

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİLATE KARDİYOMİYOPATİ HASTALARIN
İMMUNADSORPSİYON TEDAVİSİ

Dr. Senan TAHMAZOV

Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2015

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİLATE KARDİYOMİYOPATİ HASTALARIN
İMMUNADSORPSİYON TEDAVİSİ

Dr. Senan TAHMAZOV

Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU

ESKİŞEHİR
2015

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr.Senan TAHMAZOV'a ait "Dilate kardiyomiyopati hastaların immunadsorpsiyon tedavisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof.Dr. Bülent GÖRENEK Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof.Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Ersel ONRAT Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../..... tarih ve/...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince yakından ilgi ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, büyük emeği geçen hocalarım Prof. Dr. Necmi ATA'ya, Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR'a, Prof.Dr. Bülent GÖRENEK'e, Prof.Dr. Alparslan BİRDANE'ye, Doç.Dr. Hüseyin Uğur YAZICI'ya, Doç.Dr. Taner ULUS'a ve tezimin hazırlanmasında desteği, deneyimleri ve bilgisiyle her zaman yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOğLU'na teşekkür ederim.

ÖZET

Tahmazov, S. Dilate kardiyomiyopati hastaların immunoabsorpsiyon tedavisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2015. Bu çalışmanın amacı dilate kardiyomiyopatiye bağlı kalp yetersizliği olan hastalarda immunoabsorpsiyon tedavisinin etkinliğini saptamaktır. Çalışmaya dilate KMP'ye bağlı kalp yetersizliği olan , optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik (NYHA II-IV) seyreden ve bu nedenle immunoabsorpsiyon yapılmış 9 otoantikör (anti beta-1 adrenoreseptör) pozitif hasta alındı. Gebelik, malignite, aktif enfeksiyon hastalığı ve diğer nedenlere bağlı kalp yetersizliği olması çalışma dışı tutulma kriteri olarak kabul edildi. Koroner arter hastalığı anjiyografi ile dışlandı. Hastaların bazal, immunoabsorpsiyon sonrası 3. ve 6. ay klinik, ekokardiyografik ve laboratuvar parametreleri toplanarak değerlendirildi. Hastaların %55,5'i erkek, %44,4'ü kadın ve ortalama yaş 44,1±7,8 yıl idi. Cinsiyete göre incelendiğinde kadınlar ile erkekler arasında belirgin yaş farkı yoktu (%45,7±4,8'e karşılık 42,8±9,9, p<0,6). Çalışmaya alınan hastalarda immunoabsorpsiyon sonrası 3.ay kontrolünde ejeksiyon fraksiyonu ve 6 dakikalık yürüme testinde bazal değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede artış görüldü (%20,5±4,4'e karşı % 32,1±1,7, p<0,05 ve 366±145 metreye karşı 434±159 m, p<0,05), ancak NTproBNP ve hs-CRP değerlerinde anlamlı değişiklik görülmedi. Altıncı ay kontrolünde ejeksiyon fraksiyonu ve 6 dakikalık yürüme testinde bazal değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı artış görüldü (%21,1±4,5'e karşı %34,5±7,7, p<0,05 ve 356±132 metreye karşı 441±136 m, p<0,05). NTproBNP ve hs-CRP değerlerinde de anlamlı azalma görüldü (873±474 pg/ml'ye karşı 378±263 pg/ml, p=0,05 ve 12,8±11,4 mg/L'e karşı 4,3±5,8 mg/L, p<0,05).

Anahtar Kelimeler: Dilate kardiyomiyopati, Otoantikör, İmmunoabsorpsiyon

ABSTRACT

Tahmazov, S. Immunabsorption therapy in patients with dilated cardiomyopathy. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Cardiology, Eskisehir, 2015. The aim of this study is to determine the efficacy of the immunoabsorption therapy in patients with heart failure due to dilated cardiomyopathy. 9 patients with autoantibody positive (anti beta-1 adrenergic receptor) dilated cardiomyopathy who were symptomatic despite optimal medical treatment and have received immunoabsorption therapy included this study. The patients enrolled in the study were given information regarding the study and consent forms were taken as well. Pregnancy, malignancy, active infection and heart failure due to another causes were accepted as the exclusion criteria. Coronary artery disease was excluded with coronary angiography. Baseline, post-immunoabsorption, third and sixth month clinical, laboratory and echocardiographic parameters of patients were compared. The average age of the patients who participated in the study was $44,1\pm 7,8$ years (55,5% man, %44,4% woman). When analyzed by age, there was no significant difference between women and men ($45,7\pm 4,8\%$ vs. $42,8\pm 9,9\%$, $p<0,6$). When compared with baseline measures there was significant increase in ejection fraction and six minute walk test ($20,5\pm 4,4\%$ vs $32,1\pm 1,7\%$, $p<0,05$ and 366 ± 145 m vs 434 ± 159 $p<0,05$), but there was no significant change in NTproBNP and hs-CRP. At 6-month, there was significant increase in ejection fraction and 6-minute walk test ($21,1\pm 4,5\%$ vs $34,5\pm 7,7\%$, $p<0,05$ and 356 ± 132 m vs 441 ± 136 m, $p<0,05$) compared with baseline measures. Also there was significant decrease in NTproBNP and hs-CRP levels (873 ± 474 pg/ml vs 378 ± 263 pg/ml, $p=0,05$ and $12,8\pm 11,4$ mg/L vs $4,3\pm 5,8$ mg/L, $p<0,05$)

Key Words: Dilated cardiomyopathy, autoantibody, immunoabsorption.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp yetersizliği ciddiyetinin sınıflaması	3
2.2. Kalp yetersizliğinin prevalansı	4
2.3. Kalp yetersizliği insidansı	5
2.4. Kalp yetersizliği için predispozan durumlar	5
2.5. Patofizyoloji	6
2.6. Tedavinin hedefleri	8
2.6.1. Hipertansiyon	8
2.6.2. Renovasküler hastalık	9
2.6.3 İskemik kalp hastalığı	9
2.6.4. Kapak hastalıkları	10
2.7. Farmakolojik tedavi	10

2.7.1. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri	10
2.7.2. Beta blokörler	10
2.7.3. Aldosteron antagonistleri	11
2.7.4. Anjiyotensin II reseptör blokörleri	11
2.7.5. Digoksin	12
2.7.6. Diüretikler	12
2.8. Dilate kardiyomiyopati	12
2.8.1. İskemik kardiyomiyopati	13
2.8.2. Stresle tetiklenmiş kardiyomiyopati	13
2.8.3. İnfektif kardiyomiyopati	14
2.8.4 Dilate kardiyomiyopatinin genetik nedenleri	14
2.8.5. Toksik kardiyomiyopati	14
2.8.6. Peripartum kardiyomiyopati	15
2.8.7. Taşikardi ilişkili kardiyomiyopati	15
2.8.8. Otoimmün etyoloji	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACEİ/ADEİ	Anjiyotensin-I Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ACC	American College of Cardiology
ADH	Antidiüretik Hormon
AHA	American Heart Association
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
ARB	Anjiyotensin-II Reseptör Blokeri
ASA	Asetil Salisilik Asit
BK	Beyaz Küre
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BUN	Kan Üre Azotu
CK-MB	Kreatin Fosfokinaz
DEF-KY	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
DKMP	Dilate Kardiyomiyopati
DM	Diyabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
Hgb	Hemoglobin
Hs-CRP	High sensitive C-reactive protein
HT	Hipertansiyon
Htc	Hemotokrit
İgG-3	İmmunoglobulin G-3
İMT	İmmunomodülasyon tedavisi
İVİG	İntravenöz immünoglobulin
K	Potasyum
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KRT	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
KY	Kalp yetersizliği
LV DŞÇ	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LV SŞÇ	Sol ventrikül sistol sonu çapı
MI	Miyokard Enfarktüsü

Mg/dl	Miligram/Desilitre
Mmol/L	Milimol/Litre
Na	Sodyum
NTproBNP	N-terminal pro natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
SVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
Tn-T	Kardiyak Troponin T

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Tedavi öncesi ve altıncı ayda ejeksiyon fraksiyonu	29
4.2. Tedavi öncesi ve altıncı ayda altı dakikalık yürüme testi	30
4.3. Tedavi öncesi ve altıncı ayda NTproBNP	31
4.4.. Tedavi öncesi ve altıncı ayda hs-CRP	32
4.5. Tedavi öncesi ve altıncı ayda sol ventrikul diyastol sonu çapı	33
4.6. Tedavi öncesi ve altıncı ayda sol ventrikul sistol sonu çapı	34
4.7. Tedavi öncesi ve 6. Ayda 6 dakikalık yürüme testi (Her bir hasta için)	35
4.8. Tedavi öncesi ve 6. Ayda EF (Her bir hasta için)	35
4. 9. Tedavi öncesi ve 6. Ayda Diastol Sonu Çapı (her bir hasta için)	36
4.10. Tedavi öncesi ve 6. ayda Sistol Sonu Çapı	37
4.11. Tedavi öncesi ve 6. Ayda hs-CRP değerleri (her bir hasta için)	38
4.12. Tedavi öncesi ve 6. Ayda NTproBNP değerleri (her bir hasta için)	39

TABLÖLAR

	Sayfa
4.1. Çalışma popülasyonuna ait hastaların genel klinik ve demografik özellikleri	25
4.2. Çalışma popülasyonuna ait hastaların genel ekokardiyografik biyokimyasal ve hematolojik özellikleri.	26
4.3. Çalışma popülasyonuna ait bazal ve immunoabsorbsiyon sonrası 3. ay hematolojik, biyokimyasal, klinik ve ekokardiyografik özellikleri.	27
4.4. Çalışma popülasyonuna ait bazal ve immunoabsorbsiyon sonrası 6. ay hematolojik, biyokimyasal, klinik ve ekokardiyografik özellikleri	28
4.5. İmmunoabsorbsiyon işlemi sırasında hastaların vital bulguları	40

1.GİRİŞ

Kalp yetersizliği, kalbin sistemik perfüzyonu ve vücudun metabolik ihtiyacını karşılayamadığı veya yükselmiş ventrikül dolum basıncı pahasına karşıladığı, çeşitli yapısal ve fonksiyonel kardiyovasküler hastalıklar sonucu ortaya çıkan klinik sendromdur. Kalp yetersizliği büyük ölçüde klinik ve yatakbaşı tanındır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde insidansı giderek artmaktadır ve hastane yatışlarının en sık nedenlerinden birisidir. Amerikan Kardiyoloji Birliği verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde 5,2 milyon kalp yetersizliği hastası olduğu saptanmıştır. Dünya genelinde ise bu rakamın 23 milyonu bulduğu tahmin edilmektedir (1). Kalp yetersizliği akut veya kronik olabilir. Akut kelimesi şiddetten ziyade zamanın bir göstergesidir (2). Akut miyokard enfarktüsü, çok hızlı bir taşiaritmi, infektif endokardit seyrinde ortaya çıkan akut kapak yetmezliği akut kalp yetersizliğine neden olabilir. Sıklıkla sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği ayrımı yapılır (3). Diyastolik kalp yetersizliği olan hastalar, kalp yetersizliğinin belirti ve/veya bulgularına sahiptir, ancak ejeksiyon fraksiyonu $>40-50$ 'dir (4). Kalp yetersizliği sağ kalp yetersizliği yada sol kalp yetersizliği şeklinde de olabilir. Sağ kalp yetersizliğinde, sağ ventrikülün kanı pulmoner arterlere atmasında problem vardır veya kan sağ atriyum ve sistemik venlerde göllenmektedir. Sol kalp yetersizliğinde, sol ventrikülün kanı aortaya atmasında yetersizlik vardır veya kan sol atriyum ve pulmoner venlerde göllenmekte, pulmoner konjesyon bulgularına yol açmaktadır (5).

Kalp yetersizliği hastalarında tedavi hedefleri, belirti ve bulguları iyileştirmek, hastane başvurularını önlemek ve sağkalımı arttırmaktır. Klinik çalışmaların odak noktası önceleri mortalite iken, KY ile ilişkili hastane yatışlarını önlemenin de hastalık ve sağlık sistemleri için önemli olduğu fark edilmiştir (6). Mortalite ve hastaneye başvuru hızlarındaki azalmanın her ikisi de, etkili tedavilerin KY'nin ilerleyici kötüleşmesini önleme veya azaltma başarısını yansıtmaktadır. Bu durum sıklıkla sol ventrikülde tersine yeniden şekillenme ve dolaşan natriüretik peptid konsantrasyonlarında azalma ile beraberdir (7, 8). Belirtilerin rahatlatılması, yaşam kalitesinin iyileşmesi ve işlevsel kapasitenin artışı hastalar için de azami öneme sahiptir; ancak bunlar pek çok çalışmada birincil sonlanım noktası olarak kabul edilmemiştir (9). Bu, kısmen ölçümlerin zor olması, kısmen de önceki çalışmalarda

bu sonlanım noktalarını iyileştiren tedavilerden bazılarının sağkalımı azalttığıının gösterilmesi ile ilişkilidir (10,11). DEF-KY hastalarında üç nörohumoral antagonist - bir ACE inhibitörü (veya anjiyotensin reseptör blokörü), bir beta blokör ve bir mineralokortikoid reseptör antogonisti- sistolik KY seyrinin değiştirilmesinde temel teşkil eder ve her hastada verilmesi en azından düşünülmelidir. Bunlar sıklıkla konjesyon belirti ve bulgularını rahatlatmak için verilen bir diüretik ile bir arada kullanılmaktadır(12).

Özellikle dilate kardiyomiyopatide kalp yetersizliğinin altta yatan mekanizmalarında genetik, otoimmün ve viral enfeksiyonlar yer almaktadır. Dilate KMP'li olgularda kontraktıl proteinler, mitokondrial proteinler, kardiyak beta-1 ve muskarinik reseptörler gibi çeşitli kardiyak proteinlere karşı gelişmiş otoantikolar tespit edilmektedir. Bu nedenle kardiyak otoantikoların uzaklaştırılması dilate KMP'li olgularda ventriküler hemodinamiği düzeltebilir. Otoimmün hastalıkların tedavisinde başarı ile kullanılan immunoabsorbsiyon dolaşımdaki otoantikoları temizleyebilen bir yöntemdir ve dilate KMP'li olguların bir bölümünde tedavi seçeneği olma özelliğine sahiptir. Sınırlı sayıda hasta grupları içeren yeni çalışmalar, dilate KMP'de immunoabsorbsiyonla otoantikoların uzaklaştırılmasının , kardiyak fonksiyonlar ile yaşam kalitesini düzelttiğini ve miyokardiyal inflamasyonu azalttığını göstermektedir. İmmunoabsorbsiyon tedavisi dilate KMP tedavisinde umut verici yeni bir tedavi seçeneği olsa da, mortalite ve morbidite üzerine etkisini ortaya koyacak büyük çaplı, randomize, prospektif, çok merkezli çalışmalardan elde edilecek verilere ihtiyaç vardır (13).

2. GENEL BİLGİLER

Kalp yetersizliği, normal dolum basıncına rağmen (veya sadece artmış dolum basınçları pahasına) kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, yapısal ve işlevsel kardiyak bozukluklar şeklinde tanımlanabilir. Klinik olarak kalp yetersizliği kalpteki yapısal veya işlevsel bozukluktan kaynaklanan, hastalarda tipik belirti (nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi) ve bulguların (artmış juguler ven basıncı, akciğerde krepatasyon ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi) görüldüğü klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.

2.1. Kalp Yetersizliği Ciddiyetinin Sınıflaması

En sık kullanılan sınıflama sistemi New York Kalp Cemiyeti (NYHA) tarafından geliştirilen ve KY'nin fonksiyonel kapasite üzerine etkisini ölçen sınıflamadır. Sınıflama sistemi KY semptomlarının ortaya çıkması için gereken efor derecesine göre hastaları dört fonksiyonel sınıfta inceler. Sınıf I- Kalp hastalığı olan ancak fiziksel aktivitede kısıtlama olmayan hastalar. Sıradan fiziksel aktivite halsizlik veya dispne gibi kalp yetersizliği semptomlarına neden olmaz. Sınıf II- Kalp hastalığı olan ve fiziksel aktivitede hafif kısıtlama olan hastalar. Kalp yetersizliği semptomları sıradan fiziksel aktivite sırasında ortaya çıksa da, istirahatte olmuyor. Sınıf III- Kalp hastalığı olan ve fiziksel aktivitede ciddi kısıtlama olan hastalar. Kalp yetersizliği semptomları sıradan fiziksel aktiviteden daha az işyükünde ortaya çıkar, ancak istirahatte semptom yoktur. Sınıf IV- Kalp hastalığı olan ve herhangi bir fiziksel aktivite sırasında rahatsız olan hastalar. Semptomlar istirahat sırasında bile olur. ACC/AHA kılavuzlarına göre kalp yetmezliği gelişiminde dört evre vardır.

Evre A- Kalp yetersizliği gelişimi açısından yüksek riskli olan ancak yapısal kalp hastalığı veya KY semptomu olmayan hastalar.

Evre B- Yapısal kalp hastalığı olan ancak KY semptom ve bulguları olmayan hastalar.

Evre C- Yapısal kalp hastalığı olan ve daha öncesinde veya halen devam eden KY semptomları olan hastalar. Bu evrede olan hastalar NYHA'ya göre fonksiyonel sınıflaması farklı olabilir.

Evre D- Özel girişim gerektiren dirençli KY. Bu evreye NYHA'ya göre fonksiyonel sınıf IV ve dirençli KY hastaları dahildir.

Bu evreleme sistemi KY'nin progresif doğasını göstermekle beraber her bir evre için uygun tedavi yaklaşımını da belirler (14).

2.2. Kalp Yetersizliğinin Prevalansı

Nüfusun yaşlanması ve modern tedavi yöntemleri ile kalp hastalarının yaşam süresinin uzaması kalp yetersizliği prevalansının artmasına neden olmuştur. Tedavide ilerlemelere rağmen kalp yetersizliği hastalarında ölüm oranı kabul edilemeyecek kadar yüksektir (15). Kalp yetersizliğinin insidansını, prevalansını ve prognozunu gösteren toplum tabanlı değerlendirmelerin eksikliği nedeniyle problemin boyutu kesin olarak değerlendirilememektedir (16,17). Kalp yetersizliğinin varlığını göstermek için belirti ve bulgulara dayalı en az altı kalp yetersizliği skorlama metodu geliştirilmiştir. Kalp yetersizliğinin klinik tanı kriterlerine genel olarak hikaye, fizik muayene ve akciğer röntgen filmi dahildir (18,19). Dünya genelinde kalp yetersizliği prevalansı ve insidansı epidemik düzeylere ulaşmaktadır. Kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyon, ölümlerde ve kalp yetersizliği hastalarının bakımına bağlı harcamaların artışı buna kanıt olarak gösterilebilir. Dünya genelinde KY yaklaşık 23 milyon insanı etkilemiştir. En son epidemiyolojik verilere göre ABD de 20 yaş ve üzerinde 5,1 milyon kalp yetersizliği hastası vardır. 2030 yılında ise ABD de KY prevalansında %25 artış olacağı tahmin edilmektedir (20). Avrupada genel popülasyonda semptomatik kalp yetersizliği prevalansı ABD ile benzer olup %0,4- %2 dir(21). KY prevalansı yaşla beraber katlanarak artış gösterir. Kalp yetersizliği 65 yaş üzerinde olan insanların %4-8'ni etkilmektedir. Tüm yaş gruplarında kalp yetersizliği insidansının kadınlarda erkeklere göre düşük olmasına rağmen, uzun yaşam beklentisinden dolayı kadınlar kalp yetersizliği vakalarının en az yarısını oluşturmaktadır. 80 yaş ve üzerinde kalp yetersizliğinin genel prevalansı kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir (20). ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında siyahilerde, özellikle de siyahi erkeklerde yaşa göre kalp yetersizliği insidansı en yüksek bulunmuştur. Siyahilerde kalp yetersizliği insidansının yüksek olması bu popülasyonda aterosklerotik risk faktörlerinin daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir (22). MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) kalp yetersizliği gelişme riskinin siyahilerde en yüksek olduğunu göstermiştir (20).

Avrupa ve Kuzey Amerikada 40 yaşında ömürboyu kalp yetersizliği gelişme riski %20 dir. Mevcut tedavilerin miyokard enfarktüsü, kapak hastalığı ve aritmisi olan hastaların daha uzun yaşamalarına olanak sağladığı için kalp yetersizliği genel prevalansının artış göstereceği düşünülmektedir. Populasyon bazlı çalışmaların eksikliğinden dolayı gelişmekte olan ülkelerde kalp yetmezliği prevalansı ve gelişme riski ile ilgili bilgiler çok azdır (23)

2.3. Kalp Yetersizliği İnsidansı

KY insidansı da prevalans gibi yaşla birlikte artış göstermektedir(24,25). Framingham Kalp Çalışmasında her ardışık on yılda KY insidansı yaklaşık ikiye katlanmıştır. Yıllık insidans erkeklerde 35-64 yaş arasında 2/1000'den 65-94 yaş arasında 12/1000'e yükselmiştir. İleri yaşlarda artmış risk azalmış yaşam beklentisi ile dengelendiğinden 40 yaş üzerinde ömür boyu KY gelişme olasılığı %20'dir (25).

2. 4. Kalp Yetersizliği İçin Predispozan Durumlar

1970'li yıllarda Avrupa ve ABD'de hipertansiyon, koroner arter hastalığı özellikle de miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliğinin primer nedenleri idi (26). Koroner arter hastalığı ve diyabet daha yüksek oranda kalp yetersizliğinden sorumlu iken tanı ve tedavideki gelişmelerden dolayı hipertansiyon ve kapak hastalıkları kalp yetersizliğinden daha az sorumlu hale gelmiştir (27-29). Framingham çalışmasında, 40 yıldan uzun süreli takipte, kalp yetersizliğinin nedeni olarak koroner arter hastalığının prevalansı, erkeklerde her 10 yıl için %41 kadınlarda %25 artmıştır. Kalp yetersizliği nedeni olarak diyabet prevalansı her 10 yıl için %20 artmıştır (27). Klinik çalışmalar koroner arter hastalığı prevalansının daha yüksek olduğunu (%60-65) öne sürüyor. Ancak bu çalışmalara hipertansiyon, diyabet ve diyastolik disfonksiyonu olanlar alınmadığından hastalar seçilmiş grubu temsil ediyordu (30). İskemik kardiyomiyopati, batı ülkelerinde sistolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliğinin en sık nedenidir. İskemik kardiyomiyopati tanısı, daha öncesinde miyokard enfarktüsü geçiren, hiberne miyokardı olan veya koroner anjiyografide ciddi koroner arter hastalığı saptanan olgularda kalp yetersizliği varlığında konur.

Hipertansiyonun tüm evrelerinde kalp yetersizliği riski artmıştır. Framingham Kalp Çalışması verilerine göre, 40 yaş üzerinde yaşam boyu kalp yetersizliği gelişme riski, kan basıncı >160/100 mmHg olan hastalarda kan basıncı <140/90 mmHg

olanlara göre iki kat yüksek görülmüştür (25). Kalp yetersizliği gelişme riski kan basıncının artması ile birlikte artış göstermektedir. Kan basıncında orta derecede artış bile uzun dönemde risk artışına katkıda bulunmaktadır (26). Koroner arter hastalığı, diyabet, sol ventrikül hipertrofisi veya kapak hastalığının hipertansiyona eşlik etmesi kalp yetersizliği riskini artırmaktadır (26). Örnek olarak Framingham Çalışmasında kalp yetersizliği gelişen hipertansif hastaların- %52 erkek, %34 kadın- daha öncesinde kalp yetersizliği riskini 5-6 kat artıran miyokard enfarktüsü geçirdiği görülmüştür. Anjina, miyokard enfarktüsü kadar olmasa da kalp yetersizliği riskini yükseltir. Diyabet, sol ventrikül hipertrofisi ve kapak hastalığı hipertansif hastalarda riski 2-3 kat yükseltir (26).

Post-MI. Önceden olan hipertansiyonun miyokard enfarktüsü sonrası erken yeniden şekillenme üzerine büyük etkisi olmakla beraber kalp yetersizliği riskini de artırır. Bu hastaların %40'nın hipertansif olduğu 1093 hastalık bir seride gösterilmiştir (31). Bu serinin sonuçlarına göre hipertansif hastalarda miyokard enfarktüsü sonrası erken yeniden şekillenme olasılığı normotansif hastalara göre daha yüksektir. Ayrıca, hospitalizasyon sırasında hipertansif hastalarda kalp yetersizliği insidansı önemli derecede yüksek bulunmuştur. Ortalama iki yıllık takipte özellikle 65 yaş üzeri hipertansif hastalarda hastaneye yatış gerektiren kalp yetersizliği insidansının önemli derecede yüksek olduğu gösterilmiştir.

2.5. Patofizyoloji

Nörohumoral adaptasyon. Sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve antidiüretik hormon kalp yetersizliğine cevap olarak aktive olan esas nörohumoral sistemlerdir. Bu hormonal değişiklikler sistolik ve diastolik kalp yetersizliğinin her ikisinde de görülür (32-34).

Sempatik sinir sistemi. Kardiyak debide düşüşe ilk yanıtlardan biri adrenerjik sinir uçlarından norepinefrin salınımında artış ve geri alımında azalma ile sonuçlanan sempatik sinir sistemi aktivasyonudur. Normalde norepinefrin salınımını inhibe eden periferik alfa-2 adrenoreseptör fonksiyonunun down-regulasyonu da kalp yetersizliğinde sempatik sinir sistemi aktivasyonuna katkıda bulunur (35). Kalp yetersizliğinin başlangıcında katekolaminle tetiklenmiş artmış ventrikül kontraktilitesi ve kalp hızı özellikle egzersiz sırasında kardiyak debiyi korur. Ancak ventrikül fonksiyonunun progresif olarak bozulması ile bu mekanizma yetersiz kalır

(36). Sempatik aktivite artışı başlangıçta kalbin önyükünü artırmakla kan basıncının normal kalmasını sağlayan sistemik ve pulmoner vazokonstriksiyona ve artmış venöz tonusa neden olur. Renal vazokonstriksiyon (norepinefrin ve anjiyotensin II aracılığı ile) primer olarak efferent arteriolde olur. Bu da azalmış böbrek kan akımına rağmen glomeruler filtrasyonun korunmasını sağlar. Norepinefrin ve anjiyotensin II, proksimal tübülde sodyum reabsorbsiyonuna yol açarak kalp yetersizliği için karakteristik olan sodyum retansiyonuna sebep olur. Sempatik aktivasyon, kardiyak disfonksiyonun ciddiyeti ile korelasyon gösteren plazma norepinefrin düzeyinin artmasına neden olur (37). Sempatik aktivitede kronik artış, kardiyak beta-adrenerjik reseptör sıklığında azalma ve down-regulasyonu ile reseptörleri fizyolojik olaylarla ilişkilendiren sinyal kaskadının desensitizasyonuna sebep olur. Bu da zayıflamış kronotropik ve inotropik yanıtı neden olur. Ayrıca, kronik olarak artmış beta-adrenerjik reseptör stimülasyonu, fetal protein izoformu re-ekspresyonu ve apoptoz veya nekrozla kardiyomiyosit kaybına yol açarak progresif miyokardiyal disfonksiyona katkıda bulunur ve moleküler ve hücresele düzeyde anomalilere neden olur (38).

Renin anjiyotensin sistemi. Kalp yetersizliğinde renal renin salınımı stimülasyonu yapan mekanizmalar (afferent glomerüler arterlerde azalmış gerilme, makula densada azalmış klorid konsantrasyonu, artmış beta-1 adrenerjik aktivite) aktive olmuştur. Bundan başka anjiyotensin II'nin böbrek, damarlar, böbreküstü bezi ve beyin gibi çeşitli dokularda sentezlendiğini gösteren kanıtlar vardır. Bu nedenle plazma renin aktivitesini veya anjiyotensin II konsantrasyonunun ölçülmesi doku anjiyotensin II aktivitesini olduğundan az gösterir. Örnek olarak stabil kronik kalp yetersizliği hastalarında düşük debi durumuna ve böbrek sodyum tutulumuna rağmen plazma renin aktivitesi normaldir (39). Kalp yetersizliğinin deneysel modellerinde bu durumda intrarenal renin-anjiyotensin aktivitesinde artış olabileceğini öne sürüyor (40). Karşılaştırma yapmak gerekirse plazma renin aktivitesi yeni başlangıçlı veya ciddi semptomatik kalp yetersizliği hastalarında önemli derecede artmıştır (32,34,39). Anjiyotensin II renal sodyum geri emilimini artırarak, sistemik ve renal vazokonstriksiyon yaparak norepinefrin ile benzer etkiler gösterir. Anjiyotensin II miyosit ve diğer hücreleri direkt etkileyerek miyosit hipertrofisi, fetal protein

izoformlarının re-ekspresyonu, miyosit apoptozu ve interstisyel matrikste değişiklikler yaparak patolojik yeniden şekillenmeyi tetikler.

Antidiüretik hormon. Kalp yetersizliğinde düşük kardiyak debi, aortik baroreseptörler ve karotid sinus stimülasyonu yaparak antidiüretik hormon salınımına ve susuzluk stimülasyonuna neden olur. Artmış ADH düzeyi vasküler düz kaslarda bulunan V1a reseptörlerini stimüle ederek artmış sistemik damar direncine ve böbreklerde toplayıcı tubullerde olan V2 reseptörleri aracılığıyla artmış su tutulumuna neden olur. Azalmış su atılımı ve susuzluk nedeniyle artmış su alımı kombinasyonu plazma sodyum konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Hiponatreminin şiddeti ile kalp yetersizliğinin şiddeti arasında korelasyon mevcuttur. Bu nedenle hiponatreminin derecesi kalp yetersizliğinde yaşam beklentisinin önemli prediktörüdür.

Atriyal natriüretik peptit (ANP) ve beyin natriüretik peptit (BNP). ANP artmış gerilime cevap olarak primer olarak atriyumdan salınır. Kalp yetersizliğinde ANP salınımı artmıştır. Plazma ANP düzeyi hastalığın erken döneminde artış gösterir ve bu nedenle de asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunun tanısından kullanılır. Kronik ve ileri evre kalp yetersizliğinde artmış ventrikül dolum basıncına cevap olarak ventrikül hücreleri de ANP ve BNP salgılar. Bu peptitlerin düzeyleri (özellikle plazma BNP) kalp yetersizliğinin tanısında ve tedavisini yönlendirmede kullanışlıdır.

2.6. Tedavinin Hedefleri

Kalp yetersizliğinde tedavinin hedefleri semptomlarda klinik iyileşme ile morbidite ve mortalite riskinde azalma sağlamaktır.

Kalp yetersizliğinin yönetimine; altta yatan etyolojinin, katkıda bulunan faktörlerin ve semptomların ciddiyetinin dikkatli değerlendirilmesi ile başlanır. Daha sonra, altta yatan ve eşlik eden kardiyovasküler hastalıkları hedef alan tedavi rejimleri ile devam edilir.

2.6.1. Hipertansiyon

Birçok hastada hipertansiyon kalp yetersizliğinin primer nedenidir. Öte yandan, kalp yetersizliği olan bir hastada hipertansiyon, ventrikül üzerinde artmış hemodinamik yüke neden olur. Tedavinin hedefi, kan basıncı kontrolü sağlayarak ve sol ventrikül ardyükünü azaltarak kardiyak fonksiyonları iyileştirmek ve patolojik yeniden şekillenmenin progresyonunu azaltmaktır. Kalp yetersizliği hastalarında

yaşam beklentisini iyileştirdiği için beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ve aldosteron antagonistleri tercih edilen antihipertansif ajanlardır. Beta blokörler iskemik kalp hastalarında anjinanın rahatlamasına ve atriyal fibrilasyon olanlarda hız kontrolü sağlanmasına olanak sağlar. Beta blokörler kardiyak dekompanasyon riskini minimize etmek için düşük dozlarda başlanmalıdır. Bu ilaçları tolere edemeyen veya bu ilaçlara rağmen hipertansif seyreden hastalara loop diüretikler, nitratlar, bazı vazoselektif kalsiyum kanal blokörleri ve hidralazin başlanabilir (41).

2.6.2. Renovasküler Hastalık

Genellikle sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş ve renovasküler hipertansiyonu olan bazı hastalarda, açıklanamayan kalp yetersizliği dekompanasyonu ve ani akciğer ödemi meydana gelebilir. Ani akciğer ödemi, bilateral renal arter stenozu olanlarda tek taraflı stenozu olanlara göre daha yaygın görülür (42,43). Bilateral renal arter stenozu ve ani akciğer ödemi kombinasyonu Pickering sendromu olarak bilinmektedir (43,44). Bu sendromu olan hastalarda akut dekompanasyonun tedavisi, kan basıncı kontrolü ve bazı durumlarda diürezin sağlanmasıdır. Ancak övolemik veya dehidrate olan hastalarda renal yetmezliğe neden olacağı için diürezden kaçınılmalı ve önyükü azaltan nitratlar tercih edilmelidir. Bu durum için revaskularizasyonun etkinliğini gösteren veriler birkaç gözlemsel veri ile sınırlıdır. Bilateral renal arter stenozu ve ani akciğer ödemi nedeniyle revaskularizasyon yapılan 87 olgunun analizinde %81 olguda renal fonksiyonlarda iyileşme görülmüş, %92 olguda ise takipte ani akciğer ödemi görülmemiştir (43). 2005 Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti periferik arter hastalığı kılavuzu hemodinamik açıdan anlamlı renal arter stenozu ve tekrarlayan, açıklanamayan kalp yetersizliği ve ani açıklanamayan akciğer ödemi olan hastalarda revaskularizasyon öneriyor (45).

2.6.3. İskemik Kalp Hastalığı

Koroner ateroskleroz ABD’de kardiyomiyopatinin en sık nedeni olup, kalp yetersizliği olan hastaların %50-75’ni içerir. Bunun dışında, koroner ateroskleroz başka nedenlere bağlı kalp yetersizliği olan hastalarda da görülebilir (46). İskemik kalp hastalığı olanlarda geçirilmiş miyokard enfarktüsüne bağlı sol ventrikül

disfonksiyonu ve yeniden şekillenme veya kronik ancak potansiyel olarak geri dönüşümlü iskemik disfonksiyona bağlı kalp yetersizliği gelişebilir (47,48). İskemik kalp hastalığı olan bütün hastalar antianjinal ve risk faktörlerinin azaltılmasına yönelik tedavi almalıdır. Miyokardiyal revaskülarizasyon disfonksiyonel ancak canlı miyokardı olan seçilmiş hastalarda semptomatik durumu, egzersiz kapasitesini ve prognozu iyileştirebilir (48). Tekrarlayan akut sol ventrikül disfonksiyonu ve ani akciğer ödemi olan hastalarda revaskülarizasyon düşünülmelidir.

2.6.4. Kapak Hastalıkları

Kapak hastalığı, hastaların %10-12'sinde kalp yetersizliğinin primer nedenidir (49). Ayrıca, kalp yetersizliğinde sekonder kapak disfonksiyonu görülür. Örnek olarak ciddi dilate kardiyomyopatiye etyolojiden bağımsız olarak her zaman mitral ve triküspit kapak yetmezlikleri görülür (50). Kapak hastalığının primer veya sekonder olmasından bağımsız olarak ventrikül üzerinde hemodinamik yüke neden olarak kardiyak fonksiyonlarda daha da bozulmaya neden olur. Kapak hastalığının cerrahi tedavisi semptomların ve kardiyak fonksiyonların iyileşmesine neden olabilir.

2.7. Farmakolojik tedavi

2.7.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

ADE inhibitörleri orta veya ciddi KY ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda yaşam beklentisini iyileştirir (51-55). Bu nedenle tüm semptomatik ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olanlara ADE inhibitörü başlanmalıdır. Tedaviye düşük dozlarla başlanması hipotansiyon ve azotemi olasılığını azaltacaktır (56). Eğer başlangıç tedavi tolere edilirse 1-2 haftalık aralıklarla hedef doza kadar artırılmalıdır. Tedavi başladıktan veya doz değiştirildikten 1-2 hafta sonra periyodik olarak böbrek fonksiyonlarını ve plazma potasyum düzeyini değerlendirmek için kan örneği alınmalıdır.

2.7.2. Beta Blokörler

Karvedilol, metoprolol süksinat ve bisoprolol NYHA sınıf II-III ve olasılıkla sınıf IV KY hastalarında yaşam beklentisini iyileştirir (57-61). İntrinsik semptomimetik aktivitesi olan beta blokörlerden (pindolol ve asebutolol) kaçınılmalıdır (64). KY hastalarında yapılan beta blokör çalışmaları ADE inhibitörü kullanan hastalarda yapılmıştır. Bu nedenle yaşam beklentisinde iyileşme ADE

inhibitörleri etkisine ek olarak ortaya çıkmaktadır (62,63). Kalp hızının <60/dk olması, semptomatik hipotansiyon, periferik hipoperfüzyon bulguları, ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler blok, astım öyküsü ve iskemiye neden olan periferik arter hastalığı beta blokör kullanımı için rölatif kontrendikasyondur. Tedavi en düşük dozda başlanmalı ve hedef doza ulaşına veya semptomlarda azalma olana kadar doz iki hafta aralıklarla iki defa artırılmalıdır (64). Semptomlarda iyileşme doz bağımlı olduğu için hedef doza ulaşılmaya çalışılmalıdır. Klinik çalışmalarda hedef doza ulaşılan hasta oranı yaşlı ve komorbid hastalıkları daha fazla olan genel popülasyona göre daha fazladır. Optimal olmasa dahi yüksek dozların tolere edilemediği durumlarda düşük dozların da faydası olduğu için kullanılmalıdır (65).

2.7.3. Aldosteron Antagonistleri

Spirolakton ve eplerenon mineralokortikoid reseptörlerine bağlanarak KY hastalarında yaşam süresini uzatır (66-68). 2013 ACC/AHA KY kılavuzu, NYHA sınıf II-IV ve sol ventrikul EF<%35 olan, böbrek fonksiyonları yakın takip edilebilecek ve plazma potasyum düzeyi normal olan KY hastalarına aldosteron antagonisti başlanmasını önerir (69). Spirolaktonun endokrin yan etkileri androjen ve progesteron reseptörlerine nonselektif bağlanması sonucu oluşur. Eplerenonun mineralokortikoid reseptörlerine spesifitesi daha yüksek olduğu için endokrin yan etkileri de daha azdır. Tedavi başlandıktan 1-2 hafta sonra ve daha sonra periyodik olarak kreatinin ve potasyum değerlerinin ölçülmesi önemlidir. Renal fonksiyonları bozuk olan hastalar hiperpotasemi açısından risklidirler. İleri yaş, ciddi KY, diabetes mellitus, bazal plazma potasyum yüksekliği, spironolakton dozunun >50 mg/gün, nonsteroid antiinflamatuvar kullanımı hayatı tehdit eden hiperpotasemi gelişimi ile ilişkili faktörlerden bazılarıdır.

2.7.4. Anjiyotensin II Reseptör Blokörleri

2013 ACCF/AHA kılavuzu ARB'leri ADE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda veya ADE inhibitörlerine alternatif olarak kullanılmasını önerir (69).

2.7.5. Digoksin

Digoksin, sistolik disfonksiyonu ve KY olan hastalarda semptomları, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda ise ventrikül hızını kontrol altına almak için kullanılır. DIG çalışmasında digoksin mortalite açısından faydalı olmasa da, KY nedenli hospitalizasyonda anlamlı azalma sağlamıştır (70). Digoksin akut dekompanse kalp yetersizliğinin tedavisinde endike değildir.

2.7.6. Diüretikler

Kalp yetersizliğinin birçok klinik tezahürü vasküler ve ekstravasküler alanda uygunsuz hacim genişlemesine neden olan aşırı sodyum ve su tutulumu sonucunda ortaya çıkar. Dijital ve düşük doz ADE inhibitörleri idrarda sodyum atılımını artırsa da, az sayıda artmış hacim yükü olan KY hastası diüretik kullanmadan sodyum balansını koruyabilir. Diüretik yerine ADE inhibitörü kullanma girişimlerinin pulmoner ödeme ve periferik konjesyona neden olduğu görülmüştür. Klinik çalışmalarda kısa dönemde diüretik tedavisi juguler venöz basınçta, pulmoner konjesyonda, periferik ödemde ve vücut ağırlığında azalmaya neden olmuştur. Tüm bunlar tedavi başladıktan günler sonra görülmüştür. Orta dönem takipte diüretiklerin KY hastalarında kardiyak fonksiyonlarda, semptomlarda ve egzersiz toleransında iyileşmeye neden olduğu görülmüştür (71). Bugüne kadar KY hastalarında diüretik tedaviyle ilgili uzun dönem çalışmalar olmadığı için, bu ilaçların KY'de mortalite ve morbidite üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Klinik çalışmaların retrospektif analizleri diüretik kullanımının klinik sonuçlarda kötüleşmeyle ilişkili olduğunu gösterse de, meta-analizler diüretik tedavisinin mortalitede önemli azalma sağladığını öne sürmektedir (71,72).

2.8. Dilate Kardiyomiyopati

Dilate kardiyomiyopati, ventriküler dilatasyon ve sistolik disfonksiyon ile seyreden ilerleyici miyokard hastalığıdır. Ciddi kalp yetersizliğinin en önemli ve sık rastlanan nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Kalp yetersizliği tedavisinde beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (veya alternatif olarak anjiyotensin reseptör blokörleri), aldosteron blokörleri, diüretikler ve digoksin ile sağlanan ilerlemelere ve seçilmiş olgulara uygulanan biventriküler pacemaker ile

sağlanan kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) yanında kardiyoverter defibrilatör gibi cihaz tedavilerine karşın mortalite ve morbidite halen çok yüksektir. (73-79). Modern tedavi yöntemlerine karşın mortalite ve morbiditenin halen çok yüksek olmasının en önemli nedenlerinden biri, altta yatan primer nedene yönelik tedaviden ziyade bugünkü tedavi yöntemlerinin oldukça heterojen hasta popülasyonunda daha çok nörohormonal mekanizmaların düzenlenmesi üzerine kurulu olmasıdır. Tüm bu nedenlerle kalp yetersizliğinde alternatif tedavi arayışları devam etmektedir.

Çeşitli bozukluklar dilate kardiyomiyopatiye (DKMP) neden olabilir. Vakaların çoğunda herhangi bir etyolojik neden bulunamamakta ve idiopatik dilate kardiyomiyopati olarak varsayılmaktadır. Yapılan bir taramada, açıklanamayan kardiyomiyopatisi olan 1230 hastada çeşitli nedenlerin göreceli sıklığı, idiopatik %50, miyokardit %9, iskemik kalp hastalığı %7, infiltratif hastalıklar %5, peripartum kardiyomiyopati %4, hipertansiyon %4, insan immün yetmezlik virüsü %4, konnektif doku hastalıkları %3, madde kullanımı %3, doksorubisin %1, başka nedenler %10 olarak bulunmuştur (80).

2.8.1. İskemik Kardiyomiyopati

Koroner ateroskleroz ABD’de kalp yetersizliğinin en sık nedenidir (%50-75). ‘İskemik kardiyomiyopati’ terimi, iskemik miyokardiyal disfonksiyon için kullanılsa da (özellikle de Kuzey Amerika’da), 2006 Amerikan Kalp Cemiyeti ve 2007 Avrupa Kalp Cemiyeti’nin kardiyomiyopati sınıflandırılması sistemi tarafından desteklenmemiştir. İskemik kardiyomiyopatisi olan hastaların çoğunun bilinen koroner arter hastalığı vardır. Ancak açıklanamayan olguların %7’sinden bilinmeyen koroner arter hastalığının sorumlu olduğu gösterilmiştir (80). Bu gözlemler ve hiberne miyokardiyumun fonksiyonlarının reversible olması, etyolojisi bilinmeyen olgularda koroner anjiyografi yapılması gerekçesini oluşturmaktadır.

2.8.2. Stresle Tetiklenmiş Kardiyomiyopati

Geçici apikal balonlaşma, Takotsubo kardiyomiyopatisi ve kırılmış kalp sendromu olarak da bilinmektedir. Tipik olarak yoğun fizyolojik stresle tetiklenir ve daha çok postmenopozal kadınlarda olur. Ekokardiyografide veya sol ventrikülografide görülen apikal balonlaşma karakteristik bulgusudur. Sık

hemodinamik bozulma, hatta kardiyojenik şoka rağmen hastaların çoğu 1-4 hafta içinde tam olarak iyileşir.

2.8.3. İnfektif Kardiyomiyopati

- **Viral Kardiyomiyopati** Viral enfeksiyon miyokarditin en sık nedenidir ve dilate kardiyomiyopati gelişimine de katkısı vardır. Miyokardiyumu etkileyen virüslere parvovirus B19, insan herpesvirus 9, adenovirus, ekovirus, sitomegalovirus ve insan immünyetmezlik virüsü örnek gösterilebilir. Enfeksiyonun erken evresinde ilk immün yanıt viremiyi sınırlar ve miyokardit oluşumuna karşı korur. Ancak bu immün yanıt yeterli olmazsa virus vücuttan tam elimine edilemez. Bu halde virüs reseptör aracılığı ile kardiyomiyosit içine girerek direkt sitotoksik etkiyle veya persistan viral genom fragmanlarının tetiklediği ters otoimmün yanıtla hasara neden olabilir (81-83).

2.8.4. Dilate Kardiyomiyopatinin Genetik Nedenleri.

İdiopatik dilate kardiyomiyopatili hastaların %50'sinde hastalığın ailesel olduğu tahmin edilmektedir. Aile öyküsü ve hasta yakınlarının detaylı fizik muayenesi dışında ailesel ve ailesel olmayan hastalığı ayırt edecek klinik veya histolojik kriter yoktur. Kalıtım genellikle otozom dominant olup, otozom resessif, X'le ilişkili ve mitokondriyal kalıtımda da gösterilmiştir.

Kalıtımsal Sendromlar. Dilate kardiyomiyopati çeşitli nöromusküler hastalıkların, kalıtımsal hemokromatozların, kalıtımsal sideroblastik anemi ve talaseminin sık görülen ve önemli bir parçasıdır.

Hipertrofik Kardiyomiyopati. Bu hastaların az bir kısmında uzun dönemde dilate kardiyomiyopatinin morfolojik ve fonksiyonel özelliklerine benzer şekilde miyokard duvar kalınlığında incelmeye, sistolik performansta azalma ve ventrikül çaplarında artış olur (84).

2.8.5. Toksik Kardiyomiyopati

Dilate kardiyomiyopati çeşitli toksik ajanların direkt etkisi sonucunda gelişebilir.

Alkol-Patogenez ve yatkınlık yaratan faktörler tam olarak aydınlatılmasa da aşırı alkol tüketimi miyokard disfonksiyonuna yol açabilir. Alkolün serbest oksijen radikalleri üzerinden ve protein sentezinde defekte neden olarak kardiyomiyositlere toksik etki ettiğine inanılmaktadır. Alkolik dilate kardiyomiyopati gelişme riski

günlük ortalama alkol alımı ve alım süresi ile ilişkilidir. Kişisel yatkınlık da önemli bir faktördür. Tipik bulgu, düşük ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül dilatasyonudur. Erken dönemde tanı aldığında alkolün bırakılması ile kardiyak fonksiyonlarda dramatik iyileşme görülür.

Kokain- Kokain kullanımı kardiyomiyopati ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bu ilişki tam anlaşılammıştır. Genç hastalarda açıklanamayan kardiyomegali ve kalp yetersizliği kokain kullanımı olsalığını düşündürmelidir. Olası mekanizmalar direkt toksik etki, kokainle tetiklenmiş hiperadrenerjik durum ve parenteral kullananlarda enfektif kardiyomiyopati olabilir.

İlaçlar- Bir grup ilaç kardiyomiyopati gelişimi ile ilişkili bulunmuştur ve ilacın kesilmesinin kardiyak fonksiyonların iyileşmesiyle sonuçlandığı görülmüştür. Antrasiklin, trastuzumab ve siklofosfamid kardiyak toksisite ile ilişkili bulunmuştur. Trastuzumab meme kanserinin tedavisinde kullanılan c-erbB-2 reseptörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. C-erbB-2 reseptörünün kardiyak gelişmede ve kardiyoproteksiyonda önemli rol oynaması nedeniyle bu ilacın kardiyotoksik olma olasılığı vardır (85).

2.8.6. Peripartum Kardiyomiyopati

Geç gebelik ve erken postpartum dönemde oluşan dilate kardiyomiyopatinin seyrek nedenlerindedir. Tanı diğer kardiyomiyopati nedenlerinin dışlanması ile konur (86).

2.8.7. Taşikardi İle İlişkili Kardiyomiyopati

Ventrikül hızı 130-200/dk olan atriyal fibrilasyon, atriyoventriküler nodal reentran taşikardi ve preeksitasyon sendromunda kardiyomiyopati geliştiği bildirilmiştir (87-90). Taşikardi hızı ile sol ventrikül disfonksiyonu arasında korelasyon mevcuttur (91). Mekanizma tam açık olmasa da azalmış miyokard kontraktilesi, miyokard yapısında bozulma ve kalsiyum duyarlılığında azalma olduğu (92,93) ve uygun tedavi ile miyokard disfonksiyonunun tam olarak iyileştiği görülmüştür (91).

Sarkoidoz- Kardiyak sarkoidozun klinik manifestasyonu granulatöz iltihabın yerleşim ve yayılımına bağlıdır. Reversible dilate kardiyomiyopatiye ek

olarak, ileti bozuklukları, atriyal ve ventrikular aritmiler, perikardit, papiller kas tutulumuna bağlı kapak disfonksiyonu ile prezente olabilir.

2.8.8. Otoimmün Etyoloji

Otoimmün mekanizma dilate kardiyomiyopati olgularının önemli bir bölümünde altta yatan etyolojik neden olarak bulunmaktadır. Otoimmün süreç miyosit hasarına yol açan nedenleri ortaya çıkarır. Örneğin viral enfeksiyon sonrası viral proteinlerle kardiyak moleküllerin benzerliği sözkonusu ise bu durum aynı zamanda kardiyak proteinleri hedef alan otoantikörlerin oluşumuna yol açar. Bunun tipik örneği Chagas hastalığında görülür. *Tripanozoma cruzi*'nin ribozomal PO proteininin karboksi terminaline karşı gelişen antikörler aynı zamanda ekstraselüler beta-1-adrenerjik reseptörlere karşı reaksiyon verir (94). Benzer şekilde klamidya antijenine karşı gelişen otoreaktif T ve B lenfositlerin, antijenik benzerlik nedeniyle kardiyak spesifik α -miyozin ağır zincirle reaksiyonunun kalp tutulumuna neden olduğu bilinmektedir. Dilate kardiyomiyopatili olguların plazmalarında değişik kardiyak hücre proteinlerine karşı gelişmiş antimiyo-kardiyal otoantikörler tespit edilmektedir. Kontraktil proteinler, mitokondriyal enzimler ve ısı-şok proteinlere karşı gelişmiş otoantikörler söz konusu antimiyo-kardiyal otoantikörler içinde sayılabilir(95-99). Bunlar içinde deneysel modeller ile dilate kardiyomiyopatili olgularda en çok üzerinde çalışılan otoantikör kardiyak beta-1 reseptörlere karşı gelişmiş otoantikörlerdir. Bazı çalışmalarda otoantikörlerin tespitinde kullanılan değişik yöntemlerin bir arada kullanılması ile dilate kardiyomiyopatili olguların yaklaşık %85'inde değişik tiplerde antimiyo-kardiyal otoantikörlerin bulunduğu bildirilmektedir (100). Çalışmalar miyokardit sonrası miyosit hasarına bağlı antimiyo-kardiyal otoantikörlerin gelişebileceğini desteklemektedir. Miyokardit sonrası antimiyozin otoantikörleri pozitifleşen olgularda kardiyak disfonksiyonda progresyon devam ederken, antimiyozin otoantikör gelişmeyenlerde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun 6 ay sonra spontan düzeldiği gözlemlenmiştir (101). Dilate kardiyomiyopatili olguların, asemptomatik yakınlarının %32'sinde antimiyo-kardiyal otoantikörlerin bulunduğu ve 5 yıllık takipte otoantikör düzeyi yüksek olanlarda dilate kardiyomiyopati gelişme oranının %69 olduğu ortaya konmuştur (102). Hipertrofik kardiyomiyopatili olgularda da antimiyo-kardiyal otoantikörlerin

bulunduğu rapor edilmiştir. Bu sonuçlar antimiyoardiyal otoantikörlerin dilate kardiyomyopati gelişimi ve progresyonunda rol oynadığını göstermektedir (103).

Dilate KMP'li hastaların %26-38'inde anti beta-1 reseptör otoantikörleri bulunduğu bildirilmektedir (103-104). Bu otoantikörler, ekstraselüler yüzey beta-1 adrenerjik reseptörlere bağlanarak cAMP bağımlı protein kinaz A yolunda sürekli stimülasyona ve kardiyomyosit apoptozuna neden olur (104) ve sonuçta bu olguların kardiyak fonksiyonu giderek bozulur. Ayrıca anti beta-1 otoantikör varlığı ile ciddi ventriküler aritmiler ve mortalite dahil kardiyak olaylar arasında yakın ilişki rapor edilmektedir (105). Bu otoantikörler iskemik etyolojili kalp yetersizliği olgularının %13'ünde bulunmakla beraber bunlarda mortalite için prediktif değeri bulunmamaktadır. Muskarinik M2 reseptör otoantikörleri, 104 dilate KMP'li olgudan oluşan bir seride %40 olguda saptanmış ve atriyal fibrilasyon ile ilişkili bulunmuştur (106). Aynı seride 104 dilate KMP'li olgunun %26'sında Na-K-ATPaz otoantikörleri tespit edilmiş ve bu otoantikörlerin ani ölüm ve ventriküler taşikardi ile ilişkisi rapor edilmiştir (105). Bu otoantikörler Na-K-ATPaz'a bağlanarak enzim aktivitesini azaltmakta, uzun süreli inhibisyonda kronik intraselüler kalsiyum yüklenmesine neden olmaktadır. Deneysel modellerde, troponin-I'ya karşı oluşturulan otoantikörlerin, izole miyokardiyal hücrelerde L tipi kanallarda kalsiyum akımlarını artırdığı ve bu antikörlerin farelere uygulanması ile dilate KMP oluşturduğu gösterilmiştir. Ancak troponin-T'ye karşı geliştirilen otoantikörlerle miyokardiyal hücrelerde değişim gözlenmemiştir. Bu durum, troponin-T'nin sitoplazma içinde lokalize olmasına karşın troponin-I'nın hücre membranı yüzeyinde de bulunmasına bağlanmaktadır. Antimiyoardiyal otoantikörlerin patofizyolojik rollerinin ortaya konması, immunoterapinin dilate KMP'de yeni ve etkili bir tedavi biçimi olabileceğini gündeme getirmiştir. İmmunoterapi yöntemleri içinde immünosupressif tedavi, intravenöz immünoglobulin, immünomodülasyon ve immünoabsorbsiyon uygulamalarının etkinlikleri, yapılmış ve devam etmekte olan çalışmalarla araştırılmaktadır. Bugün için, immünosupressif tedavinin dilate KMP ve miyokarditte belirgin yararı gösterilmemiş olsa da, biyopsi ile kronik inflamasyon kanıtı bulunan seçilmiş dilate KMP'li 84 olguda randomize uygulanan kombine prednizon ve azotiopürin ile plasebo karşılaştırmasında, immünosupressif tedavinin

sol ventrikül işlevinde iyileşme, klinik bulgularda düzelme sağladığı ancak mortalite ve hospitalizasyon açısından plasebodan farklı olmadığı rapor edilmiştir (107).

Kalp yetersizliğinde sitokin aktivasyonu, tedavide intravenöz immünoglobulin uygulamasıyla oluşturulacak immünomodülasyonun (IVIG) etkin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak dilate ve iskemik KMP'li olgularda IVIG tedavisinin yararlı olduğunu veya hiçbir yararı olmadığını rapor eden çalışmalar yöntemin uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır.

İmmünomodülasyon tedavisi (IMT), kısaca, hasta kanının alınması ve immünomodülasyon işleminden geçirildikten sonra intramuskuler enjeksiyonla tekrar hastaya uygulanmasıdır ve bu tip tedavinin immün hücreleri aktive edeceği ve immünomodülatörleri artıracığı düşüncesine dayanır. IVIG uygulamasında olduğu gibi, bu uygulamanın da yararlı veya yararsız olduğunu rapor eden çalışmalar vardır. IMT ile ilgili ventrikül disfonksiyonu bulunan 2426 olgunun dahil edildiği en geniş randomize çalışmada, tüm grup için mortalite ve rehospitalizasyon yararı gösterilmemiş olsa da miyokard enfarktüsü geçirmemiş ve NYHA II kalp yetersizliği olan olgularda primer son noktalar açısından yarar sağlayabileceğine dikkat çekilmektedir (108).

Dilate Kardiyomiyopatide İmmünabsorbsiyon

İmmünabsorbsiyon dilate KMP'li olgularda kardiyak hücre proteinlerine karşı gelişmiş antimiyo kardiyal otoantikörlerin plazmadan uzaklaştırılması esasına dayanır. Miyokardiyal disfonksiyonda rol oynayan kardiyak otoantikörlerin uzaklaştırılması ventrikül fonksiyonlarında düzelme sağlayabilecektir.

İmmünabsorbsiyon işleminde temel prensip, koldan alınan kanın plazmayı ayırıtıran bir cihazdan geçirildikten sonra elde edilen plazmanın immünoglobulinleri tutan kolonlardan oluşmuş özel bir ayrı cihazdan geçirilmesi ve otoantikörlerden arındırılmış plazmanın yeniden dolaşıma verilmesidir (103). Klinik uygulamada sistem içinde immünoglobulinleri tutan absorpsiyon kolonları olarak, stafilokokal protein A-agarose kolonları, koyunlarda üretilmiş poliklonal anti-IgG otoantikör kolonları veya triptofan içeren kolonlar kullanılmaktadır. Protein A kolon nonspesifik olarak immünoglobulinleri tutar ve IgG-3'e afinitesi düşüktür. Nonspesifik anti-IgG kolon tüm IgG subgruplarını tutabilmektedir. Triptofan kolonunun ise IgG-3 sub grubuna spesifitesi daha yüksektir. Genelde

immünoabsorbsiyon işlemi sonrası infeksiyon riskini azaltmak amacıyla IVIG uygulaması, immünoabsorbsiyon tedavisini tamamlayıcı bir yöntem olarak verilmektedir.

İmmünoabsorbsiyon tedavisi ilk defa Wallukat ve ark.(109) tarafından 8 dilate KMP'li olguda uygulanmış ve otoantikör düzeyinde azalmayla beraber semptom ve kardiyak fonksiyonlarda düzelme olduğu bildirilmiştir. Dörfel ve ark.(110) EF <%25 olan 9 dilate KMP'li olguda, ardışık 5 gün immünoabsorbsiyon uygulayarak Swan-Ganz kateter ile hemodinamik takip yaptıkları çalışmalarında, immünoabsorbsiyon ile kardiyak debinin anlamlı artış gösterdiğini ($3,7\pm 0,8$ L/dk'dan $5,5\pm 1,8$ L/dk'ya, $p<0,001$) ve pulmoner arteriyel basıncın anlamlı azaldığını rapor etmişlerdir. Daha sonra immünoabsorbsiyon tedavisinin etkinliği küçük çaplı olsa da randomize kontrol gruplu çalışmalarda değerlendirilmiştir. Müller ve ark.(111) beta-1 reseptör otoantikörleri yüksek, EF<%29 ve NYHA II-IV kalp yetersizliği olan 34 dilate KMP olgusunu dahil ettikleri çalışmalarında, 17 olguya 5 gün ardı sıra IVIG desteği yapmadan immünoabsorbsiyon tedavisi uygulamış ve 17 olgu da kontrol grubu olarak takipte bırakılmıştır. 1 yıllık takip sonunda immünoabsorbsiyon tedavisi uygulanan olguların SVEF değerlerinin anlamlı artış gösterdiği (%22'den %38'e $p<0,001$), sol ventrikül diyastol sonu hacminin %14,5 azaldığı ve NYHA sınıfında anlamlı düzelme olduğu, kontrol grubunda ise ilgili parametrelerde bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Felix ve ark.(112) benzer şekilde beta-1 reseptör otoantikörleri yüksek, SVEF<%30 olan 25 dilate KMP olgusunu immünoabsorbsiyon tedavisi ve standart tedaviye randomize ederek, ayda bir uyguladıkları immünoabsorbsiyon tedavisi ile işlem sonrası IVIG desteğini 3 ay uygulamışlardır. 3 ay sonunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, immünoabsorbsiyon tedavisiyle kardiyak indeks ve atım hacmi indeksinde artış, sistemik vasküler rezistansta azalma, SVEF ölçümlerinde ve NYHA sınıflamasında anlamlı düzelme ve beta-1 reseptör otoantikör düzeylerinde anlamlı azalma saptamışlardır. Bazı çalışmalar, immünoglobulin subgruplarının dilate KMP gelişim ve progresyonu ile immünoabsorbsiyon tedavisinde kullanılan absorbsiyon kolon tipinin önemli olabileceğine işaret etmektedir. Staudt ve ark. (113) dilate KMP'li olguların bir bölümünde protein-A kolon ve diğer bölümünde ise anti-IgG kolon ile gerçekleştirdikleri immünoabsorbsiyon sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Protein-A

kolonu başlıca IgG-1,2 ve 4 bağlar ve IgG-3 üzerine afinitesi diğer IgG'lere göre 10 kat daha düşüktür. Anti-IgG kolonu ise IgG-3'ü daha etkili absorbe eder. Çalışmanın sonuçları, IgG-3'ün daha iyi temizlendiğini (% 89±3), anti-IgG-3 kolon uygulaması ile hemodinamik yarar sağlandığını, daha az IgG-3 absorpsiyonunun gerçekleştiği (% 37±4) protein-A kolon uygulamasının önemli bir yarar getirmediğini ortaya koymuştur. Triptofan kolonları plazma total IgG düzeylerini %37, IgG-3 düzeylerini ise %58 düşürmektedir. Bu sonuçlar, dilate KMP'li olgularda IgG-3 otoantikörlerin önemli rolü olduğunu ve immünoabsorpsiyon tedavisinde kullanılan absorpsiyon kolon tipinin bu nedenle önem taşıyabileceğini göstermektedir.

Genelde immünoabsorpsiyon işlemini takiben, plazma IgG düzeylerinde uygunsuz azalmanın sonucu olarak ortaya çıkabilecek bir komplikasyon olan artmış infeksiyon riskini önlemek amacıyla IVIG desteği uygulanmaktadır. IVIG uygulaması dilate KMP'de sol ventrikül fonksiyonlarını etkileyebilir. Cooper ve ark (114), IVIG desteği yapmaksızın uyguladıkları immünoabsorpsiyon tedavisinin 6 aylık yaşam kalitesi ve global duvar hareketlerini düzelttiğini, dolayısıyla immünoabsorpsiyonun olumlu sonuçlarının IVIG uygulamasından bağımsız gerçekleştiğini desteklediler.

İmmünoabsorpsiyon tedavisinde uygulanan seans sayısı, seans aralıkları ve uygulamanın ne kadar sürmesi gerektiği konusunda bir standart bulunmamaktadır. Değişik çalışmalarda uygulanan seans sayısı, seans aralıkları ve uygulama süreleri farklılık göstermektedir. Staudt ve ark. aylık intervallerle tekrarlanan immünoabsorpsiyon uygulaması ile 5 günlük tek bir kür immünoabsorpsiyon uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki uygulamanın da 6 aylık hemodinamik yararlarının birbirine yakın olduğunu rapor etmişlerdir (115). İmmünoabsorpsiyondan kısa ve uzun dönemde fayda görecektir olguların belirlenmesinde, uygulama öncesi plazmada kardiyodepresan otoantikörlerin mevcudiyetinin gösterilmesinin önemli prediktör olabileceği ileri sürülse de, dilate KMP'li olguların büyük bölümünde otoantikörlerin zaten bulunduğu bilinmektedir.

İmmünoabsorpsiyon tedavisi, otoimmün nedenli olabileceğine ilişkin kanıtları bulunan dilate KMP'li olgularda umut verici bir tedavi yöntemi olarak görünmektedir. Semptomatik kalp yetersizliği ile seyreden, EF<%35 olan, NYHA sınıflaması II-IV bulunan, hastalık süresi 6 aydan uzun ve optimal medikal tedavi

almakta olan dilate KMP'li olgular uygun hasta profilini oluşturur. Koroner arter hastalığı veya geçirilmiş miyokard enfarktüsüne bağlı kalp yetersizliği, akut miyokardit, kapak hastalığı veya hipertansiyon gibi nedenlere bağlı gelişen kalp yetersizliği olguları immünoabsorbsiyon tedavisinden dışlanmalıdır. Akut enfeksiyon, kanser veya kronik alkolizmi olan olgularda immünoabsorbsiyon tedavisi verilmeden önce düşünülmelidir. Uygun olgularda özellikle IgG-3 düzeylerinin azaltılmasına yönelik 5 günlük immünoabsorbsiyon tedavisinin yeterli olabileceğinin ilk planda düşünülmesi önerilir (116).

Ancak immünoabsorbsiyon tedavisi ile ilgili halen açıklığa kavuşturulmamış noktalar bulunmaktadır (99). Öncelikle immünoabsorbsiyondan yarar görece hastaların önceden belirlenmesi için kullanılacak kriterler açık değildir. Bunun için önceden antimiyokardial otoantikörlerin varlığının gösterilmesinin yeterliliği net değildir. Bunun ötesinde, immünoabsorbsiyon tedavisinin getirdiği yararın mekanizması da netleşmemiştir. Optimal immünoabsorbsiyon uygulama biçiminin de belirlenmeye ihtiyacı vardır. Çünkü, farklı çalışmalarda farklı immünoabsorbsiyon kolonları kullanılmış ve farklı protokoller uygulanmıştır. Tamamlayıcı yöntem olarak IVIG uygulamasının gerekliliği halen tartışmalıdır. Ayrıca, immünoabsorbsiyon tedavisinin uzun dönem yararları da tam olarak bilinmemektedir. Tüm bu noktaların netleştirilmesi için randomize, kontrollü, büyük çaplı ve uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak, açıklığa kavuşturulmamış noktalara rağmen, optimal medikal tedaviye yanıt alınamayan ve progresif seyreden dilate KMP'li olgularda yüz güldürücü sonuçlar alınabilecek bir yöntem olarak dikkate alınmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Dilate kardiyomiyopati hastalarında immünoabsorbsiyon tedavisini değerlendirmek üzere çalışma yapılması planlandı. 06 Şubat 2013 tarihli 201/83 sayılı Etik Kurul onayı alınarak çalışma başlatıldı. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda tek merkezli olarak yapıldı. Çalışmaya dilate KMP'ye bağlı kalp yetersizliği olan, optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik (NYHA II-IV) seyreden ve bu nedenle immünoabsorbsiyon yapılmış 9 otoantikör (anti beta-1 adreno reseptör) pozitif hasta alındı. Çalışmaya alınan hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek onam formları alındı. Gebelik, malignite, aktif enfeksiyon hastalığı ve diğer nedenlere bağlı kalp yetersizliği olması çalışma dışı tutulma kriteri olarak kabul edildi. Koroner arter hastalığı anjiyografi ile dışlandı. Serum plazma beta-1 adreno reseptör otoantikörü pozitif olan ve tek kür (ardışık 5 gün) immünoabsorbsiyon yapılan hastaların dosyası retrospektif olarak tarandı. Bir hastanın immünoabsorbsiyon sonrası birinci ayda kalp yetersizliğinin progressiv kötüleşmesinden öldüğü görüldü. İki hastanın ise immünoabsorbsiyon tedavisi aldıktan sonra takiplerine gelmediği bilgisine ulaşıldı. Hastaların bazal, immünoabsorbsiyon sonrası 3. ve 6. ay klinik, ekokardiyografik ve laboratuvar parameterleri toplanarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların başvuru anındaki çalışılan serum elektrolitleri, kan şekeri, kan üre azotu (BUN), kreatinin, tam kan sayımı, NTproBNP, miyogloblin, CK-MB ve Tn T değerleri alındı. Tam kan sayımı Beckman Coulter cihazında, biyokimyasal parametreler ise Cobas 6000 cihazında çalışıldı. Tam kan sayımında hemoglobin (Hgb), hematokrit (Htc), beyaz küre (WBC) ve trombosit değerleri elde edildi. Hastaların bazal, immünoabsorbsiyon tedavisi sonrası 3. ve 6. ay ekokardiyografisinde modifiye Simpson yöntemi ile ejeksiyon fraksiyonu ölçüldü, sol ventrikül diyastolik, sistolik çapları, sol atriyum çapı ve kapak yetmezlikleri değerlendirildi. Hastalara 6 dakikalık yürüme testi yapıldı. İmmünoabsorbsiyon işlemi, PLASAUTO Σ (Asahi Kasei Kuraray Medical Co. Ltd) cihazı ile İmmusorba TR 350 (Asahi Kasei Kuraray Medical Co. Ltd) plazma absorbsiyon kolonu ve Plasmaflo OP-05 ve OP-8 (Asahi Kasei Kuraray Medical Co. Ltd) plazma filtesi kullanılarak yapıldı. İmmünoabsorbsiyon işlemi aferez laboratuvarında hastaların vital bulguları monitorize edilerek yapıldı. Günde 1 seans olmak üzere 5

ardışık gün işlem uygulandı. Her seans yaklaşık 4 saat sürdü. İmmünoabsorbsiyon tedavi kürünün sonunda hastalara 0,5 g/kg IVIG replasmanı yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, aile öyküleri ve özgeçmişlerine ait bilgileri dosyalarından elde edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD), kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t-testi, normal dağılım göstermeyenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. İstatiksel analizler SPSS 16.0 programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc., Chicago, IL).

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $44,1 \pm 7,8$ yıl idi. Çalışmaya alınan hastaların %55,5'i erkek, geri kalan %44,4'ü kadın idi. Cinsiyete göre incelendiğinde kadınlar ile erkekler arasında belirgin yaş farkı yoktu ($45,7 \pm 4,8$ 'e karşılık $42,8 \pm 9,9$, $p < 0,6$). Çalışmaya dahil edilen hastaların 2'si (%22,2) sigara kullanmakta idi ve her iki hasta erkekti. Hastaların 4'ünde (%44,4) hipertansiyon vardı, kadınlar ve erkekler arasında hipertansiyon açısından anlamlı fark yoktu (%50'ye karşılık %40, $p < 0,64$). Hastaların 9'u (%100) beta blokör, RAAS blokörü, 8'i (%88,9) spironolakton+hidroklorotiyazit kombinasyonu, 2'si (%22,2) digoksin, 4'ü (%44,4) furosemid ve ivabradin alıyordu. Hastaların bazal 6 dakikalık yürüme testi ortalaması $353,2 \pm 118,9$ m, sistolik kan basıncı $108,7 \pm 14,6$ mmHg, diyastolik kan basıncı $67,5 \pm 8,2$ mmHg, nabız $74,2 \pm 15/dk$ idi. Çalışma popülasyonuna ait diğer genel klinik ve demografik bilgiler tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma popülasyonuna ait hastaların genel klinik ve demografik özellikleri

	Toplam (n=9)	Kadın (n=4)	Erkek (n=5)	P değeri
Yaş	44,1±7,8	45,7±4,8	42,8±9,9	0,6
VKİ	32,2±9,6	36,6±9,5	28,7±9,1	0,24
Kalp hızı (bazal) (/dk)	74,2±15	74,6±16,5	73,9±16,4	0,95
Altı dakikalık yürüme testi (m)	353,2±118,9	398±148,8	317±89,6	0,34
Sistolik Kan Basıncı (bazal) (mmHg)	108,7±14,6	110,6±18,8	106,4±13,4	0,68
Diastolik Kan Basıncı (bazal) (mmHg)	67,5±8,2	64,6±8,5	69,7±8,6	0,47
DM (n, %)	2 (22,2)	1 (25)	1 (20)	0,72
HT (n, %)	4 (44,4)	2 (50)	2 (40)	0,64
Sigara (n, %)	2 (22,2)	0	2 (40)	0,28
KAH (n, %)	0	0	0	-
ASA (n, %)	1 (11,1)	1 (25)	0	0,44
B-Blokör (n, %)	9 (100)	4 (100)	5 (100)	-
Digoksin (n, %)	2 (22,2)	0	2 (40)	0,28
RAAS Blokeri (n, %)	9 (100)	4 (100)	5 (100)	-
Furosemid (n, %)	4 (44,4)	2 (50)	2 (40)	0,64
Spirolakton (n, %)	8 (88,9)	3 (75)	5 (100)	0,44
İvabradin (n, %)	4 (44,4)	3 (75)	1 (20)	0,17
Statin (n, %)	0	0	0	-

Çalışmaya dahil edilen hastaların yapılan ekokardiyografilerinde ortalama EF % 23,27±5,09, sol ventrikül diyastol sonu çapı ortalama 65,11±5,6 mm, sol ventrikül sistol sonu çapı ortalama 54,88±8 mm idi. Bazal ortalama NTproBNP değeri 1192±1015 pg/ml, hs-CRP 9,74±0,96 mg/L, Hgb 13,7±1,37 gr/dl idi. Hastalara ait diğer hematolojik ve biyokimyasal özellikler tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Çalışma popülasyonuna ait hastaların genel ekokardiyografik, biyokimyasal ve hematolojik özellikler

	Toplam (n=9)	Kadın (n=4)	Erkek (n=5)	P değeri
EF (%)	23,27±5,09	20,62±3,9	25,4±5,2	0,17
LVDSÇ (mm)	65,11±5,6	65,7±6,7	64,6±5,3	0,78
LVSSÇ (mm)	54,88±8	56,2±9,97	53,8±7,08	0,67
LA (mm)	46,33±10,3	44±5,7	48,2±13,3	0,57
Üre (mg/dl)	33,8±51,9	17,1±3,99	47,2±69,8	0,42
Kre (mg/dl)	0,82±0,17	0,67±0,14	0,93±0,11	0,01
GFR (ml/dk)	129±37,99	148±46,9	113±23,2	0,18
Na (mEq/L)	138±2,86	139±1,15	137±3,78	0,5
K (mEq/L)	4,48±0,4	4,62±0,51	4,36±0,3	0,38
NTproBNP (pg/ml)	1192±1015	924±467	1406±1329	0,51
Troponin-I (ng/ml)	0,02±0,02	0,006±0,002	0,3±0,3	0,16
CK-MB (ng/ml)	1,62±0,63	1,57±0,54	1,66±0,75	0,85
Hs-CRP (mg/L)	9,74±0,96	15,1±12,6	7,6±6,1	0,28
Hgb (gr/dl)	13,7±1,37	12,8±1,36	14,3±1,02	0,09
BK	8588±1867	8125±505	8960±2529	0,54
Trombosit	220670±25553	221500±37474	220000±15858	0,93

Çalışmaya alınan hastalarda immünoabsorbsiyon sonrası 3.ayda ejeksiyon fraksiyonu ve 6 dakikalık yürüme testinde bazal değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede artış görüldü (%20,5±4,4'e karşı % 32,1±1,7, p<0,05 ve 366±145 metreye karşı 434±159 m, p<0,05). Çalışma popülasyonuna ait bazal ve immünoabsorbsiyon sonrası 3.ay hematolojik, biyokimyasal, klinik ve ekokardiyografik diğer özellikler tablo 4. 3'te özetlenmiştir.

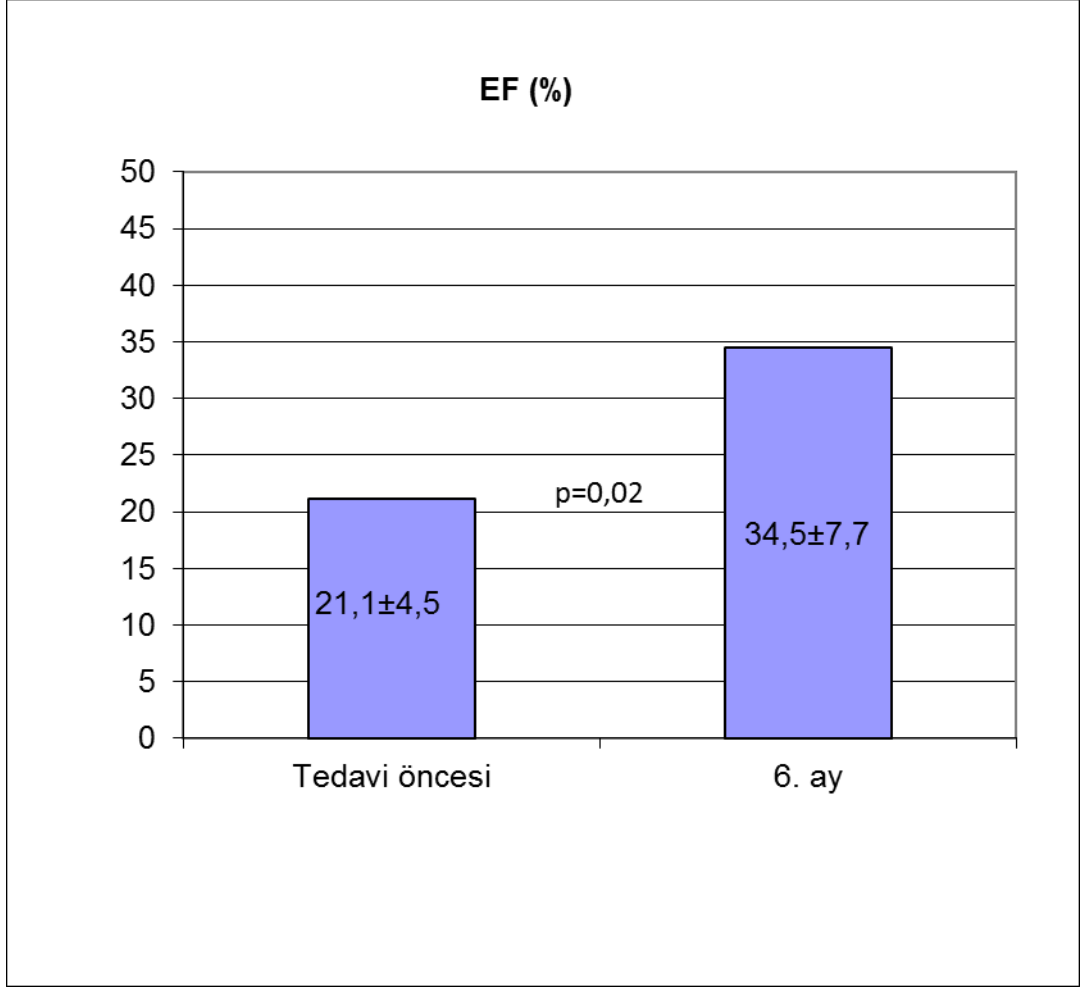
Tablo 4.3. Çalışma popülasyonuna ait bazal ve immünoabsorbsiyon sonrası 3. Ay hematolojik, biyokimyasal, klinik ve ekokardiyografik özellikler

	Tedavi öncesi	3. ay	P değeri
NTproBNP (pg/ml)	950±486	682±276	0,14
hs-CRP (mg/L)	12,3±14	8,4±12	0,18
Troponin-I (ng/ml)	0,02±0,03	0,008±0,003	0,39
CK-MB (ng/ml)	1,37±0,43	2,1±1,06	0,28
Na (mEq/L)	137±1,7	141±2,7	0,11
K (mEq/L)	4,2±0,35	4,6±0,28	0,16
EF (%)	20,5±4,4	32,1±1,7	0,01
LVDSÇ (mm)	67,6±5,1	65,7±3,2	0,45
LVSSÇ (mm)	58,8±6,3	55,7±3,5	0,37
Altı dakikalık yürüme testi (m)	366±145	434±159	0,04
GFR (ml/dk)	133±49	117±25	0,38
Kre (mg/dl)	0,8±0,22	0,84±0,14	0,56
Hgb (gr/dl)	14±1,4	14,4±2	0,56
BK	7720±1171	8180±928	0,63
Trombosit	213600±33545	229000±60241	0,29

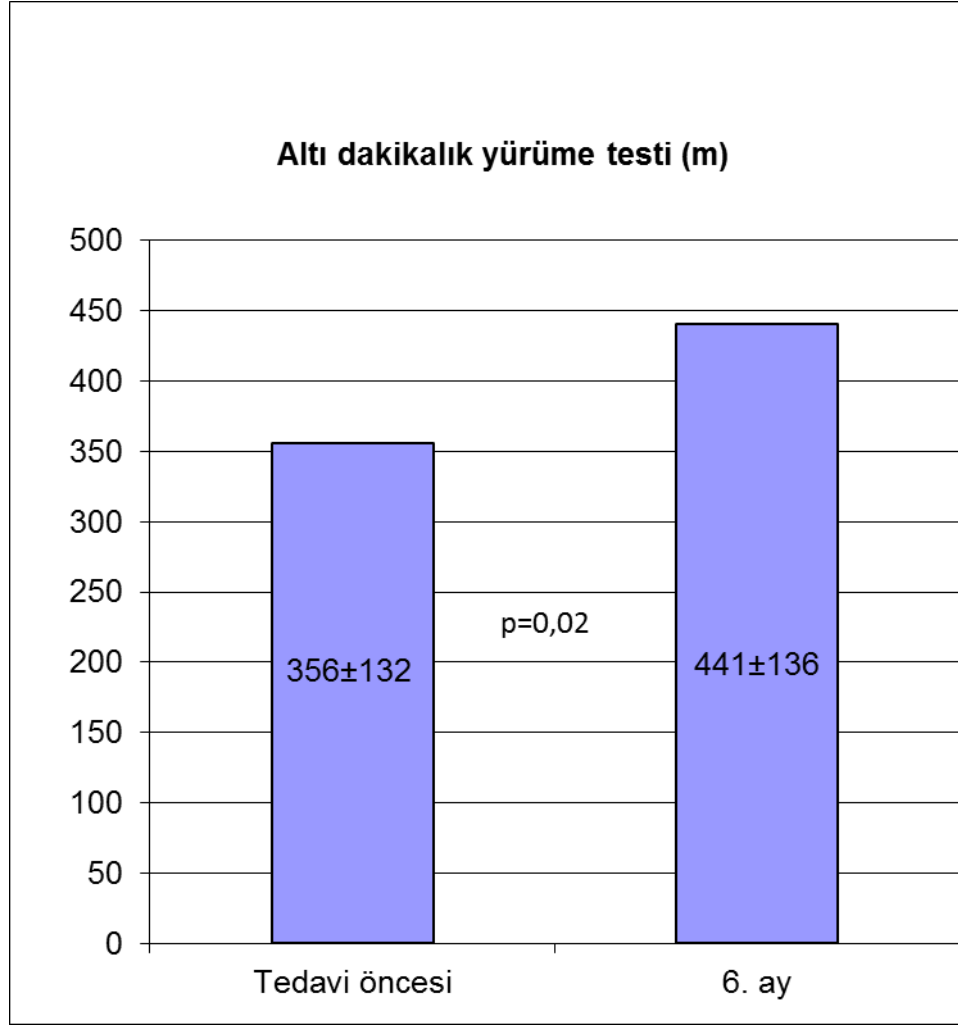
Çalışmaya alınan hastalarda immünoabsorbsiyon sonrası 6. ayda ejeksiyon fraksiyonu ve 6 dakikalık yürüme testinde bazal değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı artış görüldü (%21,1±4,5'e karşı %34,5±7,7, p<0,05 ve 356±132 metreye karşı 441±136 m, p<0,05). NTproBNP ve hs-CRP değerlerinde de anlamlı azalma görüldü (873±474 pg/ml'ye karşı 378±263 pg/ml, p=0,05 ve 12,8±11,4 mg/L'ye karşı 4,3±5,8 mg/L, p<0,05). Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çaplarında anlamlı değişiklik görülmedi. Çalışma popülasyonuna ait bazal ve immünoabsorbsiyon sonrası 6.ay hematolojik, biyokimyasal, klinik ve ekokardiyografik diğer özellikler tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Çalışma popülasyonuna ait bazal ve immünoabsorbsiyon sonrası 6. Ay hematolojik, biyokimyasal, klinik ve ekokardiyografik özellikler

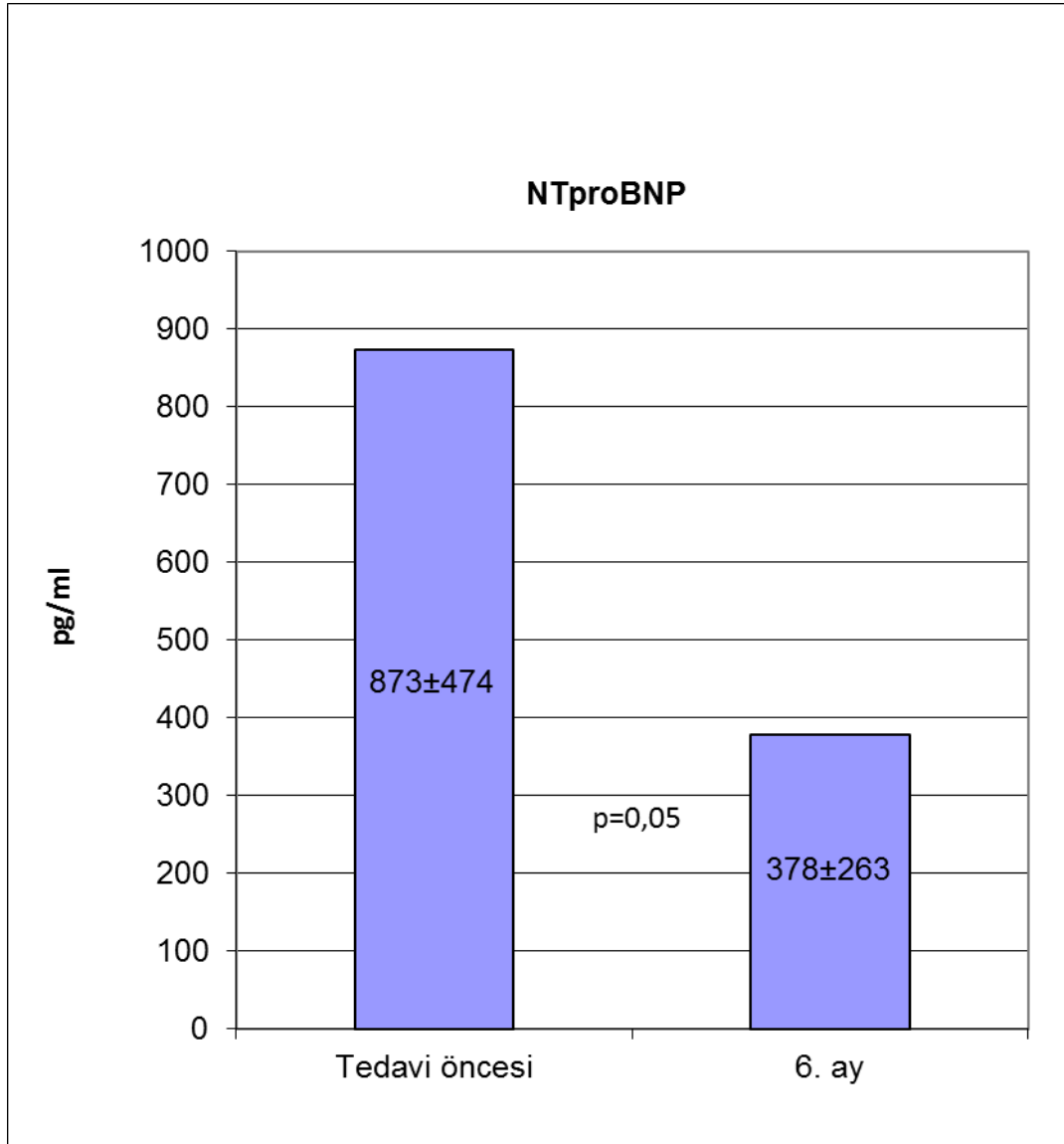
	Tedavi öncesi	6. ay	P değeri
NTproBNP (pg/ml)	873±474	378±263	0,05
hs-CRP (mg/L)	12,8±11,4	4,3±5,8	0,03
Troponin-I (ng/ml)	0,018±0,03	0,005±0,001	0,37
CK-MB (ng/ml)	1,37±0,43	1,84±0,41	0,15
Na (mEq/L)	138±1,83	138±2,8	0,68
K (mEq/L)	4,44±0,49	4,45±0,22	0,95
EF (%)	21,1±4,5	34,5±7,7	0,02
LVDSÇ (mm)	66,1±5,8	64,7±8,9	0,7
LVSSÇ (mm)	56,1±8,6	52,3±10,8	0,41
Altı dakikalık yürüme testi (m)	356±132	441±136	0,02
GFR (ml/dk)	132±43	117±29	0,44
Kre (mg/dl)	0,78±0,2	0,86±0,18	0,38
Hgb (gr/dl)	13,6±1,6	14,1±1,6	0,26
BK	7683±1051	8800±2029	0,13
Trombosit	217000±31138	247670±55174	0,03



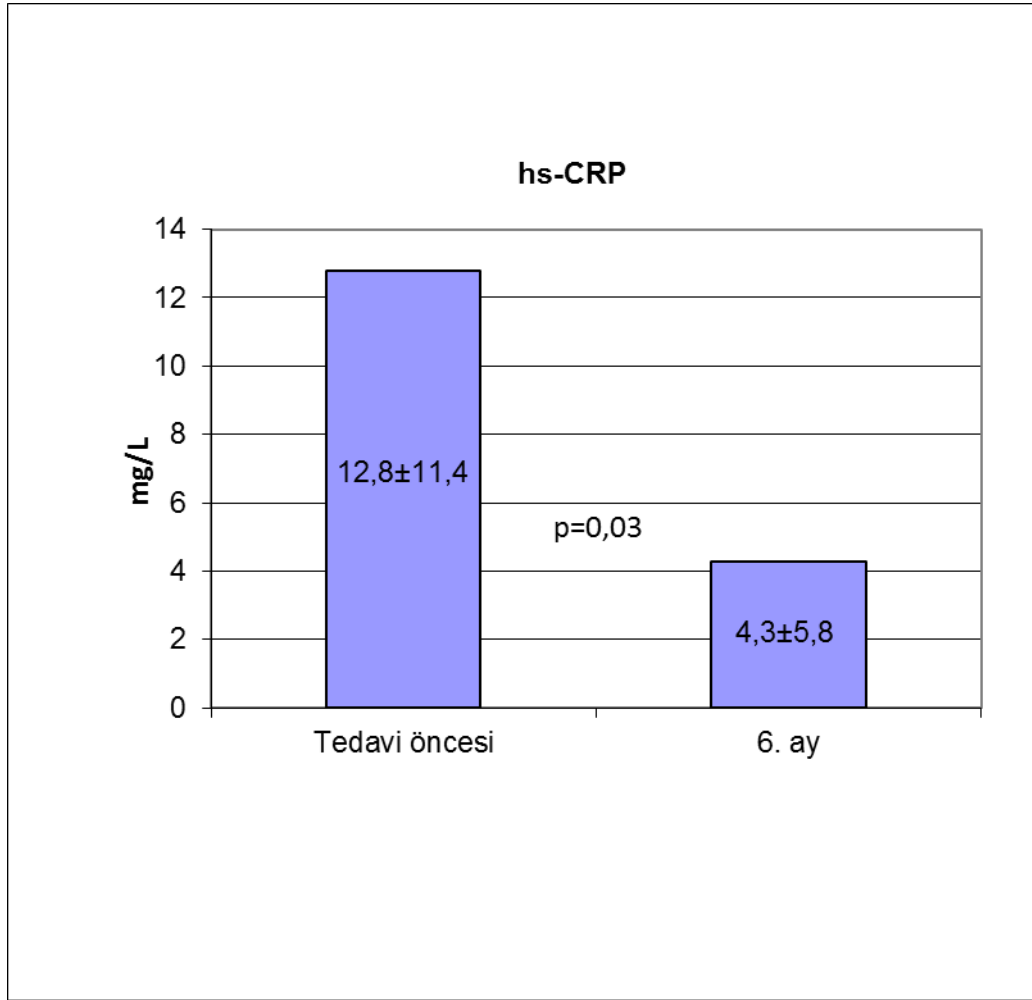
Şekil 4.1. Tedavi öncesi ve altıncı ayda ejeksiyon fraksiyonu



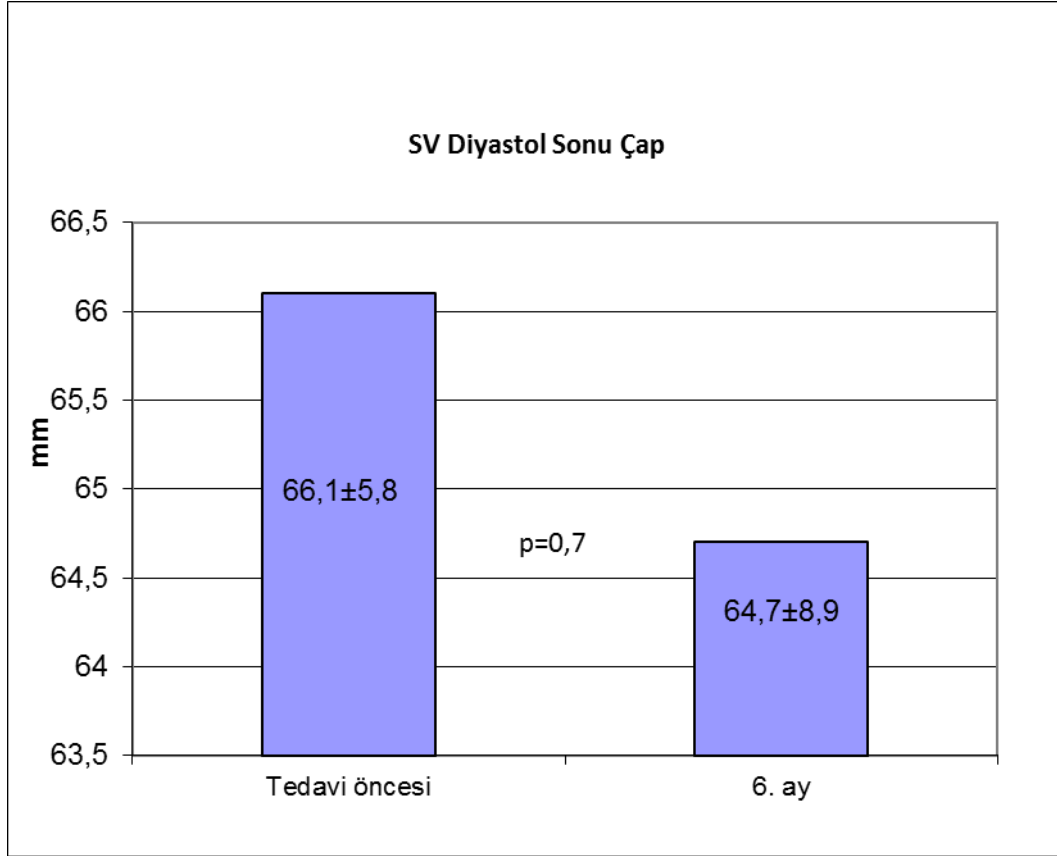
Şekil 4.2. Tedavi öncesi ve altıncı ayda altı dakikalık yürüme testi



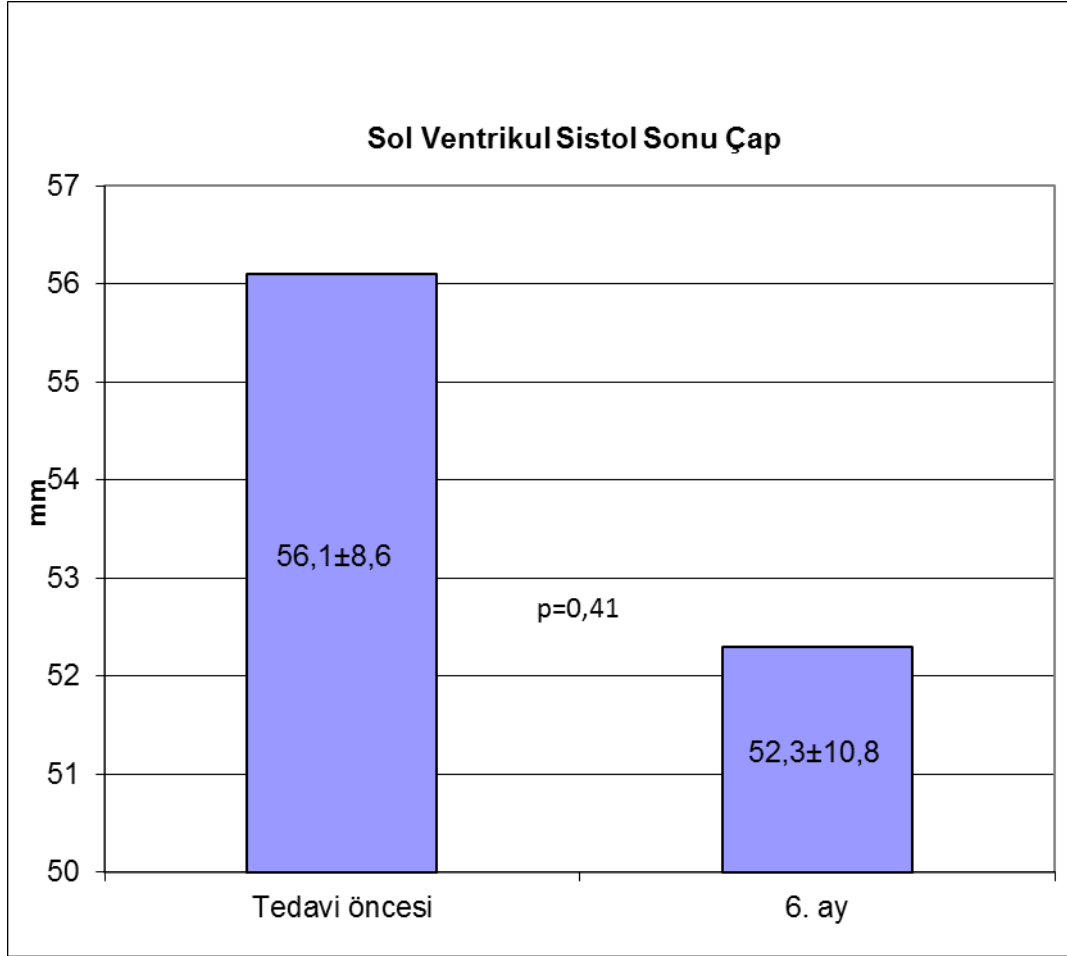
Şekil 4.3. Tedavi öncesi ve altıncı ayda NTproBNP



Şekil 4.4. Tedavi öncesi ve altıncı ayda hs-CRP

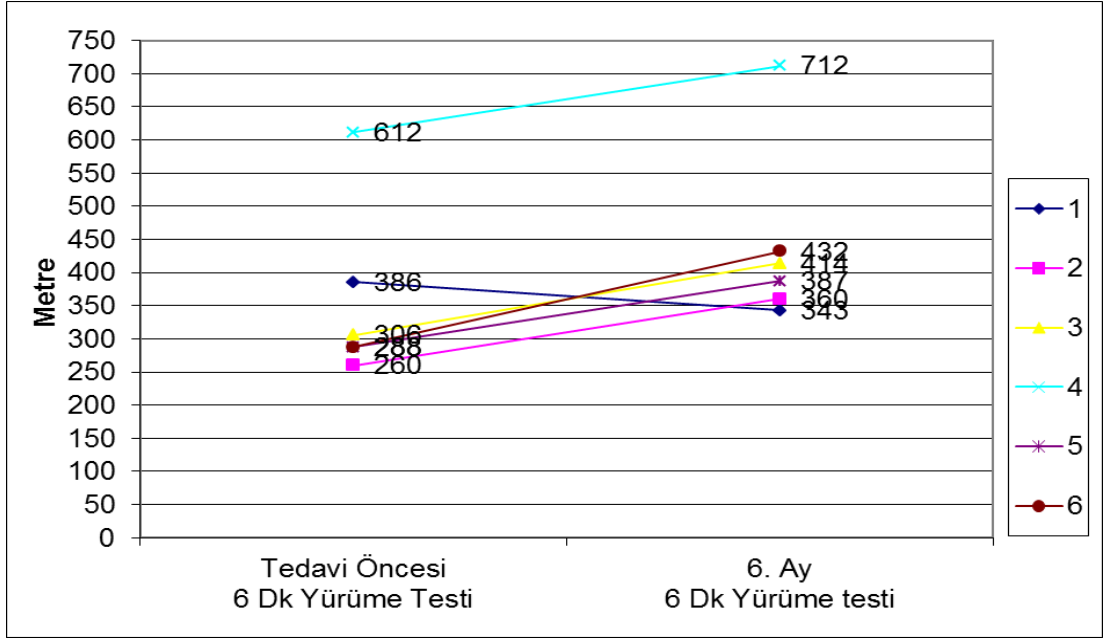


Şekil 4.5. Tedavi öncesi ve altıncı ayda sol ventrikül diyastol sonu çap.

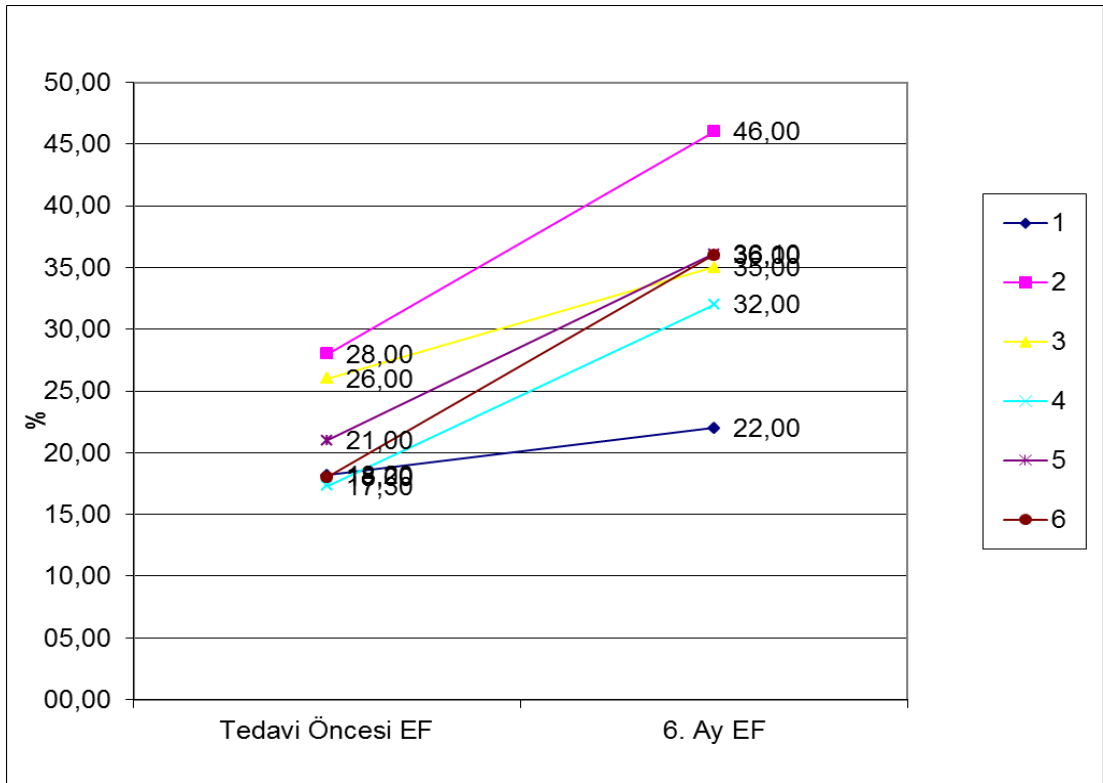


Şekil 4.6. Tedavi öncesi ve altıncı ayda sol ventrikül sistol sonu çap.

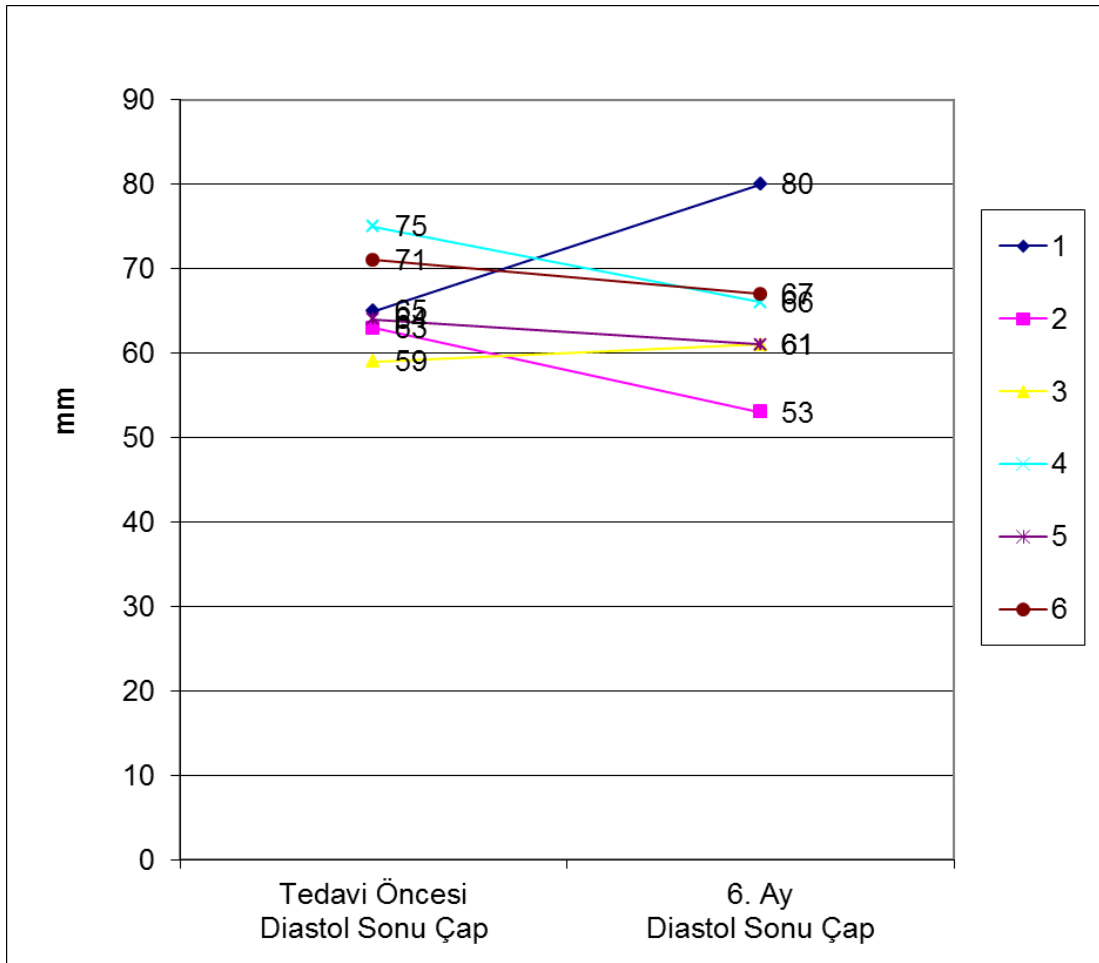
Çalışmaya alınan hastalar çalışma sonunda değerlendirildiğinde bir hastada 6 dakikalık yürüme testinde tedavi öncesine göre 6. ayda azalma, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çaplarda artış görüldü. Başka bir hastada da tedavi öncesine göre 6. ayda sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çaplarda artış görüldü. Tüm hastalarda tedavi öncesine göre 6. ayda NT-proBNP azalma ve EF değerinde artış görüldü. Bir hastada hs-CRP değerinde artış, diğer hastalarda ise azalma görüldü.



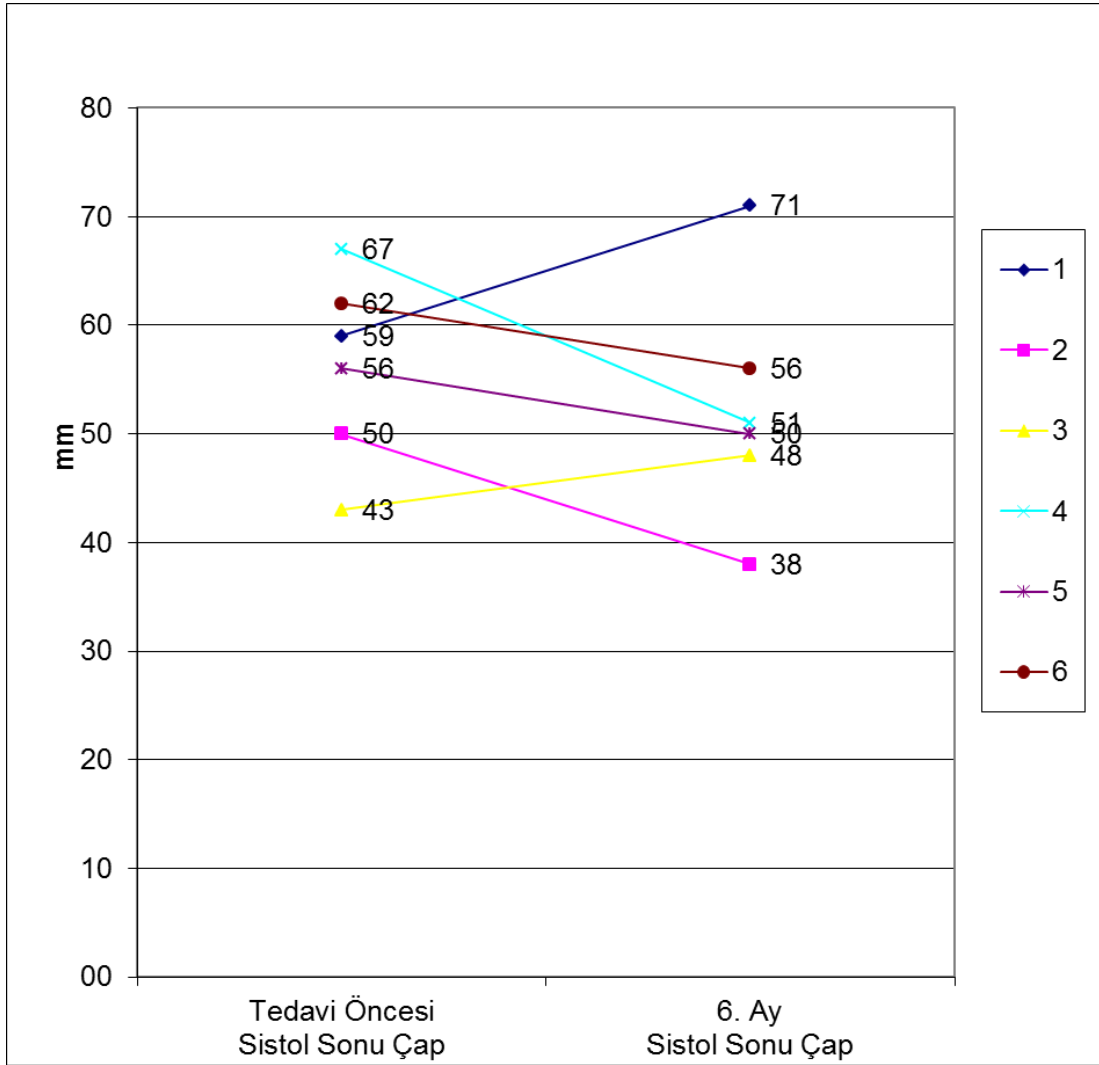
Şekil 4.7. Tedavi öncesi ve 6. Ayda 6 dakikalık yürüme testi (Her bir hasta için)



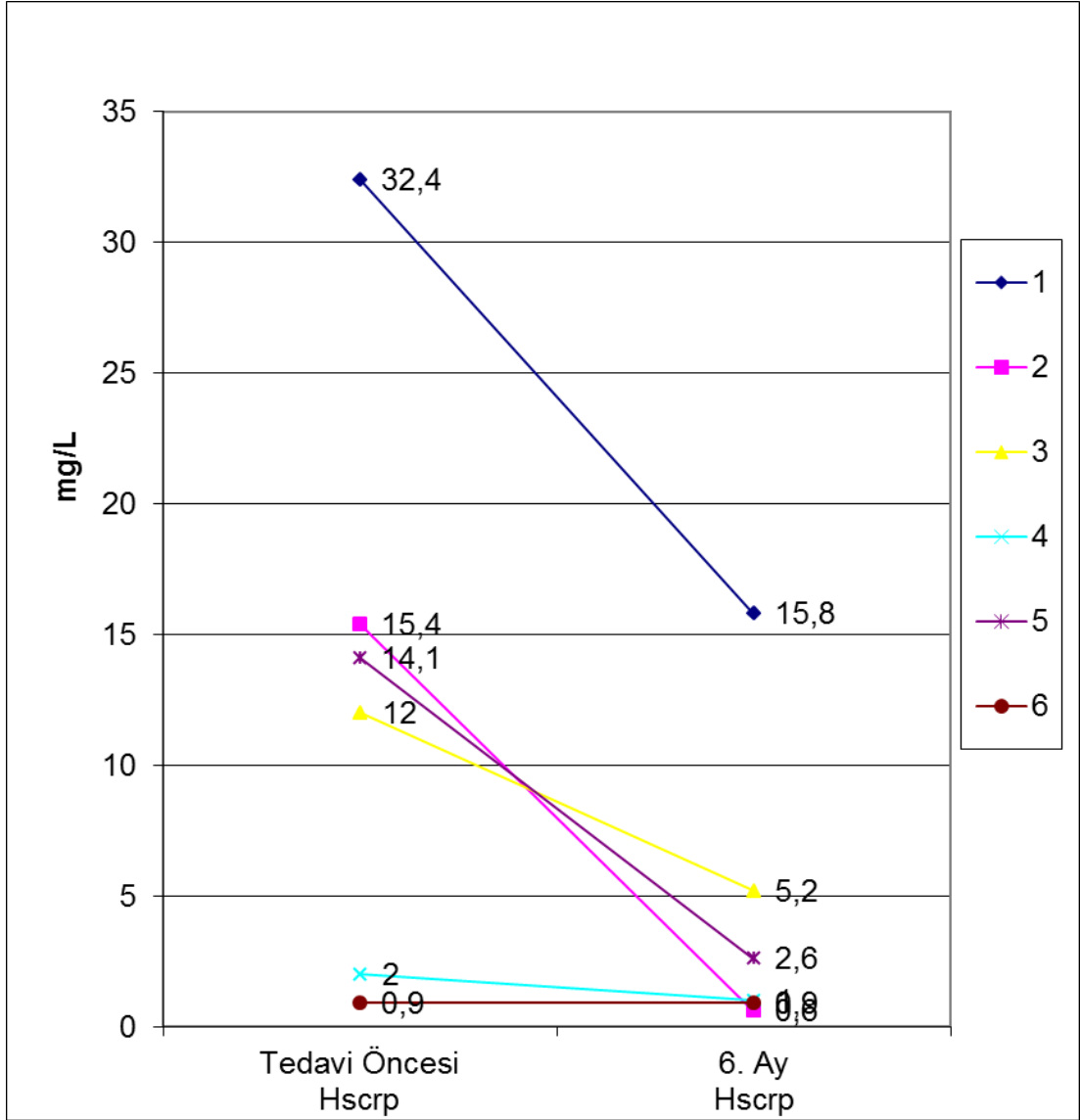
Şekil 4.8. Tedavi öncesi ve 6. Ayda EF (Her bir hasta için)



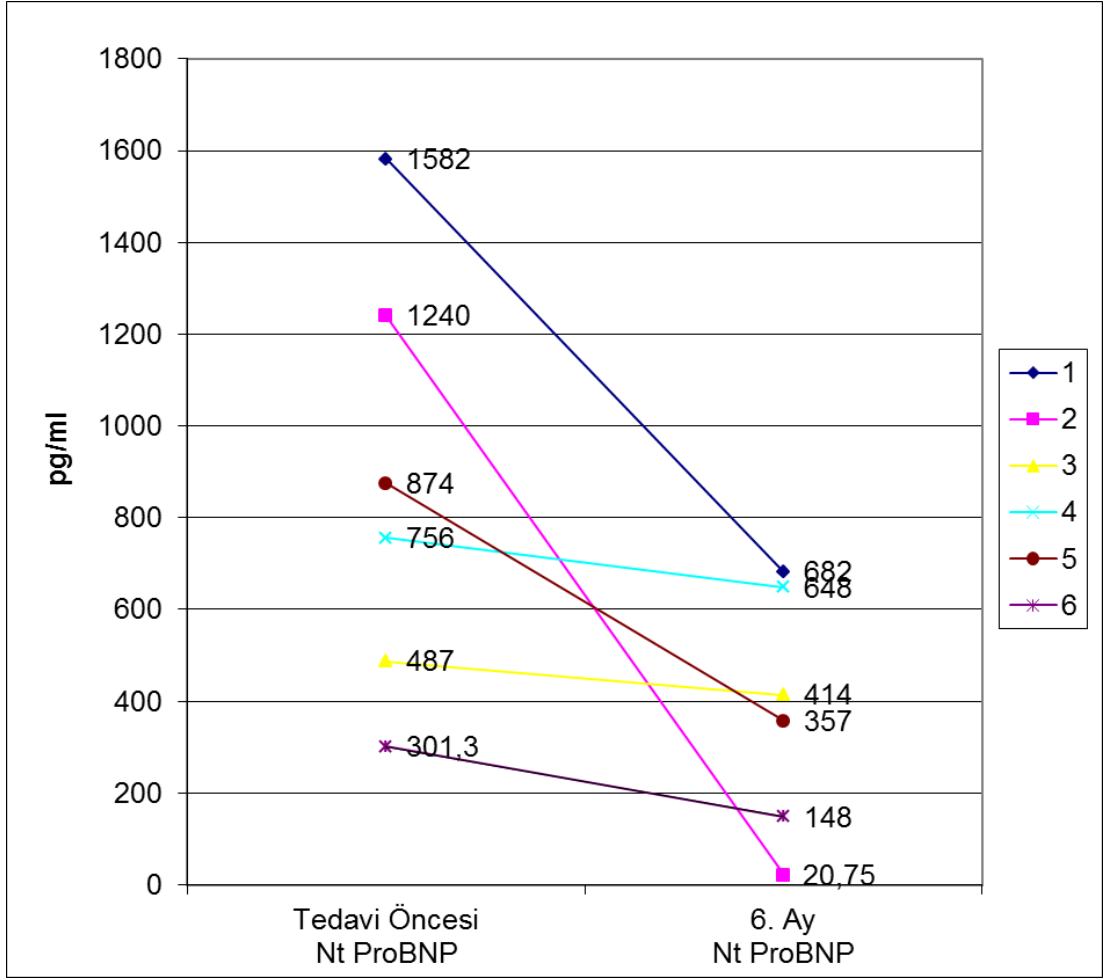
Şekil 4. 9. Tedavi öncesi ve 6. Ayda Diastol Sonu Çap (her bir hasta için)



Şekil 4.10. Tedavi öncesi ve 6.ayda Sistol Sonu Çap



Şekil 4.11. Tedavi öncesi ve 6. Ayda hs-CRP değerleri (her bir hasta için)



Şekil 4.12. Tedavi öncesi ve 6. Ayda NTProBNP değerleri (her bir hasta için)

İmmünoabsorbsiyon işlemi sırasında hastaların kan basıncı, kalp hızı ve vücut ısısında anlamlı değişiklik olmadı (tablo 4.5). Bir hastada işlem sırasında bulantı görüldü.

Tablo 4.5. İmmünoabsorbsiyon işlemi sırasında hastaların vital bulguları

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Ateş			
Birinci seans	36,2±0,27	36,3±0,55	0,8
İkinci seans	36,1±0,15	36,1±0,1	0,7
Üçüncü seans	36,5±0,41	36,3±0,45	0,02
Dördüncü seans	36,2±0,49	36,1±0,32	0,34
Beşinci seans	36,3±0,5	36,3±0,44	1
Kalp Hızı/dk			
Birinci seans	77±15	79±8,5	0,66
İkinci seans	77±18	79±16	0,39
Üçüncü seans	77±16	77±16	0,91
Dördüncü seans	76±13	77±13	0,69
Beşinci seans	86±18	83±15	0,7
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)			
Birinci seans	119±11,7	110±14,5	0,02
İkinci seans	113±13,8	116±9	0,63
Üçüncü seans	119±13,3	117±11,3	0,74
Dördüncü seans	114±18	119±19,2	0,48
Beşinci seans	113±14,6	119±18,2	0,33
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)			
Birinci seans	73,1±7,8	63,5±10,6	0,1
İkinci seans	66,5±8,6	66,6±10,7	0,94
Üçüncü seans	72,5±10,6	71,5±9,1	0,82
Dördüncü seans	67,6±10,9	74±12,3	0,28
Beşinci seans	74±11	70,6±7,8	0,27

5.TARTIŞMA

Humoral immün sistemdeki bozuklukların dilate KMP patogeneğinde önemli rol oynadığını ortaya koyan çeşitli çalışmalar vardır (117,118,98). Dolayısıyla dilate KMP hastalarında immünoabsorbsiyon yöntemiyle otoantikörlerin elimine edilmesi ilave bir tedavi yöntemidir(110-113). İmmünoabsorbsiyon tedavisi ilk defa Wallukat ve ark. tarafından(109) 8 dilate KMP'li olguda uygulanmış ve otoantikör düzeyinde azalmayla beraber semptom ve kardiyak fonksiyonlarda düzelme olduğu bildirilmiştir. Dörfel ve ark.(110) SVEF <25 olan 9 dilate KMP'li olguda, ardışık 5 gün immünoabsorbsiyon uygulayarak Swan-Ganz kateter ile hemodinamik takip yaptıkları çalışmalarında, immünoabsorbsiyon ile kardiyak debinin anlamlı artış gösterdiğini ($3,7\pm 0,8$ L/dk'dan $5,5\pm 1,8$ L/dk'ya, $p<0,001$) ve pulmoner arteriyel basıncın anlamlı ölçüde azaldığını belirtmişlerdir. Daha sonra immünoabsorbsiyon tedavisinin etkinliği küçük çaplı olsa da randomize kontrol gruplu çalışmalarda değerlendirilmiştir. Müller ve ark.(111) beta-1 reseptör otoantikörleri yüksek, SVEF<29 ve NYHA II-IV kalp yetersizliği olan 34 dilate KMP olgusunu dahil ettikleri çalışmalarında, 17 olguya 5 gün ardışık IVIG desteği yapmadan immünoabsorbsiyon tedavisi uygulamış ve 17 olgu da kontrol grubu olarak takipte bırakılmıştır. 1 yıllık takip sonunda immünoabsorbsiyon tedavisi uygulanan olguların SVEF değerlerinde anlamlı artış görüldüğü (%22'den %38'e, $p<0,001$), sol ventrikül diyastol sonu hacminin %14,5 azaldığı ve NYHA sınıfında anlamlı düzelme olduğu, kontrol grubunda ise ilgili parametrelerde bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Felix ve ark. (112) benzer şekilde beta-1 reseptör otoantikörleri yüksek SVEF<30 olan 25 dilate KMP olgusunu immünoabsorbsiyon tedavisi ve standart tedaviye randomize ederek, ayda bir uyguladıkları immünoabsorbsiyon tedavisi ile işlem sonrası IVIG desteğini 3 ay uygulamışlardır. 3. ay sonunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, immünoabsorbsiyon tedavisiyle kardiyak indeks ve atım hacmi indeksinde artış, sistemik vasküler rezistansta azalma, SVEF ve NYHA sınıflamasında anlamlı düzelme ve beta-1 reseptör otoantikör düzeylerinde anlamlı azalma saptamışlardır.

Retrospektif olarak yaptığımız çalışmaya optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan (NYHA III-IV) 9 hasta dahil edildi. Hastaların 3. ay

kontrollerinde immunoabsorbsiyon öncesi ile karşılaştırıldığında EF ölçümleri ve 6 dakikalık yürüme testlerinde anlamlı artış saptandı. Reza Mobini ve ark. yaptığı 22 hastalık çalışmada, hastalara 3 ayda toplam 4 kez immünoabsorbsiyon kürü uygulamış, her kür 3 gün devam etmiştir. Bu çalışmada tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında 3. ayda EF'de anlamlı artış görülmüştür (%21,5±6,4'ten %26,8±7,3, p<0,05) (119). Alexander Staudt ve ark. yaptığı 30 hastalık çalışmada 15 hastaya 3 ayda toplam 4 kür (her kür 5 gün) immünoabsorbsiyon uygulamış, 15 hasta ise kontrol grubu olarak takip edilmiştir. Bu çalışmada da immünoabsorbsiyon yapılan grupta tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında 3. ayda bizim çalışmamızla uyumlu olarak EF ve NYHA kalp yetersizliği sınıflamasında anlamlı düzelme saptanmıştır. Ancak, bizim çalışmamızda NYHA sınıflaması yerine daha objektif değerlendirme sağlayan 6 dakikalık yürüme testi yapıldı(120). Aynı çalışmada, bazal NTproBNP ile 3. ayda bakılan NTproBNP arasında anlamlı fark saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki NTproBNP değerinin uyumlu olmamasının nedeninin, hasta sayısının bu çalışmadan daha az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Yuji Nagatomo ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada da tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında EF'de 3. ayda anlamlı artış görülmüştür (121).

Bizim çalışmamızda hastaların 6. Ay kontrollerinde NTproBNP ve hs-CRP değerlerinde tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma, EF ve 6 dakikalık yürüme testinde anlamlı artış görüldü. Hastalar tek tek incelendiğinde bir hastada 6. ayda 6 dakikalık yürüme testinde tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında azalma, diğer hastalarda artış görüldü. Tüm hastalarda 6. ayda NTproBNP değerlerinde azalma, EF'de artış görüldü. Bir hastada 6.ayda sistol ve diyastol sonu çapta ve hs-CRP değerlerinde artış görüldü.

Yapılan 22 hastalık bir çalışmada, 11 hastaya tek kür (5 gün), 11 hastaya 1 ay aralıklarla 4 kür immünoabsorbsiyon tedavisi uygulanmış, 6. ayda tekrarlanan immünoabsorbsiyon tedavisi uygulanan hastalarda tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında EF'de anlamlı artış görülmüştür, ancak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (115). Bizim çalışmamızda olduğu gibi, bu çalışmada da tek kür immünoabsorbsiyon uygulanan hasta grubunda da 6. Ayda tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında EF'de anlamlı artış görülmüştür. Bu çalışmada her iki hasta

grubunda da 6. Ayda tedavi öncesine göre NYHA kalp yetersizliği sınıflamasında anlamlı düzelme görölmüştür. Bizim çalışmamızda da 6. Ayda tedavi öncesine göre 6 dakika yürüme testinde anlamlı artış görölmüştür. Tek kür immünabsorbsyon tedavisiyle tekrarlayan kürlerin arasında anlamlı bir fark olmaması ve literatür ile uyumlu olan bizim çalışmamızın sonuçlarına göre tek kür immünabsorbsyon tedavisinin dilate KMP'li hastalarda faydalı olduğu gösterildi.

İmmünabsorbsiyon tedavi bir aferez yöntemi olduğu için işlem sırasında hipotansyon, ateş yükselmesi ve taşikardi olabileceği endişe konusu olabilir ancak Alexander Staudt ve ark yaptığı çalışmada işlem sırasında kan basıncı ve kalp hızında anlamlı değişiklik olmadığını göstermiştir (120). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak işlem öncesi ve işlem sırasında ateş, kan basıncı ve kalp hızında anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışmalar immünoabsorbsiyon tedavisinin dilate KMP hastalarında iyi tolere edilen ve kolay uygulanan efektif bir tedavi yöntemi olduğunu gösteren kanıtlar ortaya koymaktadır. Ancak bu yaklaşımın rutin tedavi yöntemine dönüşebilmesi için daha geniş çaplı prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2007 update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2007; 1-43
2. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of ESC and endorsed by the European Society of intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10(10):933-89
3. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Eng J Med.* 2004; 351(11): 1097-105
4. Hatle L. How to diagnose diastolic heart failure o consensus statement. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2421-3
5. McKenzie J. Diseases of heart 3rd ed. Oxford: Oxford Medical Publications, 1913:26
6. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J heart Fail* 2002;4:361-371
7. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, Cohn JN. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:997-1003.
8. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang YT, Benza RL, Gottlieb SO, Kleemann TD, Rosconi F, Vandevoort PM, Conh JN. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:970-975.
9. Ekman I, Cleland JG, Andersson B, Swedberg K. Exploring symptoms in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:699-703.
10. Packer M, Narahara KA, Elkayam U, Sullivan JM, Pearle DL, Massie BM, Creager MA. Double-blind placebo-controlled study of the efficacy of

- flosequinan in patients with chronic heart failure. Principal investigators of the REFLECT study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:65-72.
11. Cowley AJ, Stainer K, Wynne RD, Rowley JM, Hampton JR. Comparison of the effects of captopril and enoximone in patients with severe heart failure: a placebo controlled double-blind study. *Int J Cardiol* 1989;24:311-316.
 12. John J.V. McMurray, Stamatis Adamopoulos, Stefan D. Anker, Angelo Auricchio, Michael Böhm, Kenneth Dickstein et.al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847.
 13. Çavuşoğlu Y. Review: İmmunadsorption: A New Therapeutic Approach in Dilated Cardiomyopathy. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2011;4(4).
 14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:e147-239.
 15. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:6A-13A.
 16. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Euro Heart J* 1997; 18:208-25.
 17. Hoes AW, Mosterd A, Grobbee DE. An epidemic of heart failure? Recent evidence from Europe. *Eur Heart J* 199; 19 Suppl L:L2-9.
 18. Mosterd A, Deckers JW, Hoes AW, et al. Classification of heart failure in population based research: an assesment of six heart failure scores. *Eur J Epidemiol* 1997; 13:491-502.
 19. Roger VL. The heart failure epidemic. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7:1807-30.
 20. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127:143-52.

21. McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl P:P9-16.
22. Loefer LR, Rosamond WD, Chang PP, et al: heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Community Study). *Am J Cardiol* 2008;101:1016-22.
23. Mendez GF, Cowie MR: The epidemiological features of heart failure in developing countries: A review of the literature. *Int J Cardiol* 2001 80:213-9.
24. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25:1614-9.
25. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106:3068-72.
26. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
27. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J* 1994;72:S3-9.
28. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161:996-1002.
29. Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998;97:282-9.
30. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997;133:703-12.
31. Richards AM, Nicholls MG, Troughton RW, et al. Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1182-8.

32. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984;101:370-377.
33. Dzau VJ. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 1987;31:1402-1415.
34. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1410-20.
35. Aggarwal A, Esler MD, Socratous F, Kaye DM. Evidence for functional presynaptic alpha-2 adrenoreceptors and their downregulation in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1246-51.
36. Bhargava V, Shabetai R, Mathiasen RA, et al. Loss of adrenergic control of the force-frequency relation in heart failure secondary to idiopathic or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;81:1130-7.
37. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Eng J Med* 1984;311:819-23.
38. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of beta-adrenergic pathway. *Circulation* 1998;98:1329-34.
39. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981;63:645-51.
40. Newton GE, Parker JD. Acute effects of beta-1-selective and nonselective beta-adrenergic receptor blockade on cardiac sympathetic activity in congestive heart failure. *Circulation* 1996;94:353-8.
41. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96:856-63.

42. Pickering TG, Herman L, Devereux RB, et al. Recurrent pulmonary oedema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis: treatment by angioplasty or surgical revascularisation. *Lancet* 1988;2:55-2.
43. Messerli FH, Bangalore S, Makani H, et al. Flash pulmonary edema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:2231-5.
44. Pelta A, Andersen UB, Just S, Baekgaard N. Flash pulmonary edema in patients with renal artery stenosis-the Pickering syndrome. *Blood Press* 2011;20:15-9.
45. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113:e463.
46. Bortman G, Sellanes M, Odell DS, et al. Discrepancy between pre and post-transplant diagnosis of end-stage dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;74:921-4.
47. Marwick TH. The viable myocardium: epidemiology, detection and clinical implications. *Lancet* 1998;351:815-9.
48. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularisation on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Cardiol* 2002;39:1151-8.
49. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Eng J Med* 2003;348:2007.

50. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, et al. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002;144:524-9.
51. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Eng J Med* 1992;327:685-91.
52. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of congestive heart failure. *N Eng J Med* 1991;325:303-10.
53. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results on the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Eng J Med* 1987;316:1429-35.
54. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Eng J Med* 1991;325:293-302.
55. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-81.
56. Kostis JB, Shelton BJ, Yusuf S, et. Tolerability of enalapril initiation by patients with left ventricular dysfunction: results of the medication challenge phase of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *Am Heart J* 1994;128:358-64.
57. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134:550-60.
58. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
59. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Eng J Med* 1996;334:1349-55.

60. Goldstein S, Fagerberg B, Kjekshus J, et al. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:932-8.
61. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001;344:1651-8.
62. Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA, et al. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:916-23.
63. Cleland JG, McGowan J, Clark A, Freemantle N. The evidence for beta blockers in heart failure. *BMJ* 1999;318:824-5.
64. Eichhorn EJ, Bristow MR. Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:794-8.
65. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:491-8.
66. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Eng J Med* 2011;364:11-21.
67. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Eng J Med* 1999;341:709-17.
68. Pitt B, White H, Nicolau j, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:425-31.
69. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:1810-52.

70. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Eng J Med* 1997;336:525-33.
71. Faris R, Flather MD, Purcell H, et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* (1): 2006;CD003838.
72. Domanski M, Tian X, Haigney M, et al. Diuretic use, progressive heart failure and death in patients in the DIG study. *J Card Fail* 2006;12:327-32.
73. Roger VL, Go AS, Lloyd Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2011 update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(4):e18-e209.
74. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al, writing on behalf of the 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult Writing Committee. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1343-82.
75. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Increasing the awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of HF initiative. *Eur J Heart Fail* 1999;1:139-44.
76. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J* 2005;26(4):384-416.
77. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart

- Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29(19):2388-442.
78. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann Ei Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al; Cardiac Resynchronization – Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Eng J Med* 2005;352(15):1539-49.
 79. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Eng J Med* 2005;352(3):225-37.
 80. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Eng J Med* 2000;342:1077-84.
 81. Cohen IS, Andersen DW, Virmani R, et al. Congestive cardiomyopathy in association with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1986;315:628-30.
 82. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. Gruppo Italiano per lo Studio Cardilogico dei Pazienti Affetti da AIDS. *N Eng J Med* 1998;339:1093-9.
 83. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, et al. Left ventricular structure and function in children infected with human immunodeficiency virus: the prospective P2C2 HIV Multicenter Study. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2) Study Group. *Circulation* 1998;97:1246-56.
 84. Biagini E, Coccolo F, Ferlito M, et al. Dilated-hypokinetic evolution of hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic implications in pediatric and adult patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1543-50.
 85. Lee KF, Simon H, Chen H, et al. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature* 199;378:394-8.

86. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12:767-78.
87. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69:1570-3.
88. Corey WA, Markel ML, Hoit BD, Walsh RA. Regression of a dilated cardiomyopathy after radiofrequency ablation of incessant supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 1993;126:1469-73.
89. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57:563-70.
90. Gillette PC, Smith RT, Garson A Jr, et al. Chronic supraventricular tachycardia. A curable cause of congestive cardiomyopathy. *JAMA* 1985;253:391-2.
91. Fishberger SB, Colan SD, Saul JP, et al. Myocardial mechanics before and after ablation of chronic tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:42-9.
92. Spinale FG, Holzgrefe HH, Mukherjee R, et al. LV and myocyte structure and function after early recovery from tachycardia induced cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1995;268:H836-47.
93. Perreault CL, Shannon RP, Komamura K, et al. Abnormalities in intracellular calcium regulation and contractile function in myocardium from dogs with pacing induced heart failure. *J Clin Invest* 1992;89:932-8.
94. Borda E, Pascual J, Cossio P, De La Vega M, Ariana R, Sterin-Borda L. Circulating IgG in Chagas disease which binds to beta-adrenoreceptors of myocardium and modulates their activity. *Clin Exp Immunol* 1984;57(3):679-86.

95. Caforio AL, Grazzini M, Mann JM, Keeling PJ, Bottazo GF, McKenna WJ, et al. Identification of alpha and beta cardiac myosin heavy chain isoform as major autoantigens in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85(5):1734-42.
96. Schulze K, Becker BF, Schauer R, Schultheiss HP. Antibodies to ADP-ATP carrier an autoantigen in myocarditis and dilated cardiomyopathy impair cardiac function. *Circulation* 1990;81(3):959-69.
97. Fu LX, Magnusson Y, Bergh CH, Liljeqvist JA, Waagstein F, Hjalmarson A, et al. Localization of a functional autoimmune epitope on the muscarinic acetylcholine receptor-2 in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1993;91(5):1964-8.
98. Jahns R, Boivin V, Hein L, Triebel S, Angermann CE, Erti G, et al. Direct evidence for beta-1 adrenergic receptor directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2004;113(10):1419-29.
99. Ikeda U, Kasai H, Izawa A, Koyama J, Yazaki Y, Takahashi M, et al. Immunoadsorption therapy for patients with dilated cardiomyopathy and heart failure. *Curr Cardiol Rev* 2008;4(3):219-22.
100. Baba A, Yoshikawa T, Chino M, Murayama A, Mitani K, Nakagawa S, et al. Characterization of anti-myocardial autoantibodies in Japanese patients with dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 2001;65(10):867-73.
101. Lauer B, Schannwell M, Kühl U, Strauer BE, schultheiss HP et al. Anti-myosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):11-8.
102. Caforio AL, Mahon NG, Baig MK, Tona F, Murphy RT, Elliott PM, et al. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic individuals relatives. *Circulation* 2007;115(1):76-83.
103. Yoshikawa T, Baba A, Nagatomo Y. Autoimmune mechanism underlying dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2009;73(4):602-7.

104. Jahns R, Boivin V, Siegmund C, Inselmann G, Lohse MJ, Beege F, et al. Autoantibodies activating human beta-1 adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99(5):649-54.
105. Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, Anzai T, Mitamura H, Ogawa S. Autoantibodies against the second extracellular loop beta-1 adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(2):418-24.
106. Baba A, Yoshikawa T, Fukuda Y, Sugiyama T, Shimada M, Akaishi M, et al. Autoantibodies against M2-muscarinic acetylcholine receptors: New upstream targets in atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2004;25(13):1108-15.
107. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, Glanowska G, Wilcewski P, Niklewski T, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two year follow-up results. *Circulation* 2001;104(1):39-45.
108. Torre-Amione G, Anker SD, Bourge RC, Colucci WS, Greenberg BH, Hildebrand P, et al. Advanced Chronic Heart Failure Clinical Assessment of Immune Modulation Therapy Investigators. Results of a nonspecific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo controlled randomized trial. *Lancet* 2008;371(9608):228-36.
109. Wallukat G, Reinke P, Dörfel WV, Luther HP, Bestvater K, Felix SB, et al. Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. *Int J Cardiol* 1996;54(2):191-5.
110. Dörfel WV, Felix SB, Wallukat G, Brehme S, Bestvater K, Hofmann T, et al. Short term hemodynamic effects of immunoadsorption in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101(4):385-91.
111. Müller J, Wallukat G, Drandel M, Bieda H, Brandes K, Spiegelsberger S, et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101(4):385-91.

112. Felix SB, Staudt A, Dörfel WV, Stangl V, Merkel K, Pohl M, et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(6):1590-8.
113. Staudt A, Böhm M, Knebel F, Grosse Y, Bischoff C, Hummel A, et al. Potential role of autoantibodies belonging to the IgG-3 subclass ,in cardiac dysfunction among patients suffering from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2002;106(19):2448-53.
114. Cooper LT, Belohavek M, Korinek J, Yoshifuku S, Sengupta PP, Burgstaler EA, et al. A pilot study to asses the use of protein A immunoabsorption for chronic dilated cardiomyopathy. *J Clin Apheresis* 2007;22(4):210-4.
115. Staudt A, Hummel A, Ruppert J, Dörr M, Trimpert C, Birkenmeier K, et al. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy: 6 month results from a randomized study. *Am Heart J* 2006;152(4):712.e1-6.
116. Staudt A, Felix SB. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy. *Transfus Apher Sci* 2007;37(2):187-90.
117. Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD- 1 receptor deficient mice. *Science* 2001;291;319-22.
118. Okazaki Y, Tanaka Y, Nishio R, et al. Autoantibodies against troponin-I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1 deficient mice. *Mat Med* 2003;9:1477-83.
119. Mobini R, Staudt A, Felix SB, Baumann G, Wallukat G, Deinum J, et al. Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against beta-1 adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *J Autoimmun* 2003;20(4):345-50.
120. Alexander Staudt, Yvonne Staudt, Astrid Hummel, Klaus Empen, Marcus Dörr, Christiane Trimpert, Katrin Birkenmeier, Uwe Kühl, Michel Noutsias, Dirk Russ and Stephan B Felix. Effects of Immunoadsorption on the nt-BNP and nt-ANP Plasma Levels of Patients Suffering From Dilated Cardiomyopathy. *Therapeutic Apharesis and Dialysis* 2006;10(1):42-48.

121. Nagatomo Y, Baba A, Ito H, Naito K, Yoshizawa A, Kurita Y, Nakamura I, Monkawa T, Matsubara T, Wakabayashi Y, Ogawa S, Akaishi M, Yoshikawa T. Specific immunoadsorption therapy using a tryptophan column in patients with refractory heart failure due to dilated cardiomyopathy. *J of Clin Apheresis* 2011;26:1-8.

