

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

**SOL VENTRİKUL SİSTOLİK DİSFONKSİYONU OLAN  
HASTALARDA KARDİYAK KAŞEKSİ İLE SERUM  
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Veli POLAT**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Iğın KARACA**

**ELAZIĞ-2008**

## **DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. Ö.Lütfi ERHAN

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Ilgın KARACA

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Ilgın KARACA

Danışman

### **Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

Doç. Dr. Mehmet AKBULUT

\_\_\_\_\_

Doç. Dr. Yılmaz ÖZBAY

\_\_\_\_\_

Yrd. Doç. Dr. M. Ferzeyn YAVUZKIR

\_\_\_\_\_

Yrd. Doç. Dr. M. Necati DAĞLI

\_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve kardiyoloji eğitimimde yardımlarını esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Iğın KARACA'ya, eğitimimde büyük emekleri olan değerli hocalarım; başta Prof. Dr. İ.Nadi ARSLAN olmak üzere Doç. Dr. Mehmet AKBULUT, Doç. Dr. Yılmaz ÖZBAY, Yrd. Doç. Dr. Mustafa YAVUZKIR, Yrd. Doç. Dr. M. Necati DAĞLI'ya, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Handan AKBULUT'a, asistanlık eğitimim esnasında beraber çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, Kardiyoloji Kliniği, kateter ve ekokardiyografi laboratuvarında görevli hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca bugünlere gelmemde bana olağanıüstü gayretiyle her zaman her konuda destek olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Adipoz doku tarafından üretilen kollajen benzeri bir plazma proteini olan adiponektinin, antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır. İnsanlarda plazma adinopektin konsantrasyonları, vucut kitle indeksi ve vücut yağıyla ters ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda kalp yetmezlikli hastalarda dolaşımdaki adinopektin düzeylerinin arttığı, bu artışın kalp yetmezliğinin şiddeti ilişkili olduğu ve prognostik bir değere sahip olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızın amacı; Kalp yetersizliğindeki mortalitenin önemli bir belirteci olan sol ventrikul sistolik disfonksiyonuna bağlı kardiyak kaşeksi gelişmiş hastalarda, serum adiponektin düzeylerini, sağlıklı bireylerin ve kardiyak kaşeksi gelişmemiş sol ventrikul sistolik disfonksiyonu olan hastaların serum adiponektin düzeyleri ile karşılaştırarak, serum adiponektinin kardiyak kaşeksi oluşumu ve seyri üzerindeki etkinliği saptamaktır.

Çalışmaya 30 kalp yetersizliği ve kardiyak kaşeksi olan hasta grubu (Grup I), 30 kalp yetersizliği olup kardiyak kaşeksi gelişmeyen hasta grubu (Grup II), 30 kontrol grubu (Grup III) olmak üzere toplam 90 olgu alındı. Serum adiponektin düzeyleri Grup I, Grup II ve Grup III de sırası ile  $58.4 \pm 15.5$ ;  $24 \pm 6.7$  ve  $7.7 \pm 3.4$  ng/mL olarak tespit edildi. Kalp yetersizliği ve kaşeksi olan hastalardaki serum adiponektin düzeyi  $58.4 \pm 15.5$  ng/mL olup diğer gruplardan daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Grup I'deki serum adiponektin düzeyi ile vucut kitle indeksi, Hs-CRP, vucut yüzey alanı, hemogloblin düzeyi, insülin direnciyle negatif, B-tipi natriüretik peptid (BNP), sol ventrikul sistolik ve diyastolik çapı ile pozitif bir korelasyon saptandı.

Kalp yetersizliğindeki kaşeksi, adiponektin konsantrasyonunda artışla ilişkilidir. Bu, vücut yağındaki değişime fizyolojik yanıtın korunduğunu gösterebilir, ancak aynı zamanda Adiponektinin sahip olduğu öne sürülen anti-inflamatuvar rolle de ilişkili olduğu düşünülebilir. B-tipi natriüretik peptid ile adiponektin arasındaki pozitif korelasyon, BNP'nin adiponektin salgısını artırıyor olma olasılığını da ortaya çıkarmaktadır. Artmış adiponektinin kaşeksinin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu kesin olarak anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Adiponektin, Kalp yetersizliği, Kaşeksi

## ABSTRACT

### THE RELATION BETWEEN CARDIAC CACHEXY AND SERUM ADIPONECTIN IN PATIENTS THAT HAS LEFT VENTRICULE SYSTOLIC DYSFUNCTION

Adiponectin is a plasma protein and similar to collagen, that produced from adipose tissue, has atherogenic and anti-inflammatory effects. Plasma adiponectin concentrations in humans is related inversely with BMI and body fats.

In this studies, adiponectin levels increase in heart failed patients and this increasing related to severe of heart failure and has a prognostic worth. The aim of our study; is determining efficiency of serum adiponectin on cardiac cachexy and progress by comparing serum adiponectin levels in patients who has cardiac cachexy, healthy individuals and patients who has not cardiac cachexy and left ventricle systolic dysfunction. Total 90 patients included to study. Heart failed 30 patients who has cardiac cachexy is group I. Heart failed 30 patients who has not cardiac cachexy is group II and 30 individuals that named control group is group III. Serum adiponectin levels is determined  $58.4 \pm 15.5$ ;  $24 \pm 6.7$  and  $7.7 \pm 3.4$  ng/ml relatively (Group I, Group II, Group III).

Serum adiponectin levels in patients that has heart failure and cachexy is  $58.4 \pm 15.5$  and higher from other groups ( $p < 0.05$ ). Serum adiponectin levels and BMI group I correlated negatively with Hs-CRP, body surface area, hemoglobin levels and insulin resistance and correlated positively with BNP and left ventricle systolic and diastolic diameter cachexy that in heart failure correlated with increased adiponectin concentrations. This may be protection of physiologic demonstrating response to change of body fats. But also at the same time may be thought to related with claimed anti-inflammatory role of adiponectin. Positive correlation between BNP and adiponectin secretion by BNP. If increased adiponectin is caused by cachexy or a result more advanced studies needed for definitely understanding.

**Key Words:** Adiponectin, Heart Failure, Cachexy

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ .....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	x
KISALTMALAR LİSTESİ .....	xi
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
1.1. KALP YETERSİZLİĞİ .....	2
1.1.1. TANIM.....	2
1.1.2. KALP YETERSİZLİĞİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ .....	2
1.1.3. KALP YETERSİZLİĞİNİN SINIFLANDIRILMASI.....	3
1.1.3.1. Sağ ve Sol Kalp Yetersizliği .....	4
1.1.3.2. Sistolik /Diyastolik Kalp Yetmezliği.....	4
1.1.3.3. Yüksek Debili ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği.....	6
1.1.3.4. Akut/Kronik Kalp Yetersizliği .....	6
1.1.3.5. İskemik/Noniskemik Kalp Yetersizliği .....	7
1.1.4. Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisi .....	8
1.1.5. Sol Ventrikül Myokard Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	10
1.1.5.1. Preload/Ön Yük.....	10
1.1.5.2. Afterload /Ard Yük.....	11
1.1.5.3. Kalp Hızı.....	12
1.1.5.4. Kalp Debisi/ Kardiyak Out-Put.....	13
1.1.6. Konjestif Kalp Yetmezliğinin Başlıca Patofizyolojik Mekanizmaları.....	13
1.1.6.1. Frank-Starling Kanunu .....	13
1.1.6.2. Miyokardiyal Yeniden Yapılanma (Remodelling).....	14
1.1.6.3. Nörohormonal Aktivasyon.....	15
1.1.7. Kalp Yetersizliğinin Tanısı ve Değerlendirilmesi .....	20
1.1.7.1. Kalp Yetersizliği Semptomları.....	20
1.1.7.2. Kalp Yetersizliğinin Nedeni Olan Yapısal Anormalliğin Belirlenmesi	21
1.1.7.3. Kalp Yetersizliğinde Sınıflandırma ve Evrelendirme.....	21

1.1.7.4. KALP YETERSİZLİĞİNDE FİZİK MUAYENE .....	25
1.1.7.4.1. Kardiyak Bulgular.....	26
1.1.7.4.2. Akciğer Muayenesi.....	27
1.1.7.5. LABORATUVAR BULGULARI.....	29
1.1.7.5.1. Akciğer Grafisi .....	29
1.1.7.5.2. Elektrokardiyografi .....	29
1.1.7.5.3. Akciğer Fonksiyon Testleri.....	29
1.1.7.5.4. Egzersiz Testi .....	29
1.1.7.5.5. Ekokardiyografi .....	30
1.1.7.5.6. Stres Ekokardiyografi .....	30
1.1.7.5.7. Koroner Anjiyografi ve Kateterizasyon.....	30
1.1.7.5.8. Elektrofizyolojik Monitörizasyon.....	31
1.1.7.5.9. Endomiyokardiyal Biyopsi.....	31
1.1.7.5.10. Kardiyak Manyetik Rezonans .....	31
1.1.7.5.11. Radyonüklid Anyijografi.....	32
1.1.7.5.12. Ambulatuvar EKG izlemi.....	32
1.1.7.6. Biyokimyasal Tetkikler.....	32
1.1.8. KALP YETERSİZLİĞİNDE TEDAVİ.....	35
1.1.8. 1. Kalp Yetersizliğinde Non-Farmakolojik Tedavi.....	35
1.1.8. 2. KALP YETERSİZLİĞİNDE FARMAKOLOJİK TEDAVİ.....	36
1.1.8.2.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri .....	36
1.1.8.2.2. Diüretikler .....	36
1.1.8.2.3. Aldosteron Reseptör Blokerleri.....	37
1.1.8.2.4. Beta Blokerler.....	37
1.1.8.2.5. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri.....	37
1.1.8.2.6. Kardiyak Glikozidler.....	38
1.1.8.2.7. Vazodilatatör Tedavi.....	38
1.1.8.2.8. Pozitif İnotropik Tedavi .....	38
1.1.8.2.9. Anti-aritmik Tedavi .....	39
1.1.8.2.10. Mekanik Destek ve Cerrahi Tedavi .....	39
1.2. KARDİYAK KAŞEKSİ .....	39
1.2.1. KARDİYAK KAŞEKSİYE TERAPÖTİK YAKLAŞIMLAR .....	44

1.2.1.1. Kilo Kaybının Önlenmesi .....	44
1.2.1.2. Besin Takviyesi .....	46
1.2.1.3. Farmakolojik Ajanlar .....	46
1.3. ADİPONEKTİN .....	47
1.3.1. Adiponektinin Ekspresyonu, Salınımı ve Etki Mekanizması .....	48
1.3.2. Obezite ve Adiponektin .....	51
1.3.3. Adiponektin ve Ateroskleroz .....	52
1.3.4. Adiponektin ve Kalp Yetmezliği .....	53
<b>2.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>56</b>
2.1. Hasta Grubu .....	56
2.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması .....	56
2.3. Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri .....	56
2.4. Kan Ölçümleri .....	57
2.4.1. Adiponektin Ölçümü .....	57
2.4.2. BNP Ölçümü .....	57
2.4.3. Hs-CRP Ölçümü .....	57
2.5. Transtorasik Ekokardiyografi Ölçümleri .....	57
2.6. BMI Hesaplanması .....	58
2.7. İnsülin Direnci .....	58
2.8. İstatistiksel Değerlendirme .....	58
<b>3.BULGULAR .....</b>	<b>59</b>
<b>4. TARTIŞMA .....</b>	<b>69</b>
<b>5. KAYNAKLAR.....</b>	<b>73</b>
<b>6.ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>91</b>



## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Sistolik kalp yetmezlikli hastalarla, diyastolik kalp yetmezlikli hastaların özellikleri .....	5
<b>Tablo 2:</b> Akut ve kronik kalp yetersizliğinin ayrımı.....	7
<b>Tablo 3:</b> Kalp yetersizliğinin mekanizmaları ve altında yatan nedenleri .....	10
<b>Tablo 4:</b> AHA/ACC Kılavuzunda KY olan hastaların endikasyonları .....	22
<b>Tablo 5:</b> New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflaması ve spesifik aktivite skalası ..	23
<b>Tablo 6:</b> ACC/AHA Kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi .....	24
<b>Tablo 7:</b> Kalp yetersizliğinde semptomlar .....	27
<b>Tablo 8:</b> Kalp yetersizliğini düşündüren fizik muayene bulguları .....	28
<b>Tablo 9:</b> Kalp yetersizliği tanısında framingham kriterleri.....	34
<b>Tablo 10:</b> Kalp yetersizliğinin presipitan faktörleri.....	34
<b>Tablo 11:</b> Adiponektin artışı ve düşüklüğü ile ilişkili durumlar .....	51
<b>Tablo 12:</b> Grupların demografik özellikleri .....	59
<b>Tablo 13:</b> Grupların biyokimyasal parametreleri.....	61
<b>Tablo 14:</b> Grupların Ekokardiyografik Bulguları.....	64
<b>Tablo 15:</b> Grup I ve Grup II'deki hastaların fonksiyonel kapasiteleri ve almış oldukları medikal tedavi .....	65
<b>Tablo 16:</b> Grup I ve Grup II'nin ekokardiyografik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....	66
<b>Tablo 17:</b> Adiponektin korelasyon tablosu .....	68

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Frank-Starling Yasası .....	11
<b>Şekil 2:</b> Afterload'un atım hacmine etkisi .....	12
<b>Şekil 3:</b> Kalp yetersizliğinde kalp dışı adaptasyon mekanizmaları.....	19
<b>Şekil 4:</b> Grup I, Grup II ve Grup III'deki hastaların serum adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması .....	62
<b>Şekil 5:</b> Grup I, Grup II ve Grup III'deki hastaların serum BNP düzeylerinin karşılaştırılması .....	62
<b>Şekil 6:</b> Grup I, Grup II ve Grup III'deki hastaların serum Ürik asit düzeylerinin karşılaştırılması .....	63
<b>Şekil 7:</b> Grup I, Grup II ve Grup III'deki hastaların serum Hs-CRP düzeylerinin karşılaştırılması .....	63

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACC1</b>	: Asetil koenzim A karboksilaz
<b>ACE</b>	: Anjiyotensin dönüştürücü (converting) enzim
<b>AHA</b>	: Amerikan kalp birliği
<b>ANP</b>	: Atriyal natriüretik peptit
<b>AMPK</b>	: Aktive edilmiş protein kinaz
<b>APM1</b>	: Adipose most abundant gene transcript
<b>ARB</b>	: Anjiyotensin reseptör blokleri
<b>BNP</b>	: Brain (beyin) natriüretik peptid
<b>BMI</b>	: Vucut kitle indeksi
<b>CI</b>	: Kardiyak index
<b>CO</b>	: Kardiyak output
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>EF</b>	: Ejeksiyon fraksiyonu
<b>ESC</b>	: Avrupa kardiyoloji deneği
<b>ESR</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>FS</b>	: Fraksiyonel kısalma (shorting)
<b>IGF</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>KAH</b>	: Kroner arter hastalığı
<b>KY</b>	: Kalp yetersizliği
<b>PND</b>	: Paroksizmal nokturnal dispne
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>RAAS</b>	: Renin anjiyotensin aldesteron sistemi
<b>SVEF</b>	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
<b>TGF</b>	: Transforming growth faktör
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktör
<b>VYA</b>	: Vucut yüzey alanı

## 1. GİRİŞ

Kronik kalp yetersizliği genel popülasyonda % 0,4-2 arasında görülen, yüksek mortalite ile morbidite oranlarına sahip olan önemli bir sağlık sorunudur (1). Hastalığın insidansı her yıl düzenli olarak artmaktadır ve 25-34 yaş arasındaki nüfusun % 0.02'sinde, 85 yaş ve üzerindeki nüfusun ise %11.6'sında görülmektedir (2). Tanı ve tedavide önemli ilerlemeler sağlanmış olmasına karşın, hastalığın ileri aşamalarında prognoz hala kötüdür. Konjesif kalp yetmezlikli hastalarının yaklaşık yarısı, tanı konduktan sonra 4 yıl içinde ölmektedir (3). Kalp yetmezlikli hastalarda Kaşeksi az rastlanmakla birlikte, kötü bir prognozla ilişkilidir ve kaşeksinin sağkalımı azaltan bağımsız bir haberci olduğu artık bilinmektedir .

Kardiyak kaşeksi tanısı konan kalp yetmezlikli hastaların 18. ayda ölüm oranı yüzde 50 gibi yüksek bir oranda bulunurken kaşektik olmayan hasta grubunda ise bu oran %17 olarak bulunmuştur. (4). Kardiyak kaşeksinin nedeni ya da nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Pro-inflamatuar sitokinler, nörohumoral aktivitenin artması, yetersiz beslenme, anabolik-katabolik hormon dengesizliği ve immün sistemin aktivasyonu söz edilen nedenler arasındadır (5-7). İkiyüz kırk dört amino asitli, yağ türevli bir peptid olan adiponektin, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir hormondur (8-10). Lipid ve glikoz metabolizmaları üzerindeki yararlı etkilerine ek olarak, adinopektin anti-inflamatuar, anti-aterojenik özelliklere de sahiptir. Hücre adhezyon moleküllerinin endotel ekspresyonunu ve inflammatuar sitokinlerin monosit/makrofaj üretimini azaltır; anti-inflamatuar sitokinleri oluşturur (11-14). Ayrıca adiponektin, nitrik oksit üretimini ve anjiyogenezi uyarır (15). Obesite, azalmış adinopektin düzeyleriyle ilişkilirken, anoreksi nevrozda bu düzeyler artmaktadır (16-18).

Genetik olarak modifiye edilmiş olanlar da dahil olmak üzere deney hayvanlarına adinopektin verilmesi, büyük bir olasılıkla enerji tüketimini artırarak kilo alımını azaltmakta ya da kilo kaybına neden olmaktadır (19). İnsanlarda plazma adinopektin konsantrasyonları, vücut kitle indeksi (BMI) ve vücut yağıyla ters ilişkilidir (8-10).

Yapılan çalışmalarda kalp yetmezlikli hastalarda dolaşımdaki adinopektin düzeylerinin arttığı, bu artışın kalp yetmezliğinin şiddeti ilişkili olduğu ve prognostik bir değere sahip olduğu bildirilmiştir (20-22). Çalışmamızın amacı; Kalp yetmezliğindeki mortalitenin önemli bir belirteci olan sol ventrikul sistolik disfonksiyonuna bağlı kardiyak kaşeksi gelişmiş hastalarda, serum adiponektin düzeylerini, sağlıklı bireylerin ve kardiyak kaşeksi gelişmemiş sol ventrikul sistolik disfonksiyonu olan hastaların serum adiponektin düzeyleri ile karşılaştırarak, serum adiponektinin kardiyak kaşeksi oluşumu ve seyri üzerindeki etkinliği saptamaktır.

## **1.1. KALP YETERSİZLİĞİ**

### **1.1.1. TANIM**

Kalp yetersizliğinin tanımı ve sınıflandırılması açısından pek çok karışıklık olmuştur ve halen olmaktadır. Kalp yetersizliği genel olarak kalpte oluşan yapısal veya fonksiyonel bozukluklar sonucunda ventrikullerin atım veya dolum kapasitelerinin bozulmasına bağlı olarak hastaların egzersiz kapasitelerinde kısıtlamaya, nefes darlığına ve yorgunluğa yol açan klinik bir sendrom olarak tanımlanır (23).

Volüm yüklenmesi ve doku perfüzyon yetersizliğinin semptom ve bulguları ile karakterize, nörohormonal aktivasyonun eşlik ettiği karmaşık bir sendrom olan kalp yetersizliği, progresyonu önlenemez biyolojik bir bozukluktur. Kalp yetersizliği, dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılamada kardiyovasküler sistemin yetersiz kalması olarak tanımlanan dolaşım yetersizliğinin bir alt ögesidir (24).

### **1.1.2. KALP YETERSİZLİĞİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ**

Gelişmiş ülkelerde, özellikle Avrupa'da semptomatik kalp yetersizliğinin epidemiyolojisi iyi anlaşılmıştır. Hastalık, daha çok yaşlıları etkiler, 65 yaşın üzerindeki popülasyon da %6-10 oranında, tüm erişkin popülasyonda ise %2 oranında görülmektedir (25-28). Framingham çalışmasına göre; 50-59 yaş arası her 1000 erkekte 3, 1000 kadında 2, 80-89 yaş arası her 1000 erkekte 27, 1000 kadında 22 hastada kalp yetmeliği saptanmıştır ve kadın/erkek oranı 1/3 olarak bulunmuştur (29).

Hastalığın prevalansının, genel yaşam süresinin uzamasının da katkısıyla arttığı düşünülmektedir. Bir yılda hastanelerden taburcu olan her 1000 hastanın yaklaşık 2'sine kalp yetersizliği tanısı konulur. Kalp yetersizliği, tüm tıbbi ve geriatrik başvuruların %5'ini oluştururken 65 yaş üstünde bu başvuruların en sık nedenidir (30-34). Kalp yetersizliğine bağlı başvuru yaşı veya ölüm yaşı yükselmektedir, bu da antihipertansifler gibi birincil veya miyokard infarktüsü sonrası ikincil koruma yöntemlerinin kalp yetersizliği gelişimini geciktirdiğini göstermektedir (30-34).

Hastaneye yatırılanlar, daha önceden bilinen kalp hastalığı olmayan ve aniden kalp yetersizliği gelişen hastalar (miyokard infarktüsü gibi), fark edilmemiş kardiyak disfonksiyonu olup dekompanse olan hastalar ve bilinen kronik kalp yetersizliği tanısı olan ve semptomları kötüleşen hastalardır. Yaşa göre ayarlanmış, kalp yetersizliğine bağlı başvuru oranları yıllardır artarken, şu an platoya ulaşmış hatta azalmaya başlamıştır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da kalp yetersizliğine bağlı hastane başvurularının mutlak sayısının artması, sağlık sistemi için önemli bir yüküdür ve sağlık harcamalarının %2 sini oluşturmakta ve toplum için ciddi bir maliyete neden olmaktadır (35,36). Hastaneye yatışlar bu giderin %70'ini oluşturmaktadır. Diğer kronik hastalıklarla karşılaştırıldığında kalp yetersizliğinde yaşam kalitesinin daha fazla azaldığı gösterilmiştir (37). Kalp yetersizliği fonksiyonel kapasiteyi kısıtlayıcı olduğu gibi ölümcül de olabilir. Çalışmalar, hastaların %30-40'ının tanıdan sonra 1 yıl içinde, %60-70'inin de 5 yıl içinde öncelikle kalp yetersizliğinin kötüleşmesi veya aniden, muhtemelen ventriküler aritmi nedeniyle, öldüğünü göstermiştir (38,39).

### **1.1.3. KALP YETERSİZLİĞİNİN SINIFLANDIRILMASI**

Sebeup ve sonuç ilişkisine dayanarak kalp yetersizliği çeşitli alt gruplarda sınıflandırılabilir (40).

Bunlar:

- 1- Sağ /Sol
- 2- Akut /Kronik
- 3- Düşük Atımlı /Yüksek Atımlı

- 4- Sistolik /Diyastolik
- 5- İskemik /Noniskemik Kalp Yetersizliği'dir.

### **1.1.3.1. Sağ ve Sol Kalp Yetersizliği**

Sağ kalp yetmezliği 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 kalp yetersizliği çoğunlukla sol kalpte başlar ve zamanla biventriküler yetmezlik ortaya çıkar. Sağ KY'nin en sık sebebi de sol kalp yetmezliğidir'dir İzole sağ KY majör pulmoner emboli, kronik hipoksemi ve pulmoner hipertansiyon ile bulunan şiddetli akçiğer hastalıklanında (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 (41).

### **1.1.3.2. Sistolik /Diyastolik Kalp Yetmezliği**

Sistolik disfonksiyon, dilate olmuş, bozulmuş ejeksiyondan dolayı debisi azalmış, büyük bir ventrikülü, diyastolik disfonksiyon ise kalın duvarlı, küçük kaviteli, konsantrik hipertrofiye uğramış, dolunun sınırlı olduğu normal veya küçük bir ventrikül için kullanılmaktadır. Diyastolik kalp yetmezliği sıklığı gittikçe artan bir sağlık problemi olarak artık daha sık karşımıza çıkmaktadır. Kalp yetersizliği semptomları ile gelen hastaların % 40'ında korunmuş LV sistolik fonksiyonları vardır. Diyastolik kalp yetersizliği kadınlarda özellikle kontrol altına alınamamış sistemik hipertansiyonlu, diyabetes mellituslu ve sol ventrikul hipertrofisi olan yaşlı kadınlarda sıkça gözlenmektedir (42). Sol ventrikul diyastolik fonksiyonun bozulmasına katkıda bulunan faktörler, miyokard fibrozu, hipertrofi, iskemi ve artmış ard-yüktür. Kalp yetersizlikli hastalarda sistolik ve diyastolik disfonksiyonun sıklıkla birarada bulunur ve sistolik olaylar diyastolik fonksiyonları da etkiler (43,44).

Diyastolik disfonksiyonun tanısında kalp yetmezliği semptomları olan ve korunmuş sol ventrikul sistolik fonksiyonu olan (EF>%40) hastalarda

ekokardiyografik olarak sürekli-dalga Doppler, renkli Doppler, M-Mod ve Doppler doku görüntülemesiyle tanı konulmaktadır (45-47). Sistolik kalp yetmezlikli hastalarla ve diyastolik kalp yetmezlikli hastaların özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1: Sistolik Kalp Yetmezlikli Hastalarla, Diyastolik Kalp Yetmezlikli Hastaların Özellikleri**

Özellikler	Diyastolik Kalp Yetmezliği	Sistolik Kalp Yetmezliği
Yaş	Sıklıkla ileri yaşda	Tüm yaşlarda, özellikle 50-70 yaş
Cinsiyet	Sıklıkla kadınlarda	Daha sıklıkla erkeklerde
Sol ventrikül EF.	Normal veya korunmuştur. %40 veya daha üzeridir.	Azalıır. Yaklaşık olarak %40 veya daha az
Sol ventrikül kavite ölçümü	Genellikle normaldir. Sıklıkla konsantrik miyokard hipertrofisi ile birlikte dir.	Genellikle dilat edir.
Elektrokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisi	Genellikle bulunur.	Bazen bulunur.
Göğüs röntgeni	Kardiyomegalinin eşlik ettiğ i veya etmediğ i konjesyon	Konjesyon ve kardiyomegali
Gallop ritmin varlığı	Dördüncü kalp sesi	Üçüncü kalp sesi
Diğ er durumlar		
Hipertansiyon	+++	++
Diabetes mellitus	+++	++
MI hikayesi	+	+++
Obesite	+++	+
Kronik AC H.	++	Etkilemez
Uyku-Apne	++	++
Diyaliz Hastaları	++	Etkilemez
Atriyal Fibrilasyon	Genellikle paroksizmal	Genellikle persistan



### **1.1.3.3. Yüksek Debili ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği**

Kalp yetersizliği 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 glomerülonefrit 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 (48).

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 (49). Kardiyak debi halen normal düzeydeyken veya artmışken, artmış diyastolik basınçlara sekonder olarak taşikardi, pulmoner konjesyon, sıcak ve kızarıklık ekstremite, genişlemiş nabız basıncı ile seyreden semptomlara yüksek debili yetersizlik denir.

### **1.1.3.4. Akut/Kronik Kalp Yetersizliği**

Kalp yetersizliğinin 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 (41,48). Akut ve kronik kalp yetersizliğinin ayrımı Tablo 2’de gösterilmiştir (50).

**Tablo 2: Akut ve Kronik Kalp Yetersizliğinin Ayrımı**

Özellikler	Akut KY	Dekompanse Kronik KY	Kronik KY
Semptomların ciddiyeti	Belirgin	Belirgin	Hafif-Orta
Akciğer ödemi	Sık	Sık	Nadir
Periferik ödem	Nadir	Sık	Sık
Kilo alınması	Hiç yada hafif	Sık	Sık
Tüm vücut sıvı hacmi	Değişmez yada hafif artmış	Orta yada belirgin artmış	Hafif-belirgin artmış
Kardiyomegali	Nadir	Genellikle	Sık
Duvar gerilimi	Artmış	Belirgin artmış	Artmış
Ventrikül sistolik fonksiyonu	Azalmış, normal veya artmış	Azalmış	Azalmış
SSS aktivasyonu	Belirgin	Belirgin artmış	Hafif-belirgin artmış
RAS aktivasyonu	Sıklıkla artmış	Belirgin artmış	Hafif-belirgin artmış

### 1.1.3.5. İskemik/Noniskemik Kalp Yetersizliği

Koroner arter hastalığı toplumda kalp yetersizliğinin en sık sebebidir. İskemi ve infarktüs sonucu sağ-sol, akut-kronik, sistolik veya diyastolik kalp yetersizlikleri meydana gelebilir. En önemli mekanizma miyokard infarktüsü ile oluşan miyokard nekrozudur. Koroner arter hastalarında stunned ve hiberne miyokard varlığının tespiti tedavi ile geri dönüşüm açısından önemlidir çünkü kardiyak miyositler canlı durumdadır ve reperfüzyonla fonksiyonel iyileşme göstermektedir (51).

Stres ekokardiyografi, Positron Emisyon Tomografi, miyokard sintigrafisi ayırırda yardımcı tetkiklerdir. Diğer bir mekanizma miyokard infarktüsü sonrası patolojik remodeling sonucu gelişen iskemik kardiyomiyopatidir. Ventrikülde anevrizma gelişimi, fibrozis, ventriküler ve atriyal aritmiler, papiller kas iskemisi veya anuler dilatasyon sonucu oluşan mitral yetersizliği ve nörohormonal aktivasyon gibi birçok faktör kardiyak dilatasyon ve kalp yetersizliğine doğru ilerlemeye sebep olur. İskemik kardiyomiyopati büyük epikardiyal koroner damarların aterosklerotik daralması ile ilgilidir. Ancak diffüz küçük damar hastalığı da iskemiyeye yol açarak miyokard disfonksiyonuna sebep olabilir. Diyabetik hastalarda epikardiyal koroner arterlerde aterosklerotik daralma olabileceği gibi küçük damar hastalığı da olabilir. İskemik ve noniskemik kalp yetersizliği tedavideki farklar açısından birbirlerinden ayrılmalıdır. İskemik kalp yetmezliğinde sıklıkla geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, göğüs ağrısı, miyokard iskemisi ve infarktüsünün elektrokardiyografik bulguları, ekokardiyografik olarak tespit edilen duvar hareket bozuklukları ve anjiyografik olarak epikardiyal damarlarda daralma tespit edilir. Canlılık araştırması kılavuzluğunda yapılan reperfüzyon ve patolojik remodeling'in önlenmesine yönelik tedavi stratejileriyle sağkalım oranları yükselmektedir. İleri dönem kalp yetersizliği dinamik dönem olarak nitelendirilir. Bu dinamik dönemde birçok mekanik, moleküler, immünolojik, iskemik, proaritmik, vasküler ve müsküloskeletal kuvvetlerin semptomatoloji ve bozulmayı hızlandırdığı bilinmektedir. Bu süreçlerin tanınması ve uygun tedavisi sonucunda miyokardiyal disfonksiyonun progresyonunun yavaşlaması belki de geri dönüşümü mümkün olabilmektedir (52). Dikkat edileceği üzere henüz hastalık semptom ve bulgularının ortaya çıkmadığı hatta kalpte yapısal değişikliklerin gözlenmediği ancak risk faktörlerinin olduğu ilk evreye işaret etmektedir.

#### **1.1.4. Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisi**

Kronik kalp yetersizliği herhangi bir kalp hastalığının son tanısı değil bir sendromlar bütünüdür ve temel nedenin araştırılması gereklidir. Akut sol kalp yetersizliğinin en sık sebebi akut myokard infarktüsüdür. Son 50 yılda kronik kalp yetersizliğinin etiyolojik nedenlerinde önemli değişiklikler olmuştur. Geçmiş yıllarda kalp yetersizliğinin en sık nedeni hipertansiyon iken

hipertansiyonun tanı ve tedavisinde sağlanan iyileşme ile hipertansiyon yerini koroner arter hastalığına bırakmıştır. Günümüzde ise beyaz kadın ve erkeklerde kalp yetersizliğinin en sık sebebi iskemik kalp hastalığıdır. Framingham popülasyonunun takibi, KY vakalarının 1950'lerde %22'sinin, 1980'lerde ise %67'sinin KAH'na bağlı olduğunu göstermiştir (53). Bununla beraber kadınlarda koroner kalp hastalığına bağlı kalp yetersizliği erkeklere göre daha az, valvüler kalp hastalığına bağlı olan kalp yetersizliği ise daha çok sıklıkta izlenir. Afrika kökenli Amerikalı kadın ve erkeklerde hipertansiyon hala kalp yetmezliğinin en sık sebebidir ve bunu koroner arter hastalığı izler (54). Kalp yetersizliğinin mekanizmaları ve altında yatan nedenler Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3: Kalp Yetersizliğinin Mekanizmaları ve Altında Yatan Nedenleri**

<b>I- DÜŞÜK VEYA NORMAL DEBİLİ KALP YETERSİZLİĞİ</b>	
<p><b>A-Myokard Kontraksiyonunun Azaldığı Durumlar</b></p> <p>Koroner arter hastalıkları</p> <p>Sistemik hipertansiyon</p> <p>Kronik volüm yüklenmesi (aort yetersizliği, mitral yetersizliği, soldan sağa şanlı konjenital kalp hastalıkları)</p> <p>Dilate kardiyomyopati</p> <p>Viral ve diğer nedenlere bağlı myokardit</p> <p>Kollajen doku hastalıkları</p> <p>Metabolik ve endokrin hastalıklar (miksödem)</p> <p>Toksinler (alkol)</p> <p>İlaçlar (adriyamisin)</p> <p>Radyasyon(kanser tedavisi)</p>	<p><b>B-Ardyüğü Artıran Durumlar</b></p> <p>Aort darlığı</p> <p>Sistemik arteriyel hipertansiyon</p> <p>Pulmoner arteriyel hipertansiyon</p> <p>Pulmoner darlık</p> <p>Aort koartaksiyonu</p> <p><b>C-Diyastolik Doluşu Azaltan Durumlar</b></p> <p>Sol ventrikül hipertrofisi</p> <p>Mitral darlık</p> <p>Hipertrofik kardiyomyopati</p> <p>Retriktif kardiyomyopati</p> <p>İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz,sarkoidoz)</p> <p>Konstriktif perikardit</p> <p>Perikardiyal tamponat</p>
<b>II-YÜKSEK DEBİLİ DURUMLAR</b>	
<p>Hipertroidizm</p> <p>AV fistül</p> <p>Beriberi</p> <p>Şiddetli kronik anemi</p> <p>Paget hastalığı</p> <p>Sepsis</p>	

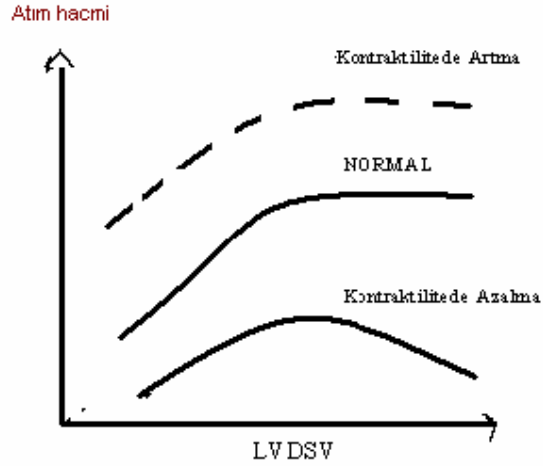
### **1.1.5. Sol Ventrikül Myokard Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi**

Myokard fonksiyonlarını belirleyen faktörler; preload, afterload, kontraktilite, kalp hızı ve ritm olarak tanımlanmıştır.

#### **1.1.5.1. Preload/Ön Yük**

Kalbin ileriye doğru atmak zorunda olduğu diyastol sonu volüm olarak tanımlanır. Diyastol sonu hacimde artma belli bir noktaya kadar kalbin kasılma gücünü dolayısıyla atım hacmini artıracaktır (Frank- Starling yasası). Diyastol sonu volüm artışı devam ederse, belli bir noktada aktin ve myozin filamentlerinin

birbirinden uzaklığı birbirlerine tutunmayı zayıflatacak kadar artacak ve kasılma gücünü azaltacaktır (55,56)

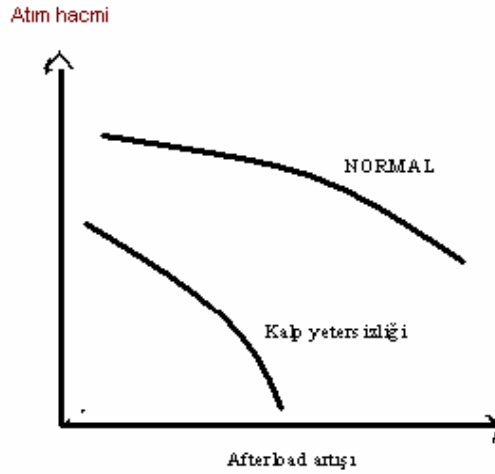


Şekil 1: Frank-Starling Yasası

### 1.1.5.2. Afterload /Ard Yük

Ventrikül ejeksiyonuna karşı koyan kuvvet, direnç. Ard yükün esas bileşeni sol ventrikül için arteryal kan basıncı ve sistemik damar direnci, sağ ventrikül için ise pulmoner arter kan basıncı ve pulmoner arter damar direncidir. Sistolik kan basıncı saf olarak afterload'un bir ölçüsü değildir. Sarkomerlerin kısalarak yenmesi gereken ventrikül duvar gerilimi yalnızca sistolik kan basıncı ile ilişkili olmayıp aynı zamanda Laplace kanuna göre sol ventrikül boşluk boyutlarıyla da ilgilidir. Aynı sistolik basınç altında büyük bir ventrikülün karşılaştığı duvar gerilimi, küçük ventriküle göre daha fazladır. Öte yandan arteryal sistolik kan basıncı yalnızca arteryal sistemin kendine özgü bir karakteristiği olmayıp aynı zamanda sol ventrikül pompa performansına da bağlıdır. Daha güçlü ventriküler kontraksiyon, daha büyük bir volumün ejeksiyonu ve daha yüksek bir sistolik basıncın gelişmesi ile sonuçlanır. Sonuç olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve sol ventrikül

afterload'u karşılıklı bir etkileşim içindedir. Normal kalpte ard yükte önemli derecede artma meydana gelse bile sistolik boşalma fazla etkilenmez. Sol ventrikül bu durumda diyastol sonu volumü artırarak Frank-Starling mekanizması ile kasılma gücünü artırır ve normal atım hacmini devam ettirir. Kalp yetersizliğinde sol ventrikül Frank-Starling mekanizmasını zaten maksimum olarak kullanmaktadır. Bu nedenle ard yükte hafif bir artış dahi atım hacminde düşmeye neden olur (55,56).



Şekil 2: Afterload'un atım hacmine etkisi

### 1.1.5.3. Kalp Hızı

Kalp hızının belirli sınırlarda artırılması, myoflamentlere gelen kalsiyum miktarını da artıracığından inotropik durumu da arttıracaktır (Bowditch etkisi). Bu etki normal myokard da yüksek hızlarda (180 atım/dk) çalışmasına karşılık, yetersizlikte olan kalpte etkili değildir. Yüksek hızlarda ve taşiaritmi durumunda diastol süresi kısalması ile ventrikül doluşunun azalması kalp debisinde bir azalmaya neden olacaktır (57,58).

#### **1.1.5.4. Kalp Debisi/ Kardiyak Out-Put**

Kalp debisi sağlıklı olarak değerlendirilmeyebilir. Kan hacminde oluşan azalma ön yükte bir azama oluşturarak kalbin kasılma gücü normal olduğu halde, Kalp debisinde düşmeye neden olur veya ard yükün ilaçlarla azaltıldığı hastalarda kalp yetersizliği hastalarında azalmış kasılma gücüne rağmen kalp debisinin normal sınırlar içerisinde sürdürülmesi sağlanır.

#### **1.1.6. Konjestif Kalp Yetmezliğinin Başlıca Patofizyolojik Mekanizmaları**

Miyokard kontraktilitesinde 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. Miyokardiyal yeniden yapılanma ("remodelling")

3. Nörohormonal aktivasyon

##### **1.1.6.1. Frank-Starling Kanunu**

Kalp dokusu akut olarak hasar gördüğünde atım hacmini korumaya çalışan ve çok kesin olmamakla beraber kronik kalp yetersizliğinde kompensatuvar rol oynayan intrinsek bir mekanizmadır (59). Nörohümorale aktivasyonla beraber kardiyak hasardan dakikalar sonra adaptif bir rol oynar. Ventrikül tarafından atılan kan hacminin (atım hacmi) ani olarak düşmesi, sol ventrikül diyastol sonu hacminin ve basıncının artmasına neden olur. Frank-Starling mekanizması sayesinde oluşan önyükteki bu artış, kasılma gücünü artırır ve bu sayede atım hacminin yerine konmasına yardımcı olur. Miyositlerin geriliminin artmasının, kasılma gücünün artmasına neden olması heterometrik oteregülasyon kanunu olarak ifade edilir. Kronik süreçte su, sodyum tutulumu ve venokonstrüksiyon, vücudun Frank-Starling mekanizmasını kullanarak önyük ve sol ventrikül dolum basıncını artırmaya yönelik girişimleri olarak görülebilir. Bu adaptasyonlar, muhtemelen kalp yetersizliği olan hastaların yaşadığı nefes darlığına neden olan yüksek pulmoner kapiller basınç ve arter basınçlarına yol açar.



### 1.1.6.2. Miyokardiyal Yeniden Yapılanma (Remodelling)

Kalp, artmış önyük ve ardyükü kompanse etmek için pek çok yola başvurur. Sistolik duvar stresini normal sınırlar içinde tutmak amacıyla geliştirilen ventrikül hipertrofisi bunlardan biridir. Basınç aşırı yüklenmesi konsantrik hipertrofiye neden olurken hacim aşırı yüklenmesi ventrikül dilatasyonuna neden olur (60-62). Bu iki durum moleküler düzeyde birbirinden farklıdır. Basınç aşırı yüklenmesinde, miyositler kalınlaşır ve miyofibriller paralel çoğalır. Öte yandan hacim aşırı yüklenmesi miyositlerin uzaması ve sarkomerlerin seriler halinde çoğalmasıyla ilişkilidir. Bu iki hemodinamik aşırı yüklenme tipinin birbirinden farklı sinyal yollarını aktive ettikleri düşünülmektedir. Kompense yeniden biçimlenmede, ventrikül boyutları, şekli, fonksiyonu ve duvar kalınlıklarında çok az değişiklik olur. Fakat bu adaptasyon mekanizmaları, pompa fonksiyonunu ancak kısıtlı bir süre koruyabilir ve uzun süreler aşırı yüke maruz kalan ventrikülün tükenmesi kaçınılmazdır (60). Ventrikül dilatasyonu, mitral kapak halkasını gererek kapak yetersizliğine neden olabilir ve ventriküle ek bir yük getirir. Bu durum, kalp yetersizliği gelişimi ve ilerlemesine neden olan başka bir 'kısır döngü' örneğidir. Başlangıçta sarkomer boylarındaki stres-nedenli uzama, miyofilamentlerin uygun biçimde üst üste gelmesine neden olur (62,63). Ciddi hemodinamik aşırı yüklenme, sonunda miyokard kontraktilitesinde azalmaya yol açar.

Hafif hastalığı olanlarda bu durum, miyokardın kasılma hızının veya izometrik kontraksiyon sırasında güç üretim hızının azalması şeklinde gözlenir. Daha ileri evrelerde izometrik güç üretimi ve kısaltmada azalma görülür. Egzersiz sırasında ejeksiyon fraksiyonu ve kalp debisi azalır (64).

Bu mekanizmalardan bazıları, nekroz veya apoptoz ile miyosit kaybı, eksitasyon-kontraksiyon bağlantısındaki ve ekstraselüler matriks bileşenlerindeki değişikliklerdir (65,66). Miyokard infarktüsü sonrası bölgesel, dilate kardiyomiyopati veya miyokarditte ise yaygın görülen nekroz nedeniyle oluşan miyosit kaybının süreci iyi anlaşılmıştır. Öte yandan, apoptoz veya programlanmış hücre ölümü, nükleer DNA'nın parçalanmasına neden olan genetik bir program yoluyla gerçekleşir (67). Anjiyotensin II, reaktif oksijen radikalleri, nitrik oksit (NO) ve pro-inflamatuvar sitokinlerin deneysel ortamda kardiyak miyositlerde

apoptoza neden olabilmesi bu durumla ilgili olabilir. Fakat apoptozun, yetersizliği olan miyokarda ne sıklıkta görüldüğü ve rolü henüz belli değildir. Ekstraselüler matriksteki değişiklikler, kollajenin hem yıkımı hem de sentezinin artmasıyla, miktarının artması şeklinde kendini gösterir (68,69). Kollajen miktarındaki bu değişiklik, ventrikül kontraksiyonunun bozulmasına neden olabilir. Ancak daha da önemlisi, ventrikül kompliyansın azalmasına ve dolununun bozulmasına neden olur.

### **1.1.6.3. Nörohormonal Aktivasyon**

İnsan vücudu, kalp yetersizliğinde görülen hemodinamik değişikliklere karmaşık bir şekilde yanıt verir. Kalp yetersizliğinin farklı evrelerinde, değişen derecelerde pek çok nörohümorale sistem devreye girer. Bu sistemlerin, başlangıçta kanamada veya vital organ perfüzyonunu tehdit eden diğer kriz durumlarında olduğu gibi harekete geçtiği öne sürülmüştür (70-72). Ayrıca, kalp yetersizliği ilerlerken bir evrede, hemodinamik anormallikler nörohümorale aktivasyonun ana tetikleyeni olmaktan çıkar. Bunun yerine kendi kendini besleyen başka fizyopatolojik kısır döngüler gelişebilir.

Kalp yetersizliğinde aktive olan nörohümorale sistemlerin etkileri vazokonstriksiyon, su, sodyum tutulumu ve anormal hücre büyümesi şeklindedir. Kalp yetersizliğinde aktive olan nörohümorale yolaklar özellikle önemlidir çünkü kalp yetersizliğinde başarılı olan pek çok farmakolojik tedavinin nasıl çalıştığını açıklarlar ve tedavide benzer başka gelişmelere olanak verebilirler. Sempatik sinir sistemi aktivitesinin artmasının kalp yetersizliğinin tipik özellikleri olduğu uzun zamandır bilinmektedir (73,74).

Kalp yetersizliği olanlarda plazma noradrenalin düzeyinin artması sık bir bulgudur. Plazma noradrenalin konsantrasyonlarının artması, yüksek bir mortalite ile ilişkilidir (75). Kalp yetersizliği, miyokard noradrenalin depoları ve beta reseptör yoğunluğunun azalmasıyla karakterizedir. Bunlar da yaygın adrenerjik aktivasyonu gösterir. Sempatik aktivitenin başlangıçta miyokard kontraktilitesini ve kalp hızını artırdığı düşünölmektedir. Sempatik aktivasyon aynı zamanda renin salınımı, sodyum tutulumu ve vazokonstriksiyona neden olup, Frank-Starling mekanizmasını aktive ederek önyükü artırır. Bu yanıtlar ventrikül performansı ve kalp debisini kısa

bir süre için koruyabilir. Bu durum kısmen, arteryel vazokonstrüksiyon nedeniyle ardyükün artmasına bağlı olarak, azalan atım hacmi aracılığıyla oluşur. Sempatik aşırı aktivite miyokard metabolizmasını muhtemelen değiştirir ve katekolaminler kardiyomiyositler üzerine doğrudan toksik olabilirler.

Aşırı adrenerjik aktivite ve azalmış vagal aktivite kalbin elektriksel kararsızlığını da artırır. Miyokard kontraktilitesi ve yapısı üzerindeki karmaşık ve değişken etkilerinin yanı sıra, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu bölgesel kan akımının yeniden dağılımına ve hatta vasküler yapıların değişmesine neden olur (74). Renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivitesinin artmasının kardiyovasküler sistem, diğer organ ve dokular üzerinde olumsuz etkileri vardır ve kalp yetersizliğinde kötü prognoz ile ilişkilidir (70). Kalp yetersizliği olan hastalarda RAAS'nin plazmadaki elemanları sıklıkla artar ve serum sodyum konsantrasyonunun düşük olması özellikle RAAS aktivasyonunun aşırı arttığına göstergesidir (76). Renin salınımının artması, glomerüler afferent arteriyol geriliminin azalması ve makula densaya daha az klor geçmesi aracılığıyla sağlanır. Sempatik sinir sistemi de renin salınımını uyarmaktadır ancak iki sistem birbirinden bağımsız olarak düzenlenmektedir. Renin sekresyonu, kalp yetersizliğinde olumsuz etkileri olan anjiyotensin II üretimini artırır. Anjiyotensin II 'nin olumsuz etkileri tip I anjiyotensin reseptörü aracılığıyla gerçekleşir. Anjiyotensin II sadece vazokonstrüksiyon yapmaz, aldosteron aracılığıyla doğrudan su ve tuz tutulumuna da neden olur (77).

Ek olarak, miyokard hücre hipertrofisi ve fibrozuna yol açar. Bu etkiler, kalp yetersizliğinde ilerleyici miyokard fonksiyonu kaybına katkıda bulunur. Kalp yetersizliğinde plazma aldosteron düzeyleri de artmıştır ve bu hormonun salınımı anjiyotensin ve potasyum, kortikotropin gibi diğer uyarılardan etkilenir. Aldosteronun, RAAS'nin bağımsız ve zararlı bir elemanı olduğu fark edilmiştir (78). Sodyum ve su tutulumuna neden olur, potasyumu atar ve kalp yetersizliğinde miyokard ve damar fibrozuna, otonomik disfonksiyona ve diğer anormalliklere neden olur.

Vazopressin, serbest su reabsorpsiyonu, vücut sıvı ozmolalitesi, kan hacmi, kan basıncı, hücre kontraksiyonu, hücre proliferasyonu ve adrenokortikotropin

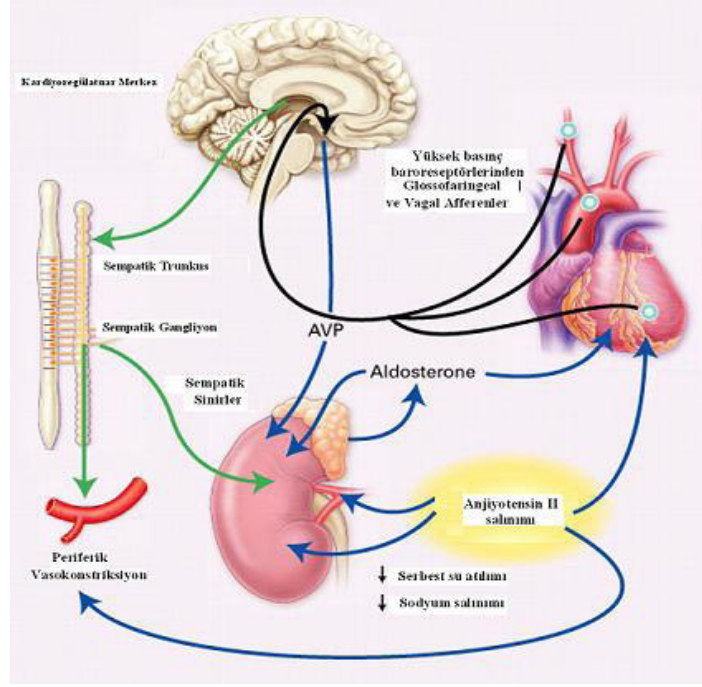
salınımını düzenleyen, nörohipofizden salınan bir peptiddir (79). Vazopressin, böbrekten su atılımını azaltmasının yanı sıra, bilinen en güçlü vazokonstrüktör maddelerden biridir. Ayrıca, trombosit agregasyonunu, koagülasyon faktörü salınımını ve hücrel proliferasyonu uyarır. A-tipi (atriyal) natriüretik peptid ve B-tipi (beyin) natriüretik peptid, atriyal ve ventriküler duvar gerilimine yanıt olarak salınırlar ve böbrekten sodyum ve su atılımını artırarak, sodyum homeostazını sağlarlar (80,81). Bu peptidlerin, arter ve özellikle de venlerin dilatasyonu gibi hemodinamik etkileri vardır. Sonuç olarak, natriüretik peptidlerin kalp yetersizliğinde önemli, koruyucu rolleri olduğu ve kalp yetersizliğinde aktive olan vazokonstrüktör, anti-natriüretik nörohümorale sistemlerin etkilerini karşıladıkları düşünülmektedir. Kalp yetersizliğinde, dolaşımdaki ANP ve BNP düzeyleri sentez ve salımları arttığı için yükselmiştir. B-tipi (beyin) natriüretik peptid hem sağlıklı kişilerde hem de kalp yetersizliği olan hastalarda ventriküllerden salınır. A-tipi (atriyal) natriüretik peptid ise sağlıklı insanlarda atriyumlardan, kalp yetersizliği olanlarda hem atriyum hem de ventriküllerden salınır. B-tipi (beyin) natriüretik peptid ventriküllere özgü tek natriüretik peptiddir. B-tipi (beyin) natriüretik peptid'in bir prekürsörü olan pro-BNP miyositlerdeki granüllerde depolanır. Pro-BNP, biyolojik olarak aktif formu olan BNP ve N-terminal (NT)-proBNP oluşturulmak üzere bir proteaz tarafından aktive edilir. Sağlıklı bireylerde BNP düzeyleri, cinsiyet ve yaşa göre değişir (82).

Kalp yetersizliği olan kadın hastalarda, plazma BNP düzeyleri erkeklerdekine oranla daha yüksektir. İleri yaş ve böbrek fonksiyonunun azalması, BNP düzeylerinin artmasıyla ilişkilidir. Endotelin ana ürünü olan NO (nitrik oksit), vasküler homeostazda kritik bir rol oynar.

Yaşlanma, kalp yetersizliğinin kendisi ve ilgili bazı kronik durumlarda (hiperkolesterolemi, ateroskleroz) görülen endotel disfonksiyonu, NO üretiminin ve etkisinin azalması ile karakterizedir (83). Kalp yetersizliği olan hastalarda koroner ve periferik rezistans damarlarındaki endotele bağımlı dilatasyon etkisi azalmıştır. Bu durum çeşitli vasküler yataklarda bozulmuş reaktif hiperreninemiye, bozulmuş doku perfüzyonuna ve muhtemelen kas fonksiyonunun azalmasına neden olur (84). Kalp yetersizliğinde görülen endotel disfonksiyonu, kısmen oksidatif stresin artmasından kaynaklanıyor olabilir. Endotelinler, endotel dokusunun diğer

bir önemli üründür ve bilinen en güçlü vazokonstrüktör peptidlerdendirler (85). Mitojendirler, kalp yetersizliğinde anjiyotensin II ve vazopressinin gibi olumsuz etkileri vardır. Muhtemelen hem kan damarları hem de yetersizliği olan miyokard dokusundan salımın arttığı için, kalp yetersizliğinde plazma düzeyleri yükselmiştir. Oksidatif stres, ksantin oksidaz ve ürik asit Serbest oksijen radikallerinin kalp yetersizliğinde zararlı etkileri vardır. Nitrik oksiti inaktive ederler, miyokard kontraktili-tesini baskırlar ve apoptozu indüklerler (86,87). Bir süperoksit anyon radikali kaynağı olan NADPH oksidaz, anjiyotensin II ve aldosteron tarafından aktive edilir (88). Ürik asit oluşumuna neden olan pürin yıkımının son basamağında görev alan ksantin oksidaz da, kalp yetersizliğindeki serbest oksijen radikali yükünün artmasının diğeri bir nedenidir. Hiperürisemi, kalp yetersizliği olan hastalarda sık görülen bir bulgudur, oksidatif metabolizmanın bozulduğunu ve kötü prognozu yansıtır (89). Oksidatif stres en azından olguların bir kısmında yaygın inflamatuvar durumun parçası olarak görülür. İnflamasyon, kalp yetersizliğinin ilerlemesine katkıda bulunan bir faktör olabilir ancak nörohümorale aktivasyonda olduğu gibi rolü henüz kesinleşmemiştir (71). Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 ve interlökin-6, kalp yetersizliğinin ilerlemesinde bilinen en önemli pro-inflamatuvar sitokinlerdir.

Kalp yetersizliğinde sitokin aktivasyonunu uyaranın ne olduğu henüz açığa çıkarılmamıştır. Pro-inflamatuvar sitokinler, mononükleer hücreler, hipoksik periferik dokular ve hatta miyokardın kendisinden salgılanabilir. Katekolaminler, nörohümorale aktivite ve inflamasyon arasında bulunan bağlantılarla, miyokard sitokin üretimini artırabilirler. Özellikle şiddetli hastalığı olan bazı kalp yetersizliği olgularında, plazma TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  konsantrasyonlarının artmış olduğu ve bunların kötü prognozu öngören bağımsız faktörler olduğu görülmüştür.



**Şekil 3:** Kalp yetersizliğinde kalp dışı adaptasyon mekanizmaları: Sol ventrikül, karotisinüs ve arkus aortadaki yüksek basınç baro reseptörleri beyin kardiyoregülatuar merkezine afferent uyarı iletmekte ve efferent yollarla sempatik sinir sistemini aktive etmektedir. Sempatik sistem uyarısı ile periferik vazokonstriksiyon meydana gelmekte ayrıca renal sempatik sistem uyarısı ile renin ve anjiyotensin II salınımı olmaktadır. Bu ise RAAS' ı aktive etmektedir. Ayrıca supraoptik ve paraventricüler nükleusun sempatik sistemle uyarılması ile arginin vasopresin salgılanması artmaktadır. Anjiyotensin II vazokonstriksiyona ve adrenal bezden aldosteron sekresyonuna neden olur. Aldosteron da tübüler sodyum reabsorbsiyonuna ve kalp miyositlerinde remodelinge neden olmaktadır.

## **1.1.7. Kalp Yetersizliğinin Tanısı ve Değerlendirilmesi**

### **1.7.1.1. Kalp Yetersizliği Semptomları**

Halsizlik, kalp yetersizliği olan hastaların tarif ettiği ana semptomlardan biridir. Semptomlardan sorumlu olan fizyopatolojik mekanizmalar kalp debisi yetersizliğine sekonder olarak organ ve kaslarda perfüzyon yetersizliğidir. Halsizlik özgül olmayan bir semptomdur, toplumda ve kardiyovasküler kökenli olmayan pek çok hastalıkta sık görülür. Kalp yetersizliğinin önde gelen diğer bir semptomu da dispne veya nefes darlığıdır. Genellikle dispne başlangıçta efor sırasında görülür, nefes darlığını ortaya çıkararak eforun derecesi kalp yetersizliğinin şiddetini belirlemekte ve hastanın izlemine takip etmekte kullanılabilir. Halsizlikten daha özgül olmasına rağmen dispne yakınması, akciğer hastalıkları, obezite ve anemi gibi, yaşlılarda sık görülebilen ve kalp yetersizliğine eşlik eden diğer hastalıklardan da kaynaklanabilir. Kalp yetersizliğinde görülen nefes darlığının muhtemelen pek çok nedeni vardır. Pulmoner basınç artışı, akciğer kompliyansındaki anormallikler, solunum disfonksiyonu, solunum ihtiyacının artması, havayolu direncinin artması ve hatta düşük hemoglobin dispnenin nedenleri arasındadır (90). Dispne ve sol ventrikül fonksiyonu arasında istirahat halindeyken zayıf bir ilişki vardır.

Ortopne, sırt üstü düz yatarken meydana gelen dispne şeklinde tanımlanır ve doğrulmakla veya yastık sayısını artırmakla düzelir. Şiddetli olgularda, hastalar düz yatamazlar ve geceyi oturur vaziyette geçirmek zorunda kalırlar. Ortopne, hasta ayaktayken alt ekstremitelerde biriken venöz kanın yatar pozisyona gelince kalbe dönüşünden kaynaklanır. Zayıflayan kalp, düz yatış pozisyonunda bacaklardan gelen bu venöz dönüşle başa çıkamaz ve pulmoner ödem meydana gelebilir. Paroksizmal noktürmal dispne (PND), gece yatarken gelişen akut boğulma veya nefes darlığı ataklarına denir. Patogenezi ortopne gibidir. Paroksizmal noktürmal dispne kendisini, bronşiyal arterlerde basıncın artması sonucunda oluşan intersitisyel akciğer ödemi ve havayolu direncinin artmasına bağlı öksürük veya wheezing şeklinde gösterebilir. Bazen bu hastalar 'kardiyak astım' olarak tanımlanırlar. Primer astım ve wheezing yapan akciğer hastalıklarından iyi ayırt edilmelidirler.

Hem ortopne hem de PND kalp yetersizliği için oldukça özgüldür, hafif orta şiddette kalp yetersizliği olup diüretik tedavi kullananlarda nadir görülürken, tedavi edilmemiş veya ilerlemiş olgularda sık görülürler (91).

Paroksizmal noktürnal dispne acil gerektiren bir duruma işaret eder. İleri kalp yetersizliğinde, özellikle de hiponatreminin eşlik ettiği durumlarda, konfüzyon, dezoryantasyon, uyku veya ruh hali değişiklikleri gibi serebral semptomlar gözlenebilir. Bunlar yaşlılarda kalp yetersizliğinin ilk işaretleri olabilirler. Uyku bozuklukları, ileri kalp yetersizliği olan hastaların eşlerinin bildirebileceği ventilasyon anormallikleri (obstruktif uyku apnesi, Cheyne-Stokes solunumu) ile ilişkili olabilir (92,93). Hastalar karaciğer ve gastrointestinal sistemde ciddi konjesyon varsa bulantı ve karında rahatsızlık hissi tarif ederler. Karaciğer konjesyonu sonucunda oluşan kapsül gerilmesi, sağ üst kadran ağrısına neden olabilir. Nokturi KY'nin erken ve yaygın bir semptomudur. Şiddetli kalp yetersizliğinde, böbrek perfüzyonunun azalması, su ve tuz tutulumu sonucunda oligüri görülebilir.

#### **1.1.7.2. Kalp Yetersizliğinin Nedeni Olan Yapısal Anormalliğin Belirlenmesi**

Tam bir anamnez alınması ve fizik muayene yapılması ilk adımı oluşturur. Daha sonra noninvazif veya invaziv görüntüleme yöntemleri ile hasta değerlendirilir. AHA/ACC Kılavuzunda KY olan hastaların değerlendirme endikasyonları Tablo 4'de verilmiştir (1,94).

#### **1.1.7.3. Kalp Yetersizliğinde Sınıflandırma ve Evrelendirme**

Hastaların tipik kalp yetersizliği semptomlarıyla sıradan aktivitelerinde ne kadar kısıtlandıklarını anlamak amacıyla en sık olarak kullanılan sınıflandırma 'New York Kalp Birliğinin (NYHA, New York Heart Association) fonksiyonel sınıflandırması'dır (95). sübjektif olması ve uygulayıcılar arasında değerşiklik göstermesine rağmen, bu sınıflandırma dünyada yaygın olarak kullanılmakta ve kalp yetersizliğiyle ilgili tüm önemli klinik çalışmalarda, çalışmaya alınma kriterleri arasında yer almaktadır. New York Kalp Birliğinin (NYHA) fonksiyonel sınıflarına uygun spesifik aktivite skalası yapılabilmektedir (96). New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflaması ve spesifik aktivite skalası Tablo 5'de gösterilmiştir.



**Tablo 4: . AHA/ACC Kılavuzunda KY olan Hastaların Endikasyonları**

<p><b>CLASS I</b></p> <p>KY'ne yol açan veya ilerlemesine sebep olan kardiyak ve nonkardiyak durumların saptanması için anemnez ve fizik muayene yapılmalıdır (Kanit C)</p> <p>Hastanın günlük aktivitelerini yapabilme yeteneği değerlendirilmelidir (Kanit C)</p> <p>Volüm durumu değerlendirilmelidir (Kanit C)</p> <p>Kan sayımı, idrar analizi, serum elektrolitleri, BUN, Cr, KC fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir (Kanit C)</p> <p>Serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir (Kanit C)</p> <p>EKG ve Telegrafi alınmalıdır (Kanit C)</p> <p>Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek için ekokardiyografi veya RNV yapılmalıdır (Kanit C)</p> <p>Revaskülarizasyona aday hastalara kardiyak kateterizasyon ve koroner anjiyografi yapılmalıdır (Kanit B)</p>
<p><b>CLASS IIa</b></p> <p>Koroner anatomisi bilinmeyen ve koroner revaskülarizasyona herhangi bir kontrendikasyonu olmayan, göğüs ağrısı olan hastalarda koroner anjiyografi ve kateterizasyonu (Kanit C)</p> <p>Şüpheli veya bilinen koroner arter hastalığı olan fakat angina tanımlamayan, revaskülarizasyona aday hastalarda koroner anjiyografi ve kalp kateterizasyonu (Kanit C)</p> <p>Bilinen koroner arter hastalığı olan ve angina tanımlamayan, revaskülarizasyon düşünülen hastalarda iskemi ve viabilite araştırması için noninvazif görüntüleme (Kanit C)</p> <p>Respiratuar gaz değişimi velveya kan oksijen saturasyonu ölçümü için maksimal egzersiz testi (Kanit C)</p> <p>Kalp transplantasyonu veya diğer ileri tedavilere aday yüksek riskli hastaları belirlemek için respiratuar gaz değişimi ölçümü ile maksimal egzersiz testi (Kanit B)</p> <p>İdiopatik dilate KMP'li hastaların asemptomatik 1. derece akrabaları için ekokardiyografi (kanit C)</p>
<p><b>CLASS IIb</b></p> <p>KY ve SV disfonksiyonu olan hastalarda KAH şüphesi varsa noninvaziv, görüntüleme (Kanit C)</p> <p>MI anamnezi olan ve elektrofizyolojik çalışma ile ventriküler taşikardi indüklenen KY olan hastalarda holter monitorizasyonu (Kanit C)</p>
<p><b>CLASS III</b></p> <p>Endokardiyal biyopsi KY olan hastalarda rutin yapılmamalıdır (Kanit C)</p> <p>KY olan hastalarda serum nörohormon (norepinefrin, endotelin vb.) seviyeleri rutin ölçülmemelidir (Kanit C)</p>

**Tablo 5: New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflaması ve Spesifik Aktivite Skalası**

<b>Sımf I</b>	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite kısıtlılığı olmayan hastalardır. Sıradan bir fiziksel aktiviteyle nefes darlığı ya da yorgunluk oluşmamaktadır.	Hastalar $\leq 7$ metabolik equivalent (METS) enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Basketbol, kayak, hentbol, 5 mph yürüme gibi.
<b>Sımf II</b>	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 $\leq 5$ METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Dans, bahçe işi, cinsel aktivite, 4mph yürüme Hastalar $\geq 7$ METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz.
<b>Sımf III</b>	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından belirgin derecede kısıtlanmış olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatiktirler. Ancak sıradan bir fiziksel aktiviteden daha az aktivite bilene nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar $\leq 2$ METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Durmaksızın duş alma ve giyinebilme, basit ev işleri, golf oynama ve 2,5 mph yürüme. Hastalar $\geq 5$ METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz.
<b>Sımf IV</b>	Kalp hastalığı olup herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık hissetmeden sürdüremeyen hastalardır. Kalp yetersizliği semptomları dinlenme sırasında da mevcuttur.	Hastalar $\geq 2$ METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz. Hastalar sınıf III kalp yetersizliğinde belirtilen hiçbir aktiviteyi gerçekleştiremez.

Amerikan Kalp Birliği (AHA/ACC) NYHA sınıflamasını da içine alacak şekilde yeni bir sınıflandırma tanımlamıştır. Bu yeni sınıflama büyük ölçüde

hastaların kliniğine dayalıdır ve hekimlerin tedavilerini spesifik hasta alt gruplarına odaklanmış biçimde yönlendirmesine izin vermektedir (Tablo 6). Hastalar genelde bu sınıflamada ileriye doğru gidiş gösteriyor gibi olsalar da bazen D'den C'ye gerileme görülebilir.

**Tablo 6: ACC/AHA Kalp Yetersizliği Sınıflandırma Sistemi**

Evre	Tanım	Örnek
<b>A</b>	Kalp yapılarında saptanan bir anormallik olmamasına rağmen kalp yetersizliği gelişimi için yüksek riskli olan hastalar	Sistemik hipertansiyon, kardiyotoksik ajan kullanımı, koroner arter hastalığı, alkol kullanımı
<b>B</b>	Kalp yetersizliği gelişimi için yüksek risk taşıyıp yapısal anormallik gelişen ancak kalp yetersizliği semptom ve bulguları gelişmeyen hastalar	Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi-fibrozis, kardiyak dilatasyon, hipokontraktilite ve eski miyokard infarktüsü
<b>C</b>	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile beraber geçmişte veya halen kalp yetersizliği semptomları olan hastalar	Nefes darlığı veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için tedavi alan hastalar
<b>D</b>	İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal medikal tedaviye rağmen dinlenme sırasında bile kalp yetersizliği semptomları olan hastalar	Sık hastaneye yatan veya güvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, transplantasyon adayları, yardımcı kalp cihazları olanlar

Kalp yetersizliği tanısı alan hastaların üçte ikisinde sol ventrikul dilatasyonu ve sistolik fonksiyon bozukluğu (EF < % 40) bulunmaktadır. Ayrıca hastaların % 60'ında NYHA sınıflandırmasına göre ikinci ve üçüncü basamak semptomlar mevcuttur. Farmakolojik tedavinin yararlarına rağmen kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık % 20'sinde orta-ileri derecede semptomlar devam etmekte ve bu hastalarda yıllık mortalite % 50'ye kadar ulaşmaktadır (1, 96).

#### 1.1.7.4. KALP YETERSİZLİĞİNDE FİZİK MUAYENE

Fizik muayene kardiyak palpasyon ve oskültasyonun da içinde bulunduğu klinik muayene, kalp yetersizliğinden şüphelenilen bir kişinin değerlendirmesinde en önemli basamaklardan biridir. Kalbin perküsyonu nadiren de yapılsa, kalp boyutları hakkında doğru bilgiler verebilir, akciğer perküsyonu ise oldukça değerlidir (91). İlerlemiş kalp yetersizliği olan hastalar bazen konuşurken bile ciddi nefes darlığı çekebilirler. Periferik ödem, kaşeksi veya siyanoz da olabilir. Tam tersine, hafif orta şiddette kalp yetersizliği olan hastaların genel durumu sıklıkla normaldir. Sistolik kan basıncı şiddetli sol ventrikül disfonksiyonunda veya tedavi altındaki hastada çoğunlukla düşüktür. Eğer yetersizliğin nedeni hipertansiyonsa veya sistolik fonksiyon korunmuşsa, kan basıncı yüksek olarak ölçülebilir. Akut pulmoner ödem tablosunda kan basıncı ciddi düzeylerde yüksek olabilir.

Sinüs taşikardisi özgül olmayan bir bulgudur ve sempatik aktivitenin artmasından kaynaklanır, ileti bozuklukları veya hasta B-bloker alıyorsa görülmeyebilir. Bazı hastaların atriyal fibrilasyon veya nadiren ventriküler taşikardi varlığı nedeniyle de taşikardileri olabilir.

Ateş: Subfebril bir ateştir. >38 derece ateş, infeksiyon, pulmoner infarktüs veya infektif endokardit (İE) olduğunu düşündürür. Periferik vazokonstriksiyon sempatik aktivitenin artması nedeniyle oluşur, ekstremitelerde soğukluk, siyanoz ve solukluğa neden olur.

Periferik ödem kalp yetersizliğinin ana bulgularından biridir, özgül değildir ve diüretik tedavi alan hastalarda genellikle gözlenmez. Ekstraselüler sıvı artışına bağlıdır, kilo artışı şeklinde kendini gösterir ve ilerleyicidir. Genellikle bilateral ve simetrik, ağrısızdır, gode bırakır, ayağa kalkabilen hastalarda genellikle ayak ve ayak bileğinde görülür. Yatalak hastalarda ise sakrum üzerinde ve skrotumda görülür. Uzun süreli bacak ödemi, ciltte kalınlaşma ve pigmentasyona neden olur. Ödem tedavi edilmezse, karaciğer konjesyonu, asit, hidrotoraks, gelişimiyle yaygınlaşabilir (anazarka). Bu evrede, genellikle bariz juguler venöz distansiyon izlenir Yaygın ödem, sıklıkla oral diüretik tedaviye direnç nedeniyle gelişir.

Hepatomegali kalp yetersizliğinde önemli fakat nadir görülen bir bulgudur. Uzun süreli kalp yetersizliği dışındaki olgularda karaciğer hassastır ve triküspit

yetmezliği varsa sistolde pulsasyon alınabilir. Otuz saniyeyle bir dakika arasındaki sürelerde, sağ üst kadrana uygulanan sıkı ve sürekli bir kompresyon hepatojuguler reflüyü gösterebilir.

#### **1.1.7.4.1. Kardiyak Bulgular**

Kardiomegali: Kronik KY olan hastaların çoğunda kalp büyümesi olmakla birlikte bu bulgu nonspesifiktir. Kronik konstrüktif perikardit, restriktif KMP, akut MI, akut taşiaritmi ve bradiaritmiler veya korda tendinea rüptürü gibi akut KY yapan durumlarda kalp büyümesi olmadan da KY vardır.

Juguler venöz distansiyon, internal juguler venlerin incelenmesiyle belirlenir, yüksek sağ atriyum veya sol atriyum basınçları ile saptanabilir Ancak, fizik muayene ile yapılan juguler venöz basınç tahminleri, invaziv sağ atriyum basınç ölçümleriyle iyi korelasyon göstermez, özellikle uzman olmayan gözlemciler arasında oldukça fazla değişkenlik görülür. 'Dev V dalgaları' triküspit yetmezliğine işaret eder. (97-99)

Üçüncü kalp sesi (S3) genellikle sol ventrikül dilatasyonu ve sistolik disfonksiyon olduğu durumlarda duyulur, ancak bu bulgu konusunda gözlemciler arası fikir birliği düşüktür. Ciddi kalp yetersizliğinde daha sık duyulur ve kötü prognozla ilişkilidir (100). Sistolik üfürüm sol veya sağ ventrikül belirgin biçimde büyüyüp, mitral ve triküspit annuluslarının dilate olmasına yol açınca, primer kapak hastalığı olmasa bile, mitral yetmezlik veya triküspit yetmezliğine bağlı olarak bulunabilir. Triküspit üfürümü, inspirasyonda selektif olarak şiddetlenir (Carvallo bulgusu). Mitral yetersizliğin derecesi değişken olabilir ve egzersizle artabilir.

Pulsus alternans: Kuvvetli ve zayıf ventriküler kontraksiyonların alterne etmesine bağlı düzenli ritm ile karakterize bir bulgudur. Sistemik HT ve aort darlığı gibi sol ventrikülün sistolik zorlanmasına bağlı KY'nde ve akut MI, dilate KMP gibi durumlarda sık karşılaşılan bir bulgudur. Sistemik venöz dönüşün azalması ile belirginleşirken venöz dönüşü artıran müdahalelerle azalır.

#### 1.1.7.4.2. Akciğer Muayenesi

Raller veya krepitasyonlar sıvının damar içinden alveol içine transudasyonu sonucunda olur. Akciğerin bazallerinde rallerin duyulması, pulmoner konjesyonu gösterir (97). Akut pulmoner ödem tablosunda fokurdayan railere, pembe köpüklü balgam eşlik edebilir. Uzun süreli kalp yetersizliği olan hastalar, pulmoner ödem geliştirmeye dirençli olduklarından, sadece çok yüksek sol atriyum basınçlarında bu tablo gelişir. Kalp yetersizliği hastalarında plevra efüzyonları da görülebilir; normalde bilateraldir ve genellikle belirgin dispne ve yaygın konjesyon da eşlik eder. Kalp yetersizliğindeki hastalarda gözlenen semptomlar ve fizik muayene bulguları Tablo 7 ve Tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 7: Kalp Yetersizliğinde Semptomlar**

Nefes darlığı
Efor dispnesi
Ortopne
Paroksizmal noktürnal dispne
Ayak bileği ödemi
Yorgunluk, halsizlik
Öksürük
İştahsızlık
Çarpıntı
Nörolojik şikayetler (Baş dönmesi, uykusuzluk, senkop ve konfüzyon)

**Tablo 8: Kalp yetmezliğini Düşündüren Fizik Muayene Bulguları**

<b>Kardiyovasküler bulgular</b>	Taşikardi Boyun ven dolgunluğu Hepato-juguler refleks Palpasyon ve perküsyonla saptanan kardiyomegali Galo ritmi Kalp üfürümleri S <sub>1</sub> ve S <sub>2</sub> 'nin şiddetinde azalma P <sub>2</sub> 'de sertleşme Periferik nabızlar Ekstremitelerde soğukluk
<b>Pulmoner bulgular</b>	Ral Ronküs Sürtünme sesi Wheezing
<b>Abdominal bulgular</b>	Asit Hepatosplenomegali Pulsatil karaciğer Barsak seslerinde azalma İleus
<b>Sistemik bulgular</b>	Ödem Kaşeksi Peteşi/ekimoz Rash Artrit

### **1.1.7.5. LABORATUVAR BULGULARI**

#### **1.1.7.5.1. Akciğer Grafisi**

Kardiyomegali, sol ventrikül diyastol sonu basıncı 15 mmHg'nın 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 kalp yetmezliği'nin radyolojik bulgularıdır. Ayrıca PA akciğer grafisi dispnenin kardiyak veya pulmoner sebeplerinin ayırımında da önemlidir (101,102).

#### **1.1.7.5.2. Elektrokardiyografi**

Kalp yetersizliğinden şüphelenilen bir hastada, 12 derivasyonlu istirahat EKG'si en değerli testlerden biridir ve Avrupa Kardiyoloji Birliği kılavuzlarında yapılması gereken birinci basamak tanı testleri arasında yer almaktadır (103). Elektrokardiyografi altta yatan iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül 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. Kaba ve ince dalgalı AF embolizasyon açısından medikal tedavi seçiminde önemlidir.

#### **1.1.7.5.3. Akciğer Fonksiyon Testleri**

Kalp yetmezliği ve akciğer hastalıkları genelde birlikte seyrettiği için bu hasta grubunda rutin akciğer fonksiyon testleri önerilmemektedir. Ancak sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olan ve semptomların kardiyak kaynaklı olmadığı düşünülen hasta grubunda faydalıdır.

#### **1.1.7.5.4. Egzersiz Testi**

Egzersiz testi, pik egzersizde oksijen ihtiyacının tespiti, fonksiyonel kapasitesinin belirlenmesi ve EKG yanıtının değerlendirilmesi açısından önemlidir. Pik oksijen ihtiyacı 14 ml/kg/dak altında olan ve/veya yaşa göre beklenen egzersiz kapasitesi %50'nin altında olan hasta grubunda prognoz kötüdür ve kalp transplantasyonu için belirleyici olarak düşünülebilir. (104)



### **1.1.7.5.5. Ekokardiyografi**

Avrupa Kardiyoloji Birliği (ESC) kılavuzlarında, kalp yetersizliğinden şüphelenilen bir hastada en önemli tetkikin transtorasik ekokardiyografi olduğu kabul edilmektedir. İki boyutlu, M-mode, spektral ve renkli Doppler, 3-D ve doku Doppler incelemeler sonucunda kalp yetmezliğinin 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, diyastolik kalp yetmezliğinin teşhisi ve takibinde ekokardiyografik inceleme önemlidir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), sol ventrikül sistolik fonksiyonunun önemli bir ölçütüdür. İstirahatde LVEF >%40-45 ise sistolik fonksiyonlar korunmuş demektir. Orta derecede KY bulunan hastalarda EF çoğunlukla %35'in altındadır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun doğru ölçümü için en fazla önerilen yöntem, apikal disklerin iki planda toplanmasıyla yapılan modifiye Simpson yöntemidir (105). Fakat bu endokardiyumun saptanmasına bağlıdır. Diğer yöntemlerle elde edilen sonuçların doğruluğu, özellikle hipokinezi veya akinezi olduğunda düşer. Kullanılan diğer yöntemler ise, fraksiyonel kısalma, küresellik indeksi ve sol ventrikül duvar hareket indeksidir.

### **1.1.7.5.6. Stres Ekokardiyografi**

Kardiyak disfonksiyonun nedeni olarak iskemi, belirgin hipokinezi veya akinezi varlığında miyokardiyal canlılığı göstermekveya amacıyla bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonunun eşlik ettiği aort darlığının tanı ve tedavi planlamasında dobutamin veya egzersiz stres ekokardiyografi kullanılabilir.

### **1.1.7.5.7. Koroner Anjiyografi ve Kateterizasyon**

Koroner arter hastalığı kalp yetmezliğinin en sık sebebidir. Koroner anjiyografi, kalp yetersizliği ve anginası olan veya revaskularizasyon düşünölen miyokard iskemisi bulgusu olan hastalarda endikedir. Fakat kalp yetersizliğindeki revaskularizasyonun rolü, hibernasyonda myokardı olan hastalarda önem arzetmektedir (106). Ventrikülografik incelemeyle ejeksiyon fraksiyonu tespiti ve kalp kateterizasyonu ile elde edilecek basınç ölçümleri ventrikül performansını

ortaya koymaya yardımcı olur. Ayrıca akut miyokard infarktüsü komplikasyonlarının değerlendirilmesinde ve intrakardiyak şantların belirlenmesinde de ventrikülografi önemlidir. Kapak hastalarının teşhisinde hemodinamik inceleme ve transplantasyon düşünülen hastaların tespitinde koroner anjiyografi ve sağ / sol kalp kateterizasyonu önemlidir. Konjenital kalp hastalıklarında elde edilen hemodinamik veriler, şant oranları ve ek patoloji varlığının tespiti de bu hasta grubunda önemlidir.

#### **1.1.7.5.8. Elektrofizyolojik Monitörizasyon**

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

#### **1.1.7.5.9. Endomiyokardiyal Biyopsi**

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

#### **1.1.7.5.10. Kardiyak Manyetik Rezonans**

Kardiyak manyetik rezonans 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 (107). Gadolinyum gibi kontrast maddelerle de birleştiği zaman kardiyak manyetik rezonans, farmakolojik stres sonrası veya istirahat halindeki miyokard perfüzyonu hakkında fikir verir. Şu an kardiyak manyetik rezonans, kitle hacimleri ve duvar hareketlerinin değerlendirilmesinde altın standarttır fakat pahalı olması ve ekokardiyografi gibi kolay ulaşılabilir olmaması önemli bir dezavantajdır.

#### **1.1.7.5.11. Radyonüklid Anyijografi**

Bu teknik, sol ve sağ ventrikül hacimleri ve ejeksiyon fraksiyonu ile ilgili bilgi verir, ancak tüm merkezlerde bulunmamaktadır. Kapak fonksiyonu hakkında bilgi vermezken, sağ ventrikül fonksiyonu açısından ekokardiyografiden daha doğru bilgi verir. Bu teknikle üretilen bilginin tekrarlanabilirliği ekokardiyografiden daha fazladır.

#### **1.1.7.5.12. Ambulatuvar EKG izlemi**

Ambulatuvar EKG monitorizasyonu, semptomları aritmiyi düşündüren (örn, çarpıntı ve senkop) hastaların değerlendirilmesinde ve atriyal fibrilasyonlu hastaların ventrikül hızının monitorizasyonunda değerli bir yöntemdir.

#### **1.1.7.6. Biyokimyasal Tetkikler**

Tam Kan Sayımı: Kan hemoglobin, hematokrit değerleri kalp yetmezliği veya semptomların sebebinin anemi olup olmadığını anlamada önemlidir. Kronik kalp yetmezliğinde sıklıkla görülebilen infeksiyon durumunda lökositoz varlığının belirlenmesi ve tedavi sonrası takipte de tam kan sayımı önemlidir.

Elektrolitler: Özellikle diüretik kullanımıyla meydana gelen elektrolit anomalileri 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, kalp yetmezliğine benzer semptomlarla neden olabilir. Ayrıca kronik kalp yetmezliği ve akut dekompanseasyonda hipoperfüzyona bağlı renal disfonksiyon gelişebilir. Üre, kreatin, tam idrar tetkiki, glomerüler filtrasyon hızı gibi parametreler kronik ACE-I kullanan hastaların monitörizasyonunda önemlidir.

Karaciğer Fonksiyon Testleri: Karaciğer enzimlerinin artması, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve serum bilirubin düzeyinin yüksekliği şeklinde kalp yetersizliğinde sık görülür. Bu değişiklikler, karaciğer kan akımı ve konjesyonunun azalması sonucunda olur (108).

Endokrinolojik Değerlendirme: Atriyal fibrilasyonu olan ve yaşlı hastalarda tiroid fonksiyon testleri önemlidir. Özellikle bayan hastalarda diyabet önemli bir

kalp yetmezliği sebebidir. Dislipidemi de diyabet gibi koroner arter hastalığı risk faktörü olduğundan değerlendirilmelidir. Akut alevlenme ve dekompanseasyon durumlarında eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanları ve kalp yetmezliğindeki nörohormonal aktivasyonun markerleri olan atriyal natriüretik peptid, brain natriüretik peptid, N-terminal B tip natriüretik peptid, C-tip natriüretik peptid, endotelin-1, TNF-alfa, IL-1, IL-6, adrenomedüllin, norepinefrin, renin ve anjiyotensin II gibi nörohormonların kan değerleri hastaların tedavi stratejilerinin seçiminde ve tedaviye yanıtı takipte önemli biyokimyasal parametrelerdir.

Framingham Kalp Çalışması'nda KY tanısı için yararlı kriterler elde edilmiştir (Tablo 9 ). 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 (49).

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 (109) (Tablo 10 ).

**Tablo 9: Kalp Yetersizliği Tanısında Framingham Kriterleri**

<b>Majör kriterler</b>	<b>Minör kriterler</b>
PND veya ortopne	Bilateral ayak bileği ödemi
Boyun ven dolgunluğu	Gece öksürüğu
Akciğerde raller Kardiyomegali	Efor dispnesi
Akut pulmoner ödem	Hepatomegali
S3 galo	Plevral effüzyon
Venöz basınçta artma (> 16 cm H20)	Vital kapasite azalması
Dolaşım zamanında uzama (>25 sn)	Taşikardi (> 120/dak)
Hepatojuguler reflü	Tedavi ile 5 günde >4.5 kg kayıp

**Tablo 10: Kalp Yetersizliğinin Presipitan Faktörleri**

Miyokardiyal iskemi veya infarktüs	Hipertiroidi veya hipotiroidi
Aşırı sodyum (tuz) alımı	Anemi
Aşırı sıvı alımı	Böbrek yetmezliği
Tedaviye uyumsuzluk	Tiyamin eksikliği
Iatrojenik volüm yüklemesi	Pulmoner emboli
Aritmiler	KOAH ve hipoksi
Atriyal fibrilasyon veya flutter	Kontrolsüz HT
Ventriküler aritmiler	Alkol
Bradiaritmi	Kardiyak depresif veya tuz tutucu ilaçlar
Ateş	Kalsiyum kanal blokerleri
İnfeksiyonlar (özellikle pnomoni veya sepsis)	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
Fiziksel, emosyonel veya çevresel stressler	Kortikosteroidler
	Östrojen preparatları

### **1.1.8. KALP YETERSİZLİĞİNDE TEDAVİ**

Kalp yetersizliği tedavisi genel öneriler ve non-farmakolojik, farmakolojik, mekanik destek ve cerrahi tedavi şeklinde sınıflandırılabilir. Ayrıca spesifik hasta gruplarında, özellikle yaşlılarda bulunan diyastolik kalp yetersizliği gibi durumlarda spesifik tedavi gerekebilmektedir.

#### **1.1.8. 1. Kalp Yetersizliğinde Non-Farmakolojik Tedavi**

Hastalara kalp yetersizliği nedenleri, şikayetlerin nasıl meydana geldiği, tedavide dikkat edilmesi gereken durumlar ve hastalığın seyrinin nasıl olacağı ile ilgili bilgi verilmelidir (sınıf I ve kanıt düzeyi C) (103).

Hastaların düzenli kilo takibi yapmaları ve 3 gün içinde 2 kg'dan fazla kilo almaları durumunda hekimleri bilgilendirmeleri ve diüretik tedavisinin düzenlenmesi gerektiği ile ilgili tavsiyelerde bulunulmalıdır. Tuz kullanımı özellikle ileri derecede kalp yetersizliği olan hastalarda kısıtlanmalı, ayrıca kullanılan tedaviye bağlı olabilecek hiperkalemiden kaçınmak amacıyla potasyum alımına dikkat edilmelidir. İleri kalp yetersizliği olan hastalarda günlük sıvı alımı 1,5-2 litre/gün ile sınırlandırılmalıdır.

Kalp yetersizliği ile beraber obezite bulunması durumunda hastalar diyet ve gerekirse medikal tedavi ile vücut kitle indeksi (VKİ) 25-30 arasında olacak şekilde tedavi edilmelidir. Sigara içimi kesinlikle yasaklanmalıdır. Hastaların cinsel aktivite öncesi fosfodiesteraz inhibitörü kullanacakları biliniyorsa en az 24-48 saat nitrat türevi ilaç kullanmamaları gerektiği ile ilgili bilgi verilmelidir. New York Kalp Birliği fonksiyonel kapasitesi III-IV olan kalp yetersizliği ohastalarında cinsel aktivite kardiyak dekompanzasyon için yüksek risk oluşturmaktadır.

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, sınıf I anti-aritmikler, kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem, kısa etki süreli dihidropridinler), trisiklik antidepressanlar, kortikosteroidler ve lityum önerilmeyen ve kaçınılması gereken ilaçlardır. Hasta ve yakınlarına bu tür ilaçların kullanılması durumunda kalp yetersizliğinin kötüleşebileceği ile ilgili bilgiler verilmelidir. Bazı randomize ve birkaç küçük çalışmada NYHA sınıf II-III kalp yetersizliği olan hastalarda egzersizin güvenli bir şekilde yapılabileceği ve semptomlarda gerileme ile

fonksiyonel kapasitede % 15-25 artış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle NYHA sınıf II-III hastalarına egzersiz önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi B) (103).

Fonksiyonel kapasitesi İyi olan hastalarda haftada 3-5 kez 20-30 dakika, fonksiyonel kapasitesi iyi olmayanlarda ise günlük birkaç kez 5-10 dakika süren ve maksimum kalp hızının % 60- 80 arasında tutacak şekilde yapılan izotonik egzersiz önerilmektedir ( 104).

## **1.1.8. 2. KALP YETERSİZLİĞİNDE FARMAKOLOJİK TEDAVİ**

### **1.1.8.2.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri**

Avrupa kardiyoloji derneğinin 2005 kılavuzu anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerini (ACE inhibitörleri) semptom olsun veya olmasın, sol ventrikul ejeksiyon fraksiyonu <% 40-45 olan hastalarda yaşam süresi ile fonksiyonel kapasiteyi koruması ve hastaneye başvuru azaltması nedeniyle NYHA sınıf I'den IV'e kadar tüm hastalara önermektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (103). Sıvı birikimi olmayan hastalara başlangıç tedavisi olarak verilmeli, sıvı birikimi olan hastalarda ise diüretik tedavi ile beraber verilmelidir (sınıf I ve kanıt düzeyi B) (103). Akut miyokard infarktüsü sonrası re-infarktüs ve kalp yetersizliği sıklığını azaltması nedeniyle erken dönemde başlanmalıdır (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (103). Hastalar için ACE inhibitörleri dozu çalışmalarda elde edilen sonuçlara uygun olacak şekilde düşük doz ile başlanmalı, çıkılabilen maksimum doza kadar titre edilmeli (sınıf I ve kanıt düzeyi A) ve hastaların klinik düzelmesine göre doz ayarlanmamalıdır (sınıf I ve kanıt düzeyi C) (103).

### **1.1.8.2.2. Diüretikler**

Diüretikler sıvı yüklenmesine bağlı pulmoner ve periferik konjesyonu olan hastaların semptomatik tedavisinde vazgeçilmez ilaçlardır. Diüretik kullanımı ile hastaların nefes darlığının hızlı bir şekilde düzelmesi ve egzersiz toleransının artması nedeniyle volüm yükü olan hastalara rutin olarak önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (110).

Bu ilaçların yaşam süresi üzerine olan etkileri ile ilgili yapılan çalışma olmamakla beraber, ACE inhibitörü ve beta bloker kullanan hastalara kombine şekilde tolere edilebildiği ölçüde verilmelidir (sınıf I ve kanıt düzeyi C).

### **1.1.8.2.3. Aldosteron Reseptör Blokerleri**

Aldosteron reseptör blokerleri 2005 ESC kılavuzunda NYHA sınıf III-IV ve SV fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi B). Evre III ve IV kalp yetersizliği olan hastalarda ACE inhibitörü ve diüretiklere eklenen spironolakton tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (sınıf I ve kanıt düzeyi B) (103). İki bin bir yılında sadece spironolakton tedavisi (RALES çalışması) önerilerken, miyokard infarktüsü sonrası SV sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda eplerononun faydasının gösterilmesi ile (EPHESUS çalışması) bu ilaç da kılavuzlardaki yerini almıştır. (sınıf I ve kanıt düzeyi B) (103).

### **1.1.8.2.4. Beta Blokerler**

Beta blokerler iskemik veya iskemik olmayan kardiyomiyopatisi ve SVEF'si azalmış tüm hasta gruplarında diğer tedavilere ek olarak, kontrendike olmadığı sürece önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi A). Bu yararlı etkileri farklı yaş, cinsiyet, fonksiyonel sınıf, SVEF'si olan hastalarda benzer olarak ortaya çıkmaktadır (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (103).Miyokard infarktüsü sonrası SV sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kalp yetersizliği semptomundan bağımsız olarak verilen beta blokerler ACE inhibitörleri gibi mortalitede belirgin azalma sağlamaktadır (sınıf I ve kanıt düzeyi B) Kalp yetersizliğinde önerilen beta blokerler bisoprolol, karvedilol, metoprolol süksinat ve nebivololdur (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (103).

### **1.1.8.2.5. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri**

Anjiyotensin II reseptör blokerlerinin (ARB) semptomatik kalp yetersizliği olan hastalarda mortalite ve morbidite azaltıcı özelliklerinin olması nedeniyle ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi B) (103). Anjiyotensin reseptör blokerleri ve ACE inhibitörleri miyokard infarktüsü sonrası gelişen kalp yetersizliği ve SV sistolik fonksiyon bozukluğunda mortaliteyi azaltmada benzer etkilere sahiptir (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (103). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü almasına rağmen semptomatik olan hastalarda mortaliteyi azaltmak amacıyla ACE inhibitör + ARB kullanılması önerilmektedir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi B) (103). Ayrıca benzer hasta grubunda kombine tedavi



ile hastaneye yatış sıklığında azalma sağlanmaktadır (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (103).

#### **1.1.8.2.6. Kardiyak Glikozidler**

Kardiyak glikozidler atriyal fibrilasyon varlığında kalp yetersizliğinin tüm evrelerinde faydalıdır (sınıf I ve kanıt düzeyi B) (103). Atriyal fibrilasyon varlığında beta bloker + digoksin kullanımı bu ilaçların tek kullanımından daha etkili bulunmuştur (sınıf IIa ve kanıt düzeyi A) (103). Digoksin tedavisi sinüs ritminde olan hastalarda mortaliteyi azaltmamakla beraber maksimum kalp yetersizliği tedavisine rağmen semptomları gerilemeyen hastalarda hastaneye yatışı azaltması ve semptomları geriletmesi nedeniyle önerilmektedir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi A) (103).

#### **1.1.8.2.7. Vazodilatatör Tedavi**

Direk vazodilatör tedavinin kalp yetersizliğinde bazı özel durumlar hariç spesifik bir rolü yoktur (sınıf III ve kanıt düzeyi A) (103). Ancak ACE inhibitörü ve ARB kullanılmayan durumlarda hidralazin/isosorbit dinitrat kombinasyonu kullanılabilir (sınıf I ve kanıt düzeyi B) (103). Nitratların tek başına kullanımı genellikle önerilmez iken, nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikayeti olan hastalarda yardımcı tedavi olarak kullanılabilir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi C) (103). Alfa blokerlerin kalp yetersizliğinde kullanımı önerilmemektedir (sınıf III ve kanıt düzeyi B). Sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetersizliği olan hastalarda kalsiyum kanal blokerlerikesinlikle önerilmemektedir, hatta verapamil ve diltiazem kontrendikedir (sınıf III ve kanıt düzeyi C).

#### **1.1.8.2.8. Pozitif İnotropik Tedavi**

Tekrarlayıcı veya uzun oral pozitif inotropiklerle yapılan tedavi mortalite artışına neden olduğundan önerilmemektedir (sınıf III ve kanıt düzeyi A). Pozitif inotropik olarak sık olarak kullanılan dobutamin tedavisinin prognoz üzerine olan etkisi net bilinmemektedir (sınıf IIb ve kanıt düzeyi C). Fosfodiesteraz inhibitör olan milrinon beta bloker kullananlarda daha iyi bir tercih olabilir. Etkisini kalsiyum duyarlılaştırıcı özelliği ile gösteren levosimandan kronik kalp yetersizliğinin akut dekompanzasyonunda kullanışlı bir tedavidir. Levosimandan

tedavisi sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı semptomatik kalp yetersizliği olan ve hipotansiyonu olmayan hastalara önerilmektedir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi B) (111).

#### **1.1.8.2.9. Anti-aritmik Tedavi**

Kalp yetersizliğinde beta bloker haricinde diğer anti-aritmik ilaçların genel olarak endikasyonu yoktur. Atrial fibrilasyon, 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 B) (103). Sınıf II antiaritmik olan beta blokerler, ani ölümü azaltması nedeniyle tek veya amiodarone ile kombine olarak kullanılması önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (103). Sınıf III antiaritmik olan amiodarone, atrial fibrilasyonda sinüs ritminin sağlanması ve devamlı veya devamsız ventriküler taşiaritmilerde kullanılabilir (sınıf I ve kanıt düzeyi A) (103). Ancak kalp yetersizliğinde aritmi yoksa rutin amiodarone tedavisi önerilmemektedir (sınıf III ve kanıt düzeyi A) (103).

#### **1.1.8.2.10. Mekanik Destek ve Cerrahi Tedavi**

İnternal kardiyak defibrilatör ile biventriküler pacemaker ileri derecede semptomatik NYHA sınıf III-IV kalp yetersizliği olan, EF <% 35 ve QRS süresi >120 ms olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla önerilmektedir (sınıf IIa ve kanıt düzeyi B). İnternal kardiyak defibrilatör tek başına ani kardiyak arrest öyküsü olan veya devamlı ventriküler taşikardi ile beraber SV sistolik fonksiyonu bozuk olan hastalara önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi A). Kardiyak transplantasyon ise uygun koşul ve verici varlığında son dönem kalp yetersizliğinde optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalara önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi C) (103).

## **1.2. KARDİYAK KAŞEKSI**

Kaşeksi aralarında kronik kalp yetersizliğinin de bulunduğu kanser, AIDS, kronik karaciğer hastalığı gibi birçok kronik hastalıkta görülen yıkıcı bir durumdur. Kardiyak kaşeksinin bugün için genel kabul gören bir tanımı yoktur. Kalp yetmezliği çalışmalarında vücut yağ içeriği erkekler için <%27 ve kadınlar için

<%29 olan ya da ölçülen ideal vucut ağırlığı %85'den az olan hastalar kaşektik olarak sınıflandırılmıştır (7,112,113).

Kardiyak kaşeksinin pratik ve en sık kullanılan tanımı kronik kalp yetersizliği hastalarında 6 aydan daha uzun bir sürede, isteğe ve ödemin çözülmesine bağlı olmayan, hastalık öncesi normal ağırlığa göre %7.5 dan daha fazla kilo kaybı olmasıdır (114). Kardiyak kaşeksinin kalp yetmezliğinin ciddi komplikasyonlarından biri olduğu uzun bir zamandan beri bilinmektedir. Bu konudaki en eski raporlar, 2300 yıl öncesinin klasik Yunan dönemine, Hipokrat'ın (yaklaşık M.Ö. 460-377) Kos adasındaki tıp okuluna kadar gitmektedir (115). Hipokrat "et tükenir ve su olur, karın suyla dolar, ayaklar ve bacaklar şişer, omuzlar, göğüs ve bacakların üst kısmı erir, hastalık ölümcüldür" diye yazmıştır. Kaşeksi terimi de Yunanca kökenlidir ve kötü anlamına gelen kakos (kötü) ve durum ya da görünüm anlamındaki hexis sözcüklerinden türemiştir. Kardiyak kaşeksi, hastalığın şiddeti, yaş, egzersiz kapasitesi ve kardiyak fonksiyon ölçümlerinden bağımsız olarak prognozunu kötü olduğunu göstermekte ve mortalitenin bağımsız bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (116). Kardiyak kaşeksi hastalarında doğal ve perioperatif morbidite ve mortalite kaşektik olmayan hastalardakinden daha yüksektir.

Kardiyak kaşeksisini olan hastaların yağ dokusunda, kas dokusunda ve kemik dokusunda kayıp gözlenir. Kaşektik kalp yetmezlikli hastalar daha zayıftır ve daha erken yorulurlar. Bunun nedeni, hem iskelet kası kitlesinin azalması hem de kas kalitesinin bozulmasıdır. Kalp yetmezliğinden kardiyak kaşeksiye geçiş mekanizması henüz açığa kavuşturulmamıştır. Patogenezinde yetersiz beslenme, malabsorpsiyon, fiziksel aktivite azlığı, sitokinler, nörohormonal değişiklikler gibi birçok faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Kardiyak kaşeksi ile ilgili ilk çalışmalarda etyolojide yetersiz beslenme, malabsorpsiyon, üriner sistem ve sindirim sistemi yoluyla besin maddelerinin kaybı gibi metabolik bozukluklar suçlanmıştır. Kardiyak kaşeksi patogenezini detaylı olarak ilk kez tartışan Pittman ve Cohen'e (117) göre temel patogenik faktör olan hücresel hipoksi; ara metabolizmanın verimsiz çalışmasına bu da katabolizmada artışa ve protein kaybına, anabolizmada ise azalmaya yol açmaktadır. Ayrıca anoreksi ve bazal

metabolizma hızındaki artış, oksijen tüketimini arttırarak hücrel hipoksiyi ağırlaştırabilecek potansiyel nedenler arasında değerlendirmişlerdir.

Kalp yetersizliğindeki anoreksinin nedeni çabuk yorulma ve dispne gibi semptomlar, intestinal ödeme bağlı olarak oluşan bulantı, kusma ya da protein kaybettiren gastroenteropatidir. Bunların dışında ilaçlar (digoksin ve ACE inhibitörleri) ya da sodyumdan kısıtlı diyet nedeniyle iyatrojenik olarak da anoreksi oluşabilmektedir. King ve arkadaşları kardiyak kaşeksisi olan ve ayakta tedavi gören yaşlı hastalarda, protein malabsorpsiyonu değil, ancak yağ malabsorpsiyonunun varlığını göstermişlerdir (118). Hastalığın bir diğer yönü de, kalp yetmezlikli kaşektik hastalarda istirahat sırasında gözlenen bazal metabolizma hızının kalp yetmezlikli olup kaşektik olmayan hastalara göre yüksek olması ve bu metabolizma hızının hastalığın şiddetiyle birlikte artmasıdır. Kardiyak kaşeksi gelişmiş hastalarda genellikle sağ ve sol kalp yetersizliğinin birlikte olduğu ancak sağ kalp yetersizliği komponentinin daha ağırlıklı olduğu bildirilmiştir

Yapılan çalışmalarda kaşeksisi olan ve olmayan olgular arasında kardiyak indeks ve pulmoner kapiller tıkalı basınçlar arasında bir fark bulunmamasına karşın, ileri dönem kalp yetersizliği olan hastalarda artmış sağ atriyum basıncı malnütrisyonun bağımsız göstergesi olarak bulunmuştur (119). Kalp yetmezlikli hastalarda kas atrofisinin olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir ve bu hastaların %68'e varan bir bölümünde kas atrofisi görülmektedir. Hareketsizlik ve kondisyon eksikliği, kronik kalp yetmezlikli hastalarda görülen kas atrofisinden sorumlu tutulmuştur (120). Ancak daha sonra yapılan histopatolojik çalışmalarda kronik kalp yetersizliğinde görülen kas atrofisinin, kondisyon eksikliği ya da hareketsizliğe bağlı olandan farklı olduğu tespit edilmiştir (121). Buna dayanarak hareketsizliğin kardiyak kaşeksi gelişiminde önemli bir rolü olmadığı sonucuna varılmıştır. Kardiyak kaşeksili hastalarda yalnızca kas dokusunun kaybı değil, aynı zamanda yağ dokusu kitlesinde ve kemik mineral dansitesinde azalma gösterilmiştir (122).

Konjesif kalp yetmezlikli hastalarda periferik kan akımının bozulmayla birlikte görülen kol ve bacak kas dokusunun kaybı kalp yetersizlikli hastalarda azalmış egzersiz kapasitesinin başlıca nedeni olan oksidatif kapasite düşüşüne

katkıda bulunur (123). Kardiyak kaşeksisi olan hastalarda aynı zamanda anormal barorefleks ve kemorefleks fonksiyonu ve karbondioksit üretimine karşı ventilasyon eğrisinde yükselme görülür (VE/VCO<sub>2</sub>-eğrisi). Tüm bunlar kötü prognozla ilişkilidir (124). Kaşektik kalp yetmezlikli hastalarda bu periferik değişikliklerle birlikte kardiyak yıkım da gerçekleşmektedir (125). Kas, yağ ve kemik dokusundaki azalmayla plazmadaki inflamatuvar sitokin düzeyi ve katabolik hormon düzeyleri aralarında anlamlı ilişki bulunmaktadır (126).

Katekolaminler konjesif kalp yetmezlikli hastalarda istirahat sırasında enerji tüketiminde artışa yol açar. Kaşektik kalp yetersizlikli hastalarda kaşektik olmayan kalp yetersizlikli hastalara göre plazma epinefrin, norepinefrin, renin ve anjiyotensin II üretimi artar (127). Kardiyak kaşeksi hastalarında ACE inhibitörleri ve diüretik tedaviye rağmen plazma norepinefrin, epinefrin, aldosteron ve renin düzeyleri azalmamaktadır. Buda kronik kalp yetersizlikli hastalarda sempatik aktivasyon ile kaşeksi arasında ilişki olduğunu göstermektedir (9). Büyüme hormonu ile insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) aksındaki değişiklikler kalp yetersizliğindeki zayıflama sürecinde önemli rol oynamaktadır (120,128). Anjiyotensin II'nin hayvan deneylerinde IGF-1'nin düzeyini azaltarak anoreksiye, zayıflamaya ve kalp hücrelerinde apoptozise neden olduğu gösterilmiştir (129).

Kardiyak kaşeksi hastalarında katabolik özelliğe sahip hormonlar artarken, anabolik özelliği olan bazı hormonların plazma düzeylerinde de değişiklik gözlenmektedir. Kronik kalp yetersizliği hastalarında en güçlü fizyolojik anabolik hormon olan insüline karşı direnç gelişir ve bazal insülin seviyelerinde yükselme olur. Plazma insülin düzeyi kardiyak kaşeksi gelişenlerde gelişmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur (129). Kalp yetmezlikli hastalarda testosteron ve östradiol seviyeleri arasında fark bulunmazken, bir anabolik hormon olan dehidroepiandrosteron düzeyi kaşektik olan kalp yetersizlikli hastalarda yüksek tespit edilmiştir.

Katabolik etkili bir stres hormonu olan kortizol ise tedavi edilmemiş kalp yetersizliği hastalarında 2.5 kat kardiyak kaşeksili hastalarda 2 kat artmaktadır (129). Tüm bu bulgular kardiyak kaşeksi hastalarında katabolizma ile anabolizma arasındaki dengesizliğe işaret etmektedir (9). Levine ve arkadaşları 1990 yılında

tümör nekroz faktörü alfanın (TNF- $\alpha$ ) kardiyak kaşeksili hastalarda arttığını tespit etmişlerdir (7). Kardiyak kaşeksili hastalarda plazma düzeyi artan TNF- $\alpha$  kilo kaybının en önemli öngördürücüsüdür (117). Konjesif kalp yetmezliğinde immün sistemi aktive eden uyarıların ne olduğu konusunda kesin kanıtlar elde edilmemiş olmakla birlikte bu konuda üç teori öne sürülmektedir.

1- Sitokinler esas olarak monosit ve makrofajlar tarafından üretilmekle birlikte endotel hücreleri ve kalp yetmezliği gelişmiş miyokard hücreleri tarafından da salınabilmektedir. Bir in-vivo çalışmada basınç yüklenmesi sonucu miyositlerde TNF- $\alpha$ 'nın mRNA sentezinin arttığı gösterilmiştir (130).

2- Kalp yetersizliğinde görülen bağırsak duvarı ödemi, bakterilerin bağırsak dışına taşınmasına, buna yanıt olarak endotoksin salınmasına ve immün sistem aktivasyonuna neden olabilir. Akut ödemle seyreden durumlarda endotoksin konsantrasyonunun artması ve diüretik tedavisi ile normale dönmesi bu hipotezin en önemli dayanak noktalarından birini oluşturmaktadır (131). Kardiyojenik şok hastalarında kan kültüründe üreme olmamasına karşın yüksek ateş ve prokalsitonin (bakteriyel endotoksin varlığında görülür) seviyesinde artış saptanması da bunu desteklemektedir. Endotoksin, TNF- $\alpha$ 'nın mRNA sentezini uyarabilmekte ve ödem gelişmiş olan KKY hastalarında dolaşımdaki monositlerde lipopolisakkarit duyarlılığı artmaktadır (132).

3- TNF-alfa üretiminden hipoksinin sorumlu olmasıdır (128). Tümör nekrotizan faktör alfa'nın çeşitli biyolojik etkileri vardır ve bunlardan çoğu kardiyak kaşeksiye doğrudan yada dolaylı olarak etki edebilir. Hayvan deneylerinde TNF- $\alpha$  oluşturan tümör hücrelerinin iskelet kası hücrelerine implantasyonunun kaşeksiye, beyine implantasyonunun ise belirgin iştahsızlığa neden olduğu görülmüştür (133). Bu bulgu, üretildiği yere göre TNF- $\alpha$ 'nın etkisinin değişebildiğini ve kaşeksiye neden olabileceğini göstermektedir. Tümör nekrotizan faktör alfa'nın egzersiz intoleransı ve nörohormonal aktivasyonla da ilişkili olduğu ve aynı zamanda kaşeksi gelişiminde önemli bir rol oynayan apoptozisi indüklemektedir.

Tümör nekrotizan faktör alfa endotel hücrelerinin iskelet yapısının yeniden düzenlenmesine, albümin ve su geçirgenliğine, yüzey prokoagülan aktivitenin ve

IL-1 salınımının artmasına neden olur (128). Kronik kalp yetersizliği hastalarında maksimal periferik kan akımı ile TNF-alfa düzeyleri arasındaki güçlü ters orantılı ilişki bu durumun klinik yansımasıdır. Tümör nekrotizan faktör alfa dışında interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interferon-gama ve transforming growth factor-beta (TGF-B) gibi sitokinler de katabolizmada rol oynamaktadır. Diğer bir proinflatuar sitokin olan IL-6 da kronik kalp yetersizliğindeki zayıflamanın nedeni olarak düşünülmüştür. In-vivo çalışmalarda IL-6'nın proteoliz, kas atrofisi ve kilo kaybına neden olduğu ve tüm bu etkilerin IL-6 antikolarıyla önlenildiği gösterilmiştir (133)

Ob geninin ürünü olan leptin, besin alımının ve enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan bir proteindir. Merkezi bir etki göstererek besin alımını azaltır ve istirahatteki enerji tüketimini artırır. Kalp yetersizliğinde plazmadaki leptin düzeylerinin arttığı ve bu artan leptinin de kardiyak kaşeksi patofizyolojisinde önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (134,135). İlk kez 1999'da tanımlanan grelin, büyüme hormonunun salgılanmasını uyarır. Özellikle mide tarafından salgılanır, ancak bağırsak, pankreas, böbrek ve hipotalamus da grelinin plazma düzeyine katkıda bulunur. Plazmadaki grelin düzeyleri, besin yoksunluğuyla yükselir ve bu da yağ kitlesini çoğaltıp yağ kullanımını azaltarak besin alımını ve kilo almayı artırır (137,138). Grelina verilen sağlıklı gönüllüler açlık hissi bildirmişlerdir. Normal olarak, grelin düzeyleri vücut kitle indeksiyle ve vücut yağ içeriğiyle ters ilişkilidir ve kilo verdikten sonra grelin düzeyleri genellikle yükselir. Kalp yetersizliği oluşturulan sıçanlarda vücut ağırlığı ghrelina ile tedavi edilenlerde plasebo grubuna göre daha fazla artış göstermiştir (138).

Bu konuda insanlar üzerinde yapılmış bir klinik araştırma henüz bulunmamaktadır. Kalp yetersizlikli hastaların serum ürik asit düzeyi ile dolaşımdaki inflamasyon belirteçleri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Ürik asit, kaşeksili KKY hastalarında kaşeksili olmayanlara oranla daha yüksektir (139).

## **1.2.1. KARDİYAK KAŞEKSIYE TERAPÖTİK YAKLAŞIMLAR**

### **1.2.1.1. Kilo Kaybının Önlenmesi**

Kalp yetmezliğinde standart tedavi, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ya da anjiyotensin reseptör blokörleri,  $\beta$ -blokörleri ve diüretiklerden

oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda özellikle ACE inhibitörleri ve  $\beta$  -blokörlerinin KKY'li hastalarda kilo gelişimi üzerinde yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (140). Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) çalışmasının veri tabanının yeniden analizi sonucunda, enalaprilin KKY'li hastalarda kilo kaybını önleyebildiği ya da geciktirebildiği gösterilmiştir. Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)'daki 1929 hastadan 817'si (%42), 8 aylık bir dönemde %5 ya da daha fazla kilo kaybı yaşamıştır. Günde bir kez 20 mg dozunda verilen enalapril, plaseboya kıyasla kilo kaybı riskini azaltmıştır (140). Karvedilol, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study'de (COPERNICUS), kalp yetmezlikli hastalarda plaseboya kıyasla mortalitede %35 azalma gösteren bir  $\beta$ -blokördür (141). Kısa bir süre önce bu verilerin yeniden yapılan analizinde, karvedilolün (hedef doz: günde iki kez 25 mg), kilo kaybı riskini azalttığı gösterilmiştir (142). Plasebo grubunda %14.1 ve karvedilol grubunda ise %10.2 oranında kaşeksi gelişmiştir. Aynı şekilde vücut kitle indeksinin artmasıyla birlikte mortalitede bir düşüş olmuştur ve BMI'deki birim artışı başına ölüm riskinde %7.7' lik bir azalma görülmüştür. Dört ayda karvedilol grubundaki hastaların vücut ağırlığındaki ortalama değişim +0.5 kg iken plasebo grubunda bu değişim -0.1 kg'dır (142).

Karvedilolün etkisi, katekolamin tarafından oluşturulan lipolizin baskılanmasıyla kolayca açıklanıyor gibi görünse de (143), bu etkilerin sınıf etkileri mi olduğu yoksa yalnızca belli maddeler için mi geçerli olduğu tam anlamıyla açık değildir. Ancak Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) II veritabanının bir alt çözümlemesinde bisoprolol (hedef doz: günde 1 kez 10 mg) kilo kaybı riskini azaltmıştır (144). Vücut kitle endeksi  $>25 \text{ kg/m}^2$  olan KKY hastalarında ölüm riski, vücut kitle endeksi  $<25 \text{ kg/m}^2$  olanlardan %25 daha azdır. Bisoprolol tedavisi gören hastalar, plasebo alanlara kıyasla 12 ay sonra (+0.8 kg'a karşı -0.04 kg) ve 24 ay sonra (+1.2 kg'a karşı +0.03 kg) bir kilo artışı yaşamışlardır. Bu sonuçlar eşliğinde  $\beta$ -blokörlerin, lipolizi baskılayarak anti-kaşektik etki gösterdikleri düşünülmektedir. Kısa bir süre önce yapılan bir çalışmada, bir  $\beta$ -blokörünün yaratabileceği ağırlık artışının yaklaşık %70'inin yağ dokusu oranında bir artış olduğu bulunmuştur (145).



### **1.2.1.2. Besin Takviyesi**

Kaşektik olsunlar ya da olmasınlar, kalp yetmezlikli hastaların günlük sodyum alımları yaklaşık 2 g'la sınırlı tutulmalıdır (146). Bu nedenle, peynir, sucuk, patates cipsi, konserve, çorba, sebze, jambon, pastırma, konserve et ve konserve ya da füme balık gibi tuzdan zengin yiyeceklerden uzak durmalıdırlar (146). Bu hastaların uzun süreli aç kalmaları da zararlıdır ve kaşektik hastalara küçük porsiyonlar halinde sık sık yemek yemeleri önerilmelidir (114). Aşırı sıvı yüklenmesinden kaçınılmalıdır ve semptomları şiddetli olan ya da yüksek dozda diüretik alması gereken hastalara sıvı kısıtlaması (günde 1.5-2 L) önerilmelidir (146). Araştırmalar bazı besin maddelerinin kaşektik hastalarda yararlı olduğunu göstermiştir ve bu besin maddeleri içinde anti-oksidan gıdalar, B grubu vitaminler bulunmalıdır. (147) Yine de statin tedavisinin KKY'de sağ kalım açısından yararları vardır ve bu nedenle statinler, kolesterol düşürücü etkileri sayesinde değil, bu etkilerine karşın KKY'de yararlı olabilir (148).

Genel bir kural olarak, akut faz yanıtını tetikleyen besinlerden ve yaşam tarzından uzak durulmalıdır. Bunun içinde örneğin, aşırı karbonhidrat veya doymamış yağ alımı, alkol ve sigara vardır (149). İnflamatuar süreçlere karşı etki gösteren besinler, örneğin balık yağı takviyeleri, zeytin yağları, ceviz, keten tohumu yağı, her türlü meyve ve sebze, sarımsak, zencefil, ay çekirdeği, yumurta, ringa ve kuru yemişler genel olarak önerilebilir (149). Enteral beslenme her zaman parenteral beslemeye tercih edilmelidir. Parenteral beslenme büyük bir önem kazanırsa, genel ilkeler izlenmelidir. Günde vücut ağırlığının kilogramı başına 35 kcal, günde kg başına 1.2 g protein ve protein dışı enerji için 70:30 glikoz/ lipid oranı verilmelidir (114).

### **1.2.1.3. Farmakolojik Ajanlar**

Kaşeksili hastalarda kilo kaybını tersine çevirmek için bazı terapötik yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bu tedavi yaklaşımlarından hiçbiri özel olarak kardiyak kaşeksi hedef almamaktadır ve bu tedavi ajanlarından hiçbiri kalp yetmezliğindeki ya da herhangi başka bir kronik hastalıkta kaşeksinin tedavisi için henüz onaylanmış değildir. Bu terapötik ajanlar, iştah uyarıcı ajanlar ve anabolik steroidler den oluşur.

Megestrol asetat ve medroksiprogesteron asetat gibi iştah uyarıcıların iştahı açtıkları ve kilo almayı uyardıkları bildirilmiştir. Megestrolün optimal dozu, günde 800 mg ve doz aralığı da günde 160 ile 1600 mg arasındadır. Yüksek dozda megestrol asetat 12 haftalık tedavide ortalama 5.41 kg'lık bir ağırlık artışı sağlarken, düşük doz megestrol grubunda ya da plasebo grubunda ortalama vücut ağırlığı değerlerinde değişiklik olmamıştır (150).

Bir başka randomize, çift kör çalışmada toplam 475 kaşektik hasta üç tedavi koluna ayrılmıştır: (i) Günde dört kez 0.75 mg deksametazon (n=159), (ii) günde bir kez 800 mg megestrol asetat (n=158) ve (iii) günde iki kez 10 mg fluoksimesteron (n=158). Fluoksimesteron iştahı diğer iki maddeden anlamlı ölçüde daha az açmıştır. Deksametazon ve megestrol asetat iştahı benzer bir ölçüde artırmıştır, ancak megestrol asetatla karşılaştırıldığında deksametazonun ilacı bırakma oranı daha yüksektir (%25'e karşı %36, p=0.03). Öte yandan, megestrol asetat tedavisi, deksametazondan daha yüksek oranda derin ven trombozuna neden olmuştur (%5'e karşı %1, p=0.06). Megestrol asetatın ya da sistemik steroid hormonların kardiyak kaşekside kullanımı konusunda henüz bir veri yoktur.

Anabolik steroidler kardiyak kaşeksinin tedavisinde bir diğer olası terapötik yaklaşımdır. Kaşeksi hastalarında çok az klinik çalışma yapılmıştır ve bunların hiçbiri kardiyak kaşeksi hastalarında yapılmamıştır. İdiyopatik dilate kardiyomyopatiye bağlı KKY'si olan 12 hastaya üç ay boyunca her gün 5-10 mg anabolik steroid oksimetolon verilmiştir (151). Çalışma süresi boyunca vücut ağırlığı değişmemiştir (151).

### **1.3. ADİPONEKTİN**

Adiponektin, 1990'lı yılların ortalarında bağımsız dört grup tarafından farklı deneysel yaklaşımlar kullanılarak tanımlanmıştır. Saito ve ark. tarafından klonlanan ve GBP 28 (gelatin binding protein 28 gene) adı verilen adipoz doku spesifik genin daha önce Maeda ve arkadaşlarınca tanımlanan "adipose most abundant gene transcript (APM1)" ile aynı gen olduğu ve adiponektin adı verilen proteinin mRNA'sını kodladığı bildirilmiştir. Bu yüzden literatürde APM1 geni gibi değişik isimlendirmeler mevcuttur. En sık kullanılan isim adiponektin 'dir. APM1 geni 3q27 bölgesinde yer alır. APM1 3 ekzon ve 2 introndan oluşan 17 kb

uzunluğunda bir gendir. APM1 içeren kromozom 3 bölgesi (3q27) aynı zamanda metabolik sendrom fenotipinde kuvvetli bir şekilde etkisi olan bir “Quantatif Trait Locus”(QTL) içermektedir (152-155).

### **1.3.1. Adiponektinin Ekspresyonu, Salınımı ve Etki Mekanizması**

Adiponektin adipositlerden salgılanan, enerji homeostazisini, glukoz ve lipit metabolizmasını düzenleyen bir hormondur. Adiponektin, adipoz dokuya özgül salgısal bir matriks proteinidir. Adiponektin üretimi adiposit öncül hücresinden olgun adiposite farklılaşma sırasında artar. En fazla miktarda bulunan adipoz doku proteini olup, insan plazma proteinlerinin %0,01 'ini oluşturur. İnsan plazmasında konsantrasyonu 5-30 µg/ml arasında değişir. Bu değer plazmadaki diğer hormon konsantrasyonlarından 3 kat daha fazladır (156,157).

İnsan DNA'sının yeni bir gen için araştırılması sürecinde Maeda ve arkadaşları tarafından bir adipoz doku spesifik kollajene benzer (adiponektin ya da APM1 transkriptini kodlayan DNA) izole edilmiştir. DNA dizi analizi çalışmaları ile adiponektin 244 aminoasitten oluşan bir salgı proteini olduğu, bir sinyal peptidi içerdiği, transmembran hidrofobik kısmının bulunmadığı, N terminalinde ise, bir non-kollajen dizinin ve bunu G-X-Y tekrarlarından oluşan kısa bir kollajen benzeri motifin takip ettiği, C terminalinin ise kollajen X, kollajen VIII ve kompleman proteini C1q ile önemli oranda homoloji gösterdiği belirlenmiştir (158). 5-ucu-AMP ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK)'ın fosforilasyon ve aktivasyonunun, iskelet kasında adiponektin'in globüler kısmı yada tamamı, karaciğerde ise tamamı tarafından stimüle edildiği gösterilmiştir. AMPK'ın aktivasyonuna paralel olarak adiponektin, asetil koenzim A karboksilazın (ACC1) fosforilasyonunu stimüle etmekte, yağ asidi oksidasyonunu, glukoz alımını ve miyositlerde laktat üretimini, ACC fosforilasyonu ve karaciğerde glikoneogenezise dahil olan moleküllerin yıkımını ve glukoz seviyesinde azalmayı da in-vivo olarak stimüle etmektedir.

Aktive edilmiş protein kinaz aktivasyonunun bir dominant-negatif mutant ile bloke edilmesi yoluyla tüm bu etkilerin inhibe etmesi, glukoz kullanımı ve yağ asidi oksidasyonunun stimülasyonunun adiponektin tarafından AMPK'yı aktivasyonu yoluyla olduğunu işaret etmektedir. Bu veriler ile Yamauchi ve ark, adipositlerden farklılaşan antidiyabetik hormon adiponektin'in, in-vivo ve in-vitro

glukoz metabolizmasında, insülin duyarlılığını doğrudan doğruya düzenlemek yerine AMPK'ı aktive ederek rol oynadığı sonucuna varmışlardır (159,160).

Adiponektin fare homologu ACRP 30'un globüler baş bölgesi (gACRP 30), kaslarda akut yağ asidi oksidasyonuna yol açmaktadır. Yüksek sukroz ve yağ dietine maruz bırakılan farelerde besin alımı değiştirilmeksizin günlük çok düşük doz gACRP 30 verilmesinin kilo kaybına yol açtığı bulunmuştur. gACRP 30'un bir gC1q reseptörü olarak KC, düz kas, endotelyum, immün hücre doku ve organlar gibi, obeseite ve benzeri kompleks hastalıkların biyolojisinde yer alması muhtemel pek çok dokuda görev aldığı düşünülmektedir (155).

Adiponektin'in çözünülebilir kollajenler ailesinin yeni bir üyesi olarak, makrofaj fonksiyonunun ve miyelomonositik progenitor hücre proliferasyonunun negatif regülatörü olduğu bildirilmiştir. Adiponektin ile muamele edilmiş hücrelerde antiapoptik BCL 2 gen ekspresyonunun azaldığı ve adiponektin'in regülatör etkisini apoptik mekanizmalarla sağladığı gösterilmiştir. Adiponektin endotelial NF-kappaβ sinyal iletimini bir cAMP bağımlı yol ile adenilat siklazı ya da protein kinaz A'yı bloke ederek inhibe ettiği ve aterogenezis ile ilişkili olarak inflamatuvar cevaba katıldığı düşünülmektedir. Tüm bu çalışmalar adiponektin'in hemetopoezis ve inflamatuvar cevapta önemli bir düzenleyici protein olduğuna işaret etmektedir (161-163).

Adiponektinin vücutta oluşturduğu etkiler şunlardır (157).

- 1- İnsülin duyarlılığını artırır.
- 2- Lipid düzeyini düzeltir.
- 3- Anti-inflamatuvar etki gösterir.
- 4- Anti-aterosklerotik etki gösterir.
- 5- Anti-apoptotik etkileri vardır

Adiponektin ekspresyonu ve salınımı aşağıdaki hormonlar tarafından düzenlenir (157).

a- İnsülin: yapılan çalışmalarda kronik insülin tedavisinin doza ve zamana bağımlı olarak adiponektin ekspresyonunu azalttığı in vitro olarak gösterilmiştir.

b- TNF- $\alpha$ : TNF- $\alpha$  adiponektin ekspresyonunu doza ve zaman bağımlı olarak baskılar.

c- Glukokortikoidler: İn vivo olarak glukokortikoidler insülin direncine neden olur. Deksametazon, adiponektin geninin potansiyel baskılayıcısıdır. Adiponektin geni üzerindeki insülin, TNF- $\alpha$  ve deksametazonun negatif etkisi geri dönüşümlüdür.

d- Androjenler: Testesteron ve 5 $\alpha$ -hidroksi testesteron plazma adiponektin seviyesini azaltır. Androjene bağılı düşük plazma seviyesi erkekteki yüksek ateroskleroz ve insülin direnci ile ilgilidir.

e- İlaçlar: Tiazolidinedionlar (TZD), adiponektin gen transkripsiyonunu ve salınımını doza ve zamana bağımlı olarak artırır. Normal glukoz toleranslı kişilerde rosiglitazon ile 14 günlük tedavi sonucunda plazma adiponektin seviyesi %30 artar.

f- Diğer: Adiponektin gen transkripsiyonu  $\beta$ - adrenerjik agonistler ve dibutril cAMP tarafından azaltılırken, IGF-1 uyarısı ile arttırılmaktadır.

**Tablo 11: Adiponektin Artışı ve Düşüklüğü İle İlişkili Durumlar (164)**

Hipoadiponektinemi ile ilişkili olan durumlar	Adiponektin artışı ile ilişkili durumlar
Adiponektin geninde genetik varyasyon Obezite İnsülin Tip 2 diyabet Metabolik sendrom Dislipidemi Kardiyovasküler hastalık Hipertansiyon Seks hormonları (androgen, testesteron) Oksidatif stresler	Tedavi ile: TZD, Anjiyotensin II reseptör blokörleri (ARB) , Anjiyotensin converting enzyme inhibitörleri (ACEİ) Kalp yetmezliği Böbrek yetmezliği Kilo kaybı Diyet faktörleri: Soya proteini, yağlar Karbonhidrattan zengin diyet

### 1.3.2. Obezite ve Adiponektin

Plazma adiponektin konsantrasyonu obezlerde düşük bulunmuştur. ELiZA yöntemi kullanarak Arita ve ark. Japonya kadınlarında ve erkeklerde plazma adiponektin konsantrasyonu ve vücut kitle indeksi (BMI) arasındaki negatif ilişkiyi göstermişlerdir. Bu çalışmada ortalama plazma konsantrasyonu obez olmayan kişilerde 8.9 µg/ml iken obezlerde 3.7 µg/ml olarak bulunmuştur. Benzer çalışmalar beyaz ırkta, Pima yerlilerinde ve Asyalılarda yapılmış ve BMI ile adiponektin konsantrasyonu arasındaki negatif ilişki gösterilmiştir. Obezitede azalmış plazma adiponektin seviyesi, azalmış mRNA seviyesi ile ilişkilidir. Obez ve fazla kilolu Asyalılarda yapılan çalışmada plazma adiponektin seviyesinin BMI, açlık plazma glukozu, insülin, trigliserid, ürik asit seviyesi, hiperinsülinemi ve oral glukoz tolerans testindeki glukoz intoleransı ile negatif, HDL ile pozitif ilişkili

olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada toplam kolesterol ve kan basıncı ile adiponektin konsantrasyonu arasında bir ilişki bulunamamıştır (157,165)

Obezitenin tersine, adiponektin seviyesi; kilo kaybı, kalori kısıtlaması ve soğukta artar. Kilo kaybını takiben diyabetik ve diyabetik olmayan Japonlarda plazma adiponektin seviyesi %42 ve %65 artmıştır. Benzer şekilde kalori alımı %60 kısıtlanarak zayıflatılan farelerde plazma adiponektin seviyesi artmıştır. Farelerde +4 °C'de plazma adiponektin seviyesinin 6-24 saatte arttığı ve daha sonra normale döndüğü grlmştir. Cerrahi olarak zayıflatılan kişilerde de plazma adiponektin seviyesi artmıştır (166).

### 1.3.3. Adiponektin ve Ateroskleroz

Adipoz doku hem savunma (adiponektin gibi) hem de saldırı (PAI-1, HR-FGF) molekülleri salgılamaktadır. Obezitede saldırı moleküllerinin artması ve savunma moleküllerinin azalması damar hastalığını alevlendirmektedir. Adiponektin adipovaskler hastalığın önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Adiponektin hücre dışı matris 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 bariyer bozukluğunda, damar duvarında hızla biriktiğini gösterir (167,168). Lipid yüklü köpük hücrelerinin birikimi ve makrofajla ilgili inflamasyon aterosklerotik lezyonun anahtarıdır. Adiponektin; bu aşamada, sınıf A makrofaj p reseptörü (MSR) ekspresyonunu transkripsiyon aşamasında baskılar. Böylece monosit kökenli makrofajlarda lipid birikimi ve köpük hücre oluşumunu önler. Tümör nekrozis faktör alfa gibi çeşitli inflamatuvar uyarılarla endotel hücrelerinin aktivasyonu, monositlerin damar duvarına yapışmasını artırır ve bu yapışma koroner arter hastalığı (KAH) gelişiminde önemli bir basamaktır.

Tümör nekrotizan faktör  $\alpha$  , nükleer transkripsiyonel faktör-k $\beta$  (NF-k $\beta$ ) aracılığı ile adezyon moleküllerinin transkripsiyonel düzenlenmesinde rol alır. Adiponektin ise insan aorta endotel hücrelerinde TNF- $\alpha$  bağımlı NF-k $\beta$

aktivasyonunu baskılayarak adezyon moleküllerinin ekspresyonunu önler. Adiponektin endotelial inflamatuvar yanıtta endojen bir düzenleyici olarak aterosklerozu önler. Adiponektin hasarlı damar duvarının uyarılmış endotel hücrelerinden; HB-EGF, EGF, trombosit kökenli büyüme faktörü, temel fibroblast büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörlerinin ekspresyonunu, ayrıca düz kas hücre proliferasyonunu ve göçünü baskılar. Bu şekilde de aterosklerozu önleyici etki gösterir. Koroner arter hastalığında plazma adiponektin seviyesinin, azaldığı görülmüştür (169).

#### **1.3.4. Adiponektin ve Kalp Yetmezliği**

Adipoz doku tarafından sentezlenen 244 aminoasitten oluşan, 30 kDa büyüklüğünde olan adiponektin (8-10), iskelet kasında serbest yağ asidi oksidasyonunu, karaciğerde ise glikoneogenezi artırarak enerji metabolizmasını düzenleyen, insüline duyarlılaştırıcı bir adipositokindir (155,159,170). Lipid ve glikoz metabolizmaları üzerindeki yararlı etkilerine ek olarak, adiponektin anti-inflamatuvar özelliklere de sahiptir. Ayrıca adiponektin, nitrik oksit üretimini ve anjiyogenezi uyarır (11-15). İnsanlarda plazma adiponektin konsantrasyonları, BMI ve vücut yağıyla ters ilişkilidir (8-10). Obesite, azalmış adiponektin düzeyleriyle ilişkilirken, anoreksi nevrosada bu düzeyler artmaktadır (171).

Genetik olarak modifiye edilmiş olanlar da dahil olmak üzere deney hayvanlarına adiponektin verilmesi, enerji tüketimini artırarak kilo alımını azaltmakta ya da kilo kaybına neden olmaktadır (155,159,172). Kalp yetmezlikli hastalarda artmış plazma adiponektin konsantrasyonunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Adiponektin adipoz dokuda sentezlendiği, ancak kalpten sentezlenmediği için, kalp yetmezlikli hastalarda adipoz dokudan adiponektin sentez ve salınımını uyarıcı bir etkileşim olabilir (158). Shibata ve arkadaşları, adiponektinin, adiponektin eksikliği olan farelerde AMP ile aktive olan protein kinaz sinyalini aktive etmek yoluyla miyokartta hipertrofik sinyal baskıladığını göstermişlerdir. Ayrıca, hipoadiponektinemi kardiyak remodeling'in oluşumuna katkıda bulunabilir (173). Kalp yetmezlikli hastalarda artmış olan TNF-alfa düzeyleri plazma adiponektin düzeyinin artmasına yol açmaktadır. Bu iki



adipositokinin birbiriyle karşı-düzenleyici bir etkileşim içinde olduğundan, adipoz dokudaki ve kalpteki ilişkilerini belirlemek önemlidir (174).

Tümör nekrotizan faktör alfa'nın inflamatuvar bir sitokin olduğu ve adipoz doku dışında çeşitli dokularda sentezlendiği bilinmektedir. TNF-alfa inflamasyona, koroner arterlerde aterogeneze ve miyokartta hasara yol açtığı için, kardiyovasküler hasarı hızlandıran bir faktör görevi görmektedir (8,175). Öte yandan, adiponektinin inflamasyona ve aterogeneze karşı koruyucu etkileri vardır (14,15). Yapılan bir çalışmada NYHA sınıf III ve IV hastalarda kardiyak fonksiyonun düzelmesiyle uyumlu olarak plazma adiponektin düzeyinde hızlı bir düşüş olmuş, ancak plazma TNF- alfa düzeyleri değişmemiştir (25). Bu bulgular, adiponektinin gerek kardiyovasküler sistemde TNF-alfa'ya gerekse adipositlerden TNF- alfa sentezi ve salgılanmasına karşı düzenleyici rolü olabileceği düşündürmektedir. Kalp yetmezlikli hastalarda yüksek serum adiponektin düzeylerinin prognostik bir değeri olduğu bildirilmiştir. Kalp yetmezlikli hastalarda serum hastalarda dolaşımdaki adiponektin düzeyinin arttığı ve bu artışın da konjesif kalp yetmezliğinin şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (23,24) . Yüksek serum adiponektin düzeyi, düşük SVEF, NYHA sınıflandırmasıyla yapılan değerlendirmeye göre kalp yetersizliğinin şiddeti, yaşlılık ve düşük BMI, kalp yetersizlikli hastalarda genel mortalitenin habercisidir (175). Yapılan çalışmalarda plazma adiponektin düzeylerinin plazmadaki BNP düzeyiyle pozitif ve kardiyak indeks ile negatif bir korelasyon içinde olduğunu ortaya koymaktadır. Kistorp ve arkadaşları yüksek plazma adiponektin ve BNP düzeyinin KKY'nin şiddetinin bir risk göstergesi ve mortalitenin habercisi olduğunu bildirmişlerdir (23).

Yükselmiş plazma BNP düzeyi, böbrekte diüretik ve natriüretik bir etki göstererek vasküler yataklarda vazodilatasyon oluşturmaktadır. Bu da kalp yetmezlikli hastalarda kardiyak fonksiyonu korumaya yöneliktir. İnsanlarda natriüretik peptidler lipolizin bir uyarıcısı olarak yağ metabolizmasına rol almaktadırlar (176). Bundan dolayı kalp yetmezlikli hastalarda BNP tarafından uyarılan lipolizin adiponektin senteziyle ilişkili olduğu hipotezi öne sürülmektedir. Kilo kaybı, kas erimesi ve sitokin aktivasyonu ile karakterize bir durum olan kardiyak kazeksi ilerlemiş kalp yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Kardiyak kazeksi gelişiminde TNF-alfa da rol oynamaktadır (177). Kalp

yetmezlikli hastalarda artmış olan TNF-alfa düzeyleri plazma adiponektin düzeyinin artmasına yol açmaktadır. Bu durum adinopektinin anti-inflamatuar etkileriyle açıklanmaktadır (177). Kardiyak kaşekside plazma adinopektin konsantrasyonlarındaki değişim, anoreksia nevrosa hastalarındakiyle benzerdir, ancak yeme bozukluğuna dahil olan, aç kalma (aç kalma, kaşeksi özelliklerinden biri değildir) ve nöropsikiyatrik anormallikler adipoz dokunun endokrin fonksiyonu değiştirebilir. Anoreksia nevrosada bildirilen adinopektin artışları, kardiyak kaşekside ki adiponektin artışına göre daha az belirgindir (171). Adinopektin salgısını kontrol eden faktörler, henüz tam olarak anlaşılammıştır ve tartışmalıdır, ancak kaşeksili hastalarda “endokrin” kitlenin (yani yağ dokusunun) azalmış olmasına karşın, bunların çok yüksek adinopektin düzeylerine sahip olmaları ilginçdir.

Artmış adinopektinle azalmış kilo arasında bir “neden-sonuç” ilişkisi kurmanın daha dolaysız bir yolu, bu peptid verildikten sonra kiloda meydana gelen değişimi incelemek olacaktır. İnsanlarda bu yapılmamıştır. Ancak bugüne dek, deney hayvanlarıyla gerçekleştirilen çalışmalar, adinopektinin ya kilo alımını önleme ya da kilo kaybına neden olma etkisini tutarlı bir biçimde ortaya koymuştur (155,159).

## 2.GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Hasta Grubu

Çalışmaya Fırat üniversitesi hastanesi kardiyoloji polikliniğine Ekim 2007-Nisan 2008 ayları içerisinde başvuran, kalp yetmezliği tanısı olan 60 hasta ile aynı dönemde koroner anjiyografi için hastanemize sevk edilen ve koroner anjiyografisi normal koroner anatomi çıkan, sol ventrikul sistolik disfonksiyonu bulunmayan 30 sağlıklı gönüllü birey olmak üzere toplam 90 olgu alındı.

### 2.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması

Altı ay veya daha uzun süreden beri kalp yetmezliği tanısı olan ve klasik kalp yetmezliği tedavisi alan, Ekokardiyografik olarak ejeksiyon fraksiyonu % 35 ve altında olan, son 6 ayda isteğe ve ödemin çözülmesine bağlı olmadan normal ağırlığa göre %7.5 dan daha fazla kilo kaybı olan ve vucut kitle indeksi (BMI) <17,5 kg/m<sup>2</sup> olan 30 kaşektik hasta (Grup I), altı ay veya daha uzun süreden beri kalp yetmezliği tanısı olan, klasik kalp yetmezliği tedavisi alan ve Ekokardiyografik olarak ejeksiyon fraksiyonu % 35 ve altında olan, kaşeksisi olmayan 30 hasta (Grup II) olmak üzere toplam 60 kalp yetmezlikli hasta ile anjiyografik olarak; normal koroner anatomi tespit edilen ve sol ventrikul sistolik disfonksiyonu bulunmayan 30 sağlıklı gönüllü birey (Grup III) olmak üzere toplam 90 olgu alındı. Çalışma için ‘‘Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Komitesi’’nden onay alındı. Tüm hastalara çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgi verildi ve hastaların sözlü ve yazılı onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan olguların yaş, özgeçmiş, soygeçmiş, kullandığı ilaçlar, alışkanlıklar, boy, kilo, BMI, vucut yüzey alanı, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ölçümleri yapıldı, bu bilgileri içeren formlar hazırlandı.

### 2.3. Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

Hastalarda; hipertansiyon, diyabetes mellitus, malignite, kronik karaciğer hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, dekompanse kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve vucut kitle indeksi  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olması olguların çalışma dışı bırakılma kriteri olarak belirlendi.

## **2.4. Kan Ölçümleri**

Açlık kan şekeri, LDL kolesterol, HDL kolesterol, Total kolesterol, Üre, Kreatinin, Ürik asit, Total protein, Albümin, Na, K, Hemoglobin, Hemotokrit, Lökosit sayısı, Eritrosit Sedimantasyon hızı, İnsülin, Hs-CRP, BNP, ve Adiponektin düzeyi ölçümleri için kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası sabah antekubital venden intraket yardımıyla alındı. Adiponektin düzeyi dışındaki tüm testler aynı gün içerisinde biyokimya laboratuvarında değerlendirildi. Sonuçlar her hasta için ayrı ayrı kaydedildi.

### **2.4.1. Adiponektin Ölçümü**

Tüm hasta ve kontrollerden 5 ml venöz kan örnekleri kuru tüpe alındı. Kan örnekleri 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip ayrılan serum örnekleri ependorfa alınarak çalışma gününe kadar -80 derecede saklandı. Serum adiponektin düzeyleri tüm serum örneklerinde aynı zamanda ELISA yöntemiyle çalışıldı. Bu amaç için "Human Adiponectin ELISA Kit (LINC Research, Missouri, U.S.A)" kullanıldı. Çalışma Fırat Üniversitesi İmmünoloji A.D. rutin laboratuvarında 2002 model "Triturus" marka (Grifols, Barcelona, Spain) tam otomatik ELISA cihazı ile kit prosedürü uygulanarak yapıldı. Sonuçlar ng/ml cinsinden ölçülerek kaydedildi.

### **2.4.2. BNP Ölçümü**

BNP triage kiti (Triage BNP, BIOSİTE-San diego, CA 92121 USA) kullanılarak, kit ile uyumlu BIOSİTE marka 2003 model cihaz ile, plasma BNP düzeyi floresans immunoassey yöntemle kantitatif olarak ölçülerek kaydedildi.

### **2.4.3. Hs-CRP Ölçümü**

CardioPhase hsCRP ( DADE BEHRING Marburg GmbH Emilvon-Behring-Str. 76 D-35041 Marburg, Germany) yöntemi ile BN-II (USA, Newark) cihazında çalışıldı.

## **2.5. Transtorasik Ekokardiyografi Ölçümleri**

Ölçümlerin alınmasında Acuson Sequaia 512 marka ekokardiyografi cihazına ait 3.25 prob kullanıldı. Ölçümlerde standart Ekokardiyografi pozisyonları olan parasternal kısa-uzun aks görüntüleri, apikal 4 boşluk görüntüleri kullanıldı ve bu kayıtlardan Simpson metodu ile EF ölçümü, sol ventrikül sistolik-diyastolik

çapları, stroke volume, kardiyak output [stroke volum (ml) x kalp hızı (dk<sup>-1</sup>)] ve kardiyak indeks [kardiyak output (L/dk) / vücut yüzey alanı (m<sup>2</sup>)] ölçümleri yapıldı.

## **2.6. BMI Hesaplanması**

Olguların boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri hesaplandı [ağırlık (kg)/ boy<sup>2</sup>(m)= kg/m<sup>2</sup>].

## **2.7.İnsülin Direnci**

“Homeostasis model assesment (HOMA-IR)” matematiksel yöntemi olan [açlık insülin µU/mL x açlık glukozu (mmol/L)/22.5] formülü ile belirlendi.

## **2.8. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel inceleme SPSS 12.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Parametrik veriler ortalama ± standart sapma, parametrik olmayan veriler (%) olarak ifade edildi. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Parametrik olmayan verilerin karşılaştırmalarında Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

### 3.BULGULAR

Çalışmaya sol ventrikul sistolik disfonksiyonu (EF< %35) ile kardiyak kaşeksisi olan 30 hasta grubu [ (Grup I), yaş ortalaması 65.8±6.7 yıl; % 56.7'si (n= 17) erkek; % 43.3'ü ( n=13 ) kadın] ile sol ventrikul sistolik disfonksiyonu (EF <% 35 ) olup kardiyak kaşeksisi olmayan 30 hasta grubu [ (Grup II), yaş ortalaması 64.9±5.4 yıl; % 56.7'si (n= 17) erkek; % 43.3'ü ( n=13 ) kadın ] ve sol ventrikul sistolik disfonksiyonu bulunmayan, anjiyografik olarak normal koroner anatomi tespit edilen 30 kontrol grubu [ (Grup III), yaş ortalaması 62.3± 5.4 yıl; %46.7' si (n=14) erkek; %53.3' ü (n=16) kadın] olmak üzere toplam 90 olgu alındı (Tablo12). Gruplar arasında; yaş, cinsiyet, nabız, sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, aile öyküsü, hiperlipidemi ve sigara kullanımı açısından anlamlı bir fark yoktu (p>0.05) (Tablo 12). Grup I deki hastaların vucut kitle indeksi ve vucut yüzey alanı diğer iki gruba göre düşük saptandı (p<0.05) (Tablo 12,Tablo 16)

**Tablo 12: Grupların demografik özellikleri**

	GRUP I (n=30)	GRUP II (n=30)	GRUP III (n=30)	P değeri
Yaş (yıl )	65.8 ± 6.7	64.9 ± 5.4	62.3 ± 5.4	>0.05
Kadın (n, %)	13 (% 43.3)	13 (% 43.3)	14 (% 46.7)	>0.05
Erkek ( n, %)	17 (% 56.7)	17 (% 56.7)	16 (% 53.3)	>0.05
Sigara (n, %)	13 (% 43.3)	11 (% 36.7)	14 (% 46.7)	>0.05
Aile öyküsü (n, %)	4 (% 13.3)	3 (% 10)	4 (% 13.3)	>0.05
Hiperlipidemi (n, %)	11 (% 36.7)	12 (% 40)	12 (% 40)	>0.05
Nabız (dk <sup>-1</sup> )	67.8 ± 7.6	68.3 ±6.1	69 ± 6.3	>0.05
Sistolik arter basıncı (mmHg)	107.5 ± 9. 8	107.1 ± 8.3	107.8 ± 9.1	>0.05
Diyastolik arter basıncı (mmHg)	70 ± 6.1	69.6 ± 7.0	69.8 ± 6.8	>0.05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	15.9 ± 0.7	22.2 ± 1.2	22.7 ± 0.9	0.001*
VYA (m <sup>2</sup> )	1.4 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.8 ± 0.1	0.001*

**İstatiksel olarak anlamlı (p<0.05)**

Grupların lökosit sayısı, eritrosit sedimantasyon hızı, Total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve Trigliserit düzeyleri istatiksel olarak benzerdi

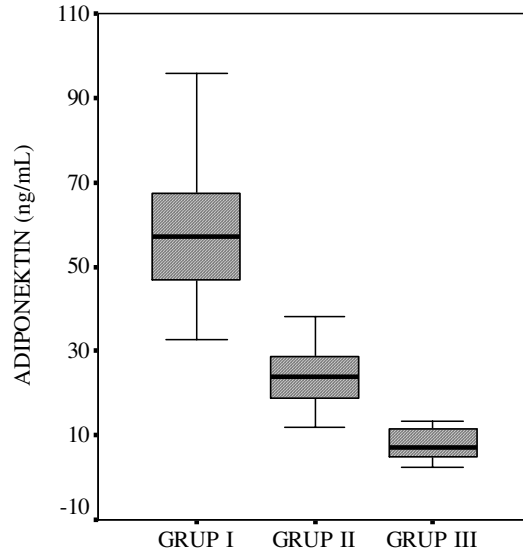
( $p > 0.05$ ) (Tablo 13). Grup I ve Grup II'deki hemoglobin, hematokrit, total protein, albumin ve serum sodyum düzeyleri Grup III'e göre daha düşük, serum üre, kreatinin, potasyum düzeyleri ise daha yüksekti. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 13). Grup I ve Grup II deki hastalardaki ürik asit, Adiponektin, BNP, Hs- CRP, İnsülin, İnsülin rezistansı düzeyleri Grup III'e göre yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 13) (Şekil 4-7). Grup I deki serum glukoz düzeyi Grup II ve grup III'e göre daha düşük seviyedeydi ( $p < 0.05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13: Grupların biyokimyasal parametreleri**

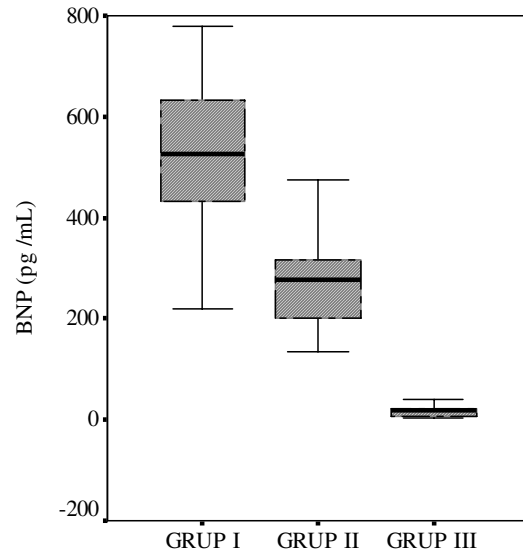
	<b>GRUP I</b> <b>(n=30)</b>	<b>GRUP II</b> <b>(n=30)</b>	<b>GRUP III</b> <b>(n=30)</b>	<b>P değeri</b>
Hemoglobin (g/dL)	11.4 ± 1.1	12.1 ± 1.2	14.1 ± 1.4	0.001*
Hemotokrit (g/dL)	33.8 ± 2.7	35.7 ± 3.3	42 ± 4.1	0.001*
Lökosit (10 <sup>3</sup> /μL)	7.2 ± 1.8	7.3 ± 1.4	7.4 ± 1.6	>0.05
ESR (mm/h)	17.3 ± 11.4	18 ± 8.2	16.2 ± 8.8	>0.05
Glukoz (mg/dL)	92.3 ± 9.3	97.8 ± 9.0	98.7 ± 9.3	0.022*
Üre (mg/dL)	66.7 ± 15.5	65.4 ± 14.9	36.5 ± 10.7	0.001*
Kreatinin (mg/dL)	1.29 ± 0.1	1.2 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.001*
T.Kolesterol (mg/dL)	170 ± 38.6	173.4 ± 33.9	174.5 ± 31.1	>0.05
HDL Kolesterol (mg/dL)	42.4 ± 11.1	41.9 ± 7.4	43 ± 5.9	>0.05
LDL Kolesterol (mg/dL)	122.1 ± 24.3	123.4 ± 30.4	126.4 ± 23.7	>0.05
Trigliserit (mg/dL)	146.4 ± 37.5	144.7 ± 64.8	149.9 ± 62.8	>0.05
Total Protein (g/dL)	6.8 ± 0.3	6.6 ± 0.4	7.1 ± 0.3	0.001*
Albumin (g/dL)	3.5 ± 0.3	3.5 ± 0.3	4.1 ± 0.3	0.001*
Sodyum (mmol/L)	132.3 ± 2.8	133.1 ± 3	138.7 ± 1.8	0.001*
Potasyum (meq/L)	4.4 ± 0.4	4.4 ± 0.4	4.1 ± 0.2	0.001*
Ürik asit (mg/dL)	11.3 ± 1.5	7.7 ± 1.2	3.9 ± 0.6	0.001*
İnsülin (IU/mL)	24.7 ± 6.9	14 ± 3.1	5.9 ± 2.2	0.001*
HOMA-IR	5.6 ± 1.7	3.3 ± 0.8	1.4 ± 0.5	0.001*
Adiponektin (ng/mL)	58.4 ± 15.5	24 ± 6.7	7.7 ± 3.4	0.001*
BNP (pg/mL)	529.9 ± 141.8	273.4 ± 79	16.9 ± 9	0.001*
Hs- CRP (mg/L)	4.1 ± 0.6	2.3 ± 0.5	1 ± 0.3	0.001*

\* istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

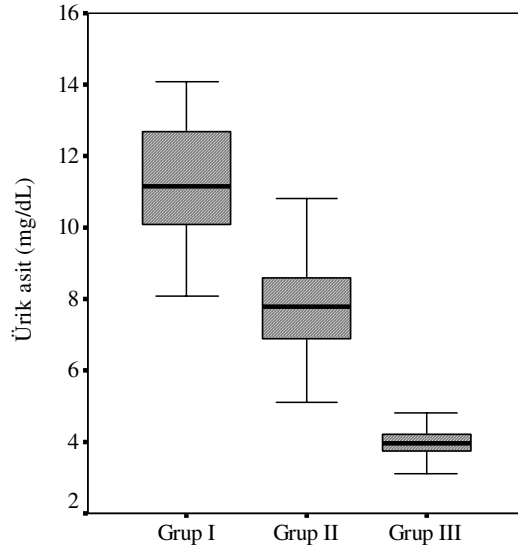




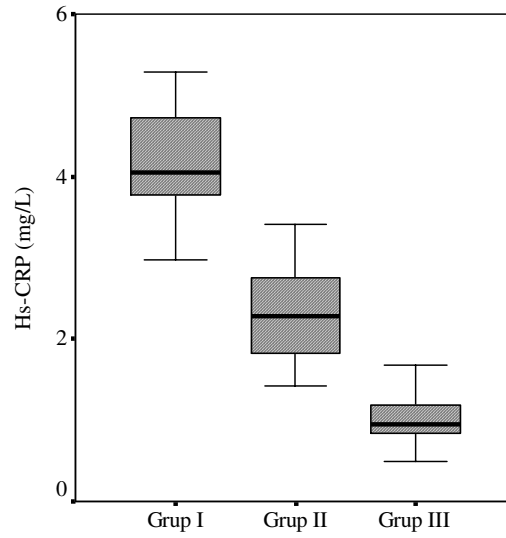
**Şekil 4: Grup I, Grup II ve Grup III'deki hastaların serum adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması**



**Şekil 5: Grup I, Grup II ve Grup III'deki hastaların serum BNP düzeylerinin karşılaştırılması**



**Şekil 6: Grup I, Grup II ve Grup III'deki hastaların serum Ürik asit düzeylerinin karşılaştırılması**



**Şekil 7: Grup I, Grup II ve Grup III'deki hastaların serum Hs-CRP düzeylerinin karşılaştırılması**

Grupların ekokardiyografik özellikleri Tablo 14'de gösterilmiştir. Grup III de sol ventrikul ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikul fraksiyonel kısalması, stroke

volum, kardiyak indeks ve kardiyak output Grup I ve Grup II'ye göre daha yüksek, sistolik ve diyastolik çapları ise daha düşüktü ( $p<0.05$ ) (Tablo 14). Grup I ile Grup II karşılaştırıldığında ise bu hastaların ekokardiyografik bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 16).

**Tablo 14: Grupların Ekokardiyografik Bulguları**

	<b>GRUP I</b> <b>(n=30)</b>	<b>GRUP II</b> <b>(n=30)</b>	<b>GRUP III</b> <b>(n=30)</b>	<b>P değeri</b>
Sol Ventrikül EF (%)	24.3±5.1	25±3.7	60.3±2.7	0.0001*
Sol Ventrikül FS (%)	12.5±3.1	12.5±2.4	32.3±2.6	0.0001*
Sistolik Çap (mm)	59.2±7.6	57.5±6.9	31.2±3.1	0.0001*
Diyastolik Çap (mm)	67.9±7.4	66.1±7.8	46.3±4.5	0.0001*
Stroke volume (ml)	41.6±13.2	45.2±13.5	58.7±13	0.001*
CI (L/dk/m <sup>2</sup> )	1.9±0.6	1.9±0.7	2.4±0.5	0.003*
CO (L/dk)	2.8±0.9	3.1±0.6	4.5±1	0.001*

\*istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ )

Grup I ve Grup II deki hastaların almış oldukları medikal tedavi ve bu hastaların fonksiyonel kapasiteleri Tablo 15’de gösterilmiştir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı (Tablo 15).

**Tablo 15: Grup I Ve Grup Iı’deki Hastaların Fonksiyonel Kapasiteleri ve Almış Oldukları Medikal Tedavi**

	<b>GRUP I (n=30)</b>	<b>GRUP II (n=30)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Fonksiyonel Kapasite</b>			
NYHA sınıf II (n,%)	12 (%40)	11 (%36.7)	>0.05
NYHA sınıf III (n,%)	9 (%9)	11 (%36.7)	>0.05
NYHA sınıf IV (n,%)	9 (%9)	8 (%26.7)	>0.05
<b>Medikal Tedavi</b>			
Digoxin (n,%)	19 (%63.3)	17 (%56.7)	>0.05
Beta bloker (n,%)	18 (%60)	19 (%63.3)	>0.05
ACE inhibitörü (n,%)	19 (%63.3)	18 (%60)	>0.05
Nitrat (n,%)	10 (%33.3)	13 (%43.3)	>0.05
ARB (n,%)	4 (%13.3)	3 (%10)	>0.05
Diüretik (n,%)	20 (%66.7)	19 (%63.3)	>0.05
Statin (n,%)	11 (%36.7)	12 (%40)	>0.05

Grup I ve Grup II karşılaştırıldığında; bu iki grup arasındaki serum üre, kreatinin, total protein, albumin, sodyum ve potasyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) (tablo 16). Grup I deki hastaların serum Adiponektin, Ürik asit, BNP, Hs- CRP, İnsülin, İnsülin rezistansı düzeyleri Grup II deki hastalara göre daha yüksek. hemoglobin ve hematokrit düzeyleri ise daha düşüktü ( $p<0.05$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16: Grup I ve Grup II'nin Ekokardiyografik ve Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması**

	GRUP I (n=30)	GRUP II (n=30)	P değeri
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	15.9±0.7	22.2±1.2	0.001*
VYA (m <sup>2</sup> )	1.4±0.1	1.7±0.1	0.001*
Hemoglobin (g/dL)	11.4 ± 1.1	12.1 ± 1.2	0.016*
Hemotokrit (g/dL)	33.8 ± 2.7	35.7 ± 3.3	0.018*
Glukoz (mg/dL)	92.3 ± 9.3	97.8 ± 9.0	0.023*
Üre (mg/dL)	66.7 ± 15.5	65.4 ± 14.9	>0.05
Kreatinin (mg/dL)	1.29 ± 0.1	1.2 ± 0.1	>0.05
Total Protein (g/dL)	6.8±0.3	6.6±0.4	>0.05
Albumin (g/dL)	3.5±0.3	3.5±0.3	>0.05
Sodyum (mmol/L)	132.3±2.8	133.1±3	>0.05
Potasyum (meq/L)	4.4± 0.4	4.4±0.4	>0.05
Ürik asit (mg/dL)	11.3 ±1.5	7.7±1.2	0.0001*
İnsülin (IU/mL)	24.7±6.9	14±3.1	0.0001*
HOMA-IR	5.6±1.7	3.3±0.8	0.0001*
Adiponektin (ng/mL)	58.4±15.5	24±6.7	0.0001*
BNP (pg/mL)	529.9±141.8	273.4±79	0.0001*
Hs- CRP (mg/L)	4.1±0.6	2.3±0.5	0.0001*
Sol Ventrikül EF (%)	24.3±5.1	25±3.7	>0.05
Sol Ventrikul FS (%)	12.5±3.1	12.5±2.4	>0.05
Sistolik Çap (mm)	59.2±7.6	57.5±6.9	>0.05
Diyastolik Çap (mm)	67.9±7.4	66.1±7.8	>0.05
Stroke volume (ml)	41.6±13.2	45.2±13.5	>0.05
CI (L/dk/m <sup>2</sup> )	1.9±0.6	1.9±0.7	>0.05
CO (L/dk)	2.8±0.9	3.1±0.6	>0.05

\*İstatiksel olarak anlamlı (p<0.05)

### **Adiponektin ile diğer parametrelerin korelasyon değerlendirmesi:**

Grup I de plazma Adiponektin düzeyi ile Sistolik Tansiyon Arteriyel ( $r=-0.122$ ,  $p= 0.5$ ), BMI ( $r = -0.37$ ,  $p= 0.9$ ), VYA ( $r= -0.269$ ,  $p= 0.1$ ), LDL kolesterol ( $r=-0.43$ ,  $p=0.5$ ), Total Protein ( $r=-0.132$ ,  $p= 0.4$ ), Albumin ( $r= -0.55$ ,  $p= 0.7$ ), İnsülin seviyesi ( $r = -0.961$ ,  $p = 0.9$ ), HOMA-IR ( $r = -0.186$ ,  $p = 0.6$ ), Hs-CRP ( $r = -0.213$ ,  $p= 0.2$ ), Hemoglobin ( $r = -0.018$ ,  $p = 0.9$ ), EF ( $r = -0.191$ ,  $p = 0.3$ ) ve FS ( $r = -0.308$ ,  $p = 0.09$ ), arasında negatif korelasyon saptandı. Ayrıca adiponektin düzeyi ile serum BNP ( $r= 0.362$ ,  $p= 0.2$ ) ve HDL kolesterol düzeyi ( $r=0.343$ ,  $p= 0.06$ ) ile sol ventrikul sistolik çapı ( $r = 0.488$ ,  $p=0.006$ ) ve sol ventrikul diyastolik çapı ( $r= 0.466$ ,  $p=0.01$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı. Serum adiponektin düzeyi ile sol ventrikul sistolik çapı ve diyastolik çapı arasındaki korelasyon anlamlıydı.

Grup II de plazma Adiponektin düzeyi ile Sistolik Tansiyon Arteriyel ( $r=-0.221$ ,  $p= 0.2$ ), BMI ( $r = -0.16$ ,  $p= 0.9$ ), VYA ( $r= -0.21$ ,  $p= 0.9$ ), LDL kolesterol ( $r=-0.157$ ,  $p=0.5$ ), Albumin ( $r= -0.036$ ,  $p= 0.8$ ), EF ( $r = -0.083$ ,  $p = 0.6$ ) ve FS ( $r = -0.07$ ,  $p = 0.7$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir korelasyon saptandı. Ayrıca adiponektin düzeyi ile serum BNP ( $r= 0.269$ ,  $p= 0.5$ ) ve HDL Kolesterol düzeyi ( $r=0.275$ ,  $p= 0.1$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı.

Grup III'de serum Adiponektin düzeyi ile Yaş ( $r= -0.015$ ,  $p= 0.8$ ), Sistolik Tansiyon Arteriyel ( $r=-0.190$ ,  $p= 0.3$ ), BMI ( $r = -0.17$ ,  $p= 0.8$ ), VYA ( $r= -0.284$ ,  $p= 0.1$ ), LDL kolesterol ( $r=-0.116$ ,  $p=0.5$ ), EF ( $r = -0.217$ ,  $p = 0.2$ ) ve FS ( $r = -0.229$ ,  $p = 0.2$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon saptandı. Tüm gruplarda serum adiponektin düzeyi ile serum ürik asit düzeyi arasında bir korelasyon saptanmadı (Tablo 17).

**Tablo 17: Adiponektin Korelasyon Tablosu**

	GRUP I (n=30)		GRUP II (n=30)		GRUP III (n=30)	
	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0.197	0.2	0.239	0.4	-0.015 0.8	
Sistolik arter basıncı (mmHg)	-0.122	0.5	-0.221	0.2	-0.190 0.3	
Diyastolik arter basıncı (mmHg)	0.069	0.7	0.081	0.6	0.116 0.5	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	-0.37	0.9	-0.16	0.9	-0.17 0.8	
VYA (m <sup>2</sup> )	-0.269	0.1	-0.21	0.9	-0.284	0.1
T.Kolesterol (mg/dL)	0.085	0.6	0.018	0.9	0.025	0.8
HDL Kolesterol (mg/dL)	0.343	0.06	0.275	0.1	0.142	0.4
LDL Kolesterol (mg/dL)	-0.43	0.5	-0.157	0.5	0.116	0.5
Trigliserit (mg/dL)	0.063	0.7	0.074	0.6	-0.273	0.1
Hemoglobin (g/dL)	-0.018	0.9	0.138	0.1	0.005	0.9
Hemotokrit (g/dL)	0.32	0.8	0.021	0.4	0.072	0.7
Total Protein (g/dL)	-0.132	0.4	0.201	0.2	0.029	0.8
Albumin (g/dL)	-0.55	0.7	-0.036	0.8	0.157	0.8
Sodyum (mmol/L)	0.100	0.5	0.092	0.6	0.046	0.8
Potasyum (meq/L)	0.081	0.6	0.122	0.5	0.175	0.08
Hs- CRP(mg/L)	-0.296	0.2	0.153	0.4	0.41	0.9
Ürik asit (mg/dL)	0.083	0.6	0.088	0.6	0.116	0.5
BNP (pg/mL)	0.362	0.2	0.269	0.5	0.059	0.7
İnsülin(IU/mL)	-0.961	0.6	0.071	0.7	0.03	0.8
HOMA-IR	-0.186	0.6	0.141	0.4	0.108	0.5
Sol Ventrikül EF (%)	-0.191	0.3	-0.083	0.6	-0.217	0.2
Sol Ventrikul FS (%)	-0.308	0.9	-0.07	0.7	-0.229	0.2
Sistolik çap ( mm)	0.488	0.006	0.162	0.3	0.077	0.6
Diyastolik çap(mm)	0.466	0.01	0.160	0.3	0.023	0.9

#### 4. TARTIŞMA

Kalp yetmezliği sıklığı giderek artan, önemli bir morbidite ve mortaliteye sahip ciddi bir sağlık problemidir. Kalp yetmezliğinin etiyolojisinde bulunan iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon gibi faktörlerin tedavisinde giderek artan başarılı gelişmelere rağmen kalp yetmezliğinin sıklığı azalmamakta, tam tersine yaygınlığı ve önemi giderek artan bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Burada toplumdaki yaşlıların oranının giderek artması ve miyokard infarktüsü tedavisindeki gelişmelerinde payı büyüktür. Miyokard infarktüsünde tanı ve tedavi imkanları arttıkça hayatta kalan hasta sayısı artmakta ve bu hastalar kronik kalp yetmezliği olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde de görece olarak genç nüfusun daha fazla olmasına rağmen ortalama yaşam süresi uzamakta ve kardiyovasküler hastalıkların artan oranı düşünöldüğünde kalp yetmezliğinin üzerinde durulması gereken ciddi bir problem olduğu görölmektedir.

Kalp yetmezliği tanısı, kalp yetmezliğine özgü semptomlar bulunmadığından gerek tanının kısa sürede konması gerekse ayırıcı tanı açısından erken dönemde tedaviye başlanıp morbidite ve mortalitenin azaltılması önem kazanmaktadır. Kaşeksi, KY hastalarında görece olarak az rastlanan, kötü bir gelişmedir (116). İstemsiz kilo kaybı ve düşük vucut kitle indeksi KY'de kötü bir prognozla ilişkilidir ve kaşeksinin sağkalımı azaltan bağımsız bir haberci olduğu artık bilinmektedir (116). Kardiyak kaşeksinin nedeni ya da nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Pro-inflamatuvar sitokinler, nörohumoral aktivitenin artması, yetersiz beslenme, anabolik-katabolik hormon dengesizliği ve immün aktivasyon söz edilen nedenler arasındadır (5-7). Adiponektin, son dönemlerde tanımlanmış olan, beyaz yağ dokusu, özellikle de visseral yağ dokusundan salgılanan 30 kDa ağırlığında sitokin yapısında bir proteindir. Fizyolojik rolü kesin olarak bilinmemekle birlikte deneysel çalışmalar antiinflamatuvar, antiaterojenetik özelliklerini, lipid metabolizmasında ve insülin modölatörü olduğunu destekler niteliktedir (11-14).

Yaptığımız bu çalışmada Sol ventrikul sistolik disfonksiyonuna bağlı kardiyak kaşeksi gelişmiş hastalardaki serum adiponektin düzeylerini, sağlıklı bireylerle ve sol ventrikul sistolik disfonksiyonu olup kardiyak kaşeksi gelişmemiş



olan hastaların serum adiponektin düzeyleri ile karşılaştırarak, serum adiponektin düzeyinin kardiyak kaşesi oluşumu üzerindeki etkinliği belirlemeye çalıştık.

Kaşektik kalp yetersizlikli hastalarla Kaşeksiz KY hastalar karşılaştırıldığında, KY ve kaşeksi olan hastaların plazma adinopektin konsantrasyonlarında çarpıcı artışlar bulduk. Serum adiponektin düzeyleri Grup I de  $58.4 \pm 15.5$  (ng/mL), Grup II de  $24 \pm 6.7$  (ng/mL), Grup III de  $7.7 \pm 3.4$  (ng/mL) idi ( $p < 0.001$ ) (Tablo 13, Şekil 4). Matsubra ve arkadaşlarının obez ve non obez kadın hastaları aldığı bir çalışmada, plazma adiponektin düzeyinin BMI ve yağ kitlesiyle ters orantılı olduğu tespit edilmiştir (169). Yine, Yamamoto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 967 normal kilolu Japon olgu alınmıştır ve bu çalışmada plazma adiponektin düzeyinin; BMI, sistolik-diastolik kan basıncı, total-LDL kolesterolü, insülin, insülin direnci, TG ve ürik asit düzeyi ile ters, HDL ile pozitif orantılı olduğu tespit edilmiştir (178). Bizde çalışmamızda literatüre uygun olarak plazma adiponektin düzeyi ile sistolik kan basıncı, BMI, VYA, total-LDL kolesterolü, insülin ve insülin direnci arasında negatif korelasyon, plazma HDL kolesterol düzeyi ile pozitif bir korelasyon saptadık. Plazma adiponektin düzeyi ile diastolik kan basıncı, serum ürik asit ve trigiserit düzeyi arasında herhangi bir korelasyon saptamadık.

Vucut kitle indeksi ve vucut yüzey alanı arasındaki bu negatif korelasyon, adinopektinle yağ kitlesi arasında varsayılan “fizyolojik” ters ilişkinin korunduğunu düşündürmektedir (14). Bu bulgu adinopektinin deney hayvanlarında kilo kaybına neden olduğunu gösteren yakın zaman çalışmalarında öne sürüldüğü gibi, adinopektinin KY’de kaşeksiye katkıda bulunması olasılığını ortaya çıkarmaktadır (19).

Alternatif olarak, adinopektindeki bir artış, bu gibi hastalarda yağ asidi kullanımını artırmak ya da inflamasyonu azaltmak üzere tasarlanmış fizyolojik bir yanıtı temsil ediyor olabilir. Kalp yetersizlikli hastalarda artmış plazma adinopektin konsantrasyonunun mekanizmaları nelerdir? Adinopektin salgısını kontrol eden faktörler, henüz tam olarak anlaşılammıştır ve tartışmalıdır, ancak kaşeksili hastalardaki “endokrin” kitlenin (yani yağ dokusunun) azalmış olmasına karşın, bunların çok yüksek adinopektin düzeylerine sahip olmaları çarpıcıdır.

Grup I deki hastalarımızdaki serum Hs-CRP [Grup I= 4.1±0.6, Grup II= 2.3±0.5, Grup III= 1±0.3 (p<0.005)] ve BNP [Grup I= 529.9±141.8, Grup II= 273.4±79, Grup III= 7.7±3.4 (p<0.005)] düzeyini yüksek, Hemoglobin [Grup I= 11.4±1.1, Grup II= 12.1±1.2, GrupIII = 14.1±1.4 (p<0.005)] ve Hemotokrit [Grup I =33.8±2.7, Grup II= 35.7±3.3, Grup III= 42±4.1 (p<0.005)] değerlerini ise düşük bulduk. Aynı şekilde serum adiponektin düzeyi ile hemoglobin düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptanırken serum BNP ve Hs- CRP arasında pozitif bir korelasyon saptadık. Yüksek Hs- CRP ve kalp yetersizlikli hastalardaki anemi etiyojisini oluşturan faktörler göz önüne alındığında (yetersiz beslenme, eşlik eden renal yetmezlik, düşük eritropoietin düzeyleri, kemik iliği depresyonu, kalp yetmezliği sürecinde salınan TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinler ve bunların ayrıca neden olduğu inflamasyonlar) Adinopektinin sahip olduğu öne sürülen anti-inflamatuvar rolle de tutarlı olduğu düşünülebilir (11-15). Ayrıca BNP ile adinopektin arasında bir ilişki bulmamız da, natriüretik peptidlerin adinopektin salgısını artırması olasılığını gündeme getirmektedir. Yapılan çalışmalarda natriüretik peptidlerin yeni bir lipolitik ve olası lipid harekete geçirici etkisi olduğu belirlenmiştir (176). Bu eylemler, özel adiposit membran reseptörleri aracılığında gerçekleşiyor gibi görünmektedir ve bu reseptörler, cGMP'ye bağlı bir yolla hareket edip adinopektin üretimini dolaylı bir şekilde uyarıyor olabilirler (176).

Plazma adinopektin düzeyleriyle BNP konsantrasyonu arasında bulduğumuz pozitif ilişki Kistorp ve arkadaşlarının (23) bulgularıyla uyumludur. Tamura ve arkadaşları BNP ile BMI arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (23). Biz de çalışmamızda, BMI ile BNP arasında (r= -0.152, p= 0.7) literatüre uygun olarak negatif korelasyon saptadık. Tüm gruplarda plazma adiponektin düzeyi ile sol ventrikul ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalması arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir korelasyon saptadık (Tablo 17).

Grup I deki hastalarda serum adiponektin düzeyi ile sol ventrikul sistolik ve diyastolik çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif bir korelasyon saptadık (Tablo 17). Bu konuda literatürde yayılanmış herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Shibata ve arkadaşları, adiponektinin, adiponektin eksikliği olan farelerde AMP ile aktive olan protein kinaz sinyalini aktive etmek yoluyla

miyokartta hipertrofik sinyali baskıladığını göstermişlerdir (173). Ayrıca adiponektin büyüme faktörü aracılıklı fibroblast çoğalmasını baskılayabilir ve fibrozu önleyebilir (173). Bu durumlar yani myokard inflamasyonu, hipertrofi ve fibroz ayrıca myokard lipid/glikoz metabolizmalarında düzenleme bozukluğu kalp yetersizliğine neden olabileceği veya onu şiddetlendirebileceği için adiponektinin adipoz dokuyla kalp yetersizliği arasında işlevsel bir bağlantı gibi olduğunu ve kalp yetersizliğinde sol ventriküler disfonksiyonu yavaşlatabileceğini akla getirmektedir.

Kaşektik kalp yetmezlikli hastalarımızdaki bulgularımız, artmış salgı yerine azalmış renal temizlenmeyle de açıklanabilir, çünkü adinopekin dolaşımından böbrekler tarafından temizlenir (179). Hastalarımızın pek çoğunda, glomerüler filtrasyon oranındaki azalmanın gösterdiği üzere, renal fonksiyon azalmış olmakla birlikte, kaşeksili hastalarla kaşeksiz hastalar arasında renal fonksiyonda belirgin bir farklılık yoktu, ancak adinopektinde vardı (Tablo 12,15) Dolayısıyla, renal fonksiyon bozukluğunun, kaşeksili KY hastalarında daha yüksek adinopektin konsantrasyonlarını açıklaması olası görünmemektedir.

İlaç kullanımı ile adiponektin düzeyi arasında yapılmış az sayıda çalışma olmakla birlikte ACE inhibitörü (temocapril), ACE reseptör blokeri (candesartan) ve bazı oral antidiyabetiklerin adiponektin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (164). Çalışmamıza, diyabetik hastalar dahil edilmedi ilaç kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak, KY'de kaşeksi, serum adinopektin konsantrasyonlarında anlamlı bir artışla ilişkilidir. Bu, adinopektinin, vücut ağırlığındaki değişime “fizyolojik” yanıtının korunmasını temsil edebilir, ancak aynı zamanda adinopektin uygulamasının kilo kaybına yol açtığını gösteren deneysel kanıtlar ışığında bu hormonun kaşeksi patogenezinde bir rol oynaması olasılığını da ortaya çıkarır. Artmış adinopektinin kaşeksinin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu sorusunun yanıtlanması için daha fazla araştırma yapılması gerekir.

## 5. KAYNAKLAR

- 1- Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure).ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2005; 46:1-82
- 2- Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V. Incidence and aetiology of heart failure; a populationbased study. Eur Heart J 1999;20:421–8.
- 3- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001;22:1527–60.
- 4- Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. Lancet 1997;349:1050–1053.
- 5- Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1990;323:236–241.
- 6- Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. Eur Heart J 1999;20: 683–693.
- 7- Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. Circulation 1997;96:526–534.
- 8- 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;221:286–289.
- 9- Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diab Care 2003;26:2442–2450.

- 10- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50:1511–1525.
- 11- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: Adipocyte derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473–2476.
- 12- Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316: 924 – 929.
- 13- Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 630– 635.
- 14- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911– 919; quiz 920.
- 15- Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 45021– 45026.
- 16- Ding ST, Liu BH, Ko YH. Cloning and expression of porcine adiponectin and adiponectin receptor 1 and 2 genes in pigs. *J Anim Sci* 2004; 82: 3162– 3174.
- 17- Wang Y, Lam KS, Xu JY, Lu G, Xu LY, Cooper GJ. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner. *J Biol Chem* 2005; 280: 18341– 18347.
- 18- Paolisso G, Gambardella A, Galzerano D, D'Amore A, Rubino P, Verza M. Total-body and myocardial substrate oxidation in congestive heart failure. *Metabolism* 1994; 43: 174 – 179.
- 19- Taylor M, Wallhaus TR, Degradó TR, Russell DC, Stanko P, Nickles RJ. An evaluation of myocardial fatty acid and glucose uptake using PET with [<sup>18</sup>F]fluoro-6-thia-heptadecanoic acid and. *J Nucl Med* 2001; 42: 55 – 62.

- 20- Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1756– 1762.
- 21- George J, Patal S, Wexler D, Sharabi Y, Peleg E, Kamari Y. Circulating adiponectin levels predict outcome in patients with severe congestive heart failure. *Heart* 2006.
- 22- Nakamura T, Funayama H, Kubo N, Yasu T, Kawakami M, Saito M. Association of hyperadiponectinemia with severity of ventricular dysfunction in congestive heart failure. *Circ J* 2006; 70: 1557–1562.
- 23- Felker GM, Adams KF Jr, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghiade M. The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification *Am Heart J.* 2003 Feb;145(2 Suppl):S18-25
- 24- Rodeheffer RJ, Miller WL, Burnett Je. Pathophysiology of circulatory failure. *Mayo Clinic Practice of Cardiology.* Giuliani ER, Gersh BJ, McGoon MD et ai. (eds). Mosby-Wolfe 3rd edition, St. Louise 1997, 550-568.
- 25- Gardin JM, Siscovick D, Anton Culver H. Sex, age, and disease affect echocardiographic left ventricular mass and systolic function in the free-living elderly: The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1995; 91: 1739-1748.
- 26- Kupari M, Lindroos M, Livanainen AM. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *J Intem Med* 1997; 241: 387-394.
- 27- Morgan S, Smith H, Simpson I. Prevalence and clinical characteristics of left ventricular dysfunction among elderly patients in general practice setting: cross sectional survey. *BMJ* 1999; 318: 368-372.
- 28- Hedberg P, Lonnberg I, Jonasson T. Left ventricular systolic dysfunction in 75-year-old men and women: a population-based study. *Eur Heart J* 2001; 22: 676-683
- 29- Grog R, Pocker M, Pitt B. Heart failure 1990's: evaluation of major public health problem in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl A): 3A.

- 30- Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic that has reached its peak? *Eur Heart J* 2001; 22: 209-217.
- 31- Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J* 2004;25: 300-307.
- 32- Mosterd A, Reitsma JB, Grobbee DE. Angiotensin converting enzyme inhibition and hospitalisation rates for heart failure in the Netherlands, 1980 to 1999: the end of an epidemic? *Heart* 2002; 87: 75-76.
- 33- Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart* 2003; 89: 615-620.
- 34- Baker DW, Einstadter D, Thomas C, Cebul RD. Mortality trends for 23 505 Medicare patients hospitalized with heart failure in Northeast Ohio, 1991 to 1997. *Am Heart J* 2003; 146: 258-264.
- 35- Lee DS, Mamdani MM, Austin PC. Trends in heart failure outcomes and pharmacotherapy: 1992 to 2000. *Am J Med* 2004; 116: 581-589.
- 36- Stewart S, Jenkins A, Buchan S. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 361-371.
- 37- Murphy NF, Simpson CR, McAlister FA. National survey of the prevalence, incidence, primary care burden, and treatment of heart failure in Scotland. *Heart* 2004; 90: 1129-1136.
- 38- Cowie MR, Wood DA, Coats AJ. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000; 83: 505-510.
- 39- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614-1619.

- 40- Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th Edition Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow Chapter 19-26 p. 457-652.
- 41- -Le Jemtel 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.
- 42- Lindenfeld J, Krause-Steinrauf H, Salerno J. Where are all the women with heart failure? J Am Coll Cardiol 1997; 30:1417-1419.
- 43- Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Ann Intern Med 1992; 117:502-510.
- 44- Kunis R, Greenberg H, Yeoh CB. Coronary revascularization for recurrent pulmonary edema in elderly patients with ischemic heart disease and preserved ventricular function. N Engl J Med 1985; 313:1207-1210.
- 45- Cohen GI, Bietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiograph. J. Am Coll Cardiol 1996; 27: 1753-1760.
- 46- Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta stone. Am Coll Cardiol 1997; 30: 8-18.
- 47- Douglas PS. Diastolic dysfunction: Old dog, new tricks. Am Heart J 1999; 137:777-778
- 48- 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.
- 49- Katz AM. Cardiomyopathy of overload: A major determinant of prognosis in congestive heart failure. N Engl J Med 1990; 322:100-110.
- 50- 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.



- 51- Rahimtoola SH. Importance of diagnosing hibernating myocardium: How and in whom? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(7):1701-1706.
- 52- Baig K, Mahon N, McKenna W. The Pathophysiology Advanced Heart Failure *Am Heart J* 1998; 135:216-30. *Circulation* 1995; 91: 1739-1748.
- 53- Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features aetiology of cardiac failure. *Br Heart J* 1994; 72 (Suppl 2):S3-S9.
- 54- Cohn JN, Archibald DG, Franciosa SA. Effects of vazodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: A results of a Veterans Affairs Cooperative Study (V HeF). *N Eng J Med* 1986; 314: 1547.
- 55- Schwinger RH, Böhm M, Koch A, Schmidt U, Morano I, Eissner HJ, et al. The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism. *Circ Res* 1994;74: 959-69
- 56- Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, Ashton RC, Nickl W, Pieske B, et al. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels. *Circulation* 1996 15;94: 683-9.
- 57- Mulieri LA, Hasenfuss G, Leavitt B, Allen PD, Alpert NR. Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure. *Circulation* 1992;85: 1743-50
- 58- Just H. Pathophysiological targets for beta-blocker therapy in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1996;17 Suppl B:2-7.
- 59- Sandler H, Dodge HT. Left ventricular tension and stress in man *Circ Res* 1963; 13: 91.
- 60- Konstam MA, Udelson JE, Anand IS, Cohn JN. Ventricular remodeling in heart failure: a credible surrogate endpoint. *J Card Fail* 2003; 9: 350-353.
- 61- Brilla CG, Maisch B. Regulation of the structural remodelling of the myocardium: from hypertrophy to heart failure. *Eur Heart J* 1994; (Suppl D): 45-52.
- 62- Katz AM. Cellular mechanisms in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 62: 3A-8A.
- 63- Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol* 1997; 80:15L-25L.

- 64-** Francis GS, Cohn JN. Heart failure: mechanisms of cardiac and vascular dysfunction and the rationale for pharmacologic intervention. *Faseb J* 1990; 4: 3068-3075.
- 65-** Olivetti G, Abbi R, Quaini F. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997; 336: 1131-1141.
- 66-** Chen QM, Tu VC. Apoptosis and heart failure: mechanisms and therapeutic implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002; 2: 43-57
- 67-** Marshall D, Sack MN. Apoptosis: a pivotal event or an epiphenomenon in the pathophysiology of heart failure? *Heart* 2000; 84: 355-356.
- 68-** Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83:1849-1865
- 69-** Feldman AM, Li YY, McTiernan CF. Matrix metalloproteinases in pathophysiology and treatment of heart failure. *Lancet* 2001; 357: 654-655.
- 70-** Swedberg K. importance of neuroendocrine activation in chronic heart failure. Impact on treatment strategies. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 229-233.
- 71-** Anker SD, Von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004; 90: 464-470.
- 72-** Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001; 110: 37S-46S.
- 73-** Braunwald E, Harrison DC, Chidsey CA. The heart as an endocrine organ. *Am J Med* 1964; 36:1-4.
- 74-** Francis GS, Cohn JN. The autonomic nervous system in congestive heart failure. *Annu Rev Med* 1986; 37: 235-247.
- 75-** Cohn JN, Levine TB, Olivari MT. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311:819-823.

- 76-** Brown JJ, Fraser R, Lever AF, Robertson JI. The renin-angiotensin system in congestive cardiac failure: a selective review. *Eur Heart J* 1983; 4 (Suppl A): 85-87.
- 77-** Packer M. Adaptive and maladaptive actions of angiotensin II in patients with severe congestive heart failure. *Am J Kidney Dis* 1987; 10 (1 Suppl 1): 66-73.
- 78-** Struthers AD. Aldosterone blockade in heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5 (Suppl 1): S23-S27.
- 79-** Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW Jr. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 1385-1390.
- 80-** Brandt RR, Wright RS, Redfield MM, Burnett JC Jr. Atrial natriuretic peptide in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (4 Suppl A): 86A-92A.
- 81-** Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 707-769.
- 82-** Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976-982.
- 83-** Drexler H, Hayoz D, Munzel T. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69:1596-601.
- 84-** Nordhaug D, Steensrud T, Aghajani E, Korvald C, Myrnes T. Nitric oxide synthase inhibition impairs myocardial efficiency and ventriculo-arterial matching in acute ischemic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 705-713.
- 85-** Parker JD, Thiessen JJ. Increased endothelin-1 production in patients with chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1141-H1145.
- 86-** Grieve DJ, Shah AM. Oxidative stress in heart failure. More than just damage. *Eur Heart J* 2003; 24: 2161-2163.

- 87-** Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002; 106: 3073-3078.
- 88-** Berry C, Hamilton CA, Brosnan MJ. Investigation into the sources of superoxide in human blood vessels: angiotensin II increases superoxide production in human internal mammary arteries. *Circulation* 2000; 101: 2206-2012.
- 89-** Doehner W, Anker SD. Uric acid in chronic heart failure. *Semin Nephrol* 2005; 25: 61-66.
- 90-** Mancini DM. Pulmonary factors limiting exercise capacity in patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 37: 347.
- 91-** Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray J J. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *Q J Med* 1997; 90: 335-339
- 92-** Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:1671-1678
- 93-** Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:1822-1826.
- 94-** Williams JF Jr, Hlatky MA, Bristow MR. Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 1996; 26:1376-1398.
- 95-** The Criteria Committee of the New York Heart Association, Inc. Disease of the heart and blood vessels, nomenclature and criteria for diagnosis. 6th ed. Boston: Little Brown; 1964.
- 96-** Eugene Braunwald. Examination of the Patient, Chapter 7 The History, Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th edition. Douglas PZ, Peter L, Robert OB, Eugene B, Philadelphia W.B. Saunders Company 2005: 75.
- 97-** Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet* 1988; 1: 873-875.

- 98- Eisenberg PR, Jaffe AS, Schuster DP. Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. *Crit Care Med* 1984; 12: 549-553.
- 99- Batman SM, Ewy GA, Standen JR, Kem KB, Hahn E. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 968-974.
- 100- Lok CE, Morgan CD, Ranganathan N. The accuracy and interobserver agreement in detecting the 'gallop sounds' by cardiac auscultation. *Chest* 1998; 114:1283-1288.
- 101- 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.
- 102- 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.
- 103- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath H, Komajda M, Tavazzi L. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:1115-1140.
- 104- 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.
- 105- Otterstad JE, Froeland G, Sutton STM, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J* 1997; 18: 507-513.
- 106- 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.
- 107- 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.

- 108-** 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.
- 109-** 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.
- 110-** Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2002; 82: 149-58.
- 111-** The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology: Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416
- 112-** Carr JG, Stevenson LW, Walden JA, Heber D. Prevalence and haemodynamic correlates of malnutrition in severe congestive heart failure secondary to ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 63: 709-13.
- 113-** McMurray J, Abdullah I, Dargie HJ, Shapiro D. Increased concentrations of tumor necrosis factor in 'cachectic' patients with severe chronic heart failure. *Br Heart J* 1991; 66: 356-8.
- 114-** Mustafa I, Leverve X. Metabolic and nutritional disorders in cardiac cachexia. *Nutrition* 2001;17: 756–60.
- 115-** Doehner W, Anker SD. Cardiac cachexia in early literature: a review of research prior to Medline. *Int Cardiol* 2002; 85: 7— 14.
- 116-** Blackburn GL, Gibbons GW, Bothe A, Benotti PN, Flarken DE, McEnany TM. Nutritional support in cardiac cachexia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73: 489-96.
- 117-** Pitman JG, Cohen P: The pathogenesis of cardiac cachexia. *N Engl J Med* 1964;271:403-9
- 118-** King D, Smith ML, Chapman TJ, Stockdale HR, Lye M. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing* 1996; 25:144-9.

- 119-** Brink M, Wellen J, Delafontaine P: Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor I in rats through a pressor-independent mechanism. *J Clin Invest* 1996;97: 2509-16
- 120-** Mancini DM, Walter G, Reichel N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992;85:1364-73.
- 121-** Adams V, Jiang H, Jiangtao Y. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:959-65
- 122-** Anker SD, Swan JW, Voltarrani M, Chua TP, Clark AL, Poole-Wilson. The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:259-69.
- 123-** Volterrani M, Clark AL, Ludman PF, Swan JW, Adamopoulos S, Piepoli M. Predictors of exercise capacity in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1994;15:801-9.
- 124-** Ponikvski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001; 103:967-72.
- 125-** Florea VG, Henein MY, Rauchhaus M, Koloczek V, Sharma R, Doehner W, et al. The cardiac component of cardiac cachexia. *Am Heart J* 2002;144:45-50.
- 126-** Toth MJ, Gottlieb SS, Goran MI, Fisher ML, Poehlman ET. Daily energy expenditure in free-living heart failure patients. *Am J Physiol* 1997;272:E469-75.
- 127-** Staroukine M, Devriendt J, Decoodt P, Verniory A. Relationships between plasma epinephrine, norepinephrine, dopamine and angiotensin II concentrations, renin activity, hemodynamic state and prognosis in acute heart failure. *Acta Cardiol* 1984;39:131-8.

- 128-** Anker SD, Volterrani M, Pflaum CD, Strasburger CJ, Osterziel KJ, Dochner W. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:443-52.
- 129-** Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, Wahi PL, Poole-Wilson PA, Harris PC. Edema of cardiac origin: studies on body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation* 1989;80:299-305
- 130-** Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996;93:704-11.
- 131-** Nicbauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1838-42.
- 132-** Krown KA, Page MT, Nguyen C, Zechner D, Gutierrez V, Comstock KL, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes: involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest* 1996;98:2854-65
- 133-** Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C. Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *J Clin Invest* 1996;97:244-9
- 134-** Murdoch DR, Rooney E, Dargie HJ, Shapiro D, Morton JJ, McMurray JJ. Inappropriately low plasma leptin concentration in the cachexia associated with chronic heart failure. *Heart* 1999;82:352-6.
- 135-** Filippatos GS, Tsilias K, Venetsanou K, Karambinos E, Manolatos D, Kranidis A, et al. Leptin serum levels in cachectic heart failure patients. Relationship with tumor necrosis factor-alpha system. *Int J Cardiol* 2000;76:117-22.



- 136-** Barton BE. IL-6: insights into novel biological activities. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;85:16-20.
- 137-** Ciccoira M, Bolger AP, Doehner W, Rauchhaus M, Davos C, Sharma R. High tumor necrosis factor-alpha levels are associated with exercise intolerance and neurohormonal activation in chronic heart failure patients. *Cytokine* 2001; 15:80-6.
- 138-** Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu W, et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation* 2001;104: 1430-5
- 139-** Leyva F, Anker SD, Godsland IF, Teixeira M, Hellewell PG, Kox WJ. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998;19:1814-22.
- 140-** Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361:1077–83.
- 141-** Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–8
- 142-** Anker SD, Coats AJ, Roecker EB, Scherhag A, Packer M. Does carvedilol prevent and reverse cardiac cachexia in patients with severe heart failure? Results from the COPERNICUS study. *Eur Heart J* 2002;23:394
- 143-** Langin D. Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against obesity and the metabolic syndrome. *Pharmacol Res* 2006;53:482–91.
- 144-** Anker SD, Lechat P, Dargie HJ. Prevention and reversal of cachexia in patients with chronic heart failure by bisoprolol: results from the CIBIS-II study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:156A–7A.

- 145-** Lainscak M, Keber I, Anker SD. Body composition changes in patients with systolic heart failure treated with beta blockers: a pilot study. *Int J Cardiol* 2006;106:319–22
- 146-** Gibbs CR, Jackson G, Lip GY. ABC of heart failure. Non-drug management. *BMJ* 2000;320:366–9.
- 147-** Witte KK, Nikitin NP, Parker AC, von Haehling S, Volk HD, Anker SD, et al. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2238–44.
- 148-** Von Haehling S, Anker SD. Statins for heart failure: at the crossroads between cholesterol reduction and pleiotropism? *Heart* 2005;91:1–2.
- 149-** Azhar G, Wei JY. Nutrition and cardiac cachexia. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2006;9:18–23.
- 150-** Gimenez-Arnau JM, Morales S, Cirera L, Bestit I, Batiste E, Blanco R, et al. Anticachectic efficacy of megestrol acetate at different doses and versus placebo in patients with neoplastic cachexia. *Am J Clin Oncol* 1998;21:347–51.
- 151-** Tomoda H. Effect of oxymetholone on left ventricular dimensions in heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy or to mitral or aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 1999;83:123–5.
- 152-** Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor APM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221:286-289
- 153-** Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumi'ya J, Yoda M, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene* 1999; 229:67-73
- 154-** Hu E, Liang P, Spiegelman BM: AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271:10697-10703

- 155-** Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Reed DE, Erickson MR, Yen FT, 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; 98:2005-2010
- 156-** Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96: 1723-1732
- 157-** Stefan N, Stumvoll M: Adiponectin-its role in metabolism and beyond. *Horm Metab Res* 2002; 34: 469-474
- 158-** Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish H. A novel serum protein similar to Clq produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270:26746-26749
- 159-** Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Med* 2002; 8: 1288-1295
- 160-** Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation. and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002; 51 :1884 -1888
- 161-** Yokota T, Medina K L, Igarashi H, Comp P C, Takahashi M, Nishida M, et al. Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *J. Clin. Invest* 2002; 109: 1303-1310
- 162-** Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96: 1723-1732

- 163-** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa-B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-1301
- 164-** Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006;116:1784-92
- 165-** Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79-83
- 166-** Tsao TS, Lodish HF, Fruebis J. ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 213-221
- 167-** 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
- 168-** 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
- 169-** Matsuda M, Shimomura I, 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
- 170-** Wolf G. Adiponectin: A regulator of energy homeostasis. *Nutr Rev* 2003; 61: 290– 292.
- 171-** Iwahashi H, Funahashi T, Kurokawa N, Sayama K, Fukuda E, Okita K, Imagawa A, Yamagata K, Shimomura I, Miyagawa JI, Matsuzawa Y. Plasma adiponectin levels in women with anorexia nervosa. *Horm Metab Res* 2003;35:537–540.

- 172-** Masaki T, Chiba S, Yasuda T, Tsubone T, Kakuma T, Shimomura I, et al. Peripheral, but not central, administration of adiponectin reduces visceral adiposity and upregulates the expression of uncoupling protein in agouti yellow (Ay/a) obese mice. *Diabetes* 2003;52:2266–2273.
- 173-** Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Shiojima I, Pimentel DR, et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med* 2004; 10: 1384– 1389.
- 174-** Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPAR ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094– 2099.
- 175-** Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW, et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1201–120
- 176-** Lafontan M, Berlan M, Stich V, Crampes F, Riviere D, De Glisezinski I, et al. Recent data on the regulation of lipolysis by catecholamines and natriuretic peptides. *Ann Endocrinol* 2002; 63: 86 – 90
- 177-** Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, Ohtsuka T, Seimiya K, Takano T. Ongoing myocardial damage in chronic heart failure is related to activated tumor necrosis factor and Fas/Fas ligand system. *Circ J* 2004;68: 745–750
- 178-** Yamamoto Y, Hrose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum highdensitylipoprotcin- cholesterol independent of body mass index, in theJapanese population. *Clinical Science* 2002 103 137-142.
- 179-** Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism:review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50:1511–1525.

## 6.ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Tunceli’de doğdum. 2000 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. Mezun olduktan olduktan sonra bir yıl süreyle Tunceli SSK hastanesinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2001 yılı Eylül TUS döneminde SSK İstanbul Göztepe Eğitim Hastanesi Genel Cerrahi bölümünü kazandım. Birbuçuk yıl süreyle SSK Göztepe Eğitim Hastanesi 2. Cerrahi Kliniğinde Genel Cerrahi asistanı olarak görev yaptım. Nisan 2003 TUS döneminde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda ihtisası kazandım ve o dönemden beri Fırat Üniversitesi Kardiyoloji Kliniğinde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.