarında, KY şüphesi olan hastalarda temel başlangıç incelemesi olarak ekokardiyografi (EKO), elektrokardiyogram (EKG) ve rutin laboratuvar testleri kullanılmaktadır. EKO ve EKG en yararlı testlerdir (50).

Elektrokardiyografi: Akut KY'de tamamen normal EKG çok nadir (<2%). Akut olmayan biçimde çıkan hastalarda normal EKG'nin negatif öngördürücü değeri düşüktür. KY hastalarında bir takım EKG değişiklikleri sık gözlendiği için KY'den şüphelenilen her hastada EKG bakılmalıdır (sınıf I ve kanıt düzeyi C)(50). Elektrokardiyografi altta yatan iskemik kalp hastalığı, SV hipertrofisi, sağ ventrikül hipertrofisi, perikardiyal efüzyon, infiltratif kalp hastalığı, intraventriküler ileti anomalileri ve taşiaritmileri belirlemede faydalıdır. İntraventriküler ileti gecikmeleri, QRS süresi, QT süresi, T dalgasının durumu prognozla ilişkili EKG bulgularıdır.

Ekokardiyografi: ESC kılavuzlarında, KY'den şüphelenilen bir hastada doğruluk, ulaşılabilirlik (taşınabilir olması dahil), güvenilirlik ve maliyet nedenleriyle en önemli tetkik transtorasik ekokardiyografi olduğu kabul edilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi C)(50). İki boyutlu, M-mode, spektral ve renkli Doppler, 3-D ve doku Doppler incelemeler sonucunda KY ciddiyeti, altta yatan etiyolojik faktörler ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlanmaktadır. Ventrikül duvar hareket bozuklukları, biventriküler hipertrofi, konjenital kalp hastalıkları, infiltratif kalp hastalıklarının belirlenmesi, kapak hastalıklarının tespiti, sağ ventrikül patolojilerinin belirlenmesi, perikardiyal efüzyon, KEF-KY teşhisi ve takibinde ekokardiyografik inceleme önemlidir. KEF-KY hastalarında altta yatan patofizyolojik bozukluğun SV diyastolik işlev bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle kapsamlı ekokardiyografik inceleme önerilmektedir. Başlangıçta M mod ekokardiyografi ve iki boyutlu ekokardiyografi ile SV anatomisi gösterildikten sonra endokard kalınlığı ve sınırlarının belirlenmesi, sistol, diyastol sonu volümlerinin hesaplanması, global ve segmenter SV fonksiyonları değerlendirilmesi yapılır. Doppler tekniği ile volüm tayinleri, intrakardiyak akım hızları ile hemodinamik bilgiler elde edilmektedir. Doku doppler ile bunun üst versiyonu olan strain ve strain oranı tayinleri ile segmenter sistolik fonksiyonlar hakkında daha detaylı inceleme yapılmaktadır.

M Mod Ekokardiyografi

SV fonksiyonları ilk kez M mod ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Parasternal uzun eksen planda iki boyutlu ekokardiyografi klavuzluğunda M mod kayıtları alınır ve SV diyastol ve sistol sonu çapları ölçülür. M mod çizgisinin SV boyutlarını olduğundan daha fazla hesaplamasını önlemek için SV uzun eksen çizgisine dik olmalıdır. Ölçümler mitral arka kapakçığın hemen altından ve korda seviyesinden alınmalıdır. Diyastolik ve sistolik iç çaplar, SV arka duvar endokardı ve ventriküler septumun kavite sınırı esas alınarak ölçülür. SV çapları yaş, cinsiyet, ağırlık, boy gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmekte ise de erişkinlerde diyastolik çap 35-56 mm ve sistolik çap 25-40 mm arasındadır. Ventriküler septum ve arka duvarda 6-11 mm arasındadır. Sistolik kalınlaşma ventriküler septumda % 27-70, arka duvarda % 25-80 oranındadır.

Sistolik kalınlaşma örneğin ventriküler septum için:

$IVS \text{ sistolik kalınlaşma } \% = (IVSs - IVSd / IVSs) \cdot 100$ olup arka duvar için de benzer şekildedir.

M mod ölçümlerinin en önemli kısıtlaması ölçümlerin tek hat üzerindeki ventrikül genişliği ve fonksiyonu hakkında bilgi vermesidir. Normal SV için uygun ve pratik bir ölçümdür. Ancak özellikle KAH'da segmenter duvar hareket kusuru ve duvar kalınlık farklılıkları göz önüne alınırsa global SV fonksiyonunun yeterince doğru hesaplanmadığı ortaya çıkar.

İki Boyutlu Ekokardiyografi (2-D) :

İki boyutlu ekokardiyografi ile SV iç çaplarının ölçülmesi önceleri endokard sınırlarının iyice belirlenememesi nedeniyle daha az uygulanırdı. Son yıllarda görüntüleme tekniklerinin ilerlemesi ve harmonik görüntüleme, akustik inceleme, kontrast eko gibi yöntemlerle endokard sınırlarının iyice seçilmesi sonucu ölçümler iki boyutlu ekokardiyografi yöntemiyle ve parasternal uzun ve kısa aks yanında apikal dört ve iki boşluk planlarında yapılabilmektedir. Kısa eksen planda mitral kapak seviyesinden alınan iki boyutlu ekokardiyografik görüntüler SV bazal seviyesine aittir. Simetrik ve normal kontraksiyonlu bir SV'de alınan çap ölçümleri ile fraksiyonel kısalma hesaplanır. Aynı plandaki diyastol ve sistol sonu alan farkının diyastol sonu alana oranı ise fraksiyonel alan değişimini vermektedir. Normal şekil ve büyüklükte olan ve

simetrik olarak kasılan bir SV'de fraksiyonel kısalma % 28-44, fraksiyonel alan değişimi % 36-64 arasındadır. Bu da global SV fonksiyonlarını gösterir. Ancak segmenter duvar hareket kusuru olan hastalarda bazal plan fraksiyonel kısalma veya alan değişimi yalnızca SV bazal kontraktilitesini gösterir, global SV fonksiyonlarını göstermez.

Volüm ve Ejeksiyon Fraksiyonunun Hesaplanması

Bugün için en sık kullanılan metod simpson kuralı, diğer bir deyişle diskler kuralıdır. Apikal dört veya iki plandan EKG yardımıyla alınan diyastol ve sistol sonu görüntülerde endokardiyal sınırlar manuel olarak veya akustik inceleme ile otomatik olarak tespit edilir. Ventrikül uzun eksen boyunca eşit aralıklarla disklere bölünür. Ventrikül uzun eksen uzunluğunun disk sayısına bölünmesiyle elde edilen değer (disk yüksekliği) disk alanı ile çarpılarak önce disk volümü bulunur. Disklerin volüm toplamı ise ventrikül içi volümü verir. Modifiye simpson formülünde ise ventrikül gövde kısmının volümü simpson disk volüm toplamıdır. Burada farklı olan yalnızca apikal bölgenin volümünün elipsoid segment olarak hesaplanması ve gövde volümüne eklenmesidir.

n=x V:total volüm

V=Σ π r² × h h: disk yüksekliği

n=1 n:disk sayısı

Volüm hesabı apikal dört ve iki boşlukta ayrı ayrı yapıldığında doğruluk derecesi artmaktadır. Bunun için transdüser tam apekse yerleştirilmek suretiyle net görüntü alınmalı ve harmonik görüntülemenin yanında gerekirse kontrast ekodan yararlanılmalıdır. SV ejeksiyon fraksiyonu, SV sistolik fonksiyonunun önemli bir ölçütüdür. En fazla önerilen yöntem iki boyutlu ekokardiyografide Modifiye Simpson yöntemi ile hesaplanır. Bu endokardiyum sınırlarının iyi saptanmasına bağlıdır. Diğer yöntemlerle elde edilen sonuçların doğruluğu, özellikle hipokinezi veya akinezi olduğunda düşer. Modifiye Simpson yöntemi ile hesaplanan Ejeksiyon fraksiyonu; atım volümünün (SVEDV-SVESV) diyastol sonu volüme oranıdır. SV diyastol ve sistol sonu volümleri bulunarak ejeksiyon fraksiyonu: EF= SV end diyastolik volüm (SVEDV)- SV end sistolik volüm (SVESV)/SVEDV formülü ile bulunur. Normal değerleri iki boyutlu ekokardiyografi yöntemine göre % 63-69 arasında kısacası > %60 olarak kabul edilir. İstirahatte SVEF >%40-45 ise sistolik fonksiyonlar korunmuş

demektir. Orta derecede KY bulunan hastalarda EF çoğunlukla %35'in altındadır (56).

Stres Ekokardiyografi: Egzersiz veya stres ekokardiyografi, tetiklenebilen iskeminin varlığını ve yaygınlığını belirlemede ve kasılmayan miyokard dokusunun canlılığını değerlendirmede kullanılabilir (57). Şüpheli ciddi aort darlığı, düşük EF ve düşük transvalvüler gradienti olan hastaların değerlendirilmesinde de kullanışlıdır.

Rutin laboratuvar testleri:

Tam Kan Sayımı: Hemoglobin, hematokrit değerleri KY veya semptomların sebebinin anemi olup olmadığını anlamada önemlidir. Kronik KY'de sıklıkla görülebilen infeksiyon durumunda lökositöz varlığının belirlenmesi ve tedavi sonrası takipte de tam kan sayımı önemlidir.

Elektrolitler: Özellikle diüretik kullanımıyla meydana gelen elektrolit bozukluğu aritmojenik eğilimde artışa neden olduğu için prognoz üzerine kötü etkilidir. Hiponatremi, hipopotasemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipernatremi, hiperpotasemi görülebilecek elektrolit bozukluklarıdır.

Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi: Renal yetersizlik ve nefrotik sendrom, KY'ne benzer semptomlara neden olabilir. Ayrıca kronik KY ve akut dekompanseasyonda hipoperfüzyona bağlı renal disfonksiyon gelişebilir. Üre, kreatin, tam idrar tetkiki, glomerüler filtrasyon hızı gibi parametreler kronik ADE-İ kullanan hastaların monitörizasyonunda önemlidir.

Karaciğer Fonksiyon Testleri: Karaciğer enzimlerinin artması, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve serum bilirubin düzeyinin yüksekliği şeklinde KY'de sık görülür. Bu değişiklikler, karaciğer kan akımı ve konjesyonunun azalması sonucunda olur (58).

Endokrinolojik Değerlendirme: Tiroit stimulan hormon (TSH) ölçülmesi tiroit hastalığı KY'ni arttıracığından veya taklit edeceğinden dolayı önemlidir. KY'li hastalarda tanı konmamış diyabet sık olduğu için kan şekeri ölçümü önem taşır. Dislipidemi de diyabet gibi KAH risk faktörü olduğundan değerlendirilmelidir. Akut alevlenme ve

dekompansasyon durumlarında eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanları ve KY'deki nörohormonal aktivasyonun markerleri olan natriüretik peptitler (ANP, BNP, N-terminal BNP, CNP), endotelin-1, TNF- α , IL-1, IL-6, adrenomedüllin, norepinefrin, renin ve anjiyotensin 2 gibi nörohormonların kan değerleri hastaların tedavi stratejilerinin seçiminde ve tedaviye yanıtı takipte önemli biyokimyasal parametrelerdir.

Natriüretik peptitler: Ekokardiyografiye ulaşılabilirliğin kısıtlı olduğu durumlarda, tanıda bir alternatif yaklaşım natriüretik peptitlerin kan konsantrasyonunu ölçmektir (sınıf IIa-kanıt düzeyi C)(50). Akut başlangıçlı veya belirtileri kötüleşen hastalarda, en uygun dışlama kestirim değeri, NT-proBNP için 300 pg/ml ve BNP için 100 pg/ml'dir (50). LV hipertrofisi, taşikardi, sağ ventrikül aşırı yüklenmesi, miyokard iskemisi, hipoksemi, böbrek işlev bozukluğu, ileri yaş, obezite, karaciğer sirozu, sepsis, enfeksiyon ve bayanlarda KY dışında da natriüretik peptitlerin kan konsantrasyonunda artış görülebilir (59).

Göğüs radyogramı: En faydalı olduğu yer, hastanın belirti ve bulgularını açıklayacak alternatif pulmoner nedenlerin ortaya çıkarılmasıdır. Kardiyomegali, SV diyastol sonu basıncı 15 mmHg'nin üzerinde olan hastaların %46'sında tespit edilen en sık radyolojik bulgudur. Pulmoner venlerin belirginleşmesi, intertisiyel gölgelerde belirginleşme, Kerley A ve B çizgileri, plevral efüzyon konjestif KY'nin radyolojik bulgularıdır. Ayrıca PA akciğer grafisi dispnenin kardiyak veya pulmoner sebeplerinin ayırımında da önemlidir (60,61).

Kardiyak Manyetik Rezonans

Kardiyak manyetik rezonans (KMR) kardiyak anatomi ve fonksiyon hakkında, kalp hacmi ve kütlesi, genel ve bölgesel fonksiyon ve duvar kalınlığı gibi verileri içeren geniş kapsamlı ve tekrarlanabilir analizler yapılmasına olanak verir (62). Gadolinyum gibi kontrast maddelerle de birleştiği zaman KMR, farmakolojik stres sonrası veya istirahat halindeki miyokard perfüzyonu hakkında fikir verir. Şu an KMR, kitle hacimleri ve duvar hareketlerinin değerlendirilmesinde altın standarttır fakat pahalı olması ve ekokardiyografi gibi kolay ulaşılabilir olmaması önemli bir dezavantajdır.

Koroner Anjiyografi ve Kateterizasyon

Koroner anjiyografi, KY ve anginası olan veya revaskülarizasyon düşünölen, invaziv olmayan testlerde geri döndürölebilir miyokard iskemisi bulgusu olan hastalarda endikedir. KY'deki revaskülarizasyonun rolü, hibernasyonda miyokardı olan hastalarda önemlidir (63). Ventrikölografik incelemeyele ejeksiyon fraksiyonu tespiti ve kalp kateterizasyonu ile elde edilecek basınç ölçümleri ventriköl performansını ortaya koymaya yardımcı olur. Ayrıca akut miyokard infarktüsü komplikasyonlarının değeriendirilmesinde ve intrakardiyak şantların belirlenmesinde de ventrikölografi önemlidir. Kapak hastalığı olan ve cerrahi düzeltme planlanan hastalarda da koroner anjiyografi endikedir. Konjenital kalp hastalıklarında elde edilen hemodinamik veriler, şant oranları ve ek patoloji varlığının tespiti de bu hasta grubunda önemlidir.

Egzersiz Testi

Egzersiz testi, egzersiz kapasitesinin ve eforla gelen nefes darlığı ve yorgunluk gibi belirtilerin nesnel olarak değeriendirilmesine olanak tanır (64). Pik oksijen ihtiyacı 14 ml/kg/dk altında olan ve/veya yaşa göre beklenen egzersiz kapasitesi %50'nin altında olan hasta grubunda prognoz kötüdür ve kalp transplantasyonu için belirleyici olarak düşünölebilir (65).

Elektrofizyolojik Monitörizasyon

Senkop, presenkop ve resüsitasyondan geöen hasta grubunda aritmi tespiti açısından elektrofizyolojik tetkikler önemlidir. KY hastalarında ventriköler aritmiler çok sık olmakta ve bu hastaların %50'sinde ani kardiyak ölüm meydana gelmektedir. Özellikle holter monitörizasyonu ve elektrofizyolojik inceleme ile saptanan ventriköler aritmilerin tedavisinde internal kardiyak defibrilatörlerin kullanılmasıyla prognozda sağlanan iyileşme ayrıca antiaritmik medikasyonun seçimi ve medikal tedavi altındaki hastaların takibi bu tür ileri incelemelerin önemini artırmaktadır.

Endomiyokardiyal biyopsi

Miyokardit ve infiltratif hastalık şüphesi olan sistemik hastalık nedenli KMP'den şüphelenilen hasta grubunda endomiyokardiyal biyopsi tanıyı doğrulamak için gerekebilir. Miyokarditte düşük diyagnostik kapasitesi nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir. Transplantasyon hastalarında rejeksiyon takibinde önemlidir. Aritmi ve perforasyon gibi komplikasyonlara yol açabilir (50).

Kalp yetersizliğinde prognoz

KY bulunan hastalarda kötü prognozu belirleyen faktörlerin varlığı bilinmektedir (Tablo-6).

Tablo-6: Kalp Yetersizliğinde Kötü Prognostik Faktörler

Klinik *Erkek cinsiyet *Koroner arter hastalığı hikayesi *NYHA sınıfı *Egzersiz kapasitesi *Dinlenme anındaki kalp hızı *Nabız basıncı *S3 galo *Cheyne – Stokes solunumu *Kardiyak kaşeksi varlığı	Hemodinamik *Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu *Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu *Sol ventrikül atım hacim indeksi *Sol ventrikül dolum basıncı *Sağ atriyum basıncı *Sol ventrikül sistolik basıncı *Ortalama arter basıncı *Kalp indeksi *Sistemik vasküler direnç
Elektrofizyolojik *Sık ventriküler ekstrasistol *Ventriküler taşikardi *Atriyal fibrilasyon	Biyokimyasal *Plazma NE, renin, arjinin vazopresin, ANP, BNP, IL-6 *Serum sodyum, potasyum, magnezyum düzeyleri

KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİ

KY tedavisi genel öneriler, non-farmakolojik, farmakolojik, mekanik destek ve cerrahi tedavi şeklinde sınıflandırılabilir ve hastalığın evresine veya hastaların fonksiyonel kapasitelerine göre tedavi düzenlenebilir (Tablo-7). Güncel tedavi sadece semptomatik düzelme ile ilgilenmez, asemptomatik kardiyak disfonksiyonun semptomatik KY'ne ilerlemesini önlemeye, KY'nin progresyonunu düzenlemeye ve mortaliteyi azaltmaya odaklanmaktadır.

Tablo-7: Kalp yetersizliğinde tedavi

Non-farmakolojik tedavi	Cihaz ve cerrahi tedavi
Genel öneri ve önlemler	Cihaz tedavisi
Farmakolojik tedavi	KRT+-IKD
ADE-İ ve/veya ARB	IKD
Beta Blokerler	SV destek cihazı
Aldosteron Antagonistleri	Perkutan/Cerrahi girişim
Hidralazin+isosorbid dinitrat	Revaskülarizasyon (PKG, KABG)
Diüretikler	Kapak cerrahisi
Digoksin	Kalp nakli
Pozitif inotropik tedavi	
Antikoagulan ve antiaritmik tedavi	

Kalp yetersizliği tedavi hedefleri

1-Prognoz

Mortalitenin azaltılması

2-Morbidite

Semptom ve bulguların gerilemesi

Yaşam kalitesinin iyileşmesi

Ödem ve sıvı retansiyonunun düzeltilmesi

Egzersiz kapasitesinin artırılması

Halsizlik ve dispnenin azaltılması

Hastaneye yatışların azaltılması

3- Korunma

Miyokardiyal hasarın gelişmesi

Miyokardiyal hasarın ilerlemesi

Miyokardiyal yeniden şekillenme

Semptomlar, sıvı birikiminin yenilemesi ve hastaneye yatış sıklığı

Kalp Yetersizliğinde Non-Farmakolojik (ilaç dışı) Tedavi

Kronik KY'de en önemli tedavi ilkelerinden biri, hasta ve hasta yakınlarının, yaşam tarzı değişikliği ve medikal tedavi konusunda eğitilmeleri ile tedaviye mutlak uyumun sağlanmasıdır. Öz bakım başarılı bir KY tedavisinin bir parçasıdır. Hasta fiziksel stabiliteyi sürdürme, tabloyu ağırlaştıracak davranışlardan kaçınma ve ağırlaşmaya işaret eden erken semptomları tanıma konusunda eğitilmelidir (66). Tedavi uyumu ile mortalite ve morbiditenin azaldığı, semptom ve egzersiz kapasitesinin düzeldiği gösterilmiştir (67). Vücut ağırlığının izlenmesi: Kilo artışı çoğu zaman KY'nin ağırlaşmasıyla ve sıvı retansiyonuyla bağlantılıdır. Öte yandan sıvı artışı olmadan KY tablosunun ağırlaşabileceği bilinmeli (68,69). Hastalar her gün vücut ağırlığını ölçmelidir. Üç gün içinde >2 kg üzerinde kilo alımı durumunda hasta diüretik dozunu yükseltebilir. Semptomatik KY'de sıvı retansiyonunu önlemek için sodyum kısıtlaması önerilmektedir. Şiddetli KY semptomları olan hastalarda günlük sıvı alımı 1,5-2 lt ile sınırlandırılmalıdır. Hafif, orta şiddette semptomları olan hastalarda rutin sıvı kısıtlaması klinik yarar sağlamadığı için önerilmez (70). Orta düzeyde alkol alımına izin verilir. Alkolik KMP'den şüphelenilen olgularda alkol tüketimi engellenmelidir (71). Beden kitle indeksi >30kg/m² olan olgularda kilo azaltımının sağlanması, semptom kontrolü ve KY progresyonunun önlenmesine katkıda bulunur. Şiddetli KY'de klinik ve subklinik malnütrisyon yaygındır. Değişen metabolizma, yeterli gıda almama, besinlerin yeterince kullanılamaması, bağırsaklarda konjesyon ve enflamatuvar mekanizmalar kardiyak kaşeksiye neden olabilir. Kardiyak kaşeksi; sıvı retansiyonu kanıtları olmayan bir hastada son 6 ay içinde ağırlık kaybı önceki stabil vücut ağırlığının %6 sınırın üzerinde olması olarak tanımlanır. Kardiyak kaşeksi sağ kalımdaki azalmanın önemli bir göstergesidir (72). Tedavinin amacı non-ödematöz kiloya ulaşmaktır, tercihen yeterli fiziksel egzersiz ile kas kütlelerinin artırılmasıdır. Hastalar aynı zamanda destek ve önerilerle sigarayı bırakmaya teşvik edilmelidir. Zorlu izometrik egzersizler, yarışmacı, zor sporlardan uzak durulmalıdır. Eğer hasta çalışıyorsa değerlendirilmeli ve devamı hakkında tavsiye verilmelidir. Pek çok klinik ve mekanik çalışmalar bazı randomize araştırmalar düzenli egzersizin fiziksel aktiviteyi %15-25 artırabildiğini semptomları ve stabil sınıf II ve III KY hastalarının yaşam kalitesi algılarını artırdığını göstermiştir. Bu nedenle NYHA sınıf II-III hastalarına egzersiz önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi B). NYHA sınıf III-IV KY olanlarda cinsel aktivite kardiyak dekompanzasyon için yüksek risk

oluşturmaktadır. Hastaların cinsel aktivite öncesi fosfodiesteraz inhibitörü kullanacakları biliniyorsa en az 24-48 saat nitrat türevi ilaç kullanmamaları gerektiği ile ilgili bilgi verilmelidir. Semptomatik KY hastaları yüksek rakımlı (>1500 metre) yerlere ve çok sıcak ve nemli bölgelere gitmeme konusunda uyarılmalı. Semptomatik hastalara pnömokok aşısı ve yıllık grip aşısı önerilmelidir.

Kalp Yetersizliğinde Farmakolojik Tedavi

Diüretikler

Sıvı birikimine ilişkin semptom ve bulguları olan KY olgularında, pulmoner ve sistemik konjesyonu azaltmak ve yeniden oluşmasını önlemek amacıyla diüretikler kullanılır. Diüretik kullanımı hızla semptomlarda ve egzersiz kapasitesinde düzelme sağlar bu nedenle volüm yükü olan hastalarda EF ne olursa olsun rutin olarak önerilmektedir (sınıf I, kanıt düzeyi B)(50). Kıvrım (loop) diüretikleri, daha hafif ve uzun süreli bir diürez oluşturan tiazidlere göre daha yoğun ve kısa süreli bir diürez oluşturur. Kıvrım diüretikleri, genellikle DEF-KY hastalarında tiazidlere göre daha fazla tercih edilirler. Bu iki ilaç sinerjistik etki eder ve kombinasyonları dirençli ödemin tedavisinde kullanılabilir.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri

ESC kılavuzları ADE-İ semptom olsun veya olmasın, SV ejeksiyon fraksiyonu (EF) <% 40-45 olan tüm hastalarda önermektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi A)(50). Randomize klinik çalışmalarda, ADE-İ'lerinin mortaliteyi azaltması ile birlikte semptomları, yaşam kalitesini, egzersiz toleransını, ventriküler fonksiyonları ve yeniden hastaneye yatış oranlarını düzelttiği gösterilmiştir. Akut miyokard infarktüsü sonrası re-infarktüs ve KY sıklığını azaltması nedeniyle erken dönemde başlanmalıdır (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (50). Hastalar için ADE-İ dozu çalışmalarda elde edilen sonuçlara uygun olacak şekilde düşük doz ile başlanmalı, tolere edilebilen maksimum doza kadar titre edilmeli (sınıf I ve kanıt düzeyi A)(50).

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB)

ARB'ler temel olarak ADE-İ'ni tolere edemeyen hastalara alternatif olarak önerilir (73). Ancak ADE-İ verilebilen bir olguda öncelik mutlaka ADE-İ'dir. EF<%40, ADE-İ ve BB ile optimal tedaviye rağmen semptomatik seyreden KY hastalarında ARB'lerin tedaviye eklenmesi artık ilk tercih değildir. Bunun nedeni KY'de hafif hastalarda eplerenonun hastaneye yatış ve sağkalım (EMPHASIS-HF) çalışmasında eplerenonun, ARB ekleme tedavisine göre mortalite ve morbiditede daha büyük bir azalma sağlamasıdır (74). Bu nedenle ESC klavuzlarında ARB'ler, EF<%40 olan ve ADE-İ tolere edemeyen hastalarda, ADE-İ ve BB tedavisine rağmen belirtileri devam eden (NHYA sınıf II-IV) ve aldosteron reseptör antagonistleri tolere edemeyen hastalarda önerilir (sınıf I ve kanıt düzeyi A)(50). ARB'de ADE-İ gibi çalışmalarda elde edilen sonuçlara uygun olacak şekilde düşük doz ile başlanmalı, tolere edilebilen maksimum doza kadar titre edilmeli.

Beta Blokerler (BB)

Beta blokerler iskemik veya iskemik olmayan KMP ve sol ventrikül EF'si azalmış tüm hasta gruplarında diğer tedavilere ek olarak, kontrendike olmadığı sürece önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi A). KY'de önerilen BB'ler bisoprolol, karvedilol, metoprolol süksinat ve nebivololdür (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (50). BB genellikle kararlı hastalara başlanmalı ve yeni dekompanse olmuş hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. BB tedavisine dekompanzasyon sırasında da devam edilebilir ancak şokta veya ciddi hipotansiyonu olan hastalarda geçici olarak tedaviye ara verilmesi önerilmektedir.

İvabradin

İvabradin sinüs düğümündeki If kanallarını inhibe eden bir ilaçtır. Sinüs ritmindeki hastalarda kalp hızını yavaşlatmaktadır (AF'de kalp hızını yavaşlatmamaktadır). Yüksek istirahat kalp hızı, KY hastalarında ve SV disfonksiyonu olan KAH'da, mortalite ve istenmeyen KV klinik sonuçlarla ilişkilidir. KY olgularının %50'sinde kalp hızı>70/dk'dır. BB çalışmaları, mortalite yararının kalp hızında azalma ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Semptomatik KY'li olguların dahil edildiği sistolik KY'de If inhibitörü-ivabradin tedavisi (SHIFT) çalışmasında

standart tedaviye ivabradin eklenerek sağlanan kalp hızı azalması ile KV ölüm ve KY nedenli hastaneye yatışlar azalmıştır. Ayrıca SV işlevleri ve yaşam kalitesi iyileşmiştir (75). Bu nedenle semptomatik sistolik KY bulunan sinüs ritminde, kalp hızı>70/dk olgularda standart tedaviye ivabradin eklenmesi önerilir (sınıf IIa, kanıt düzeyi B)(50). AF'da ivabradin endikasyonu yoktur.

Mineralokortikoid/aldosteron reseptör antagonistleri (MRA)

Spirolakton ve eplerenon aldosteron ve diğer kortikosteroidleri bağlayan reseptörleri bloke eden MRA'lardır. Kronik KY tedavisine MRA eklenmesiyle, tüm nedenli ölümler, KY yatışları ve fonksiyonel kapasitede düzelme olduğu gösterilmiştir. Sistolik disfonksiyona (LVEF<%35) bağlı NYHA II-IV KY bulunan ve hiperpotasemi veya ciddi renal disfonksiyonu olmayan tüm hastalara verilmelidir. Ayrıca post-miyokard infarktüsü, SVEF düşük veya KY bulunan ADEİ ve BB'e ek olarak mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla önerilir (sınıf I, kanıt düzey B)(50).

Digoksin

Digoksinin başlıca kullanım endikasyonu AF bulunan ve kalp hızı BB tedavi ile yeterince kontrol altına alınamayan sistolik KY olgularında hız kontrolü amaçlı kullanımudur (sınıf I, kanıt düzey B). Ayrıca sinüs ritminde ve optimum standart tedaviye (ADEİ ve/veya ARB, BB, MRA) rağmen semptomları devam eden EF<%45 KY olgularında ventriküler fonksiyonları düzeltmek, yaşam kalitesini arttırmak ve hastane yatışlarını azaltmak amacıyla digoksin verilebilir (sınıf IIb ve kanıt düzey B). Ancak mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir. Digoksin özellikle hipokalemi varlığında, atriyal ve ventriküler aritmilere neden olabilir. İştahsızlık, bulantı, görmede bulanıklık ve çarpıntı yakınmaları ile kendini gösteren digoksin intoksikasyonunda varsa hipokalemi düzeltilmeli, ilaç kesilmeli mümkünse kan digoksin düzeyi ve ritim takibi yapılmalıdır (50).

Hidralazin ve İzosorbid dinitrat(H-ISDN) ve Diğer Vazodilatörler

Direk vazodilatör tedavinin KY'inde bazı özel durumlar hariç spesifik bir rolü yoktur. SVEF<%40 olan semptomatik hastalarda hem ADEİ, hem de ARB'ler tolere edilemiyorsa, alternatif olarak H-ISDN kombinasyonu kullanılabilir (sınıf IIb ve kanıt düzey B). Hastalar ayrıca bir BB ve bir MRA almalıdır. Ayrıca ADEİ, BB ve ARB yada

MRA tedavisine rağmen semptomları devam eden hastalarda düşünülebilir (sınıf IIb ve kanıt düzeyi B)(50). Ülkemizde H-ISDN kombinasyonu bulunmamaktadır. Nitratların tek başına kullanımı genellikle önerilmez iken, nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikayeti olan hastalarda BB'leri tolere edemiyorsa yardımcı tedavi olarak kullanılabilir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi A). Vazodilatörler kronik KY'den çok akut KY'de kullanılmaktadır. Akut KY tedavisinde sıklıkla kullanılan vazodilatörler; nitratlar (nitrogliserin, isosorbid dinitrat), nitroprussid ve nesiritid'dir. Vazodilatör ajanlar, arteriyel, venöz veya miks vasküler yapıda dilatasyona neden olarak hemodinamik etkilerini gösterirler. KY kılavuzları, akut KY tedavisinde, akciğer konjesyonu ve ödemi olup sistolik kan basıncı >110 mmhg olan ve ciddi aort ve mitral darlığı olmayan hastalarda intravenöz nitrat ve nitroprussid kullanılması önerilmektedir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi B). Nesiritid temel olarak vazodilatör etki yapan bir insan BNP analogudur. Vazodilatör etki ile önyük ve ardyükü azaltarak SV doluş basınçları ve pulmoner kapiller uç basıncı azaltır. Diüretik ve natriüretik etkisi zayıf ancak diüretiklerin etkisini artırıp, diüretik ihtiyacını azaltır. Geleneksel tedaviye (genel olarak diüretik tedaviye) eklenmesi ile küçük ama anlamlı miktarda nefes darlığını azalttığı gösterilmiştir (76). Alfa-blokerlerin KY'de kullanımı önerilmemektedir (sınıf III ve kanıt düzeyi B). Kalsiyum kanal blokerlerinin çoğu (amlodipin ve felodipin dışında) negatif inotropik etkileri ve KY'nin kötüleşmesine neden olabileceklerinden dolayı önerilmemektedir (sınıf III ve kanıt düzeyi B)(50).

Antikoagülasyon ve Anti-aritmik Tedavi

Atriyal fibrilasyon, KY'de en sık görülen aritmidir. Ayrıca KY hastalarında özellikle SV dilate ve EF'si düşük olanlarda ventriküler aritmiler sıktır. AF, tromboembolik komplikasyonların riskini artırır ve belirtilerin kötüleşmesine yol açabilir. AF'si, geçirilmiş embolik olay öyküsü, SV'de mobil trombüsü olan, KY hastalarına antikoagülasyon önerilmektedir (sınıf I, kanıt düzeyi A) (50). KY'de AF, devamlı veya devamlı olmayan ventriküler taşikardi gibi durumlarda anti-aritmik tedaviye gereksinim olabilir. Sınıf I anti-aritmik ilaçlar mortaliteyi artırması, hemodinamik bozukluğa ve yeni aritmilere neden olabildiğinden önerilmemektedir (sınıf III ve kanıt düzeyi A) (50). Sınıf II antiaritmik olan BB'ler ani ölümü azaltması nedeniyle tek veya amiodarone ile kombine olarak kullanılması önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (50). Sınıf III antiaritmik olan amiodarone, AF'de sinüs ritminin sağlanması ve

devamlı veya devamsız ventriküler taşiaritmilerde kullanılabilir (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (50). Ancak KY'nde rutin amiodarone tedavisi süreksiz ventrikül aritmileri olan hastalarda ciddi ilaç toksisitesi ve yararının olmaması nedeni ile önerilmemektedir (sınıf III ve kanıt düzeyi A) (50).

Pozitif İnotropik Tedavi

Akut KY olgularının %5-10'luk bir bölümünde sistolik disfonksiyona bağlı düşük kardiyak debi vardır. Genel olarak inotropik tedavi kararında belirleyici olan faktörler hipotansiyon ve/veya periferik hipoperfüzyondur. İnotropik tedavinin amacı, hızlı bir hemodinamik kontrol ile uygun kan basıncı sağlayıp kardiyak debiyi arttırarak vital organ perfüzyonunu korumak ve düzeltmektir (77,78). Günlük uygulamada yaygın olarak kullanılan inotropik ajanlar; adrenerjik reseptör agonistleri dopamin ve dobutamin, fosfodiesteraz III inhibitörleri amrinon ve milrinon ve kalsiyum duyarlılaştırıcı ajan levosimendandır. Dopamin ve Dobutamin tek başına daha çok inotropik etkili iken, amrinon, milrinon ve levosimendanın inotropik etkileri yanında vazodilatör etkileri de bulunmaktadır (79). İnotropik ajanlar hücre içi kalsiyum düzeyi, oksijen tüketimi ve miyokardın oksijen ihtiyacını arttırdıkları, ciddi aritmilere zemin hazırladığı ve miyokarda direkt toksik etkili olabildikleri hatta mortaliteyi arttırabileceğine ilişkin sonuçlar bulunmaktadır (80). Bu nedenle inotropik ajanlar, hasta hipotansif (sistolik kan basıncı<85 mmhg), hipoperfüze ya da şokta olmadıkça güvenlik kaygıları nedeniyle önerilmemekte (sınıf III ve kanıt düzeyi C)(50). İntravenöz bir inotrop infüzyonu (örn.dobutamin) hipotansif ve hipoperfüze hastalarda kalp debisini arttırmak, kan basıncını arttırmak ve periferik perfüzyonu düzeltmek için düşünülmeli (sınıf IIa ve kanıt düzeyi C)(50). İntravenöz levosimendan yada bir fosfodiesteraz inhibitörü, BB'lerin hipoperfüzyona katkıda bulunduğu düşünülüyorsa etkisini bloke etmek için düşünülmeli (sınıf IIb ve kanıt düzeyi C)(50).

Oksijen tedavisi

Oksijen, kısa dönem mortalite riskinde artış ile ilişkili olan hipokseminin (spO₂<%90) tedavisinde kullanılabilir. Hipoksemik olmayan hastalarda oksijen vazokonstriksiyona ve kalp debisinde azalmaya neden olacağından, rutin olarak kullanılmamalıdır (81).

Cihaz ve Cerrahi Tedavi

Semptomları optimal medikal tedavi ile kontrol edilemeyen seçilmiş olgularda biventriküler pacemaker uygulaması ile sağlanan kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) ve/veya intrakardiyak kardiyoverter defibrilatör (IKD) uygulamasının tüm nedenlere bağlı ölüm, ani kardiyak ölüm ve hospitalizasyonu azalttığı, SVEF, yaşam kalitesi ve semptomları düzelttiği kanıtlanmıştır. İskemik KY'de, koroner revaskülarizasyon, kapak hastalıklarına bağlı gelişen KY'de perkutan veya cerrahi kapak girişimleri, optimal medikal tedaviye yanıt alınamayan refrakter KY'de uzun dönem SV destek cihazları (SVDC) ve kalp transplantasyonu tedavi seçenekleri arasındadır. KY'li hastalarda ölümlerin önemli bir kısmı ventriküler aritmilerle ilişkilidir. SVEF<%40,ventriküler aritmi nedeni ile arrest olup yaşayan, senkopa ve hemodinamik bozukluğa yol açan aritmi varlığında, bir yıldan fazla yaşam beklentisi varsa sekonder koruma amaçlı IKD önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi A). Post miyokard infarktüsü >40 gün, non-iskemik KMP olan, SVEF<%35,NYHAI-II hastalarda primer koruma amaçlı IKD önerilir (sınıf I ve kanıt düzeyi A). KRT de amaç elektriksel disenkronisi (QRS>120 msn) olan KY olgularında intraventriküler ve interventriküler senkronizasyonu sağlamaktır. Bu amaçla KRT-P (pacemaker) ve KRT-D (defibrilatör) özellikli cihazlar kullanılmaktadır. Bu gün için KRT optimal medikal tedaviye yanıt alınmayan, SVEF<%35,NYHA III-IV olgularda QRS>120 msn, NYHA II olgularda QRS >150 msn, sinüs ritminde olan olgularda, bir yıldan uzun yaşam beklentisi varsa önerilmektedir. En belirgin fayda LBBB morfolojisine sahip hastalarda sağlanmaktadır (50). SVDC, ventrikülün mekanik pompa işlevinin bir bölümünü üstlenerek, ventrikül iş yükünü azaltan ve kan volümünü arteriyel sisteme pompalayarak periferal ve hedef organların kan akımını arttıran sistemlerdir. SVDC'ları optimal medikal tedaviye yanıt vermeyen, inotropik tedaviye bağımlı, NYHA III-IV, SVEF<%25, VO₂<14ml/kg/dk olan, klinik tablonun düzelmesi için artık başka şansın bulunmadığı olgularda düşünülmelidir (82). Bu hasta gurubunda transplantasyona köprü amaçlı veya transpalantasyona aday olmayan olgularda klinik sonuçları düzeltmek için kalıcı bir tedavi olarak düşünülebilir.

Kalp Yetersizliğinde Önerilmeyen Tedaviler

Tiazolidinedion (TZD; glitazonlar), KY'nin kötüleşmesine neden oldukları ve KY nedeniyle hastaneye yatış riskini arttırdıkları için kullanılmamalıdır. Kalsiyum kanal blokerlerinin çoğu (amlodipin ve felodipin dışında) negatif inotropik etkileri ve KY'nin kötüleşmesine neden olabileceklerinden kullanılmamalıdır. NSAİİ ve COX-2 inhibitörlerinden su ve tuz tutulumuna, böbrek işlevleri ve KY'de kötüleşme neden olabileceğinden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Ayrıca ADEİ ve MRA kombinasyonuna bir ARB eklenmesi, böbrek işlevlerinde bozulmaya ve hiperkalemi riski nedeni ile önerilmemektedir (50).

ADİPONEKTİN

Büyük enerji deposu olarak bilinen beyaz adipöz doku çok sayıda biyolojik aktif peptit salgılayan önemli bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (Tablo-8). Yağ dokusu enerji metabolizması, nöroendokrin fonksiyon ve immün fonksiyonlarla ilgili biyolojik aktivitelere sahiptir. Yağ dokusunun hem eksikliği hem de fazlalığının önemli metabolik ve endokrinolojik sonuçları olmaktadır. Salgılanan bu biyolojik aktif peptitlere genel olarak adipositokinler adı verilmektedir. Yağ dokusundan üretilen adipositokinler arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazı açısından önemli rol oynamaktadır (83). Adiponektin, enerji metabolizmasını ve insülin duyarlılığını düzenleyen yağ dokusunun salgıladığı en önemli adipokindir (84).

Tablo-8:Yağ dokusundan salınan başlıca proteinler (85)

1- Leptin	11-apolipoprotein E
2- TNF- α	12-Serum amiloid A
3- IL-6	13-Alfa-1 asit glikoprotein
4- Makrofaj ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)	14-haptoglobin
5- Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI1)	15- matriks metalloproteinaz
6- Adiponektin,	16- sistatin C
7- Adipsin ve asilasyon uyarıcı protein (ASP)	17- fibronektin,
8- Rezistin	18-doku metalloproteinaz inhibitörü
9- Renin anjiyotensin sistemi (RAS)'nin proteinleri.	19- katepsin
10-lipoprotein lipaz	20-osteonektin
	21-pigment epitel kaynaklı büyüme faktörü

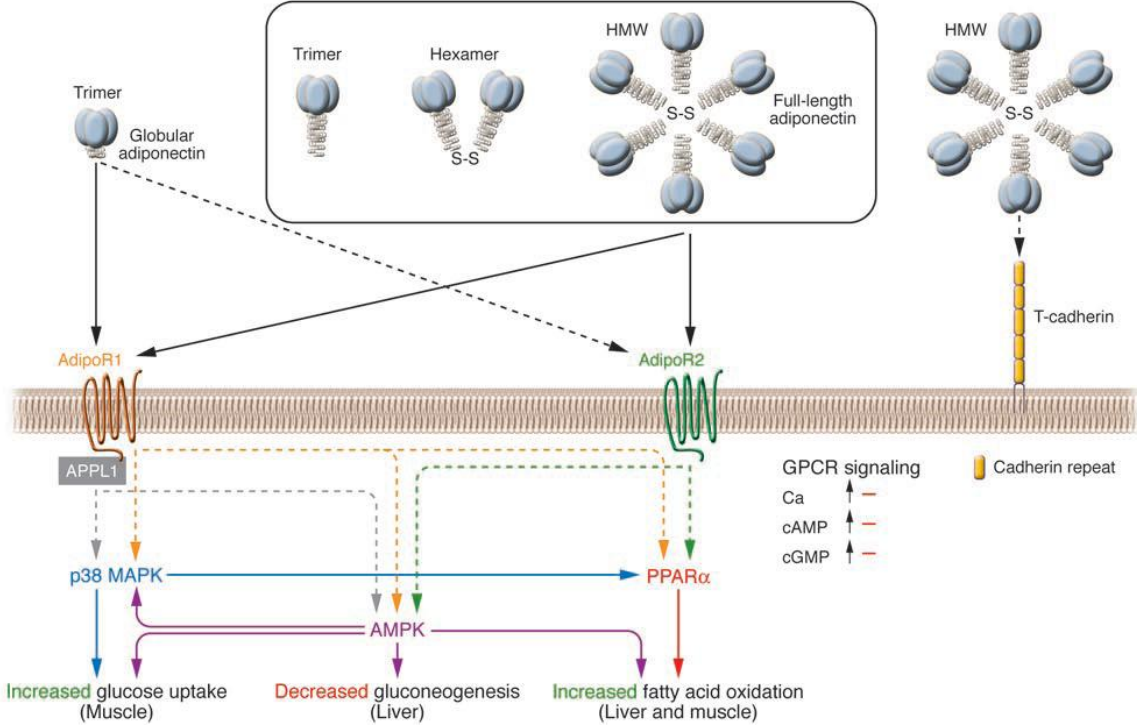
Adiponektin Moleküler Yapısı

1995 ve 1996 yıllarında farklı gruplar tarafından bulunan ve bu nedenle de farklı adlandırılan adiponektinin diğer isimleri şunlardır: “adipose most abundant gene transcript 1 (apM1)”, “adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30)”, adipoQ ve “gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28)”. Adiponektin esas olarak farklılaşmış, olgun adipositlerden üretilip dolaşıma verilir (86). İnsan adiponektin geni kromozom 3q27’de olup bu alan metabolik sendrom ve Tip 2 DM’le ilişkili bulunmuştur (87). Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aminoasitlik bir polipeptid olan adiponektin sinyal alanı, kollajen yapının hakim olduğu bir N-terminal kısım, bir değişken kısım ve globular yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. Tip 8 ve Tip 10 kollojen ve kompleman C1q ile belirgin benzerlikler gösterir (88). Globular kısmın 3 boyutlu yapısı TNF- α ile benzerlik göstermektedir (89). Adipositlerden tüm adiponektin proteini olarak dolaşıma verilir ve daha sonra proteolize uğrayarak globular C-terminal kısım ayrılır. Dolaşımda çok düşük miktarda globular kısım şeklinde bulunsa da bu formun biyolojik aktivitesi çok daha fazladır (90). İnsan plazmasında adiponektin üç formda bulunur: Düşük moleküler ağırlıklı (DMA) trimer, orta moleküler ağırlıklı (OMA) heksamer (iki adet trimerden oluşur) ve yüksek moleküler ağırlıklı (YMA) 12-18-mer adiponektin (91). Globüler adiponektin trimer formda, tam uzun adiponektin 3 formda bulunur: trimer, heksamer ve YMA. YMA isoform intrasellüler adiponektinin önemli kısmını oluştururken, dolaşımda düşük moleküler ağırlıklı (DMA) izoform baskındır. YMA izoform glikoz ve lipid metabolizmasında toplam adiponektine göre daha etkindir ve adiponektinin aktif formudur (92). Adiponektin dolaşımdaki total plazma proteinlerinin %0.01’ini oluşturur ve plazma düzeyleri 3-30 $\mu\text{g/mL}$ arasında değişir. Adiponektin plazma düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha fazladır (93).

İki adiponektin reseptörü tanımlanmıştır: AdipoR1 ve AdipoR2. Her ikisi de 7 transmembran alanlı reseptörlerdendir ve peroksizom proliferatör- aktive reseptör (PPAR α), adenosin monofosfat kinaz (AMPK) ve MAPK sinyal moleküllerini aktive etmek üzere işlev gösterirler (94). AdipoR1 başlıca çizgili kasta eksprese olur ve globüler forma yüksek afinite gösterir. AdipoR2 ise başlıca karaciğerde eksprese olur ve her iki adiponektin formuna da benzer afiniteye sahiptir. Adiponektin reseptörleri; pankreatik beta hücrelerinde, makrofajlarda ve aterosklerotik lezyonlarda da belirtilmiştir (84).

Adiponektinin vücutta oluşturduğu etkiler şunlardır:

- 1- İnsülin duyarlılığını artırır(anti-diyabetik).
- 2- Lipid düzeyini düzeltir.
- 3- Anti-inflamatuar etki gösterir.
- 4- Anti-aterosklerotik etki gösterir.
- 5- Anti-apoptotik etkileri vardır

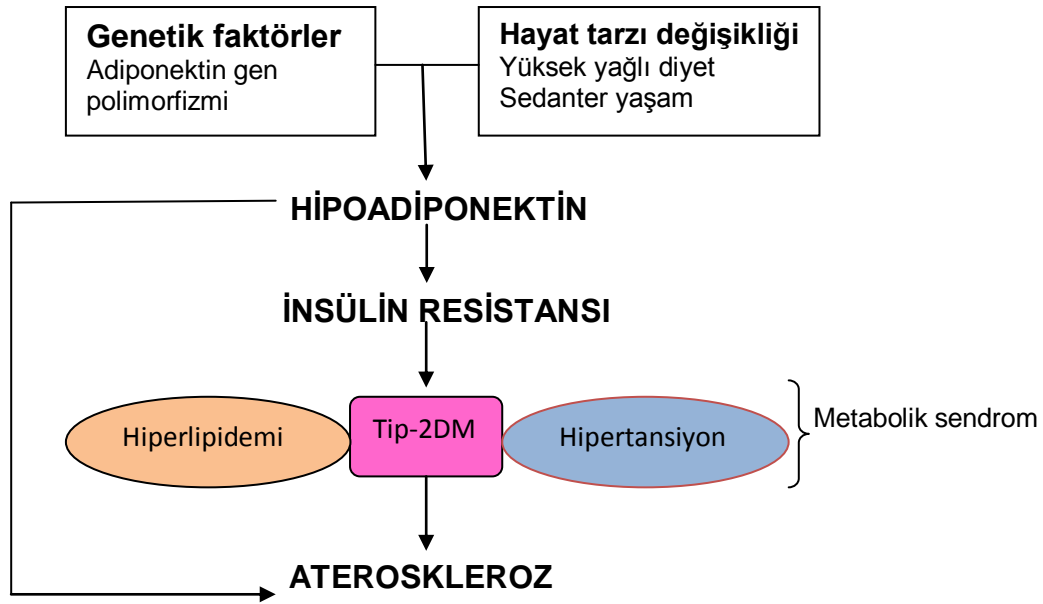


Şekil-2: Adiponektin ve etki mekanizması (95)

(The Journal of Clinical Investigation dergisi 2006 temmuz ayı bölümünden alınmıştır).

C2C12 miyositlerindeki AdipoR1/R2 reseptörlerin uyarılmasıyla adiponektin PPARα, AMPK enzimlerini aktive ederek glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini artırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar. Karaciğer hücresinde ise AdipoR1/R2 reseptörlerin uyarılması AMPK ve PPARα enzimlerinin aktivasyonu ile adiponektin insülin duyarlılığını artırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu artırır ve karaciğerde glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır. (95) (Şekil- 2).

Adipoz doku hem savunma (adiponektin gibi) hem de saldırı (TNF- α , PAI-1) molekülleri salgılamaktadır. Obezite ve lipoatrofide olduğu gibi beyaz yağ doku kitlesinde gelişen değişiklikler, yağ dokusu kaynaklı adipokinler arasındaki dengenin bozulmasına neden olur. Bunun sonucu her iki durumun da çeşitli metabolik rahatsızlıklar ve artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilidir. Obezitede pek çok adipokinin düzeyi artmıştır. Anjiyotensinojen artışı ile HT, plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1) artışı ile bozulmuş fibrinoliz ve asilasyon uyarıcı protein, TNF, IL-6, resistin artışı ile insülin direnci gelişimine neden olur. Tersine leptin ve adiponektin insülin duyarlılığını arttırıcı etkilere sahiptir (85). Metabolik sendrom ateroskleroz gelişim sürecinde önemli rol oynar, adiponektin düzeylerinin de bunda payı vardır. (Şekil-3).



Şekil-3: Adiponektin ve ateroskleroz (95)

Çalışmalarda inflamasyonun insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkili olduğu gösterilmiştir (96). İnflamasyon aterosklerotik vasküler hastalığın başlangıç ve progresyonunda da önemli rol oynar. Adiponektin endotel hücrelerinde ve makrofajlarda, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkileri nedeni ile aterosklerozun başlangıç ve progresyonunda koruyucu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Adiponektin, endotelyumda adezyon moleküllerinin ve makrofaj kaynaklı sitokinlerin üretimini nükleer transkripsiyonel faktör kapp B (NF-kB) sinyal ekspresyonunu inhibe ederek

inflamatuvar reaksiyonlarda yer alır (97). Adiponektin hücre dışı matriks molekülleri ile etkileşir. Damar intimasında bol miktarda bulunan kollajen I, III ve V'e bağlanırken kollajen II, IV, laminin ve fibronektine bağlanmaz. Adiponektin kateterle hasar oluşturulan sıçan damar duvarında, erken evrede subendotelial alanda bulunmuş fakat sağlam damar duvarında tespit edilememiştir. Ayrıca insanda hasarlı aortta da, makrofajların çevresinde bulunmuştur. Bu bulgu adiponektin'in endotel hasarında, damar duvarında hızla biriktiğini gösterir. Lipid yüklü köpük hücrelerinin birikimi ve makrofajla ilgili inflamasyon aterosklerotik lezyonun anahtarıdır. Adiponektin; bu aşamada, makrofaj çöpçü reseptörü (MSR) ekspresyonunu transkripsiyon aşamasında baskılar. Böylece monosit kökenli makrofajlarda lipid birikimi ve köpük hücre oluşumunu önler. TNF- α gibi çeşitli inflamatuvar uyarılarla endotel hücrelerinin aktivasyonu, monositlerin damar duvarına yapışmasını artırır ve bu yapışma KAH gelişiminde önemli bir basamaktır. Adiponektin ve TNF- α adipoz dokuda birbirlerinin üretimini baskılar. TNF- α , NF-kB aracılığı ile adezyon moleküllerinin transkripsiyonel düzenlenmesinde rol alır. Adiponektin ise insan aorta endotel hücrelerinde TNF- α bağımlı NF-kB aktivasyonunu baskılayarak adezyon moleküllerinin ekspresyonunu önler. Adiponektin endotelial inflamatuvar yanıtta endojen bir düzenleyici olarak ateroskleroza önler. Adiponektin hasarlı damar duvarının uyarılmış endotel hücrelerinden; çeşitli büyüme faktörlerinin ekspresyonunu, ayrıca düz kas hücre proliferasyonunu ve göçünü baskılar. Bu şekilde de ateroskleroza önleyici etki gösterir (98-100). Ayrıca adiponektin endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini artırır ve anjiyogenezi uyarır (9,99). Adiponektin düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir (101).

Tablo -9: Adiponektin Artışı ve Düşüklüğü İle İlişkili Durumlar (95)

Adiponektin düşüklüğü ile ilişkili durumlar	Adiponektin artışı ile ilişkili durumlar
*Adiponektin gen polimorfizmi *Obezite *İnsülin direnci *Tip 2 DM *Metabolik sendrom *Dislipidemi *Kardiyovasküler hastalıklar *Hipertansiyon *Cinsiyet hormonları(androgen, testostero) *Oksidatif stres *Karbonhidrattanve yağdan zengin diyet	Tedavi ile: TZD, Anjiyotensin II reseptör blokörleri (ARB) , Anjiyotensin converting enzyme inhibitörleri (ACEİ) *Kalp yetersizliği *Böbrek yetmezliği *Kilo kaybı Diyet faktörleri: Soya proteini, yağlar Karbonhidrattan zengin diyet

Tablo-10: Adiponektin çevre –ilaç etkileri (84)

Hayat tarzı değişikliği Kilo Kaybı- Adiponektin ↑ Diet ve egzersiz-Adiponektin ↑ Sigara içimi- Adiponektin ↓ Sempatik sinir sistemi aktivasyonu-Adiponektin ↓
Renin-Anjiyotensin sistem blokerleri Temocapril ve Ramipril-Adiponektin ↑ Losartan ve Candesartan-Adiponektin ↑
PPAR α agonistleri PPAR α agonistleri-Adiponektin ↑ Fenofibrat-Adiponektin ↑
PPAR γ agonistleri Tiazolidin-Adiponektin ↑
Hipoglisemik ilaçlar Glimepid-Adiponektin ↑ Metformin-Adiponektin ↔
Statinler Simvastatin, Atorvastatin ve Rosuvastatin-Adiponektin ↔
Yeni Beta-Blokerler Nebivalol-Adiponektin ↑

TÜMÖR NEKROSİS FAKTÖR-ALFA (TNF- α)

TNF, 26 kilodalton (kDa) ağırlığında 212 aminoasitten oluşan, bir transmembran proteindir. TNF- α ve TNF- β olmak üzere iki formu vardır. TNF- α klasik formdur ve kaşektin olarak da bilinir. Doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre regülasyonu, farklılaşma ve apoptoz süreçlerinde önemli role sahiptir. TNF ilk önce hücre yüzeyine bağlı öncül form olan transmembran TNF (tmTNF) olarak salınır. Matriks metalloproteinaz TNF- α dönüştürücü enzim (TACE, ADAM17 olarak da bilinir) tarafından enzimatik olarak yıkılarak 17 kDa ağırlığında matür form olan çözümlü forma (sTNF) dönüştürülür ve bu şekilde hücreden salınır. Oluşan moleküllerin üçü bir araya gelerek aktif olan homotrimer yapıyı oluşturur. sTNF ve tmTNF'nin ikisi de biyolojik olarak aktiftir. Vücudumuzda başlıca makrofajlar ve T lenfositleri olmak üzere mast hücreleri, granülositler, NK hücreleri, fibroblastlar, nöronlar, keratonisitler ve düz kas hücrelerinden, TNF üretilir. Bakteriler, virüsler, immün kompleksler, diğer sitokinler (IL-1, IL-17, INF-gama), komplemanlar, tümör hücreleri, radyasyon, iskemi/reperfüzyon hasarı ve travmaya bağlı olarak saniyeler içerisinde salınır ve salınımı post-transkripsiyonel olarak düzenlenir (102). TNF üretimi çok sıkı denetlenir. TNF salınması kendisinin de etkilediği sitokinler tarafından pozitif (IL-1, INF-gama, IL-2) ve negatif (IL-10, prostaglandinler) geri beslemelerle denetlenir.

TNF'nin biyolojik fonksiyonlarını göstermesinde etkin olan glikoprotein yapıda iki farklı TNF reseptörü vardır. Bunlardan TNFR1; p55 ve CD120a, TNFR2 ise p75 veya CD120b olarak adlandırılır (103). TNFR1 eritrosit dışında neredeyse tüm hücre yüzeyinde bulunurken TNFR2 indüklenebilir reseptörlerdendir, endotel hücresi ve hematopoetik hücre yüzeylerinde bulunmaktadır. sTNF TNFR1'e, tmTNF ise TNFR2'ye bağlanma eğilimindedir (103). sTNF TNFR2'ye bağlanırsa bu reseptörden hızlıca ayrılma ve TNFR1'e bağlanmaya yatkındır (104).

Hücre yüzeyinde bulunan TNF reseptörleri sTNF ile bağlandığında hücre içerisine sinyaller ulaşır. TNF reseptörlerinin sitoplazmik parçasıyla bir adapter protein ilişki içerisindedir. TNFR1'in sitoplazmik parçası bir death domain içermektedir. Böylece iki farklı yolak oluşmaktadır. Birinci yolakta birçok inflamatuvar genin düzenlenmesinde kritik önemi olan NF-KB1'in aktivasyonu ile sonuçlanırken diğer yolak aktive olursa kaspas 3 ve kaspas 8 aracılı apoptoz gerçekleşir. Apoptoz

yolu normalda FADD-benzeri IL-1beta dönüştürücü enzim tarafından baskılanır. Ve NF-KB yolağı aktiftir. Ancak patojen mikroorganizmalarla hücre infekte olursa apopitoz yolu ağır basar (102).

Tablo-11: TNF- α fizyolojik ve patolojik etkileri

TNF- α Patolojik etkiler	TNF- α fizyolojik etkiler
*Septik şok *Keşeksi *Kalp yetersizliği *Allerjik reaksiyonlar *Psoriasis *Obezite *Tip-2 DM *Hiperandrojenizm *Romatoid artrit *Sıtma *Menenjit *Crohn hastalığı	*Hemotolojik sistem *İmmün sistem *Doğuştan immünitenin oluşması *Bakteriyel İnfeksiyonlara karşı koruma *Tümör gerilemesi

Sağlıklı kişilerde hem dolaşımdaki hem de kardiyak TNF- α düzeyleri düşüktür (105,106). TNF fizyolojik koşullarda dalak, karaciğer, timüs ve böbrekten salınır. ancak miyokardiyal stres, basınç ve volüm artışı gibi durumlarda kalpten de salınır. Ciddi KY'de dolaşımdaki TNF düzeyleri yükselmiştir. KY'de çeşitli uyarılar; hipoksi, alfa-adrenerjik reseptör uyarıları, laktik asidoz, kompleman aktivasyonu ve gerilim TNF- α salınımını artırır (107). Yaşlanma sitokin üretiminde bozulmaya neden olur. Çevresel (sigara, obezite, infeksiyon),genetik faktörler, azalan cinsiyet hormonları etkisi yaşlanma ile birlikte sistemik düşük derece imflamasyona neden olur. Yaşlanma kronik olarak düşük düzeyde TNF- α ve sTNF- α reseptör artışına neden olur. Ancak yaşa bağlı TNF artışı akut infeksiyon ve/veya iskemi sırasında görülen artışın çok altındadır (108,109). Aort, karotis ve koroner arter duvarı TNF- α oluşumunda yaşa bağlı artışın ana kaynaklarıdır.

Kronik KY çoklu organ fonksiyon bozukluğu ile giden bir hastalıktır. KY sempatik tonusta artışa, anabolik ve katabolik dengenin bozulmasına neden olan kronik imflamatuvar bir hastalıktır. Kardiyak fonksiyonların azalması ile splanknik kan akımı azalır, bağırsaklardaki koruyucu bariyer bozulur. Sonuç olarak bakteriyel translokasyonla sonuçlanmaktadır. Bozulmuş bağırsak duvarı KY’de artan imflamatuvar sitokinlerin en önemli uyarandır (110).

Miyokard dokusundaki sürekli yüksek TNF düzeyleri SV fonksiyonlarında azalma, SV genişlemesi, hipertrofi, apopitoz ve fibrizis ile ilişkilidir. Tüm bu olumsuz etkilerden TNFR1 sorumludur. TNF- α birçok mekanizma ile KY ilerlemesine neden olur (111-114) (Tablo-12).

Tablo-12: TNF- α ve Diğer Sitokinlerin Kalp Yetersizliğinin İlerlemesine Etkisi

Direkt Etki	İndirekt Etki
*Hipertrofi \uparrow	*Kemik iliği fonksiyonunu bozarak sekonder anemi
*Fibrosis \uparrow	*Uygunsuz endotel aktivasyonu
*Apopitoz \uparrow	*Sistemik imflamasyona sekonder periferik kaslarda güçsüzlük
*Hücre içi kalsiyum transportunu bozarak miyokardın kasılabilirliği \downarrow	*Koagulasyonda \uparrow
*Beta-adrenerjik sinyal iletiminde bozulma	
*Miyokard remodeling katılan gen ekspresyonunda \uparrow	

Tüm bu mekanizmalar miyokardın kasılma düzeninde bozulmaya neden olur. Sağlıklı kişilerde artmış plazma TNF- α düzeyleri artmış kardiyovasküler riskle ilişkilidir (115). Dolaşımdaki TNF düzeyinin artışı kardiyak fonksiyonlardaki bozulma ile ilişkilidir (116). Düşük yaşam beklentisinin bağımsız bir göstergesidir (115). MI öyküsü olmayan asemptomatik kişilerde KY gelişeceğinin göstergesidir (117). Daha önceden bilinen KY olan kişilerde ise artmış TNF düzeyleri de artmış mortalite ile ilişkilidir (118). TNF- α ’nın bu olumsuz etkilerinden yola çıkarak, KY’de yüksek TNF- α etkisinin TNF- α antagonisti ilaçlarda bloke edilmesi ile mortalite ve morbiditede azalma olabilir mi sorusu akla gelmektedir. Bu düşünceden yola çıkarak KY’de TNF- α

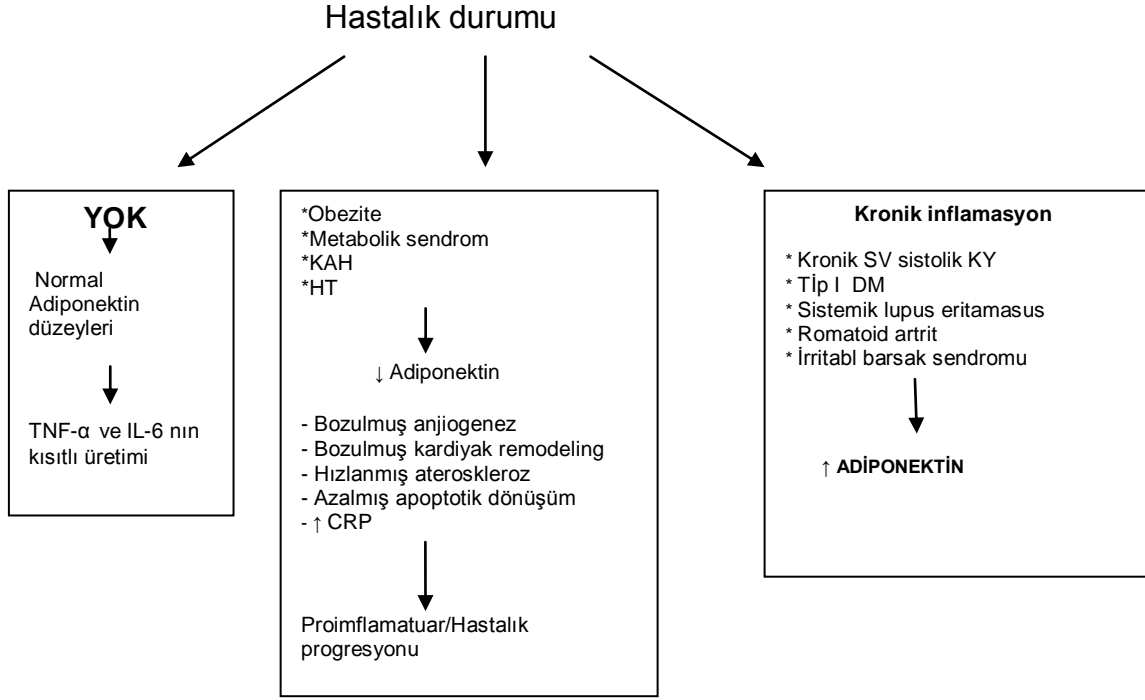
antagonitlerinin kullanılmasıyla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Ancak KY olan hastalarda TNF- α antagonistlerinin kullanıldığı çalışmalarda, bu grupta kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin daha fazla olması nedeni ile olumlu sonuç elde edilememiştir. Çelişkili sonuçlar nedeni ile ileri araştırmalara gerek vardır (119).

ADİPONEKTİN, TNF- α ve KALP YETERSİZLİĞİ

Önceleri izole bir pompa yetersizliği olarak tanımlanan KY, günümüzde birçok adaptif ve maladaptif mekanizmalar ile komplike bir nöroendokrin sendrom olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda, vasküler yeniden şekillenmede rol oynadığı bazı çalışmalarda gösterilmiş olan yağ dokusundan salınan anti-inflamatuar, anti-aterosklerotik etkili adiponektinin, KAH, DM ya da metabolik sendromu olanlarda ve obezlerde serum düzeylerinin azaldığı bilinmektedir (10-12). Adiponektin, obezite ile ilişkili metabolik ve vasküler hastalıklarda koruyucu etkilidir. Düşük adiponektin düzeyleri güçlü bir şekilde endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. Endotel disfonksiyonu erken evre ateroskleroz göstergesidir. Adiponektin vasküler endotelyumdan nitrik oksit salınımını uyararak anti-inflamatuar ve anti-aterosklerotik etki gösterir (9).

Adipoz doku hem savunma (adiponektin gibi) hem de saldırı (TNF- α , PAI-1) molekülleri salgılamaktadır. Adiponektin TNF- α salgılanmasını inhibe ederken, proinflamatuar sitokin olarak bilinen TNF- α da adiponektin salgısını inhibe eder. TNF- α 'nın inflammatuar bir sitokin olduğu ve adipoz doku dışında çeşitli dokularda sentezlendiği bilinmektedir. Adiponektinin aksine TNF- α düzeyi, yağ dokusu kitlesi ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterir. Kronik KY'de uygunsuz kompensasyon nedeni ile TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin plazma düzeyleri yükselmiştir (120,121). TNF- α inflamasyona, koroner arterlerde aterogeneze ve miyokartta ilerleyici hasara yol açan, negatif inotropik etkili kardiyovasküler hasarı hızlandıran bir faktör görevi görmektedir. KY'nin progresyonuna neden olmakta, mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Öte yandan, adiponektinin inflamasyona ve aterogeneze karşı koruyucu etkileri vardır. Normal sağlıklı bireylerde adipoz dokudan salınan pro-inflamatör ve anti-inflamatör sitokinler bir denge içerisinde. Obezite ve ilişkili hastalıklarda (tip-2 DM, metabolik sendrom, KAH) bu denge bozulmaktadır (122-124). Obezite ve ilişkili hastalıklarda adiponektin düzeyleri azalmakta ve adiponektinin inflammatuar yolakları inhibe edici etkisi kısıtlanmaktadır. Serum

adiponektin düzeyleri beden kitle indeksi (BKI),vücut yağı ve intraabdominal yağ miktarı ile ters ilişkilidir. Serum adiponektin düşüklüğü yüksek KV risk ve imflamasyonla ilişkilidir. İlginç bir şekilde son araştırmalarda obezite ile net ilişkisi olmayan hastalıklar, kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda serum adiponektin düzeylerinin yüksek olduğu izlenmektedir (125)(Şekil-4). Paradoksal olarak, KY olan hastalarda serum adiponektin düzeylerinin, KY olmayanlardan, anlamlı olarak daha yüksek olduğu çalışmalarda ortaya konmuş olmakla birlikte bunun nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kronik KY'deki yüksek adiponektin düzeyleri KY'nin ciddiyeti, kaşeksi ve artmış mortalite ile ilişkilidir (14,15). Kronik KY'de yüksek adiponektin düzeylerine ilişkin birkaç hipotez öne sürülmüştür. Daha önceki çalışmalar serum adiponektin düzeylerinin KY'nin ciddiyeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir (126). Aşırı inflamatuvar sitokinler ve oksidatif stresin neden olduğu kardiyovasküler hasara kompanse olarak adiponektin düzeyleri artar (127). Bu natriüretik peptid sentezindeki mekanizmaya benzer şekildedir. KY 'de ilginç şekilde BNP düzeyleri ile adiponektin düzeylerinin birbiri ile pozitif ilişkili olduğu izlenmiştir. Aynı zamanda adipositler BNP ile direkt uyarıldığında adiponektin sentezinin arttığı izlenmiştir (128). Bir diğer olası mekanizma; iskelet kasında AdipoR1 reseptör ekspresyonunda azalma ve buna bağlı fonksiyonel adiponektin resistansının oluşması kronik KY'de yüksek adiponektin düzeylerine neden olduğu düşünülmektedir (129). Akut dekompanze KY'de dolaşımdaki adiponektinin major kaynağının adipoz doku olduğu bilinmektedir. Ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda kardiyomyositlerden adiponektin mRNA ve proteinlerinin sentezlendiği izlenmiştir. Yine bazı kalp otopsilerinde immunoreaktif adiponektine rastlanmıştır. Sonuç olarak adiponektin KY 'de kalp dokusundan salınabileceği akla gelmektedir (130).



Şekil-4: Adiponektin Düzeyi ve Hastalık durumuyla ilişkisi

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Grubu:

Çalışma grubu haziran 2010-kasım 2011 tarihleri arasında, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji kliniğine başvuran kronik KY olgularından oluşturulmuştur.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; Ekokardiyografik olarak SVEF <%40 olan yeni tanı almış kronik KY olan ve daha önce KY'ne yönelik medikal tedavi almayan hastalar dahil edilmiştir. KY tanısı framingham kriterlerine göre konulmuştur. New York Heart Association (NYHA) kalp yetersizliği fonksiyonel sınıfı 2 ve/veya 3 olan hastalar dahil edildi. Etiyolojik olarak iskemik kalp hastalığına sekonder olarak gelişmiş KY'ne sahip hastalar alındı.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 1-) Daha önce KY yönelik medikal tedavi almış hastalar
- 2-) Akut ve/veya kronik böbrek yetmezliği, kreatin>2 mg/dl

- 3-) Ciddi kalp kapak hastalığı varlığı
- 4-) Akut koroner sendrom ve/veya stabil anginası olan hastalar
- 5-) Çalışmaya dahil edilmeden son 3 ay içinde revaskülarizasyon öyküsü
- 6-) Tanı konulmuş konjenital kalp hastalığı varlığı
- 7-)Ciddi ventriküler aritmi(ventriküler taşikardi, sık ventriküler erken vuru) ve bradikardi (atriyoventriküler blok) varlığı
- 8-) Malignite
- 9-) Akut kalp yetersizliği(NYHA sınıf 4)
- 10-) Aktif enfeksiyon varlığı
- 11-) Karaciğer yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastaların ayrıntılı öyküsü alınarak, fizik muayeneleri yapıldı. Kan basıncı, boy, kilo ve BKİ'leri kaydedildi. 12 derivasyonlu istirahat EKG' leri çekildi. Ayrıca tüm hastalara başlangıçta ve sekiz haftalık tedavi sonrası ekokardiyografik tetkikleri yapıldı ve TNF- α , adiponektin düzeyleri için kan örnekleri alınarak çalışma sonunda değerlendirilmek üzere saklandı. Tüm hastalara ADE-İ ve/veya ARB ve BB içeren standart tedavi başlanarak, ADE-İ ve BB dozu iki haftalık aralıklarla ESC kalp yetersizliği kılavuzunda önerilen ve tolere edilebilen doza ulaşılan kadar arttırıldı. Başlangıçta çalışmaya 50 yeni KY hastası dahil edilmiştir. Ancak takip sırasında medikal tedaviyi tolere edemeyen, medikal tedaviyi kesen ve ADE-İ+BB birlikte alamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların sekiz haftalık takipleri dışında, onsekiz aylık uzun dönem takipleri de yapıldı. Bu süre sonunda hastalar telefon ile aranarak kardiyovasküler olaylar (KY nedeni ile hastaneye yatış, miyokard infarktüsü, ölüm, inme) açısından sorgulandı ve elde edilen veriler kaydedildi. Bu süre sonunda telefon ile ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak çalışmamız en son 24 erkek (%) ve 10 kadın (%) olmak üzere toplam 34 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

TNF- α ve Adiponektin Ölçümleri

TNF- α ve adiponektin ölçümleri için antekubital venden EDTA'lı tüpe yaklaşık 20 ml kadar venöz kan alındı. Kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar ölçüm zamanına kadar -80 derecede saklandı. Plasma adiponektin

düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Human adiponectin kit, Invitrogen Corporation, Camarillo, CA, USA) yöntemi ile ölçüldü. TNF- α düzeyleri ise commercially available assay kits (Human TNF- α kit, Invitrogen Corporation, Camarillo, CA, USA) yöntemi kullanılarak ölçüldü.

Ekokardiyografik Değerlendirme

Olguların transtorasik ekokardiyografileri, sol lateral dekübitüs pozisyonunda GE Vivid 7 Dimension, GE Healthcare, Horten, Norway ekokardiyografi cihazı ile 2.5-3.5 mHz prob kullanılarak Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerileri doğrultusunda yapıldı (131) . Beş ardışık ölçümün ortalaması her bir değişken için hesaplanmıştır. Parasternal uzun eksen penceresinden SV boyutları ve SV fraksiyonel kısalma M-mod görüntülerde hesaplandı. Apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntülerden modifiye simpson metodu kullanılarak SV ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. EF= SV end diyastolik volüm (SVEDV)- SV end sistolik volüm (SVESV)/SVEDV formülü ile hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metotlar kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak değerlendirildi. Verilerin gruplar içinde normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında Student t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında ise MannWhitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenler arasında ilişkiyi değerlendirilmesi için spearman korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Tüm hesaplamalar, SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı.

4.BULGULAR

Çalışmamız haziran 2010-Kasım 2011 tarihleri arasında, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji kliniğine başvuran daha önce KY'ne yönelik medikal tedavi almayan yeni tanı almış kronik KY olgularından oluşturuldu. Çalışmamız ADE-İ+BB birlikte maksimal düzeyde tolere edebilen yaşları 61.2 ± 11.3 arasında 24 erkek (%69.6) ve 10 kadın (%29,4) olmak üzere toplam 34 hasta üzerinden değerlendirildi. Demografik bulgular, klinik özgeçmiş ve medikal tedavi Tablo-13'de görülmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastalar onsekiz ay süreyle kardiyovasküler son noktalar (ölüm, MI, SVO ve KY nedeni ile hastaneye yatış) açısından takip edildi. Takip sonunda toplam 7 hastada ölüm izlendi. İki hasta ise ilk sekiz hafta içerisinde kaybedildi. Hastaların dördünde SVO izlendi. 18 hasta onsekiz ay boyunca KY semptom ve bulguları nedeni ile hastaneye başvurdu. Ancak hastaların yedisinde şiddetli KY semptom ve bulguları nedeni ile hastaneye yatış gerekti.

Tablo-13: Demografik bulgular, klinik özgeçmiş ve medikal tedavi

Değişkenler		Medikal tedavi	
Yaş(yıl)	61.2±11.3	ADE-I, n (%)	34 (100)
Cinsiyet, kadın, n (%)	10 (29.4)	BB, n (%)	34 (100)
Diyabetes Mellitus, n (%)	11 (32.4)	Diüretik, n (%)	30 (88.2)
Hipertansiyon, n (%)	11 (32.4)	Statin, n (%)	27 (79.4)
Hiperlipidemi, n (%)	28 (82.4)	Digoxin, n (%)	7 (20.6)
Sigara, n (%)	21 (61.8)	Nitrat, n (%)	6 (17.6)
NYHA sınıf II, n (%)	21 (58.8)	Aspirin, n (%)	34 (100)
NYHA sınıf III, n (%)	13 (38.2)	Klopidogrel, n (%)	17 (50.0)
Atrial fibrilasyon, n (%)	7 (20.6)	Warfarin, n (%)	13 (38.2)

Hastaların % 58.8'inde en hafif KY semptomları (NYHA sınıf II) ve % 38.2'de orta semptomlar (NYHA sınıf III) olduğu gözlemlendi.

Kilo, sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı ve fonksiyonel sınıf arasında tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmiştir (Tablo-14)

Tablo-14: Tedavi öncesi ve sonrası Kilo, Beden Kitle İndeksi, Kalp hızı ve Fonksiyonel sınıf.

	Bazal	8 hafta tedavi sonrası	P
Kilo (kg)	74.5±12.0	73.5±11.9	0.001*
BKİ (kg/m ²)	26.7±4.2	26.6±4.1	0.342
SKB (mmHg)	133.7±12.6	128.1±11.6	0.001*
DKB (mmHg)	82.0±9.4	79.2±6.9	0.020*
Kalp hızı (atım/dk)	83.3±11.6	74.0±8.7	0.001*
NYHA Sınıf II/III	21/13	28/4	0.001*

(BKİ: Beden kitle indeksi,SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı)

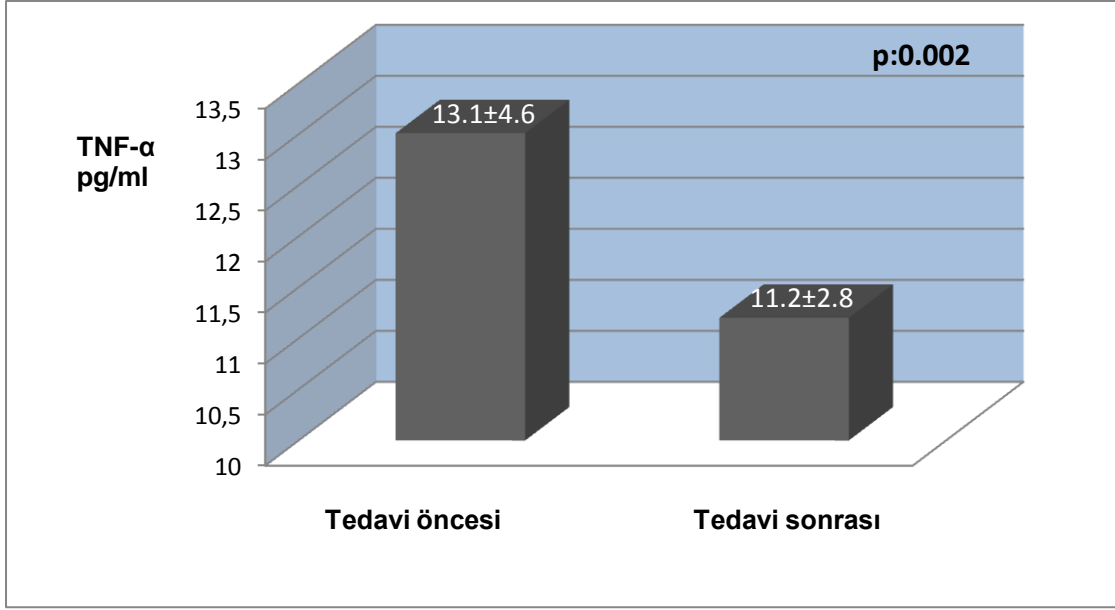
Tedavi sonrası SV ejeksiyon fraksiyonu (32.4±6.2% vs. 35.3±7.4%, p:0.004), SV-EDV (157.4±49.1 ml vs. 147.5±44.4 ml, p:0.042) ve SV-ESV (106.4±41.9 ml vs. 96.3±39.9 ml, p: 0.023) düzeylerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlendi (Tablo-15).

Tablo-15: Ekokardiyografik sonuçlar

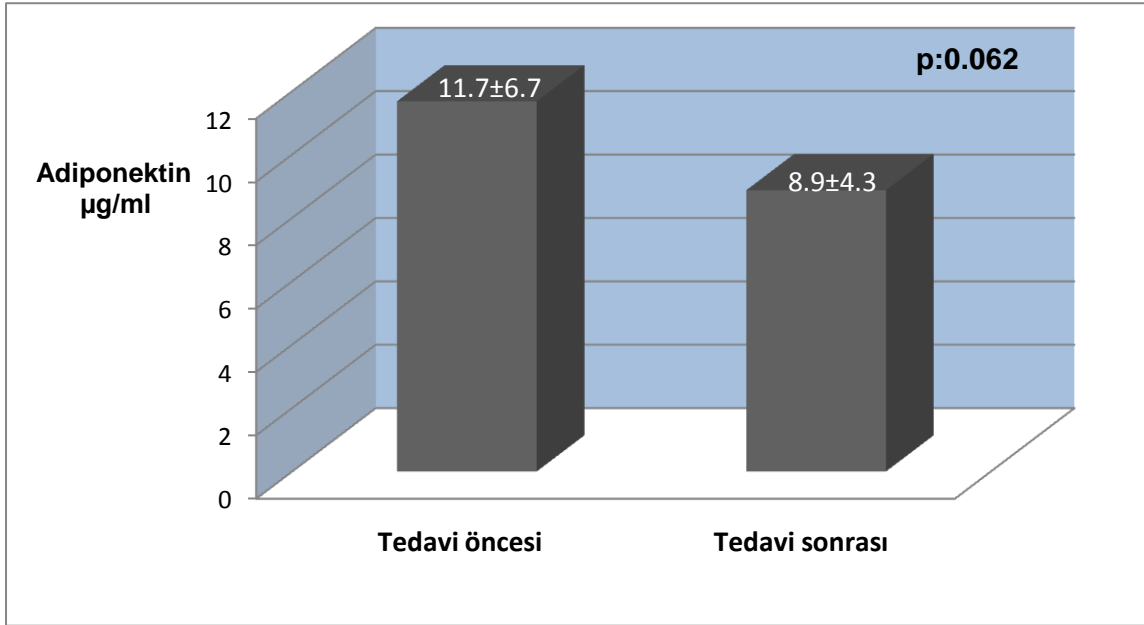
	Bazal	Tedavi sonrası	P
SV diyastol sonu çap (mm)	54.3±8.3	52.8±8.1	0.114
SV sistol sonu çap (mm)	43.3±8.9	42.6±8.4	0.482
SV diyastol sonu volüm (ml)	157.4±49.1	147.5±44.4	0.042*
SV sistol sonu volüm (ml)	106.4±41.9	96.3±39.9	0.023*
SV atım volümü (ml)	49.3±11.7	50.4±12.0	0.600
SV fraksiyonel kısalma (%)	17.2±3.3	17.8±3.6	0.124
SV ejeksiyon fraksiyonu (%)	32.4±6.2	35.3±7.4	0.004*

Çalışmamızda adiponektin ve TNF- α (r:0.224, p:0.219) düzeyleri arasında herhangi bir ilişki izlenmedi. Ayrıca SV ejeksiyon fraksiyonu ile adiponektin (r:-0.201, p: 0.269) ve TNF- α (r:-0.047, p: 0.798) düzeyleri arasında da anlamlı ilişki saptanmadı. Yine aynı şekilde bazal TNF- α ve adiponektin düzeyleri ile tedavi öncesi fonksiyonel sınıf arasında da ilişki izlenmedi.

Tedavi sonrasında ortalama TNF- α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir (13.1±4.6 pg/ml vs. 11.2±2.8 pg/ml, p: 0.002, Şekil-5). Fakat ortalama adiponektin düzeylerinde ise tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan azalma izlenmiştir (11.7±6.7 μ g/ml vs. 8.9±4.3 μ g/ml, p: 0.062, Şekil-6).



Şekil-5: Sekiz haftalık BB ve ADE-İ tedavisi öncesi ve sonrası TNF-α düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil-6: Sekiz haftalık BB ve ADE-İ tedavisi öncesi ve sonrası adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması

Sekiz haftalık ADE-İ ve BB içeren tedavisi sonrasında Adiponektin ve TNF- α gibi inflamatuvar belirteçlerde meydana gelen değişim ile onsekiz aylık takip sonrasında izlenen kardiyovasküler olaylar açısından değerlendirme de yapılmıştır. Sekiz haftalık tedavi sonrasında Adiponektin ve TNF- α değişim oranlarının (Δ değişim oranı) karşılaştırılmasında ölüm dahil kardiyovasküler olay izlenmeyen grupta adiponektin düzeyindeki azalma TNF- α 'ya göre daha belirgin olduğu izlense de (Δ TNF: -1.51, Δ Adiponektin: -5.45) istatistiksek olarak anlamlı düzeye ulaşmadı.

Hastaların onsekiz aylık takip süresince hospitalize olanlar ile hospitalize olmayan hastaların tedavi öncesi ve sonrası TNF- α ve adiponektin düzeyleri karşılaştırıldığında ise sadece sekiz haftalık tedavi sonrasında TNF- α düzeyi tekrarlayıcı hospitalizasyon olan grupta daha yüksek olarak bulundu (hospitalize olan grupta TNF- α sekizinci hafta değeri 19,5 iken hospitalize olmayan grupta ise 11,82 olarak bulundu (p : 0,016)).

5.TARTIŞMA

Kalp yetersizliği çeşitli hemodinamik, nörohormonal ve inflamatuvar süreçleri içeren karmaşık bir klinik sendromdur. Etkin tedavisi yapılmazsa ilerleyici olup yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir.

KY patofizyolojisinde nörohormonal sistemler önemli bir yere sahiptir. KY'de azalmış kalp debisini ve doku perfüzyonunu arttırmak için erken dönemlerde nörohormonal sistemler aktive olur. Adrenerjik aktivasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu ve natriüretik peptitlerin salınımı şeklinde nörohormonal sistemlerin aktivasyonu erken dönemde dolaşım hemostazını sağlamaya yardımcı olsa da ilerleyen dönemlerde SV'de belirgin genişleme, hipertrofi ve EF'de azalma ile kendini gösteren progresif SV disfonksiyonuna ve yapısal yeniden şekillenmeye (remodelling) neden olmaktadır.

Birçok büyük randomize ve placebo kontrollü çalışma BB kronik kalp yetersizliği hastalarında mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir. Adrenerjik aktivasyonun düzeyi KY progresyonu ve ölüm ile güçlü

korelasyon göstermektedir (132,133). BB'lerin, adrenerjik ve nörohormonal aktivasyonun sistemik etkilerini ve yeniden şekillenmeyi azalttığı gösterilmiştir (132). KY'de BB tedavisi, semptomları, SV fonksiyonlarını ve hastaneye yatış oranlarını iyileştirmektedir. Bu faydalar dolaşımdaki vazokonstrüktörlerin seviyesini azaltmaları, kan basıncını, kalp hızını ve miyokard oksijen tüketimini düşürmeleri ve miyokardiyal beta-1 reseptör yoğunluğunu arttırmalarından kaynaklanmaktadır (134). Beta-1 blokajın etkileri; bradikardi yaparak diyastolik kan akımında artma, oksijen gereksiniminde azalma, anti-aritmik etki, beta-1 reseptörlerin up-regulasyonu, RAAS inhibisyonu, ANP ve BNP düzeylerinde artma ve katekolaminlerin neden olduğu nekrozun azalması şeklinde sıralanabilir (135).

RAAS kardiyak outputta azalma ve renal perfüzyonun azalması sonucu aktive olur. KY erken dönemlerinde RAAS aktivasyonu sonucu sıvı, tuz tutulur dolayısıyla ventriküler ön yük ve kardiyak output artar. Ancak KY ilerlemesi ile kardiyak outputtaki azalma kompanze edilemez. Ancak RAAS aktivasyonu devam eder sıvı ve tuz tutulumu konjesyona neden olur. Doku perfüzyonunun bozulması sonucu sempatik sistem de aktive olarak bir kısır döngü oluşmaktadır. Bu nedenle RAAS inhibisyonu KY tedavisinde önemli bir yere sahiptir. ADE inhibitörleri kronik KY'de mortalite ve morbidite üzerinde olumlu etkileri gösterilen ilk nörohormonal bloke edici ajan gurubudur. ADE-İ anti-aterojenik, anti-inflamatuvar, anti-proliferatif ve anti-trombotik etkileri birçok plasebo kontrollü çalışma ile gösterilmiştir (136,137). Bu nedenle KY tedavi klavuzlarında SV disfonksiyonu olan tüm hasalara kontrendikasyon olmadıkça ADE-İ önermektedir (50). Çalışmamızda da başlangıçta ADE-İ ve BB almayan hastalara aynı anda bu iki nörohormonal sistem inhibitörünün tedaviye eklenmesi ile sekiz hafta gibi kısa bir tedavi sonrasında sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı ve fonksiyonel sınıf arasında tedavi sonrası anlamlı iyileşme izlenmiştir. Yine çalışmamızda tedavi sonrası ekokardiyografik olarak SVEF'de anlamlı artış görülmüştür.

KAH, HT, DM, obezite KY etyolojisinde başlıca nedenlerdir. KY'de inflamatuvar belirteçlerin serum düzeylerinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (138). Son yıllarda, adiponektin ve TNF- α gibi sitokinler genellikle HT, KAH, DM ve obezite gibi KY etyolojisinden sorumlu hastalıkların patogenezinden sorumlu tutulur. Yağ dokusunda üretilen adiponektin antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir

sitokindir. Normal sağlıklı bireylerde adipoz dokudan salınan pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler bir denge içerisinde. Adiponektin TNF- α salgılanmasını inhibe ederken, proinflamatuvar sitokin olarak bilinen TNF- α da adiponektin salgısını inhibe eder. KAH, DM ya da metabolik sendromu olanlarda ve obezlerde serum adiponektin düzeylerinin azaldığı bilinmektedir (10,12). Adiponektin, obezite ile ilişkili metabolik ve vasküler hastalıklarda koruyucu etkilidir. Birçok çalışmada kronik KY'de adiponektin düzeyi ile TNF- α 'nın da içinde bulunduğu sitokinlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (139). KY, günümüzde erişkin yaştaki en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin başındadır. Bu nedenle KY'nin fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması hem tanı hem de tedavi açısından önemlidir. KY'nin progresyonunda, tanısında ve tedavisinde nörohormonal yanıtının önemi büyüktür.

Serum adiponektin düzeylerinin açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, glukoz tolerans testinin 2. saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total ve LDL kolesterol, trigliserid ve ürik asid düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL konsantrasyonlarıyla pozitif korelasyon gösterdiği bazı çalışmalarda ortaya konulmuştur (123,140,141).

Serum adiponektin düşüklüğü yüksek KV risk ve inflamasyonla ilişkilidir. Paradoksal olarak, KY olan hastalarda aşırı inflamatuvar sitokinler ve oksidatif stresin neden olduğu kardiyovasküler hasara kompanse edici olarak adiponektin düzeyleri artar (127,142).

Yüksek adiponektin düzeyi ve KY azalmış fonksiyonel kapasitesi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (143). Yapılan bir çalışmada, KY olan hastalarda serum adiponektin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (15). Nakamura ve ark. da yaptıkları bir çalışmada; KY hastalarında fonksiyonel kapasite kötüleştikçe serum adiponektin düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (126). Bizim çalışmamızda ise bazal TNF- α ve adiponektin düzeyleri ile tedavi öncesi fonksiyonel sınıf arasında ilişki izlenmemiştir. Ancak 8 hafta gibi kısa bir ADE-İ+ BB tedavisi ile başlangıçta yüksek fonksiyonel sınıfa sahip hastalarda klinik iyileşme görülmüştür. Bu çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı ve hastaların %58.6 gibi büyük bir çoğunluğunun tedavi öncesi fonksiyonel sınıfının NYHA sınıf-II olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Adiponektin düzeyine çeşitli tedavi modelleri etkileri de değerlendirilmiştir. Yamaji ve arkadaşları KY olan hastalarda karvedilol ile 6 aylık tedavinin adiponektin düzeyini önemli derecede bir azalma ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ayrıca adiponektin ve ejeksiyon fraksiyonu (144) düzeyi arasında ters bir ilişki vardır. Bu çalışmaya katılan hastalarda KY etiyolojisi homojen değildir ve tüm hastalar ADE-I veya ARB almamıştır. Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda bazal adiponektin düzeyi ile EF arasında ilişki izlenmemiştir. Bu hem hasta sayısının azlığı ve başlangıç fonksiyonel sınıfının iyi olmasının yanında çalışma grubunun tamamının iskemik kalp hastalarından oluşması hem de HT, DM, HL ve sigara gibi kardiyovasküler risk faktörlerinden en az birine sahip olmaları zaten bu hastalıkların patogeneğinde adiponektin düzeylerinin azalmış olabileceğini düşündürmektedir. Bir diğer çalışmada esansiyel HT olan hastalarda RAAS inhibitörlerinin kullanımı adiponektin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (145). Ohara ve ark. Akut KY nedeni ile hastaneye başvuran hastalarda adiponektin seviyesinde başvuru düzeyi ile karşılaştırıldığında taburcu olduktan sonra önemli bir düşüş gözlemlendiğini bildirdi (146).

Flora Sam ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kronik kalp yetersizliği hastalarında BB tedavisinin düşük adiponektin düzeyleri ile ilişkili olduğunu hatta BB tedavisi ile en düşük adiponektin düzeyine obez olmayan KY hastalarında olduğu izlenmiştir. Yine aynı çalışmada SV kitlesi, yapısı ve EF arasında ilişki izlenmemiştir (147). Bizim çalışmamızda da yeni tanı almış iskemik kökenli NYHA fonksiyonel sınıf II-III kalp yetersizliği hastalarına uygulanan sekiz haftalık ADE-I ve BB tedavisi sonrası adiponektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüş izlenmesine rağmen ekokardiyografik parametrelerde düzelme izlenmiştir. Adiponektin düzeyindeki anlamlı olmayan azalma kısa tedavi süresi ve hastaların nispeten daha iyi fonksiyonel kapasiteye sahip olmalarına bağlı olduğu düşünüldü

Berendoncks ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 73 kronik kalp yetersizliği hastası 7 yıl boyunca takip edilmiş başlangıçtaki yüksek adiponektin düzeyinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu kötü prognozun BB kullanımı ile azaldığı bildirilmiştir (148). KY hastalarında, tıpkı plazma katekolaminlerinde artış olması gibi, başlangıçta faydalı olan bu mekanizmanın uzun dönemde zararlı olup olmadığı ve bu artışın önlenmesinin gerekip gerekmediği henüz

açıklık kazanmamıştır. Serum adiponektin düzeylerinin KY hastalarında morbidite ve mortalitesinin değerlendirilmesi için randomize, prospektif uzun dönem takip çalışmalarına gereksinim vardır. Bu düşünceden yola çıkarak çalışmamızda ADE-İ ve BB gibi iki önemli nörohormonal sistem inhibitörünün yeni tanılı KY hastalarına birlikte uygulanması ile sekiz haftalık kısa bir tedavi sonrasında adiponektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmayan azalma izlenmesine rağmen, onsekiz aylık uzun dönem takip sonunda adiponektin düzeylerindeki değişim oranlarına bakıldığında azalma olmayan hatta başlangıca göre artma izlenen grupta klinik gidişin daha kötü olduğu ve ölüm de dahil kardiyovasküler olayların bu grupta olduğu izlendi.

Proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α inflamasyona, koroner arterlerde aterogeneze ve miyokartta ilerleyici hasara yol açan, negatif inotropik etkili kardiyovasküler hasarı hızlandıran bir faktör görevi görmektedir. KY'de dolaşımdaki yüksek Adiponektin ve TNF- α düzeyleri KY semptomlarının şiddeti ve mortalite ile yakından ilişkilidir (139). KY olan hastalarda yüksek TNF- α düzeyleri birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu yüksek TNF- α düzeyleri kardiyomiyosit apoptozu, hipertrofisi ve fibrozis ile yakından ilgilidir (149). TNF- α KY etiyolojisinden bağımsız olarak yükselmektedir. Bir çalışmada KY'nin ciddiyeti ile ilişkili olarak adiponektin düzeylerinde yükselme olduğu gösterilmiştir. Adiponektin düzeylerindeki bu artış plasma BNP ve TNF- α düzeyiyle de ilişkili olduğu bildirilmiştir (126). Aksine bizim çalışmamızda ise adiponektin ve TNF- α düzeyleri arasında ilişki izlenmemiştir. TNF- α düzeyine KY tedavisinin etkisi değerlendirilmiştir. Matsumuro ve ark. çalışmasında, KY tedavisinde 20 mg / gün üzerinde karvedilol kullanılması ile IL-6 düzeyini azaldığı gösterilmiştir, ancak TNF- α düzeylerinde bu azalma izlenmemiştir (150). Nessler ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise; 3 ila 12 ay BB ajan olmadan KY tedavisi almış hastalarda, IL-6 ve TNF- α düzeylerinde önemli azalma izlenmiş ve bu tedaviye BB eklenmesi ile SV sistolik fonksiyonunda eşlik eden bir iyileşme gözlenmiştir (151). Buna ek olarak, TATLI ve ark. KY hastalarında, 4 ay karvedilol tedavisinin sonunda TNF- α seviyesinde önemli bir azalma olduğunu bildirmiştir (152). KY'de gözlenen RAAS aktivasyonu sonucu anjiyotensin-II düzeyi artmaktadır. Anjiyotensin-II düzeyindeki artış sonucu da inflamatuvar sitokinlerin düzeyi artmaktadır. KY'de kullanılan ADE-İ ilaçlar anti-inflamatuvar etkinliğe sahiptir (153).

Bir ADE-İ olan Kaptopril in-vitro TNF-alfa üretimini inhibe eder. Bir ARB olan Losartanın ise KY semptomlarında klinik iyileşme sağladığı, TNF-alfa düzeylerinde ve adezyon molekülleri seviyesinde anlamlı derecede düşme sağladığı gösterilmiştir (154-156). Satoh ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da Kaptopril, delapril ve silazapril gibi ADE-İ kullanımı ile in-vitro ve in-vivo olarak TNF-alfa düzeyinde azalma olduğunu göstermiştir (157). Ayrıca KY'de kullanılan aldosteron antagonistleri ve digoksin gibi diğer ilaçlar da TNF-alfa düzeylerinde azalma göstermiştir (158,159). Bizim çalışmamızda da BB ve ADE-İ içeren sekiz hafta gibi kısa bir KY tedavi sonrasında TNF- α düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir azalma gözlenmiştir. Çalışmamızda TNF- α düzeyinde ki azalma daha önce bildirilen çalışmalardan daha kısa zamanda olmuştur. Adiponektin düzeyindeki artış, TNF- α düzeyinden bağımsızdır ve TNF- α adiponektin sentezi ve salgılanmasını inhibe ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (160). Çalışmamızda da başlangıç ve tedavi sonrasındaki karşılaştırmalarda TNF- α ve adiponektin düzeyleri arasında ilişki tespit edilmedi. Çalışmamızda sekiz haftalık ADE-İ ve BB tedavisi sonrasında TNF- α ve adiponektin seviyesinde azalma izlenmesine rağmen bu azalma adiponektinde istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Bu çalışmamızdaki hasta sayısının azlığına, diğer çalışmalara göre tedavi süresinin daha kısa olmasına bağlı olabilir. Bu veriye göre TNF- α 'nın kısa süre tedaviye adiponektine göre daha hızlı yanıt verdiği sonucuna varılabilir. Hastaların onsekiz aylık takip süresince hospitalize olanlar ile hospitalize olmayan hastaların TNF- α ve adiponektin düzeyleri karşılaştırıldığında ise sadece sekiz haftalık tedavi sonrasında TNF- α düzeyi tekrarlayıcı hospitalizasyon olan grupta daha yüksek olarak bulundu. Sonuç olarak TNF- α , KY tedavisinin kısa dönem sonuçlarını tahmin etmekte ve prognoz yönünden önemli yararlı veriler sağlamaktadır.

6.KAYNAKLAR

1. COHN JN, LEVINE TB, OLIVARI MT, GARBERG V, LURA D, FRANCIS GS, SIMON AB, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patient with congestive heart failure. *N Eng J Med* 1984;311: 819-823.
2. TROUGHTON RW, FRAMPTON CM, YANDLE TG, ESPINE EA, NICHOLLS MG, RICHARDS AM. Treatment of heart failure guided by plasma N-terminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355: 1126-1130.
3. CELİK T, İYİSOY A, CELİK M, YÜKSEL UC, KARDEŞOĞLU E. C-reactive protein in chronic heart failure: A new predictor of survival. *Int J Cardiol* 2008: 21.
4. SUKHİJA R, FAHDİ I, GARZA L, FİNK L, SCOTT M, AUDE W, et al. Inflammatory Markers, Angiographic Severity of Coronary Artery Disease, and Patient Outcome. *The American Journal of Cardiology* 2007;99: 879-884.
5. KOCH W, KASTRATİ A, BÖTTİGER C, MEHİLLİ J, VON BECKERATH N, SCHÖMİG A. Interleukin -10 and tumor necrosis factor gene polymorphisms and risk of coronary artery disease and myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001;159: 137-144.
6. MAVRİDİS G, SOULİOU E, DİZA E, SYMEONİDİS G, PASTORE F, A.M. VASSİLİOU, et al. Inflammatory cytokines in insulin treated patients with type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2008;18: 471-476.
7. OUCHİ N, KİHARA S, ARİTA Y, MAEDA K, OKAMATO Y, KURİYAMA H, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin, *Circulation* 1999;100: 2473–2476.
8. BERG AH, SCHERER PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease, *Circ Res* 2005;96: 939–949.

9. CHEN H, MONTAGNANI M, FUNAHASHI T, SHIMOMURA I AND QUON M.J. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells, *J Biol Chem* 2003;78: 45021–45026.
10. KUMADA M, KIHARA S, SUMITSUJI S, KAMAWATO T, MATSUMATO S, OUCHI N, et al. Coronary artery disease Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23: 85–89.
11. SALMENNEMİ U, RUOTSALAINEN E, PIHLAJAMAKI J, ILKKA VAUHKONEN I, KAINULAINEN S, PUNNONEN K, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 2004;110: 3842–3848.
12. SHENG T, YANG K. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *J Genet Genomics* 2008;35 (6): 321-326.
13. GIANNESI D, MALTINTI M, DEL RY S. Adiponectin circulating levels: A new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacological Research* 2007;56: 459-467.
14. KIRSTOP C, FABER J, GALATIUS S, GUSTAFASSON F, FRYSTK J, HILDEBRENDT P. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005 Sep 20;112(12):1756-62.
15. GEORGE J, PATAL S, WEXLER D, SHARABI Y, KAMARI Y, GROSSMANN E, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006;92: 1420-1424.
16. FRANCIS GS, GASSLER JP, SONNENBLICK EH. Pathophysiology and Diagnosis of Heart Failure. Hurst's The Heart, Ed.'s: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, 10th Edition, International Edition, McGraw-Hill Companies 2001;1: 655-685.

17. DICKSTEIN K, COHEN-SOLAL A, FILIPPATOS G, MC-MURRAY JJ, PONIKOWSKI P, POOLE-WILSON PA, STRÖMBERG A, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10(10):933-89.

18. PAULUS WJ, TSCHÖPE C, SANDERSON JE, RUSCONI C, FLACHSKAMPF FA, RADEMAKERS FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(20):2539-50.

19. HO KK, PINSKY JL, KANNEL WB, LEVY D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct;22 (Suppl A99):6A-13A

20. MOSTERD A, HOES AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93: 1137–1146.

21. HOGG K, SWEDBERG K, MCMURRAY J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 317–327.

22. LAM CS, DONAL E, KRAIGHER-KRAINER E, VASAN RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13: 18–28.

23. LEJEMTEL TH, SONNENBLICK EH, FRISHMAN WH. Diagnosis and management of heart failure. Hurst's The Heart 9th ed, Mc Graw-Hill, New York 1998, 745-781.

24. AURIGEMMA GP, GAASCHWH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1097-105.

25. GARG N, SENTHILKUMAR A, NUSAIR MB, GOYAL N, GARG RK, ALPERT MA. Heart Failure With a Normal Left Ventricular Ejection Fraction: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Am J Med Sci*. 2013 Mar 14.

26. BRAUNWALD E. Clinical aspects of heart failure. In: Braunwald E, ed. High-output failure; pulmonary edema' in heart disease. Philadelphia: WB Saunders, 2001; 534-61.

27. KATZ AM. Cardiomyopathy of overload: A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 322:100-110.

28. RAHIMTOOLA SH. Importance of diagnosing hibernating myocardium: How and in whom? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(7):1701-1706.

29. BAIG K, MAHON N, MCKENNA W. The Pathophysiology Advanced Heart Failure *Am Heart J* 1998; 135:216-30.

30. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256.

31. HUNT SA, ABRAHAM WT, CHIN MH, FELDMAN AM, FRANCIS GS, GANIATS TG, et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the 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 Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1-e90

32. MANN DL, BRISTOW MR. Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005;111:2837

33. FRANCIS GS, TANG WH. Pathophysiology of congestive heart failure. *Rev Cardiovasc Med.*2003;4 Suppl 2:s14-20.
34. STEVENSON LW. Inotropic therapy for heart failure. *N Eng J Med* 1998;339:1948-1950.
35. SANDLER H, DODGE HT. Left ventricular tension and stress in man. *Circ Res* 1963; 13: 91.
36. SOYLU K, ŞAHİN M, DURSUN İ. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci*, 2006;18: 211-221.
37. J.S.FLORAS. Sympathetic activation in human heart failure: mechanisms, therapeutic opportunities. *Acta Physiol Scand* 2003;177:391-398
38. MEREDITH IT, EISENHOFER G, LAMBERT GW, DEWAR EM, JENNINGS GL, ESLER MD. Cardiac sympathetic nervous activity in congestive heart failure. Evidence for increased neuronal norepinephrine release and preserved neuronal uptake. *Circulation* 1993;88: 136-45
39. KAYE DM, LEFKOVITS J, JENNINGS GL, BERGIN P, BROUGHTON A, ESLER MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 1257-1263.
40. DOUGLAS L. MANN. Pathophysiology of heart failure. In: Heart Disease, 8th ed, Braunwald, E, Saunders, Philadelphia 2007. p.541-560
41. AMD WATSON, SG HOOD AND CN MAY. Mechanisms of sympathetic activation in heart failure. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2006;33: 1269-1274.
42. LAVOIE JL, SIGMUND CD. Minireview: overview of the renin-angiotensin system-an endocrine and paracrine system. *Endocrinology* 2003;144:2179-2183

43.ROLAND E SCHMIEDER, KARL F HILGERS, MARCUS P SCHLAICH, BERNHARD M W SCHMIDT. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007;369:1208-19

44.ABASSI Z, KARRAM T, ELLAHAM S, WINAVER J, HOFFMAN A.Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: Diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol Ther* 2004;102:223 241

45. WEI CM, HEUBLEIN DM, PERRELLA MA, LERMAN A, RODEHEFFER RJ, MCGREGOR CG, et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993;88(3):1004-1009.

46. MC DONAGH TA, ROBB SD, MURDOCH DR, MORTON JJ, FORD I, MORRISON CE, et al. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351: 9-13.

47. PHILADELPHIA, PA; SAUNDERS. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of cardiovascular medicine.8'th ed. 2008:541-561

48. DAVIE AP, FRANCIS CM, CARUANA L, SUTHERLAND GR, MCMURRAY JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90: 335-339.

49. KELDER JC, CRAMER MJ, VAN WIJNGAARDEN J, VAN TOOREN R, MOSTERD A, MOONS KG, LAMMERS JW, COWIE MR, GROBBEE DE, HOES AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865–2873.

50. AUTHORS/TASK FORCE MEMBERS, MCMURRAY JJ, ADAMOPOULOS S, ANKER SD, AURICCHIO A, BÖHM M, DICKSTEIN K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the

European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33: 1787-847

51. MCKEE PA, CASTELLÌ WP, MCNAMARA PM, KANNEL WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study". *N Engl J Med*. 1971;285 (26): 14416.

52. CARLSON KJ, LEE DC, GOROLL AH, LEAHY M, JOHNSON RA. An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. *Journal of chronic diseases* 1985;38 (9): 733-9.

53. HARLAN WR, OBERMAN A, GRIMM R, ROSATI RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann. Intern. Med*. 1977;86 (2): 133-8.

54. KATZ AM. Cardiomyopathy of overload: A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 322:100-110.

55. BROWN AM, CLELAND JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J* 1998; 19: 1063-69.

56. Erol Ç, Ozkan M ve ark. Klinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri. 2007:203-208

57. SİCARİ R, NİHOYANNOPOULOS P, EVANGELİSTA A, KASPRZAK J, LANCELLOTTİ P, POLDERMANS D, VOİGT JU, ZAMORANO JL. European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Stress echocardiography expert consensus statement: *Eur J Echocardiogr*. 2008 Jul;9(4):415-37

58. KUBO SH, WALTER BA, JOHN DH, CLARK M, CODY RJ. Liver function abnormalities in chronic heart failure. Influence of systemic hemodynamics. *Arch Intern Med* 1987; 147:1227-1230.

59. LOKE I, SQUIRE IB, DAVIES JE, NG LL. Reference ranges for natriuretic peptide for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur J Heart Fail* 2003;5:599-606
60. GILLESPIE ND, MCNEILL G, PRINGLE T, OGSTON S, STRUTHERS AD, PRINGLE SD. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. *Br Med J* 1997; 314: 936-940.
61. PETRIE MC, MCMURRAY JJV. It cannot be cardiac failure because the heart is not enlarged on the chest X-ray. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 117-119.
62. NIKITIN NP, DE SILVA R, CLELAND JG. The utility of a comprehensive cardiac magnetic resonance examination for the evaluation of patients with heart failure. *Heart* 2004; 90: 1166.
63. CLELAND JC, PENNELL DJ, RAY SG, COATS AJ, MACFARLANE PW, MURRAY GD, MULE JD, VERED Z, LAHIRI A. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 14-21.
64. ARENA R, MYERS J, GUAZZI M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail* 2011;17: 115–119.
65. Working Group on cardiac rehabilitation and exercise physiology and Working Group on heart failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001; 22: 37-45.
66. JAARSMA T, STROMBERG A, MARTENSSON J, DRACUP K. Development and testing of the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale. *Eur J Heart Fail* 2003;5: 363–370.

67. GRANGER BB, SWEDBERG K, EKMAN I, GRANGER CB, OLOFSSON B, MCMURRAY JJ, YUSUF S, MICHELSON EL, PFEFFER MA. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005;366:2005–2011.

68. EKMAN I, CLELAND JG, SWEDBERG K, CHARLESWORTH A, METRA M, POOLE-WILSON PA. Symptoms in patients with heart failure are prognostic predictors: insights from COMET. *J Card Fail* 2005;11: 288–292.

69. LEWIN J, LEDWIDGE M, O'LOUGHLIN C, MCNALLY C, MCDONALD K. Clinical deterioration in established heart failure: what is the value of BNP and weight gain in aiding diagnosis? *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 953–957.

70. TRAVERS B, O'LOUGHLIN C, MURPHY NF, RYDER M, CONLON C, LEDWIDGE M, MCDONALD K. Fluid restriction in the management of decompensated heart failure: no impact on time to clinical stability. *J Card Fail* 2007; 13: 128–132.

71. NICOLAS JM, FERNANDEZ-SOLA J, ESTRUCH R, PARE JC, SACANELLA E, URBANO-MARQUEZ A, RUBIN E. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002;136:192–200.

72. ANKER SD, NEGASSA A, COATS AJ, AFZAL R, POOLE-WILSON PA, COHN JN, YUSUF S. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361:1077–1083.

73. MAGGIONI AP, ANAND I, GOTTLIEB SO, LATINI R, TOGNONI G, COHN JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1414–1421

74. ZANNAD F, MCMURRAY JJ, KRUM H, VAN VELDHUISEN DJ, SWEDBERG K, SHI H, VINCENT J, POCOCK SJ, PITT B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.

75. SWEDBERG K, KOMAJDA M, BOHM M, BORER JS, FORD I, DUBOST-BRAMA A, LEREBOURS G, TAVAZZI L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.

76. O'CONNOR CM, STARLING RC, HERNANDEZ AF, ARMSTRONG PW, DICKSTEIN K, HASSELBLAD V, HEIZER GM, KOMAJDA M, MASSIE BM, MCMURRAY JJ, NIEMINEN MS, REIST CJ, ROULEAU JL, SWEDBERG K, ADAMS KF JR, ANKER SD, ATAR D, BATTLER A, BOTERO R, BOHIDAR NR, BUTLER J, CLAUSELL N, CORBALAN R, COSTANZO MR, DAHLSTROM U, DECKELBAUM LI, DIAZ R, DUNLAP ME, EZEKOWITZ JA, FELDMAN D, FELKER GM, FONAROW GC, GENNEVOIS D, GOTTLIEB SS, HILL JA, HOLLANDER JE, HOWLETT JG, HUDSON MP, KOCIOL RD, KRUM H, LAUCEVICIUS A, LEVY WC, MENDEZ GF, METRA M, MITTAL S, OH BH, PEREIRA NL, PONIKOWSKI P, TANG WH, TANOMSUP S, TEERLINK JR, TRIPOSKIADIS F, TROUGHTON RW, VOORS AA, WHELLAN DJ, ZANNAD F, CALIFF RM. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 365: 32–43.

77. ÇAVUŞOĞLU Y. Kalp Yetersizliği, Akut Kalp Yetersizliği: Tedavi, Bölüm 10.2 Editör Ö KOZAN: Temel Kardiyoloji, 1. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Ayrıntı Basımevi, ISBN 978-975-277-356-1, Ankara, 2011: 594-607

78. ÇAVUŞOĞLU Y. Kalp Yetersizliğinde, Tedavi Pozitif İnotropik İlaçlar, Bölüm 11. Editör Ö KOZAN VE M ZOGHI: A'dan Z'ye Kronik Kalp Yetersizliği, 1. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. , Ayrıntı Basımevi, ISBN 978-975-277-308-0, Ankara, 2010

79. ZOGHI M, CAVUSOGLU Y, YILMAZ MB et al. Akut Kalp Yetersizliğine algoritmalarla pratik yaklaşım. *Anadolu Kardiyoloji dergisi* 2009; 9: 436-446.

80. HASTILLO A, TAYLOR DO, HESS M. Specific positive inotropic agents. In: Cardiovascular Drug Therapy, 2nd edition. Messerli FH (Ed), W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996:1151-61.
81. PARK JH, BALMAIN S, BERRY C, MORTON JJ, MCMURRAY JJ. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2010; 96: 533–538.
82. DICKSTEIN K, VARDAS PE, AURICCHIO et al. 2010 focused update of ESC guidelines device therapy in heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31: 2677-87.
83. VALSAMAKIS G, MCTERNAN PG, CHETTY R, DAGHRI NA, FIELD A, HANIF W, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004; 53: 430-434.
84. HAN SH, QUON MJ, KIM J, KOH KK. Adiponectin and Cardiovascular Disease. *JACC* 2007; 49: 531-538.
- 85- DR. RIFAT EMRAL. Adiponektin ve Diğer Sitokinler. *Turkiye Klinikleri J Med* 2006, 26: 409-420
86. BERG AH, COMBS TP, SCHERER PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 84-9.
87. SAITO K, TOBE T, MINOSHIMA S, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene* 1999; 229: 67-73.
88. MAEDA K, OKUBO K, SHIMOMURA I, FUNAHASHI T, MATSUZAWA Y, MATSUBARA K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221: 286-9

89. SHAPIRO L, SCHERER PE. The crystal structure of a complement- 1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998; 8: 335-8.
90. FRUEBIS J, TSAO TS, JAVORSCHI S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98: 2005-10.
91. PAJVANI UB, DU X, COMBS TP, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications FPR metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003;278:9073– 85.
92. PAJVANI UB, HAWKINS M, COMBS TP, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004;279:12152–62.
93. ARITA Y, KIHARA S, OUCHI N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257: 79–83.
94. YAMAUCHI T, KAMON J, ITO Y, TSUCHIDA A, YOKOMIZO T, KITA S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-769.
95. KADOWAKI T, YAMAUCHI Y, KUBOTA N, HARA K, UEKI K, TOBE K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest* 2006;116(7): 1784-1792.
96. KUNIHIRO M, HIROSHI Y, KOJI T, KEIKO W, REI O, TAKEFUJI S, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26: 871-876.

97. OUCHI N, KIHARA S, ARITA Y, et al. Adiponectin, adipocyte-derived protein, inhibits endothelial NF_Β signaling through cAMPdependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296 –301.
98. OUCHI N, KIHARA S, ARITA Y, NISHIDA M, MATSUYAMA A, OKAMOTO Y, et al. Adipocyte derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocytederived macrophages. *Circulation* 2001; 103:1057-1063
99. OKAMOTO Y, ARITA Y, NISHIDA M, MURAGUCHI M, OUCHI N, TAKAHASHI M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000; 32: 47-50
100. MATSUDA M, SHIMOMURA L, SATA M, ARITA Y, NISHIDA M, MAEDA N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002;277: 37487-91
101. JANSSON PA, PELLME F, HAMMARSTEDT A, SANDOVIŠT M, BEREKKE H, CAIDAHL K, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J* 2003;17: 1434-1440.
102. TRACEY D, KLARESKOG L, SASSO EH, SALFELD GJ, TAK PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: *A comprehensive review Pharmacology & Therapeutics* 2008;117:244-79.
103. CHAN FK, CHUN HJ, ZHENG L, SIEGEL RM, BUI K, LENARDO MJ. Adomain in TNF receptors that mediates ligand-independent receptor assembly and signaling. *Science* 2000;288:2351-4.
104. GRELL M, WAJANT H, ZIMMERMANN G, SCHEURICH P. The type 1 receptor (CD120a) is the high-affinity receptor for soluble tumor necrosis factor. *PNAS* 1998;95: 570-5.

105. AKER S, BELOSJOROW, S, KONIETZKA, I, DUSCHIN, A, MARTIN, C, HEUSCH, G, et al. Serum but not myocardial TNF- α concentration is increased in pacing-induced heart failure in rabbits. *Am J Physiol Regul Integ Comp Physiol* 2003;285, R463–R469.
106. ARRAS, M, HÖCHE, A, BOHLE, R, ECKERT, P, RIEDEL, W, & SCHAPER, J. Tumor necrosis factor- α in macrophages of heart, liver, kidney, and in the pituitary gland. *Cell Tissue Res*1996;285, 39–49.
107. CHEN Y, PAT B, ZHENG J, CAIN L, POWELL P, SHI K, et al. Tumor necrosis factor alpha produced in cardiomyocytes mediates a predominant myocardial inflammatory response to stretch in early volume overload. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49, 70–78.
108. BRUUNSGAARD H, PEDERSEN M, & PEDERSEN B. K. Aging and proinflammatory cytokines. *Curr Opin Hematol* 2001;8, 131–136.
109. BRUUNSGAARD H, SKINHOJ P, PEDERSEN A. N, SCHROLL M, & PEDERSEN, B. K. Ageing, tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) and atherosclerosis. *Clin Exp Immunol* 2000;121, 255–260.
110. SANDEK A, RAUCHHAUS M, ANKER S. D, & VON H. S. The emerging role of the gut in chronic heart failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11, 632–639.
111. SATOH M, MINAMI Y, TAKAHASHI Y, & NAKAMURA M. Immune modulation: role of the inflammatory cytokine cascade in the failing human heart. *Curr Heart Fail Rep* 2008; 5, 69–74.
112. GULICK T, CHUNG M. K, PIEPER S. J, LANGE L. G, & SCHREINER G. F. Interleukin 1 and tumor necrosis factor inhibit myocyte β -adrenergic responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA*1989; 86, 6753–6757.
113. MOE G. W, MARIN-GARCIA J, KONIG A, GOLDENTHAL M, LU X, & FENG Q. In vivo TNF- α inhibition ameliorates cardiac mitochondrial dysfunction, oxidative

stress, and apoptosis in experimental heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287,H1813–H1820.

114. FRİEDRİCHS G. S, SWİLLO R. E, LOW B, BRİDAL T, NUMANN R, WARNER L. M, et al. Sphingosine modulates myocyte electrophysiology, induces negative inotropy, and decreases survival after myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;39, 18–28.

115. NİKOLOPOULOU A, TOUSOULİS D, ANTONİADES C, PETROHEİLOU K, VASİLİADOU C, PAPAGEORGİOU N, et al. Common community infections and the risk for coronary artery disease and acute myocardial infarction: evidence for chronic overexpression of tumor necrosis factor alpha and vascular cells adhesion molecule-1. *Int J Cardiol* 2008;130, 246–250.

116. SAFRANOW, K. , DZİEDZİEJKO, V. , RZEUSKİ, R. , CZYZYCKA, E., WOJTAROWICZ, A., BİNCZAK-KULETA, A., et al. Plasma concentrations of TNF- α and its soluble receptors sTNFR1 and sTNFR2 in patients with coronary artery disease. *Tissue Antigens* 2009; 74, 386–

117. TAMARİZ L. , & HARE J. M. Inflammatory cytokines in heart failure: roles in aetiology and utility as biomarkers. *Eur Heart J* 2010;31, 768–770.

118. DESWAL A. , PETERSEN N. J. , FELDMAN A. M. , YOUNG J. B. , WHİTE B. G. , & MANN D. L. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure. An analysis of the cytokine database from the vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001;103, 2055–2059.

119. JAVED Q, MURTAZA I. Therapeutic Potential of Tumour Necrosis Factor-alpha Antagonists in Patients with Chronic Heart Failure. *Heart lung Circ.* 2013 May;22(5):323-7.

120. LEVİNE B, KALMAN J, MAYER L, FİLLİT HM, PACKER M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-41.

121. DESWAL A, PETERSEN NJ, FELDMAN AM, YOUNG JB, 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– 9.
122. IWASHIMA Y, KATSUYA T, ISHIKAWA K, OUCHI N, OHISHI M, SUGIMOTO K, FU Y, MOTONE M, YAMAMOTO K, MATSUO A, OHASHI K, KIHARA S, FUNAHASHI T, RAKUGI H, MATSUZAWA Y, OGIHARA T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 1318 –1323.
123. HOTTA K, FUNAHASHI T, ARITA Y, TAKAHASHI M, MATSUDA M, OKAMOTO Y, IWAHASHI H, KURIYAMA H, OUCHI N, MAEDA K, NISHIDA M, KIHARA S, SAKAI N, NAKAJIMA T, HASEGAWA K, MURAGUCHI M, OHMOTO Y, NAKAMURA T, YAMASHITA S, HANAFUSA T, MATSUZAWA Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595–1599.
124. KUMADA M, KIHARA S, SUMITSUJI S, KAWAMOTO T, MATSUMOTO S, OUCHI N, ARITA Y, OKAMOTO Y, SHIMOMURA I, HIRAOKA H, NAKAMURA T, FUNAHASHI T, MATSUZAWA Y. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85– 89.
125. TAMAR R. APRAHAMIAN AND FLORA SAM. Adiponectin in Cardiovascular Inflammation and Obesity. *International Journal of Inflammation* 2011;10.4061:376909
126. NAKAMURA T, FUNAYAMA H, KUBO N, et al. Association of hyperadiponectinemia with severity of ventricular dysfunction in congestive heart failure. *Circ J.* 2006; 70: 1557–1562
127. SHINMURA K. Is adiponectin a bystander or a mediator in heart failure? The tangled thread of a good-natured adipokine in aging and cardiovascular disease. *Heart Fail Rev* 2010;15: 457–466.

128. TSUKAMOTO O, FUJITA M, KATO M, et al. Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2070–2077.
129. VAN BERENDONCKS AM, GARNIER A, BECKERS P, et al. Functional adiponectin resistance at the level of the skeletal muscle in mild to moderate chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 185–194.
130. TAKANO H, OBATA JE, KODAMA Y, et al. Adiponectin is released from the heart in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2009; 32: 221–226.
131. LANG RM, BIERIG M, DEVEREUX RB, FLACHSKAMPF FA, FOSTER E, PELLIKKA PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18: 1440-63.
132. KLAPHOLZ M. B-Blocker Use for Stages of Heart Failure. *Mayo Clin Proc* 2009;84(8):718-29.
133. KAYE DM, LEFKOVITS J, JENNINGS GL, BERGIN P, BROUGHTON A, ESLER MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(5):1257-63.
134. KUBON C, MISTRY NB, GRUNDVOLD I, HALVORSEN S, KJELDTSEN SE, WESTHEIM AS. The role of beta blockers in the treatment of chronic heart failure. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32(4):206-12.
135. CRUICKSHANK JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol* 2007;120(1):10-27.

136. BARRÍOS V, COCA A, ESCOBAR C, ENRÍQUE R, RINCÓN LM. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in clinical practice. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012;10: 159-66
137. MORRISSEY RP, CZER L, SHAH PK. Chronic heart failure: current evidence, challenges to therapy, and future directions. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011 Jun 1;11(3):153-71
138. VON EYNATTEN M, HAMANN A, TWARDDELLA D, NAWROTH PP, BRENNER H, ROTHENBACHER D. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. *Clin Chem.* 2006;52(5): 853-859.
139. TAMURA T, FURUKAWA Y, TANIGUCHI R, SATO Y, ONO K, HORIUCHI H, et al. Serum adiponectin level as an independent predictor of mortality in patients with congestive heart failure. *Circ J.* 2007; 71: 623-30.
140. WEYER C, FUNAHASHI T, TANAKA S, HOTTA K, MATSUZAWA Y, PRATLEY RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-1935.
141. YAMAMOTO Y, HIROSE H, SAITO I, TOMITA M, TANIYAMA M, MATSUBARA K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* 2002;103: 137-142.
142. OKAMOTO H. Can adiponectin be a novel metabolic biomarker for heart failure? *Circ J* 2009; 73: 1012-1013.
143. MANN DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res.* 2002; 91: 988-98.

144. YAMAJI M, TSUTAMOTO T, TANAKA T, KAWAHARA C, NISHIYAMA K, YAMAMOTO T, et al. Effect of carvedilol on plasma adiponectin concentration in patients with chronic heart failure. *Circ J.* 2009; 73: 1067-73.

145. FURUHASHI M, URA N, HIGASHIURA K, MIYAZAKI Y, MURAKAMI H, HYAKUKOKU M, et al. Low adiponectin level in young normotensive men with a family history of essential hypertension. *Hypertens Res.* 2005;28: 141-6.

146. OHARA T, HASHIMURA K, ASAKURA M, OGAI A, AMAKI M, HASEGAWA T, et al. Dynamic changes in plasma total and high molecular weight adiponectin levels in acute heart failure. *J Cardiol.* 2011; 58: 181-90.

147. ANDREIA BILOLO, MD, SCD, REI SHIBATA, MD, PHD, NORIYUKI OUCHI, MD, PHD, SHINJI KIHARA, MD, PHD, MINA SONODA, BS, KENNETH WALSH, PHD, AND FLORA SAM, MD Determinants of Adiponectin Levels in Patients With Chronic Systolic Heart Failure. *Am J Cardiol* 2010;105:1147–1152

148. AN M. VAN BERENDONCKX, PAUL BECKERS, VICKY Y. HOYMANS, NADINE POSSEMIERS SAMUEL COENEN, MONIQUE M. ELSEVIERS, CHRISTIAAN J. VRINTS, VIVIANE M. CONRAADS Beta-blockers modify the prognostic value of adiponectin in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology* 150 (2011) 296–300

149. KLEINBONGARD P, HEUSCH G, SCHULZ R. TNFalpha in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. *Pharmacol Ther.* 2010;127:295-314.

150. MATSUMURA T, TSUSHIMA K, OHTAKI E, MISU K, TOHBARU T, ASANO R, et al. Effects of carvedilol on plasma levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in nine patients with dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 2002; 39: 253-7.

151. NESSLER J, NESSLER B, KITLIŃSKI M, GACKOWSKI A, PIWOWARSKA W, STEPŃIEWSKI M. Concentration of BNP, endothelin 1, pro-inflammatory cytokines

(TNF-alpha, IL-6) and exercise capacity in patients with heart failure treated with carvedilol. *Cardiol Pol.* 2008; 66: 144-51.

152. TATLI E, KURUM T. A controlled study of the effects of carvedilol on clinical events, left ventricular function and proinflammatory cytokines levels in patients with dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2005; 21: 344-8

153. SCHINDLER R, DINARELLO CA, KOCH KM. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors suppress synthesis of tumour necrosis factor and interleukin 1 by human peripheral blood mononuclear cells. *Cytokine.* 1995; 7: 526-33.

154. ANDERSSON P, CEDERHOLM T, JOHANSSON AS, PALMBLAD J. Captopril-impaired production of tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-1beta in human monocytes is associated with altered intracellular distribution of nuclear factor-kappaB. *J Lab Clin Med.* 2002;140:103-9.

155. ZHAO SP, XIE XM. Captopril inhibits the production of tumor necrosis factor-alpha by human mononuclear cells in patients with congestive heart failure. *Clin Chim Acta.* 2001; 304: 85-90.

156. OGINO K, KATO M, FURUSE Y, KINUGASA Y, KAETSU Y, MIZUTA E, et al. Addition of losartan to angiotensin-converting enzyme inhibitors improves insulin resistance in patients with chronic heart failure treated without β -blockers. *Circ J.* 2010; 74: 2346-52.

157. MASAMITSU FUKUZAWA, JO SATOH, MIKIO SAGARA, GEN MUTO, YOSHIKO MUTO, SACHIKO NISHIMURA, SHUICHI MIYAGUCHI, XIAO LING QIANG, YOSHIYUKI SAKATA, TETSUYA NAKAZAWA, FUMIKO IKEHATA, SETSU OHTA, TAKAYOSHI TOYOTA Angiotensin converting enzyme inhibitors suppress production of tumor necrosis factor-a in vitro and in vivo. *Immunopharmacology* 36-1997. 49-55

158. EL DESOKY ES. Drug therapy of heart failure: an immunologic view. *Am J Ther.* 2011; 18: 416-25.

159. MIURA R, NAKAMURA K, MIURA D, MIURA A, HISAMATSU K, KAJIYA M, et al. Aldosterone synthesis and cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells. *J Pharmacol Sci.* 2006;102:288–295.

160. WANG B, JENKINS JR, TRAYHURN P. Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture: Integrated response to TNF- α . *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288:E731–E740.