

T. C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Turhan Kürüm

124542

**DİLATE KARDİYOMİYOPATİLİ HASTALARDA
KARVEDİLOL KULLANIMININ SOL VENTRİKÜL
FONKSİYONLARI VE PROİNFLAMATUAR
SİTOKİNLER ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

124542

Dr. Ersan Tatlı

**T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

EDİRNE - 2003

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi arttırmamda büyük ilgi ve yardımını gördüğüm değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Gültaç Özbay'a, tezimin hazırlanmasında yardımını ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Turhan Kürüm'e, Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Mahmut Yüksel'e, uzmanlık eğitimim süresi boyunca ve tezimin hazırlanmasında emeği geçen tüm hocalarıma, başhekimlik kadrosuna, asistan, hemşire ve teknisyen arkadaşlarıma saygılarımla ayrı ayrı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
KALP YETERSİZLİĞİ TANIMI ve GÖRÜLME SIKLIĞI	3
KALP YETERSİZLİĞİ EVRELERİ	4
KALP YETERSİZLİĞİ SINIFLANDIRMASI	5
KALP YETERSİZLİĞİ PATOFİZYOLOJİSİ	7
KALP YETERSİZLİĞİNDE NÖROENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER	9
KALP YETERSİZLİĞİNDE TANISAL YAKLAŞIMLAR	14
KALP YETERSİZLİĞİNDE FARMAKOLOJİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	18
GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
BULGULAR	33
TARTIŞMA	44
SONUÇLAR	50
TÜRKÇE ÖZET	51
İNGİLİZCE ÖZET	53
KAYNAKLAR	55
EKLER	65

SİMGE ve KISALTMALAR

ACC: American Collage of Cardiology

ACEI: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors

AHA: American Heart Association

ANP: Atriyal Natriüretik Peptid

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

AR1: Anjiyotensin Reseptör-I

AR2: Anjiyotensin Reseptör-II

AVP: Arjinin-Vazopressin

BNP: Beyin Natriüretik Peptid

CNP: C-Tipi Natriüretik Peptid

DM: Diyabetes Mellitus

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

ESC: European Society of Cardiology

ET-1: Endotelin-1

HT: Hipertansiyon

IL: İnterlökin

ISDN: İzosorbid dinitrat

KY: Kalp Yetersizliği

LAO : Sol Anterior Oblik

Mİ: Miyokard İnfarktüsü

MUGA: Multi Gated

NE: Norepinefrin

NYKC: New York Kalp Cemiyeti

RAAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

SSSA: Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

SV: Sol Ventrikül

SVDSB: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Basıncı

SVDSH: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Hacmi

Tc-99m: Teknesyum-99m

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa

V1: Vazopressin 1



GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik kalp yetersizliği (KY), kalp fonksiyonlarında bozulma ve nörohormonal aktivitede artış ile karakterize ilerleyici, kronik bir sendromdur. Efora tahammülsüzlük ve vücutta sıvı birikimine yol açarak yaşam kalitesini bozar ve hayatı kısaltır. Kronik KY prognozu kötü olan bir sağlık sorunudur. Ölüm riski hafif semptomların varlığında yıllık %5-10 iken belirgin semptomların varlığında yıllık ölüm oranı %30-40'a kadar çıkmaktadır (1). Ayrıca ekonomik yönden ağır bir maliyet oluşturur. Hastane maliyeti tüm kanser hastalarının maliyetinin iki katıdır. Altmış beş yaş üzeri kişilerde KY sıklığı artmaktadır (2).

Tanı çoğu zaman semptomatik olan olgularda konulmakta ve bu hastalar tedavi edilebilmektedir. Ancak olguların büyük bir kısmında asemptomatik KY mevcut olup bunlar da 1 ile 5 yıl içinde semptomatik hale gelmektedirler. Tedavinin amacı, yalnızca hastanın semptomlarını ve hayat kalitesini iyileştirmek değil aynı zamanda altta yatan hastalığın ilerlemesini durdurmak ve ölümü azaltmaktır. Son 50 yıl içinde KY'nin fizyopatolojisinde çeşitli mekanizmalar öne sürülmüş ve buna paralel olarak tedavide değişiklikler olmuştur. Bu mekanizmalardan biri de sempatik sinir sisteminin uzun süreli aktivasyonunun kalp fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı şeklindedir.

Proinflamatuvar sitokinlerin sol ventrikülün yeniden biçimlenmesine öncülük etme, kontraktil disfonksiyona yol açma ve miyokardiyal beta-adrenerjik reseptörlerin azaltılması gibi değişik mekanizmalar yoluyla kardiyovasküler fonksiyonun değiştirilmesine katkıda buldukları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (3). KY'nde proinflamatuvar sitokinlerin kandaki düzeylerinin arttığı ve bu artışın mortalite ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır (4). Proinflamatuvar sitokinler bir çok hücre tarafından yapılabilen kuvvetli,

pleiotropik özellikli endojen peptidlerdir. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin-1a (IL-1a), interlökin-1b (IL-1b), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) proinflamatuvar sitokinler olarak tanımlanmıştır (5).

Daha önceleri sistolik sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda kullanımının kontrendike olduğu düşünülen beta blokerler, artık KY olan hastalarda birinci basamak tedavi haline gelmiştir. Beta blokerlerin standart KY tedavisine eklenmesiyle mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Beta blokerlerin bu yararlı etkilerini sempatik sinir sistemini baskılayarak sağladığı düşünülmektedir (6-8).

Karvedilol nonselektif (β_1 / β_2 oranı 7.3), α -blokaj, vazodilatasyon ve antioksidan özelliği olan bir beta blokerdir (9). Son yıllarda dilate kardiyomyopati hastalarda karvedilol kullanımının sol ventrikül fonksiyonlarını düzelttiği ve ejeksiyon fraksiyonu'nu (EF) artırdığı, böylelikle morbidite ve mortalitede düzelmeye sağladığı literatürde bildirilmektedir (6,9). Ancak KY'ndeki bu yararlı etkisini, artan sempatik aktivasyonu baskılamak dışında, sitokinleri de baskılayarak gösterip göstermediği bilinmemektedir. Literatürde karvedilolün dilate kardiyomyopatilerin fizyopatolojisinde yer alan inflamatuvar sitokinler üzerine olan etkisi konusunda yapılmış tek bir çalışma mevcuttur (10). Bu nedenle, çalışmamızda dilate kardiyomyopati hastalarda karvedilol kullanımının sol ventrikül fonksiyonları ve proinflamatuvar sitokinler üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KALP YETERSİZLİĞİ TANIMI ve GÖRÜLME SIKLIĞI

KY kalbe venöz dönüş ve dolum basınçları normal iken, kalbin vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeyde yeterli kanı pompalayamadığı, dispne, çabuk yorulma, taşipne, taşikardi, pulmoner raller, kardiyomegali, ventriküler galo sesleri ve periferik ödemden oluşan, değişik belirti ve bulgularla karşımıza çıkan klinik bir sendromdur. KY, tüm kalp hastalıklarının son evresini oluşturur ve önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. İngiltere’de hastaneye yatış nedenlerinin yaklaşık % 5’ini oluşturduğu ve bu nedenle yılda 100.000’den fazla yatış olduğu tahmin edilmektedir (11).

KALP YETERSİZLİĞİ EVRELERİ

KY’ de semptomlar New York Kalp Cemiyeti’ne (NYKC) göre evre-I ile evre-IV arasında sınıflandırılmıştır (Tablo 1). KY’nin tanı ve tedavisi ile ilgili iki ayrı kılavuz 2001 yılında yayınlanmıştır. Bunlardan ilki Avrupa Kardiyoloji Derneği’nin (ESC) diğeri ise Amerikan Kalp Birliği’nin (AHA) Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti (ACC) ile birlikte hazırladıkları kılavuzlardır (12). Özellikle ACC/AHA KY kılavuzu KY konusunda farklı bir yaklaşım sergilemesi açısından oldukça ilgi çekici olarak kabul edilmektedir. İlk kez bir KY kılavuzunda KY gelişmeden önceki aşama ayrı bir sınıf olarak belirlenmiş ve bu grubun tedavisi konusu irdelenmiştir. Yeni sınıflamada KY 4 ayrı evreye ayrılmıştır (Tablo 2) .

Tablo 1: NYKC' ne göre kalp yetersizliği evrelemesi

Evre-I	Kalp hastalığı olan ancak hastalığın fiziksel aktiviteyi kısıtlamadığı hastalar. Olağan fiziksel aktivite aşıru yorgunluğa, çarpıntıya, dispneye veya anjinal ağrıya yol açmaz
Evre-II	Fiziksel aktiviteyi hafif olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Olağan fiziksel aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anjinal ağrıya yol açar.
Evre-III	Fiziksel aktiviteyi belirgin olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Olağan fiziksel aktiviteden daha hafif aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anjinal ağrıya yol açar.
Evre-IV	Hiçbir fiziksel aktivitenin rahatsızlık duyulmadan yapılamadığı kalp hastalığı bulunan hastalar. Kalp yetersizliğinin veya anjinal sendromun belirtileri istirahatte bile olabilmektedir.

Tablo 2: ACC/AHA kılavuzuna göre kalp yetersizliği evreleri

EVRE	TANIM	ÖRNEKLER
A	KY gelişimi ile kuvvetli ilişkili olan durumların mevcudiyeti nedeniyle yüksek risk altında olan hastalar. Bu hastaların perikard, miyokard veya kalp kapaklarında yapısal veya fonksiyonel bir anormallik bulunmadığı gibi, KY ile ilgili bir belirti veya bulgu da hiçbir zaman göstermemişlerdir.	Hipertansiyon, diyabetes mellitus, aşıru alkol alımı veya kardiyotoksik ilaç kullanımı, romatizmal ateş öyküsü, ailede kardiyomiyopati öyküsü olanlar.
B	KY gelişimi ile ilgili olan yapısal kalp hastalığı gelişmiş olmasına rağmen KY ile ilgili bir belirti veya bulgu hiçbir zaman göstermemişlerdir.	Sol ventrikül hipertrofisi, fibrozisi, dilatasyonu veya hipokontraktilitesi, asemptomatik kapak hastalığı, geçirilmiş miyokard infarktüsü olanlar
C	Altta yatan yapısal kalp hastalığına bağlı olarak, halen veya önceden KY belirtileri olan hastalar.	Sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı nefes darlığı veya yorgunluk; önceden KY tedavisi görmüş asemptomatik olgular.
D	İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin olarak KY belirtileri olan hastalar.	KY nedeni ile sık aralarla hastaneye yatışı gerekenler, kalp transplantasyonu bekleyenler, evde mekanik destek sistemlerine bağlı olarak veya sürekli İV destek tedavisi ile yaşayan hastalar.

KALP YETERSİZLİĞİ SINIFLANDIRMASI

Sistolik ve Diyastolik Disfonksiyon

Sistolik disfonksiyon, genişlemiş ve bozulmuş ejeksiyondan dolayı debisi azalmış büyük bir ventrikülü, diyastolik disfonksiyon ise kalınlaşmış, küçük kaviteli ve dolunun sınırlı olduğu bir ventrikülü kastetmektedir. Diyastolik KY sıklıkla iyi kontrol altına alınamamış sistemik hipertansiyon (HT) ile birlikte. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna katkıda bulunan faktörler; miyokard fibrozu, iskemi ve artmış ard yüküdür (13). Diyastolik KY özellikle HT, diyabetes mellitus (DM) ve sol ventrikül hipertrofisi olan yaşlı kadınlarda daha fazla görülür (14). Sistolik fonksiyonları normal olup diyastolik disfonksiyonu bulunan kalp yetersizlikli hastaların, düşük EF'lu hastalara göre mortalite riski daha az olsa da, KY olmayan kontrol olgularına kıyasla 4 kat artmış mortalite riskleri vardır (15). Genel olarak sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, artmış sol ventrikül diyastol sonu hacmi (SVDSH) ve azalmış EF ile karakterizedir.

Düşük Debili Kalp Yetersizliği

Kantitatif miyokard kaybına neden olan miyokard infarktüsü (Mİ) aşırı iş yüküne yol açar. Akut Mİ sırasında azalmış atım volümünü arttırmak için SVDSH artarken EF düşer. İnfarktüsün iyileşmesiyle birlikte infarktüslü akinetik alan, nedbe haline gelir. Bu alan ventriküler boşalmaya katkıda bulunamadığı gibi bir de yükü arttırmaktadır. Böylece tüm yük, iskemik olmayan miyokarda yüklenir. İskemiye uğramayan miyokard, kaybedilen miyokard miktarıyla orantılı bir şekilde hipertrofi olur. Basıncın ve duvar geriliminin artması ile diyastolik volüm artar ve bu süreç sonunda iskemik kardiyomiyopati ortaya çıkar.

Yüksek Debili Kalp Yetersizliği

Ön yükün arttığı hastalarda, kalp debisi ve sol ventrikül EF normal olsa da ventrikülün diyastolik basıncında yükselmeye bağlı olarak pulmoner konjesyon ve ödem gelişebilir. Bu durum tuz tutan steroidlere bağlı olarak aşırı su ve tuz birikimine, aşırı sıvı ve kan verilmesine veya oligüri ya da anüriye bağlı olabilecek kan hacminde artışla beraber olan durumlarda gelişebilir. Arteriovenöz fistül, beriberi, hipertroidi, siroz, şiddetli

anemi, Paget hastalığı, büyük vasküler tümörlerde olduğu gibi, anormal derecede artmış venöz dönüş durumlarında da yüksek debili KY gelişebilir (16).

Kardiyomiyopati

Global ventrikül dilatasyonu ve sistolik fonksiyon bozukluğu dilate kardiyomiyopati olarak adlandırılır. Ailevi dilate kardiyomiyopati önceleri zannedildiğinden daha sıktır, varlığı durumunda tespiti için aile taraması gerekmektedir (17). Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati ve non obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati de sıklıkla ailevidir ve genel toplumun 500'de 1'inde görülmektedir. Hastalık çoğu durumda değişken bir klinik penetrans ve yayılımla otozomal dominant geçmektedir. En az yedi ayrı anormal sarkomer proteininin birçok farklı mutasyonu tanımlanmıştır. Ailevi dilate ve hipertrofik kardiyomiyopatinin yanısıra alkolik ve viral kardiyomiyopati türleri de bilinmektedir. Alkolik kardiyomiyopati için özgül klinik belirtiler yoktur ve alkol dozu-yanıt ilişkisi açısından yeterli kanıt bulunmamaktadır. Yine de aşırı alkol kullanıp dilate kardiyomiyopati ile gelen ve alkolün bırakılması ile KY düzelen hastaların muhtemelen alkolik kardiyomiyopatileri vardır.

Viral miyokarditin tanısı ancak miyokard dokusunun incelenmesi ile konulabilir. Miyokardit şüphesi olan hastaların biyopsilerinin sadece %5-10'u miyokardit lehine patoloji gösterir. İnflamatuar miyokarditi olan hastaların prognozu idiyopatik kardiyomiyopatilerinkinden daha iyidir (18). Antrasikline bağlı kardiyomiyopati bir toksik KY şeklidir ve bu durum ilacın dozuna bağlıdır (19). Kardiyomiyopatilerin sınıflandırılması aşağıda gösterilmiştir (20).

Kardiyomiyopatilerin Sınıflandırılması

- Dilate kardiyomiyopati
- Hipertrofik kardiyomiyopati
- Restriktif kardiyomiyopati
- Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati
- Sınıflandırılmamış kardiyomiyopati
- İskemik kardiyomiyopati
- Valvüler kardiyomiyopati

- Hipertansif kardiyomiyopati
- İnflamatuar kardiyomiyopati
- Metabolik kardiyomiyopati
- Toksik kardiyomiyopati
- Nöromüsküler hastalık ile ilişkili kardiyomiyopati
- Peripartum kardiyomiyopati

KALP YETERSİZLİĞİ PATOFİZYOLOJİSİ

KY sıklıkla miyokard kaybıyla sonuçlanan bir işaretçi olayla (örneğin; akut Mİ) veya aşırı yüklenmeyle (örneğin; valvuler kalp hastalığı, dilate veya hipertrofik kardiyomiyopati) başlar. Hipertrofi artmış yükü kaldıramadığında ventrikül dilatasyonu olur ve ventrikül daha küresel bir şekil alır (egzantrik hipertrofi). Bu da atım volümünün azalmış EF'na rağmen korunmasını sağlar. Böylece bu mekanizma kısa dönem bir fayda sağlamış olur. Nöroendokrin aktivasyon, perfüzyon basıncını koruma ihtiyacının algılanması ile olur, ancak nörohormonlar sol ventrikülün yeniden şekillenme sürecini de kolaylaştırıp KY'nin patogenez ve progresyonuna katkıda bulunmaktadır.

KY'ni hazırlayan patofizyolojik değişiklikleri iki açıdan değerlendirmek mümkündür

1-Hemodinamik

2-Patolojik yeniden şekillenme (Remodeling)

Hemodinamik Değişiklikler

Kalp pompa fonksiyonu 4 temel faktöre sıkıca bağlıdır.

a-) Ön yük (Preload) : Miyokardın diyastol sonu lif uzunluğunu yani ventrikül hacmini yansıtır. Ön yükü, sol ventrikül esnekliği (kompliansı) ve sol ventrikül diyastol sonu basıncı (SVDSB) belirler. Miyokard esnekliği azalırsa (iskemi, hipertansiyon) sol ventrikül diyastol sonu hacminin sağlanması için daha yüksek SVDSB'na gerek vardır. SVDSB'ni artırmak için periferik venöz tonus sempatik sinir sistemi aktivasyonu (SSSA) ile artırılır. Bu da venöz dönüşü ve SVDSB'ni artırır. Aynı zamanda renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu ile böbrekten su ve tuz tutulumu olmaktadır. Bu kompensasyon mekanizması ile yeterli kalp debisi sağlanır. Ancak ön yükün devamlı

artması ile de kalp debisi artırılmaz. Bu durum SVDSB'ni arttırarak pulmoner kapiller onkotik basıncı aşarsa akciğer ödemi ve periferik ödeme neden olur. Klinikte ön yük, pulmoner kapiller kama basıncı, SVDSB ve SVDSH ölçümleri ile belirlenir.

b-) Ard Yük (Afterload) : Sistemik damar direncine eşittir. Ard yük, atım hacminin sağlanabilmesi için gereken sol ventrikül ejeksiyon basıncıdır. Atım hacmi ancak miyokard kontraktilitesinin artması ve/veya ard yükün azaltılması ile artar (21). Artmış ard yük sonucunda sol ventrikül sistolik duvar basıncı artar ve bu da sırasıyla, konsantrik hipertrofiye ve sonunda da sol ventrikül diyastolik duvar basıncında artmaya yol açar. Bu durumu sol ventrikül bir dönem kompanse edebilir. Hem sistolik hem de diyastolik miyokard işlev bozukluğu sonunda KY gelişir. Hirota ve ark. (22) yaptıkları hayvan çalışmasında ard yükü artırılarak yapılan kompensatuar hipertrofide gp130 gen düzeyinin ilk yedi gün normal olduğunu ve KY gelişmediğini göstermişlerdir. Ancak gp130 düzeyinin azalması ile kardiyak miyositlerde büyük oranda apoptoz oluştuğu, %90'dan fazla miyositin ölmesiyle dilate kardiyomiyopati geliştiğini göstermiştir.

c-) Miyokardiyal Kontraktilite Gücü : Miyokard kontraktilitesi kalp debisini ard yük, ön yük ve kalp hızından bağımsız olarak etkileyen bir faktördür. Kontraktilite dolaşımdaki katekolaminlerin etkisi ile artar. Kontraktilitenin artışı miyokard oksijen tüketimini belirgin olarak artırır.

d-) Kalp Hızı :Vagal tonus ve dolaşımdaki katekolaminler belirler. Kalp hızı, kalp debisinin belirlenmesinde önemli bir değişkendir. Kalp debisi ile periferik damar aktivitesi arasında sol ventrikül gücüne dayanan sıkı bir ilişki vardır. Kalp normal iken kalp debisi doğrudan ön yük ile dengelenir, direnç değişimleri debiyi fazla etkilemez. KY'nde kalp debisi periferik damar direncine bağlıdır. Damar direncinin artması debiyi daha da azaltır (23).

Ventriküler Yeniden Şekillenme (Remodeling)

Sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozuk olan hastalarda SVDSH artmış ve atım volümü azalmıştır. SVDSH'nde artma ile birlikte SVDSB da artar. Böylece kronik SVDSB ve SVDSH artışına maruz kalan ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi (egzantrik hipertrofi) gelişir. Ventrikülün yeniden şekillenmesi terimi, sol ya da sağ ventrikülün yüklenme koşullarındaki bir değişikliğe yanıt olarak ortaya çıkan fizyopatolojiyi tanımlamak için kullanılır. Mİ'nü izleyen dönemde sol ventrikül (SV) odacık büyümesi ya da yeniden şekillenme, doğrudan infarkt boyutları ile ilişkilidir (24). SV yeniden şekillenmesi büyük

derecede bir infarktüs sonrası ilk birkaç günde, SV'de infarktlı segmentin genişlemesine, infarktlı bölgenin uzamasına ve incelmesine bağlıdır. Ancak ilerleyici SV dilatasyonu aylar hatta yıllar boyunca devam etmektedir. Bu zamana bağlı süreç infarktüs olmayan duvar segmentinin uzamasından kaynaklanmaktadır. İnfarktüs olmayan segmentte, egzantrik miyokard hipertrofisi ve miyokardiyal fibrozis artışının eşlik ettiği gösterilmiştir. Artmış duvar gerilimi ve kalp debisinin düşmesiyle birlikte artan RAAS ve SSSA miyositlerde apoptozisi arttırmaktadır. Bu durum kardiyomiyopati gelişiminde ve ilerlemesinde önemlidir (25).

Mİ'nden sonraki dönem dışında, iskemik ve iskemik olmayan etiyojiye bağlı KY bulunan hastalarda ilerleyici SV odacık büyümesi klinik çalışmalarda gösterilmiştir (26). Mİ sonrası ilerleyici kalp büyümesi kötü prognozla ilişkilidir. White ve ark. (27) Mİ'nden 1-2 ay sonra 605 hastanın sağ kalımını SV sistol sonu hacminin belirlediğini göstermiştir. GUSTO-I çalışmasında reperfüzyon sonrası 90-180. dakikada SV sistol sonu hacminin 40 mL/m² den yüksek olmasının mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (28). Fox ve ark. (29) iskemik kardiyomiyopatiye ikincil gelişen KY'nde SVDSH'nin 110 mL/m² üzerinde olmasının mortalitenin bir belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir.

Bazı çalışmalarda, ilerleyici SV dilatasyonunun klinik önemini değerlendirmek amacıyla zaman içinde ard arda ölçümler kullanılmıştır. SAVE (Survival And Ventricular Enlargement Study) çalışmasının bir alt gurubu olan ekokardiyografi çalışmasında, EF %40'dan düşük ölçülen hastalarda yeniden hastaneye yatma ve Mİ tekrarlama sıklığının arttığı gösterilmiştir (30).

KALP YETERSİZLİĞİNDE NÖROENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER

KY'nde kalp debisi düşerek kan basıncının düşmesine neden olur. Kan basıncının normal düzeye gelmesi ve yeterli dolaşımın temini nöroendokrin mekanizmaların artışı ile sağlanır.

Norepinefrin

KY'nde istirahatte plazma norepinefrin (NE) düzeyi artmıştır. Plazma NE düzeyini, istirahat ve egzersiz sırasındaki sempatik sinirlerin terminal ucunun aktivasyonu belirler

ve hastalığın klinik ciddiyetine bağlı olarak artar. Plazma NE düzeyi ile mortalite arasında doğrusal bir ilişki vardır. Yüksek plazma NE ve anjiyotensin-II düzeyi miyosit hipertrofisine neden olur. NE miyositlerin moleküler yapısını bozarak hücrelerin kaybına ve hastalığın ilerlemesine yol açar. KY'nde beta adrenerjik reseptör yoğunluğu ve miyokardın katekolaminlere cevabı azalmıştır. Beta bloker tedavi ile ölüm hem iskemik hem idiyopatik dilate kardiomyopatide azalmıştır (31).

Nöroendokrin aktivasyon, miyosit hipertrofisi ve kollajen sentezini artırır. SSSA miyokard için direk toksik etki gösterebilir. Kardiyak miyosit nekrozu düşük anjiyotensin II düzeylerine bağlı olarak da gelişebilir (32). Çoğu durumda KY'nin primer sebebi nöroendokrin yanıtlar olmasa da sendromun patogenezinde belirgin rol oynar (33). Çeşitli araştırmacıların radyoenzimatik teknikleri kullanarak yaptıkları çalışmalarda kalp yetersizlikli hastalarda plazma NE düzeyleri ölçülmüş ve bu düzeyler ile fonksiyonel evre ve hemodinamik disfonksiyonun derecesi arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (34,35). Evre IV KY olan hastalar katekolamin desteğine bağımlı olabilirler ve kalp transplantasyonu öncesinde yeterli organ perfüzyonunu sağlayabilmek için sürekli dobutamin infüzyonuna sıklıkla gereksinim duyarlar. Bununla birlikte NE'in miyokard için toksik olduğu ve kısmen de ilerleyici sol ventrikül yeniden şekillenmesinden sorumlu olduğu bilinmektedir (36).

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

KY'nde kardiyak debi ve kan basıncı RAAS ve SSSA ile normal dolaşımı sağlayacak şekilde belirli bir seviyede tutulur. Her iki nörohümmoral sistem de kan basıncının normal düzeyde tutulması için periferik vasküler direnci, hücre dışı sıvı birikimini ve kardiyak inotropiyi artırır. Hücrelerin büyümesinde ve farklılaşmasında önemli rol oynar. RAAS kalp ve böbrekte yapısal değişikliklere neden olur. Bunlar miyokardda hipertrofi ve fibrozis, vasküler media hipertrofisi ve neointimal oluşumdur. Bu yapısal değişiklikler MI sonrası yeniden şekillenmeye ve böbrekte nefroskleroz gelişmesine neden olur (37).

Karaciğerden sentezlenen anjiyotensinojen böbrekten salınan renin ile anjiyotensin-I'e, anjiyotensin-I'de akciğerde daha yoğun olmakla birlikte vasküler endotelde de bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim ile anjiyotensin-II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin-II aldosteron sentezini ve antidiüretik hormon salınımını artırarak su ve tuz

tutulmasını artırır. Aynı zamanda sempatik uyarının artışına neden olur. Anjiyotensin-II beyin, kalp, diğer vasküler yapılarda ve dokularda parakrin ve otokrin hormon olarak lokal doku fonksiyonunun idamesini sağlamada rol oynar (38). Dolaşımdaki anjiyotensin-II vazokonstriktör etkisinin yanı sıra, böbrekten su ve tuz tutulmasını sağlar. Doku RAAS'ının oluşturduğu anjiyotensin-II, uzun süre dokuları etkileyerek hücrelerin hipertrofisine ve farklılaşmasına neden olur.

Sol ventrikül işlev bozukluğu, ilerleyici ve devam eden yeniden şekillenmeye neden olur. Bu durum pompa yetmezliğinin ve ani ölümün artışına katkıda bulunur. Bununla birlikte nörohümorale uyarı, vazokonstriksiyon, su ve tuz tutulmasına bağlı voltüm yükü artışı, egzersizin kısıtlanmasına ve KY septomlarının artışına katkıda bulunur. Bu ilerleyici yeniden şekillenme, ölüme neden olmaktadır (39). RAAS bu olayların merkezidir. Anjiyotensin-II çok etkili bir hormondur. Arteriyel vazokonstriksiyon yaparak periferik vasküler direnci artırır. Sodyum ve su tutulumu, anjiyotensinin aldosteron salınımını uyarmasına ikincil gelişir.

KY'nde normal dolaşımı sağlamak için devamlı yüksek kalan RAAS aktivasyonu ve anjiyotensin-II, vazokonstriksiyona ve vasküler hipertrofiye neden olur. Anjiyotensin-II etkilerini iki reseptörü ile yapar. Bunlar anjiotensin reseptör-I (AR1) ve anjiotensin reseptör-II (AR2)'dir. Anjiyotensin II etkisini AR1 aracılığı ile gerçekleştirir (40). AR1 reseptörü bir çok dokuda bulunmaktadır (kalp, böbrek vb). AR2 reseptörleri AR1 reseptörlerine karşı etki gösterirler. AR2 reseptörleri fetusda artmıştır ancak yetişkinlerde azdır. AR1 reseptörü bloke edildiğinde AR2 reseptör sıklığı artar. AR2 reseptörünün artması vazodilatasyona neden olur, hipertrofiyi önler ve apoptosizi önlediğine inanılmaktadır. ACEI sistemik olarak hem AR1 ve hem de AR2 reseptörünü bloke eder (38).

Arjinin Vazopressin

Kalp yetersizlikli hastalarda bazen hiponatremiye yol açacak şekilde Na retansiyonuna oranla daha fazla su retansiyonu olur. Hiponatremi kısmen böbrekler üzerinde serbest su klirensini azaltıcı etki gösteren AVP'nin non-enzimatik salınımına bağlıdır. KY'nde AVP'nin salınımı muhtemelen karotid baroreseptörlerinin aktivasyonu ile olur ve hastalarda plazma AVP düzeyleri genelde yüksektir (41). Vasküler dokudaki V1 (vazopressin 1) reseptörlerinin aktivasyonu artmış damar direncine ve miyokard disfonksiyonuna katkıda bulunur (42). AVP'nin KY'ndeki rolünün farkedilmesi selektif ve

dual V1-V2 reseptör blokerlerinin potansiyel ek tedavi olarak araştırılmasına ve geliştirilmesine neden olmuştur.

Natriüretik Peptidler

Atriyal natriüretik peptidi (ANP), beyin natriüretik peptidi (BNP) ve klirens natriüretik peptidi (CNP) içeren bir natriüretik peptid ailesi tanımlanmıştır. Natriüretik peptidler hastalarda sıklıkla artmıştır ve artmış BNP düzeyi asemptomatik SV disfonksiyonunun belirteci olarak kullanılmaktadır (43). ANP normalde atriyumda ve daha az miktarda ventriküllerde sentezlenen ve depolanan 28 amino asitlik bir peptiddir. Atriyal distansiyon esnasında dolaşıma salınır. BNP ise esas olarak ventriküllerde sentezlenir ve SV disfonksiyonunda veya erken KY'nde salınır. NE salınımını, RAAS aktivitesini ve hedef hücrelerinin hipertrofilerini azaltabildiklerinden dolayı bu peptidler için karşı düzenleyici hormon terimi kullanılabilir (44).

Endotelin

Endotelinler vasküler endotel hücreleri tarafından üretilen bir vazokonstriktör peptid ailesidir ve normal fonksiyonları halen açık değildir. Kalp yetersizlikli hastalarda kan seviyeleri artmış olsa da, endotelin-1 (ET-1) endokrin çok parakrin bir hormondur. Artmış sentezden ziyade, akciğerlerdeki azalmış klirensle bağılı olarak miyokardiyal ET-1 seviyeleri yüksek bulunmaktadır (45). ET-1 endotel hücreleri tarafından endotelin-dönüştürücü enzim aracılığıyla endoteline dönüştürülür. ET-1 kalp üzerinde hipertrofiye, adrenal bezden aldosteron salınımına ve böbreklerde Na ve su retansiyonuna sebep olabilir. Birkaç yeni endotelin antagonistinin geliştirilmesi ve klinik olarak test edilmesi ile ET-1'in KY'nin patogenezindeki önemine dikkat çekilmektedir (46).

Sitokinler

Bir organdaki hücre içi iletişime aracılık eden, molekül ağırlığı 6000 ile 60 000 arasında değişen küçük protein molekülleridir. Endokrin hormonların tersine özel salgı bezlerince değil çeşitli doku ve hücreler tarafından üretilir. Etkilerini çoğunlukla komşu hücrelerde ya da üretici hücre üzerinde gösterir ve baskın sistemik etkileri yoktur. Sitokinlerin çoğunluğu değişik dokular ve hücreler üzerinde çok çeşitli biyolojik etkilerde

bulunur ve farklı sitokinler aynı hücre tipi üzerinde birbirine benzeyen etkiler ortaya çıkarabilir.

Sitokinlerin isimlendirilme ve sınıflandırılması, moleküller arasındaki yapısal ilişkilere dayandırılmaktadır. Bazılarına interlökin (IL) adı verilir ve birbirini izleyen rakamlar eklenir, diğerlerinin çoğu ise tarihsel adlarını (örneğin TNF- α) korumaktadır. Bu güne dek yapısal olarak birbirine benzemeyen ve genetik açıdan da bağlantısız 100'ün üzerinde sitokin belirlenmiştir. Bu sitokinlerden birkaçı KY'nin patogenezi ve tedavisindeki olası rolleri nedeniyle ilgi uyandırmıştır. Proinflamatuvar sitokinler sol ventrikülün yeniden şekillenmesine öncülük etme, kontraktıl disfonksiyona yol açma ve miyokardiyal beta adrenerjik reseptörlerin azaltılması gibi değişik mekanizmalar yoluyla kardiyovaskuler fonksiyonun değiştirilmesine katkıda bulunmaktadır (3,4) (Tablo 3). KY'li hastalarda proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α dolaşımdaki seviyesinin artmış olduğu 1990 yılında Levine ve ark. (47) tarafından bildirilmiştir. O zamandan beri kalp yetersizliğinin ileri evrelerinde TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin anormal miyokardiyal yapının ve fonksiyonunun düzenlenmesinde çok önemli rol oynayabileceklerine ilişkin bir çok çalışma ortaya çıkmıştır. Bu grup proinflamatuvar sitokinler arasında interlökin 1, interlökin 2 ve interlökin 6 da vardır.

Deneysel olarak TNF- α 'nın sürekli infüzyonu zamana bağımlı bir şekilde SV fonksiyonunda azalmaya yol açar ve erişkin kardiyak miyositlerinde hipertrofik bir büyüme yanıtına neden olur (48). Çok miktarda üretim olduğunda, TNF- α dolaşıma çıkar ve endokrin bir hormon olarak etki göstermeye başlayıp metabolik yıkıma ve kaşeksiye yol açar. Transgenic fare modelinde TNF- α 'nın aşırı ekspresyonu kardiyomiyopati ile uyumlu bir fenotipe yol açar (49).

Tablo 3: Proinflamatuvar sitokinler, salgılandıkları yer ve kalbe olan etkileri.

SİTOKİN	KAYNAĞI	KALBE ETKİLERİ
IL-1	Makrofajlar	Negatif inotropik etki
IL-2	T lenfositleri ve endotelial hücreler	Negatif inotropik etki
IL-6	Makrofajlar, T lenfositleri ve endotelial hücreler	Negatif inotropik etki, hipertrofi
TNF- α	Makrofajlar, endotelial hücreler, miyositler	Negatif inotropik etki, protein sentezinde artış, kapiller geçirgenlikte artış, kaşeksi

KALP YETERSİZLİĞİNDE TANISAL YAKLAŞIMLAR

Doğru tanıya yönelik ilk adım iyi bir klinik değerlendirmedir. Bu aşamada anamnez, semptomlar, fizik muayene bulguları, EKG, göğüs radyografisi ve diğer basit laboratuvar tetkikleri dikkatle yorumlanmalıdır. KY düşünülen hastalarda tanının objektif olarak desteklenmesi ya da dışlanması için öncelikle ekokardiyografiye başvurulur. Ekokardiyografi ile yeterli sonuç alınamayan vakalarda radyonüklid ventrikülografi, kalp kateterizasyonu ve miyokard perfüzyon sintigrafisi yer almaktadır.

Klinik Değerlendirme

Tüm hastalarda iyi bir klinik değerlendirme yapılmalıdır. Daha önce Mİ geçirmiş olan veya anjina pectoris tanımlayan hastalar yüksek riskli grupta yer alırlar. İskemik kalp hastalığı, HT, kapak hastalığı, aşırı alkol kullanımı öyküsü olmayan hastalarda KY olasılığı düşüktür. Ayırıcı tanıda sıkça söz konusu olan kronik obstruktif akciğer hastalığı, anemi, böbrek yetersizliği gibi durumların belirlenmesinde de anamnez önem taşıyabilir.

Semptomlar

Hiçbir semptom tek başına yeterli değildir. Dispne, ayak bileği ödemi ve çabuk yorulma KY'nin klasik semptomları olarak yorumlanmaktadır. Efor dispnesi solunum sistemi hastalıklarına bağlı olabilir ve efor anjinasıyla karıştırılabilir. Bu semptomun KY tanısında özgüllüğü %52, duyarlılığı %66, negatif prediktif değeri ise %75 olarak bildirilmiştir (50). Ortopne ve paroksizmal gece dispnesi efor dispnesine kıyasla genel popülasyonda daha seyrek görülen semptomlardır ve tanıda daha özgül, fakat daha az duyarlıdır. Ortopnenin tanıdaki özgüllüğü %100 kadar yüksek bulunurken duyarlılığı ile ilgili olarak %21 ile %91 arasında değişen değerler bildirilmektedir. Ayak bileği ödemi çoğu zaman KY dışındaki nedenlerle oluşur (özellikle şişmanlarda ve kadınlarda) ve özgüllüğü %70 ile %100, duyarlılığı ise %23 ile %46 arasında değişir (51). Çabuk yorulma genel nüfusda çok yaygın rastlanan bir semptom olduğundan tanıda bir yarar sağlamaz.

Fizik Muayene Bulguları

Sol ventrikül dilatasyonu; apeks vurusunun yer değiştirmesi, kalp matite alanının artması, üçüncü kalp sesi (S3)'nin oluşması şeklinde kendini gösterir. Sıvı retansiyonu konjesyon bulgularıyla; ayak bileği ödemi, juguler ven dolgunluğu, akciğer alanlarında rallerin gelişmesine sebep olur. Düşük kalp debisi perfüzyon bozukluğu bulgularına ve nabız basıncı düşüklüğüne yol açar. Nöroendokrin aktivasyon sempatik tonus artışına ait bulgulara yol açarak istirahat taşikardisi ve noktüri şeklinde karşımıza çıkar. Bu fizik muayene bulgularından hiç birisi KY'ne özgü değildir. Harlan ve ark. (52) çalışmasında, KY tanısında fizik muayene bulgularının genel olarak yüksek özgüllüğe ve düşük duyarlılığa sahip olduğunu, yalnızca S3'ün pozitif prediktif değerinin yüksek olduğunu bildirmiştir (Tablo 4). KY tanısında fizik muayene bulgularından çok fazla yararlanılmamaktadır. Tanıda S3, apeks vurusunun yer değiştirmesi, kalp matite alanının artması gibi bulgular ödem ve juguler ven dolgunluğuna göre daha fazla değer taşır (53).

Elektrokardiyografi

KY tanısını koydurucu bir laboratuvar incelemesi değildir. KY hastalarının çoğunda elektrokardiyografide bozukluk gözlenmekle birlikte, vakaların %10'undan fazlasında normal olabilir. Sık görülen anormallikler arasında Q dalgaları, ST segment ve T dalga değişiklikleri, SV hipertrofisi, dal bloğu ve atriyal fibrilasyon yer alır. Bu tetkikin yüksek duyarlılık (%94) ve negatif prediktif değeri (%98) olması nedeniyle elektrokardiyografisi normal bir hastada SV sistolik disfonksiyonuna sekonder KY'nin bulunması çok düşük bir olasılıktır (54).

Düşük EF' nu dışlamak için ilk basamak testi olarak elektrokardiyografinin kullanılması daha ileri incelemeyi gerektiren hastaların sayısını azaltır. Normal elektrokardiyografi korunmuş SV sistolik fonksiyonu olan durumları dışlamaz. Q dalgasının ya da sol dal bloğunun varlığında sol ventrikül disfonksiyonu olasılığı yüksektir. SV hipertrofisi bulgularının ya da normal QRS'e karşın anormal T dalgalarının varlığı düşük EF olasılığını arttıran diğer durumlardır (55).

Göğüs Radyogramı

Göğüs radyografisinin olağan incelemede önemli bir rolü vardır. Ayrıca tedaviye cevabın izlenmesinde de yararlı olabilir. Kalp gölgesinde genişleme (kardiyotorasik oran > %50) görülebilir, ancak kardiyotorasik oran ile SV fonksiyonları arasında zayıf bir korelasyon vardır. Göğüs radyogramında kalp büyümesi KY'nin saptanmasında %62 duyarlılığa ve %67 özgüllüğe sahiptir (52). Kardiyomegalinin olması hemodinamik bozukluğun hem ciddiyeti hem de süresi ile ilişkilidir. Kardiyotorasik oranın artması, sağ veya sol ventrikül dilatasyonuna, SV hipertrofisine ve nadiren kardiyak silüetin global olarak büyüdüğü durumlarda perikardiyal efüzyona bağlı olabilir. Pulmoner venöz konjesyon başlangıçta sadece alt zonlarda oluşur. Pulmoner venöz basınç daha da artıp 20 mmHg'nin üzerine çıktığında horizontal fissürde sıvı birikebilir ve kostofrenik açılarda "Kerley B çizgileri" oluşur. Pulmoner venöz basınç 25 mmHg'nin üzerine çıktığında akciğerlerde yarasa kanadı görünümü gösteren pulmoner ödem oluşur. Ayrıca iki taraflı plevral efüzyon oluşur, tek taraflı ise daha sık olarak sağ tarafta bulunur. Göğüs radyografisi nadiren kapak kalsifikasyonu, sol ventrikül anevrizması ve konstriktif perikarditin tipik perikardiyal kalsifikasyonunu gösterebilir.

Tablo 4: 1306 hastada kalp yetersizliği tanısında (EF<%40) semptom, bulgu ve göğüs radyografisinin sensitivite, spesifite ve prediktif değeri (52).

Klinik özellikler	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif prediktif değeri (%)
Anamnez			
Nefes darlığı	66	52	23
Ortopne	21	81	2
PND	33	76	26
Ödem hikayesi	23	80	22
Fizik Muayene			
Taşikardi	7	99	6
Krepitasyonlar	13	91	27
Ödem	10	93	3
S3 Galo	31	95	61
Juguler dolgunluk	10	97	2
Göğüs radyografisi			
Kardiyomegali	62	67	32

Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, SV fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en yararlı girişimsel olmayan testtir ve KY'nden şüphelenilen tüm hastalara uygulanmalıdır. İskemik kalp hastalığı (bölgesel duvar hareket bozuklukları görülebilir) ve dilate kardiyomiyopatiye (kasılmanın global olarak azalması) bağlı sistolik disfonksiyon olan hastalarda sol ventrikülde dilatasyon ve kasılma bozukluğu görülür. Ekokardiyografik ölçüm ile EF kantitatif olarak hesaplanabilir. EF, atım hacminin (diyastol sonu hacmi ile sistol sonu hacmi arasındaki fark) diyastol sonu hacminin yüzdesi olarak ifade edilmesidir (56). Sol ventrikül EF morbidite ve mortalite ile iyi bir korelasyon gösterir, ancak bölgesel duvar hareket bozuklukları olanlarda bu değerlendirme güvenilir olmayabilir.

Bölgesel bozukluklar duvar hareket indeksi ile kantitatif olarak değerlendirilmekle birlikte; pratik uygulamada sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi sıklıkla görsel değerlendirmeye ve incelemeyi yapan kişinin normal veya anormal kasılma fonksiyonlarını değerlendirmedeki deneyimine dayanır. Ekokardiyografi ile kapak hastalıkları, SV anevrizması, kalp içi trombüs ve perikard hastalıkları gibi başka patolojilerde saptanabilir. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde günlük uygulamada sıklıkla Doppler ölçümlerinden yararlanılmaktadır. Ancak teknik sorunlar, normal çeşitlilikler ve fizyolojik sınırlamalar bu ölçümleri etkiler (57). Tanı yöntemleri arasında ekokardiyografi ön sırada yer almaktadır. Girişimsel olmaması, kolay uygulanabilmesi ve sıkça tekrarlanabilmesi en önemli avantajlarıdır.

Denge Radyonüklid Ventrikülografisi (Equilibrium Radionuclide-Ventriculography)

Denge Radyonüklid Ventrikülografisi veya MultiGated (MUGA) görüntüleme ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek (duvar hareket bozuklukları, sistolik ve diyastolik fonksiyonlar ve sol ventrikül dilatasyonu) açısından yararlı olmakla birlikte kalpteki yapısal bozukluklar hakkında sınırlı bilgi verir. Ancak otomatik veya yarı-otomatik bilgisayar programları sayesinde işlemi uygulayandan kaynaklanabilecek kişisel hatalar en aza indirildiğinden sonuçlar daha güvenilirdir.

Genelde teknesyum-99m (Tc-99m) ile işaretli eritrositler en çok kullanılan ajan olmakla birlikte insan serum albumini ve kısa yarı ömürlü radyonüklidler kullanılmıştır. Eritrositler in vivo veya in vitro olarak önce kalay klorür (SnCl_2) daha sonra da Tc-99m ile

muamele edilerek işaretlenirler. İşaretli eritrositler kan havuzunda denge konumuna geldikten sonra önce sol anterior oblik, sonra anterior, sol lateral ve/veya sol posterior oblik pozisyonlarda görüntüler alınır.

Görüntüler kalp hareketlerini ve fonksiyonlarını inceleyebilmek için EKG ile senkronize olarak kaydedilirler. Böylece her bir RR intervali 16-24-32 parçaya bölünerek kalp siklüsü ayrıntılı olarak fazlar halinde kaydedilir. Fazlar halinde incelenen kalp siklüsü görüntülerinde end-diastolik (ED) ve end-sistolik (ES) fazlar belirlenerek bir eğri çizilir. Bu eğri yardımıyla % ejeksiyon fraksiyon $[\% EF = [(ED-ES)/ES] \times 100]$ formülü ile hesaplanır. Ayrıca diastolik ve sistolik fazlara ait maksimum dolum ve boşalma hızları, bu hızlara ulaşma süreleri, 1/3 dolma hızı gibi parametreler elde edilir. Bu parametrelerin dışında görsel olarak çeşitli pozisyonlarda alınan görüntüler sinematografik olarak incelenerek bölgesel ve global duvar hareketleri incelenir. Elde edilen Faz ve Amplitüd görüntülerinden miyokardın kasılma ve uyarılma sırasını gösteren haritalar çıkarılır.

MUGA koroner arter hastalıkları, kardiyomiyopati, KY, doxorubisin toksisitesinin araştırılması gibi durumlarda kalp duvar hareketleri ve EF ölçümünün değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (58).

Kalp Kateterizasyonu

Kalp yetersizliğinin ve nedenlerinin saptanmasında önemli yer tutmasına karşın günümüzde KY düşünülen hastaların çok az bir bölümünde bu yöneme başvurulmaktadır. Hastaların çoğunda ekokardiyografi ve radyonüklid ventrikülografi gibi girişimsel olmayan yöntemlerle tanıya varılabilmesi kalp kateterizasyonu gerektiren hastaların sayısını sınırlamaktadır. Diğer yöntemlerle sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun veya nedeninin saptanamadığı durumlarda kalp kateterizasyonuna başvurulabilir.

KALP YETERSİZLİĞİNDE FARMAKOLOJİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Kalp yetersizliğinin medikal tedavisi, “preload” ve “afterload”u azaltmayı, kalbin kontraktilesini artırmayı, kompensatuvar nörohormonal mekanizmaları düzenlemeyi ve aritmilerin önlenmesini amaçlar. KY'nin standart tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo 5' te özetlenmiştir.

Tablo 5: Kronik kalp yetersizliğinin tedavisinde kullanılan ilaçlar

1. Diüretikler
2. Vazodilatör tedavi
• ACE İnhibitörleri
• Hidralazin-izosorbid dinitrat
• Anjiyotensin II reseptör antagonistleri
• Kalsiyum antagonistleri
3. Pozitif inotropik ajanlar
• Dijital
• c-AMP bağımlı inotropik ajanlar (dopamin, dobutamin)
• Fosfodiesteraz inhibitörleri (amrinon, milrinon, vesnarinon)
• Kalsiyum sensitize edici ajanlar (levosimendan, primobendan)
4. β Adrenoreseptör antagonistleri

Diüretikler

Diüretikler dispneyi düzeltir, ödem ve sıvı retansiyonunu azaltır, egzersiz kapasitesini düzeltirler. Lup diüretikleri (furasemid) ile yapılan çalışmalarda gözlenen bu etkiler, hafif KY olan ve böbrek fonksiyonları korunmuş hastalarda tiazid diüretikleri ile de görülmektedir. Lup ve tiazid diüretiklerinin kombinasyonu diürezi artırır ve dirençli ödemi olan hastalarda yararlıdır. Hastalar lup diüretiklerine dirençli olduğu zaman, tedaviye metalozonun eklenmesi belirgin diürez ile sonuçlanabilir.

Metalozon primer olarak etki bölgesi kortikal dilüe edici segment ve sekonder olarak proksimal tubulus olan, güçlü, uzun etkili bir diüretiktir. Metalozon glomerular filtrasyon oranı < 25ml/dk'dan daha az olduğu zaman etkin olan tek tiazid grubu diüretiktir. Lup ve tiazid diüretikleri ile tedavi sonrası sıklıkla meydana gelen hipokalemiyi önlemede K⁺ koruyucu diüretikleri (amilorid, triamteren ve spiranolakton) oral yol ile K⁺ verilmesinden daha etkindir. Spiranolakton özellikle KY'nde zararlı olduğu düşünülen aldosteron hormonunun etkilerini antagonize etmede yararlıdır. Spiranolaktonun insanda miyokard yetmezliği ile sonuçlanan miyokard nekrozunu önlediği öne sürülmüştür (59). Spiranolakton hayvan modellerinde, hiperaldosteronizme bağlı interstisyel ve perivasküler fibrozu önlemektedir. Spiranolaktonun bu kalp koruyucu etkisi RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) mortalite çalışmasında ciddi KY olan hastalardaki anti aldosteron tedavinin prognostik değerini açıklayabilir (60).

Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri

ACEI KY'nin tedavisinde köşe taşıdır. Yapılan çalışmalarda ACEI'nin KY'nde mortalite ve morbidite oranını azalttığı gösterilmiştir. Vasodilatator Heart Failure Trial I (V-HeFTI) çalışmasında (23) nitrat ve hidralazinin KY'nde plaseboya karşı mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. V-HeFT-II de nitrat ve hidralazine göre enalapril alan grupta iki yıllık yaşam süresinde artma ve egzersiz toleransında iyileşme izlenmiştir.

SOLVD çalışmasında (Studies of Left Ventricular Dysfunction) NYKC'ne göre evre II-III olan ve EF %35'in altında olan hastalar enalapril ve plasebo verilerek karşılaştırılmış ve enalapril verilen grupta hastaneye yatış ve mortalite oranı azalmıştır. SOLVD çalışmasında asemptomatik ve EF %35' in üzerinde olan hastalar 20 mg ve üzeri enalapril verilerek, plasebo ile karşılaştırılmıştır. Enalapril verilen grupta hastaneye yatış oranı ve mortalite azalmıştır (61). Akut Mİ sonrası SV işlev bozukluğu olan hastalarda ACEI tedavisi mortaliteyi azaltmıştır. SAVE çalışmasında (Survival And Ventricular Enlargement Study) kaptopril kullanılarak mortalitede %19 azalma saptanmıştır (62). CONSENSUS çalışmasında (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) enapril 40 mg ve üzeri ile plasebo karşılaştırılmıştır. Bu çalışma NYKC'ne göre evre IV, ciddi KY olan hastalarda yapılmıştır. Enalapril grubunda mortalitede azalma, hastaların şikayetlerinde iyileşme ve kalp büyüklüğünde azalma gösterilmiştir (63).

TRACE çalışmasında (Trandolapril Cardiac Evaluation) trandolapril kullanılmış ve mortalite %22 azalmıştır (64). AIRE çalışmasında (Acute Infarction Ramipril Efficacy Study) ramipril kullanılmış mortalitede %27 azalma saptanmıştır (65). KY'nde ACEI'nin bu faydalı etkisine rağmen mortalite hala yüksektir. ACEI'ne rağmen artan renin, KC'den salgılanan anjiyotensinojeni anjiyotensin-I'e dönüştürecektir. ACEI anjiyotensin-I'in anjiyotensin-II'ye dönüşümünü inhibe etmekle birlikte devamlı artan anjiyotensin-I'in anjiyotensin-II'ye dönüşümünü engelleyemezler. ACEI tedavisine rağmen anjiyotensin-II ve sempatik tonus artışının birlikte olduğu gösterilmiştir (66).

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB)

NYKC'ne göre efor kapasitesi evre II-IV olan KY'nde 28 gün 160 mg/gün valsartan verilerek yapılan bir çalışmada, plaseboya göre valsartan alan hastalarda, pulmoner kapiller kama basıncın ve sistemik vasküler direncin düştüğü, kalp debisinin ise arttığı gösterilmiştir (67). Diğer bir çalışma, losartanın yaşlılarda etkisinin değerlendirildiği

ELITE-I (Evulation of Losartan in the Elderly) çalışmasıdır. Elli mg losartan ile kaptoprilin karşılaştırıldığı çalışmada her iki grupta renal yetmezlik açısından fark saptanmamış, ancak losartan grubunda mortalitede azalma gösterilmiştir (68). ACEI mortalite ve morbiditede iyileşme sağlamakta ve benzer etkileri ARB’de farklı yoldan göstermektedir.

RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Pilot Study) çalışmasında, bir ARB olan kandesertan KY’ de ventrikül fonksiyonları, yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasite üzerinde enalapril benzer etkiler göstermiş ve kandesertan ile enalaprilin kombinasyonunun, sol ventrikülün yeniden şekillenmesini önlemede yalnız kandesertan ya da yalnız enalaprilden daha yararlı olduğu saptanmıştır (69).

Hidralazin-İzosorbid Dinitrat

Hidralazin ve ISDN’in kombinasyonu, ACEI’nin kontrendike olduğu ya da tahammül edilemediği durumlarda alternatif bir tedavidir. Cohn ve ark.’nın (70) 1991 de yayınladığı V-HeFT II (Veterans Administration Heart Failure Trial II) çalışmasında, eş zamanlı diüretik ve digoksin kullanımına, enalapril ya da hidralazin-ISDN kombinasyonu eklenmiş ve hidralazin-ISDN kombinasyonunun egzersiz performansını, enalaprilden daha fazla artırdığı ancak mortalitenin de enalapril grubunda daha düşük oranda bulunduğu gösterilmiştir.

Kalsiyum Antagonistleri

Negatif inotrop etkilerinden dolayı genel olarak KY tedavisinde tavsiye edilmezlerse de dihidropiridin grubu Ca antagonistleri (amlodipin ve felodipin) KY’de denenmiş ve bazı olumlu etkileri saptanmıştır. Sol ventrikül ejeksiyonunu düzelterek “afterload”u azaltır ve diyastol sonu hacimde (preload) düşmeye yol açarlar. PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Trial) araştırmasına göre, amlodipin ve plasebonun mortalite üzerindeki etkileri arasında anlamlı bir fark yoktur (71). Ancak amlodipin alan non iskemik dilate kardiyomiyopati hastalarda, ani ölüm riskinde %44’lük ve ani ölüm ile ventriküler taşikardi ve fibrilasyonu bir arada değerlendirildiğinde %51’lik bir azalma meydana gelmiş, amlodipinin KY’nin non iskemik tipinde aritmik substratı stabilize edebildiği sonucuna varılmıştır.

Bir ay süren DEFIANT I (Doppler Flow and Echocardiography in Functional Cardiac Insufficiency: Assessment Nisoldipine Therapy) çalışmasında nisoldipin, placebo ile karşılaştırıldığında egzersiz kapasitesi ve SV diyastolik fonksiyonlarında düzelme sağlamıştır (72).

Pozitif İnotropik Ajanlar

a-) Digital

Esas, pozitif inotrop ajan olarak bilinen dijital Na-K ATPaz'ı inhibe eder, hücre içi Na ve Ca'u artırır, K'u azaltır. Sistol sırasında velositeyi ve sarkomerin kısalma boyunu artırır. Digital, NE'in plazma konsantrasyonunu, plazma renin aktivitesini ve aldosteron düzeylerini düşürür. Baroreseptör duyarlılığını artırır. KY'nin akut döneminde kardiyak indeksi düzeltirken, pulmoner kapiller basıncını azaltır. Kalp hızını, miyokardın oksijen tüketimini azaltır, diyastolik doluş zamanını artırır. Kalp ileti dokusunda otomatisitede azalma ve refrakter periodda artma meydana getirir. Dijital atriyal fibrilasyon, flutter ve diğer supraventriküler aritmileri olan KY hastalarında yararlıdır ve pozitif inotropik etkisi olan tek antiaritmiktir.

Bin dokuz yüz doksan üç yılında yayınlanan RADIANCE (Randomized Assessment of the Effect of Digoxin on Inhibitors of the Angiotensin-Converting Enzyme Study) çalışmasında 3 ay süre ile dijital, diüretik ve ACEI tedavisi alan hastalarda, dijital bırakılmasının, KY'nin klinik gidişini bozduğu ve hastanede kalma oranını artırdığı tespit edilmiştir (73). Morbidite ve mortaliteyi araştıran prospektif, randomize, plasebo kontrollü çok merkezli DIG (Digitalis Investigators Group) araştırmasında digitalin, uzun dönem mortaliteyi etkilemediği ancak hastanede yatış oranını azalttığı saptanmıştır. Yüksek riskli (EF <25 ve evre III-IV) KY olan hastalar tedaviden en fazla yarar görenlerdir (74). Ventrikül hızının kontrol edilmesine gereksinim duyulan ve atriyal fibrilasyonu olan NYKC sınıflamasına göre evre III ve IV' de yer alan semptomatik KY olgularında digital başlanmalıdır.

b-) c-AMP bağımlı inotropik ajanlar

Plazma katekolamin düzeylerinin KY'nde mortalitenin güçlü bir göstergesi olduğu kabul edilir. Katekolaminler pozitif inotropik ve pozitif kronotropik etkileri kadar, lusitropik etkileri de olan ajanlardır, yani hücrelerin relaksasyon hızını artırır. Aralıklı verilen dobutamin hemodinamik ve klinik düzelme sağlar ve bu da SV dolum basıncı ile kalp debisinde kısa dönemde düzelme ile sonuçlanır. Dobutaminin ilerlemiş KY'ndeki

etkileri dopamine üstündür. Düşük doz ya da böbrek dozunda dopaminin ise böbrek fonksiyonlarını düzeltip düzeltmediği konusunda giderek artan tartışmalar vardır. Ağızdan kullanılan bir katekolamin olan pirbuterol ile tedavi, KY'nde %32'lik bir mortalite ile sonuçlanmış, β_1 selektif parsiyel agonist xamaterol ise, mortalitede belirgin artma meydana getirdiği için etkinlik ve yararlılık çalışması erkenden sonlandırılmıştır (75).

c-) Fosfodiesteraz inhibitörleri

PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) çalışmasında milrinon alan NYKC evre IV KY hastalarında mortalite oranının %53 olduğu tespit edilerek çalışma erken sonlandırılmıştır (76). Milrinon kalıcı hemodinamik düzelmeye sağlamada yetersiz bulunmuş ve kardiyak aritmileri artırmıştır. Amrinon ve ondan 10 kat daha güçlü olan milrinon, dobutamine tolerans gelişen dekompanse, hospitalize hastalarda geçici olarak kullanılabilir.

Vesnarinon (OPC-8212), hücrel kontraktıl elementlerin Ca^{+2} 'a duyarlılığını artırır. Nony ve ark. (77)'nin KY'nde fosfodiesteraz inhibitörleri ile yaptığı 13 randomize çalışmanın yer aldığı meta analizlerde, vesnarinonun mortaliteyi azalttığı, diğer fosfodiesteraz inhibitörlerinin ise mortaliteyi anlamlı olarak artırdığı gösterildi. Vesnarinon ayrıca KY' nin ilerlemesinde yavaşlama ve yaşam kalitesinde düzelmeye meydana getirmiştir.

d-) Ca^{+2} sensitize edici ajanlar

Potansiyel olarak inotropik etkili, hücrel kontraktıl elementlerin Ca^{+2} 'a duyarlılığını artıran pimobendan (UDCG-115) klinik çalışmalarda denenmiştir. Pimobendan inotropik ve vazodilatör etkilere sahiptir; sistemik damar direncinde düşme, atım hacmi, kalp indeksi ve kalp hızında artma meydana getirir. Yayınlanmış mortalite çalışması olmamasına rağmen egzersiz süresi ve yaşam kalitesini düzeltir.

Levosimendan, yeni bir vazodilatör ve pozitif inotropik ajandır. Troponin C'ye bağlanarak miyofilamentin Ca^{+2} ' a duyarlılığını artırır. Duyarlılığı sadece sistol sırasında artırdığından diyastol sırasında gevşemede bozulma meydana getirmez. Levosimendan Infusion Versus Dobutamine (LIDO) çalışmasında IV inotropik destek gerektiren hastalarda levosimendanın dobutamine iyi bir alternatif olduğu, pulmoner kapiller basınçta $\geq\%25$ azalma ve kalp indeksinde $\geq\%30$ artma meydana getirdiği saptanmıştır (78).

Beta Blokerler

Bir zamanlar sistolik SV disfonksiyonlu hastalarda kontrendike olduğu düşünölen beta blokerler, artık hafif-orta KY olan hastalarda birinci basamak tedavi haline gelmiştir. KY'nde nörohormonal aktivasyon teorisi sempatik sinir sistemini baskılayan beta blokerlerin neden hastalığın ilerlemesini azalttığı, semptomları hafiflettiği ve sağkalımı artırdığını açıklayabilir. Beta blokerlerin, standart KY tedavisi (ACEI, ve diüretikler, digoksinle birlikte ya da değil) alan hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (6-8). Günümüz kılavuzları sistolik disfonksiyon, %40'dan daha az EF ve NYKC evre II veya III semptomları ile karar verilen hafif-orta KY bulunan hastalarda beta bloker kullanımını önermektedir (79). Beta blokerler düşük dozlarda başlanmalıdır ve büyük klinik çalışmalarca belirlenen hedef dozlara doğru kademeli olarak artırılmalıdır. Klinik bozulmayı engellemek için dikkatli bir takip esastır. Çoğu çalışma NYKC evre II ve III'deki hastalarda sonuçları değerlendirmiş olsa da son veriler şiddetli KY semptomları olan hastalarda (NYKC evre IV) bile bir yarar göröldüğünü düşündürmektedir (80). Böylece KY tedavisinde beta blokerler ACEI, diüretikler ve digoksinin yanında artık standart tedavi olarak görölmektedir.

a) Beta blokerler nasıl etki eder ?

Yeterli çalışmayan kalp, kardiyak performansını devam ettirebilmek için sempatik sinir sistemini aktive ederek ve adrenerjik aktiviteyi artırarak kompanse etmeye çalışır. Bu kompensatuar mekanizmalar kısa dönemde kontraktileteyi düzeltebilir ve hemodinamik destek sağlayabilir. Bununla birlikte, kronik adrenerjik stimölasyon zararlı olabilir. Çünkü SV yeniden şekillenme değişiklikleri, miyokard hücrelerinin kaybı ve anormal gen ekspresyonuna bağlı olarak miyokard hasarına yol açabilir.

İnsan kardiyak miyositlerinde 3 adrenerjik reseptör (β_1 , β_2 , α_1) bulunur ve her biri tek bir biyolojik yanıt verecek şekilde ilişkidedir. Devamlı olarak artmış olan adrenerjik uyarı, KY hastalarında kardiyak miyositlere β_1 ve muhtemelen β_2 ve α_1 adrenerjik reseptör yoluyla ters biyolojik sinyaller gönderir (81). Bu artmış uyarıyı kesmeye ve kronik adrenerjik stimölasyonun ters etkilerini durdurmaya yönelik tedavi beta-adrenerjik antagonistlerin kullanımı için esas temeldir. Günümüzde, KY olan hastalarda klinik kullanım için üç sınıf beta bloker ajan mevcuttur. Birincisi, hem β_1 hem de β_2 reseptörleri bloke eden propranolol hidroklorid, nonselektif sınıftır. İkincisi selektif sınıftır, prototipik ajanları arasında β_1 reseptörleri selektif olarak inhibe eden metoprolol ve bisoprolol

fumarat bulunmaktadır. Son ajan sınıfı, hem beta blokaja hem de vazodilatatör etkilere yol açar; bir nonselektif beta bloker ve bir $\alpha 1$ bloker olan karvedilol tarafından temsil edilir.

b) Beta blokerler mortaliteyi azaltır mı ?

Son 5 yıl boyunca birçok çalışmada, beta adrenerjik blokajın KY ile birlikte olan morbidite ve mortaliteyi dramatik olarak azalttığı gösterilmiştir. Bir meta analizde beta bloker alan hastalarda KY için hospitalizasyon hızında bir azalmanın yanısıra, sol ventrikül EF'nda ve NYKC fonksiyonel evrelemesinde belirgin bir düzelme gösterilmiştir (82). KY olan hastalarda sonuçları araştıran üç geniş mortalite çalışması, hastaları geliş güzel olarak ya beta bloker ya da plasebo tedavisi alacak şekilde gruplandırmıştır (6-8). Bu geniş, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmaların herbirinden gelen sonuçlar uyumludur. Beta blokerle tedavi edilen, iskemik ya da non iskemik KY olan tüm hastalarda mortalite, plasebo verilen hastalara kıyasla belirgin olarak daha düşüktür. Lechat ve ark.'nın (82) yaptığı bir meta-analizde, morbidite ve mortalite üzerine beta blokerlerin etkilerini araştırmak üzere, 3023 hastayı içeren 18 çift-kör plasebo-kontrollü çalışma değerlendirilmiş ve kalp yetersizlikleri beta blokerlerle tedavi edilen hastalarda sol ventrikül EF'nda ve NYKC fonksiyonel evrelemesinde belirgin bir düzelme, hospitalizasyon sayısında azalma bulunmuştur. Bir üçüncü kuşak beta bloker olan karvedilol, $\alpha 1$ reseptörleri de bloke eden nonselektif beta reseptör antagonistidir ve kendine özgü antioksidan özellikleri vardır (83).

Bin dokuz yüz doksan altı yılında yapılan karvedilol çalışmasına, SV sistolik disfonksiyonlu ($EF \leq 40$) ve NYKC evre II-IV semptomlu toplam 1094 hasta kaydedilmiştir (6). Hastalar digoksin, diüretik ve ACEI'nden oluşan standart KY tedavisini almaya devam etmişler ve günde iki kez 25-50 mg'lık hedef dozlarda karvedilol ya da plasebo alacak şekilde gelişigüzel olarak ayrılmışlardır. Analizler, karvedilol alan hastalar arasında total mortalitenin plasebo grubuna alınan hastalara göre belirgin şekilde azaldığını gösterince (%3.2'e karşılık %7.8) bu çalışma erken sonlandırılmıştır. Bu, ortalama 6.5 aylık bir takip boyunca karvedilol ile tedavi edilen hastalardaki ölüm sayısında %65'lik bir azalmayı temsil etmektedir. Plasebo grubuyla kıyaslandığında, karvedilol grubu ile arasında kardiyovasküler nedenlerden dolayı hospitalizasyonda %27'lik bir risk azalması saptanmıştır. Araştırmacılar, halihazırda standart KY tedavisi alan hastalarda karvedilolün ölüm riskini ve kardiyovasküler nedenlerden dolayı hospitalizasyon riskini azalttığı sonucuna varmışlardır.

MERIT-HF çalışmasına (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure) NYKC evre II-IV semptom ve EF' ları ≤ 40 ve altında olan 3991 hasta alınmıştır. Hastalar gelişigüzel olarak ya metoprolol ya da plasebo alacak şekilde

gruplandırılmışlardı. Metoprololün hedef dozu günde bir kez 200 mg olarak düzenlenmişti. Bu çalışma ortalama 1 yıl süren takipten sonra, veriler metoprolol grubunda plasebo grubuyla kıyaslandığında total mortalitede %34'lük bir azalma gösterdiğinden erken sonlandırılmıştır (8). CIBIS çalışmasında (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) bisoprolol alan hastalarda ölüm sıklığında azalma olmazken hastaneye yatış sıklığında azalma saptanmıştır. (84). Bu rapor total mortaliteyi azaltmada bisoprololün etkinliğini analiz etmek üzere düzenlenmiş bir takip çalışması olan CIBIS-II çalışmasına yol açmıştır (7). CIBIS-II, NYKC evre III veya IV semptomları olan 2647 hastayı değerlendirmiştir. Bu hastaların hepsinde sol ventrikül EF \leq %35 idi ve ACEI ve diüretiklerle tedavi edilmekteydiler. Hastalar bisoprolol tedavisi (günde bir kez 10 mg'lık hedef dozda) veya plasebo grubuna ayrılmışlardı. Bu çalışmada da analizler, bisoprolol grubunda total mortalitede belirgin bir azalma gösterdiği anda durdurulmuştur. Ortalama 1.3 yıllık bir takibin ardından plasebo grubundaki 228 hastaya (%17.3) kıyasla bisoprolol grubunda 156 hasta (%11.8) ölmüştür.

c) Tedaviye ne zaman başlanmalıdır ?

Yalnızca ciddi kontrendikasyonu olan KY'li hastalarda beta bloker kullanılmamalıdır. Kontrendikasyonlar arasında klinik olarak kompanse olmayan KY bulguları (kilo alma, artmış diüretik dozu, fonksiyonel kalitede kötüleşme, semptomların kötüleşmesinden dolayı hospitalizasyon, IV diüretik veya inotropik ajanlara gereksinim) bulunmaktadır. Beta blokerlerle tedaviye göreceli kontrendikasyonlar arasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı, beta agonistlere hassas astım, şiddetli bradikardi (<60 atım/dk), ikinci veya üçüncü derece kalp bloğu veya hipotansiyon (<100mmHg sistolik) sayılmaktadır.

Büyük klinik çalışmalardan çıkan sonuçlar, ciddi kontrendikasyonların dışında NYKC evre II veya III semptomları olan tüm hastalarda beta bloker kullanımını desteklemektedir. Hastalar öncelikle ACEI, diüretikler ve digoksini içeren standart KY tedavisinde stabil olmalıdırlar. Daha sonra düşük bir başlangıç dozunda beta bloker eklenir, peşinden mortalite çalışmalarından kaynaklanan idame düzeylerine ulaşincaya kadar doz kademeli olarak artırılır. Dozdaki artışlar genellikle 2-3 haftalık dönemler halinde olmalıdır ve hastalar herhangi bir ayarlama yapılmadan önce değerlendirmeye alınmalıdır. Hastalara semptomlarda düzelmenin birkaç ay alabileceği ve tedavinin ilk birkaç haftasında halsizlik hissedebilecekleri anlatılmalıdır (85). Semptomlar düzelmediğinde, hastalara semptomlar mevcutken bile tedavinin hastalığın ilerlemesini azaltabileceği ve uzun dönem sağkalımı düzeltebileceği bildirilmelidir.

d) Tüm beta blokerler eşit midir ?

Mortaliteyi azalttığı kanıtlanan ilaçlar arasında bile bir ajanın diğeri üzerine göreceli bir üstünlüğü olabilir. Örneğin, ilave vazodilatatör özellikleri bulunan üçüncü kuşak bir non selektif beta bloker olan karvedilol teorik olarak ikinci kuşak ajanlardan daha güçlü adrenerjik etkilere sahiptir (86). NYKC evre II-IV semptomları olan ve gelişigüzel olarak karvedilol ya da metoprolol tedavi gruplarına ayrılan 150 hastalık bir çalışmada karvedilol verilenlerin kardiyak performanslarında metoprolol verilenlere kıyasla daha fazla düzelme olmuştur. Bu etki karvedilolün daha güçlü adrenerjik aktivitesine bağlanmıştır (87).

Yeni Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

KY'nin dengelenmesi amacıyla kalpte bazı yapısal ve işlevsel değişikliklerin olması yanında sistemik dengeleyici mekanizmalar da devreye girer. Bunlardan en etkili olanı nöroendokrin sistemdir. Uzun dönemde zararlı etkileri ortaya çıkan bu sistemi değiştirmeye yönelik ACEI, beta blokerler ve aldosteron antagonistleri ile başarılı sonuçlar alınsa bile KY'nin tedavisi bugün için doyurucu değildir. Bu nedenle KY sendromunun fizyopatolojisi anlaşıldıkça, burada yer alan olaylara yönelik yeni ilaç ve yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bilinen en güçlü vazokonstriktör olan endotelinin KY'ndeki yeri nedeniyle endotelin reseptör antagonistleri tedavide sınanmaktadır. Gerek seçici olan gerekse seçici olmayan reseptör antagonistleri ile yapılan ilk sonuçlar olumlu görülmekle birlikte uzun süreli etkilerini ve hangi türünün kullanılması gerektiğini ortaya çıkaracak çalışmalar devam etmektedir.

Natriüretik peptidler norepinefrin, anjiyotensin II ve aldosterona zıt yönde etki ederler. Bu özelliklerinden dolayı tedavide yaralanılmaları düşünülmüştür. Endopeptidaz inhibitörleri peptidlerin kan düzeyini artırarak benzer etkiler oluşturmaktadır. Vazopeptidaz inhibitörleri peptidlerin yıkımını engellediği gibi ACEI benzeri etki de göstererek etkili olması beklenen maddelerdir.

İnflamatuar sitokinlerin KY'ndeki olumsuz etkilerinin ortadan kaldırılmasına yönelik çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Tedavide yer almaya aday yeni ilaçların birçoğu güvenli ve etkili görülseler bile henüz hiçbirini ACEI, beta blokerler ve aldosteron antagonistlerinin yanına ekleyecek düzeyde güçlü kanıtlar yoktur. Tablo 6'da kalp yetersizliğinde araştırılmakta olan yeni tedaviler gösterilmiştir.

Tablo 6: Kronik kalp yetersizliğinin tedavisinde araştırılmakta olan ilaçlar

1. Natriüretik peptidler (ANP, BNP)
2. Nötral endopeptidaz inhibitörleri (candoxatril, SCH42495, ONO-9902)
3. Vazopeptidaz inhibitörleri (omapatrilat, S 21402)
4. İmmün aktivasyon inhibitörleri (etanercept: TNF antagonisti)
5. Vazopressin antagonistleri (OPC-31260, conivaptan, lixivaptan)
6. Adenozin reseptör antagonistleri (FK-4531)
7. Oral dopamin reseptör agonistleri (ibopamin, carmoxirole, Z-1046)
8. Nitrik oksit ve arginin
9. Büyüme hormonu

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda 01 Şubat 2001 ile 01 Nisan 2003 tarihleri arasında yatarak veya ayakta tedavi gören, 60 dilate kardiyomiyopatili hasta çalışma grubunu oluşturdu. Tüm hastalardan yazılı izin alındı. Bu çalışma (23.01.2003 tarih, 2003/011 protokol numaralı belge) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından etik kurallara uygun bulundu.

Çalışmaya alınma kriterleri :

- 1-NYKC evre II ve III KY'nin varlığı,
- 2-Anjiyografik olarak yaygın koroner arter hastalığı olan ve koroner by pass cerrahisi için uygun olmayan veya koroner anjiyografisi normal ancak sol ventrikül sistolik işlev bozukluğunun nedeni bilinmeyen hastalar,
- 3-Koroner arter by pass cerrahisi operasyonu geçirmiş ancak operasyondan 12 ay sonra sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve sol kalp boşluklarında dilatasyon saptanan hastalar,
- 4-Ekokardiyografide EF'nun %40'ın altında olması,
- 5-Sinüs ritminde olmak,
- 6-Beta bloker kullanmıyor olmak,
- 7-Çalışmaya katılmayı kabul etmek,
- 8- En az 6 ay KY'ne yönelik ACEI, diüretik, digoksin ve nitrat gibi ilaçları alıyor olmak,

Dışlama kriterleri :

- 1-Anti aritmik ilaç kullanımı,
- 2-Beta bloker kullanımı,
- 3-Kalp kapak hastalığı olanlar,
- 4-Tirotoksikoz veya hipotiroidizmi bulunanlar,

- 5-Kalıcı kalp pili olanlar,
- 6-Kronik obstruktif akciğer hastalıkları olanlar,
- 7-Psikiyatrik problemi olanlar,
- 8-Kronik böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar,
- 9-Anjinası olanlar,
- 10-Malignitesi bulunanlar,
- 11 Anemi (Hb<9gr/dl) varlığı,
- 12- Sinüs ritmi dışında ritim bozukluğu olan ya da çalışma sırasında ritim bozukluğu gelişenler (atriyal fibrilasyon, sık ventriküler erken vurular gibi),
- 13-İntravenöz inotrop veya vazodilatatör ilaç gereksinimi olanlar,
- 14-Önceki iki haftada klinik olarak stabil olmayan KY bulguları olanlar,
- 15-Sistolik kan basıncı ≤ 90 mmHg, kalp hızı ≤ 50 /dk olanlar,
- 16-İkinci veya üçüncü derece kalp bloğu bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ön değerlendirme kriterlerine uyan hastalar standart tedavi (n=30) ve karvedilol grubu (n=30) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı öyküsü, HT, DM, hiperlipidemi, sigara kullanımı ve kullandıkları ilaçlar, NYKC'ne göre KY evresinin derecesi, kan basıncı, kalp hızı ile ilgili bilgiler kaydedildi. Standart tedavi grubu, daha önce almakta olduğu tedaviye devam eden hastalardan, çalışma grubu ise standart tedaviye karvedilol eklenen hastalardan oluşmaktaydı.

Karvedilol almakta olan grup iki haftada bir poliklinik kontrollerine çağırıldı ve tahammül edilebilen düzeylerde doz artırılarak (iki hafta aralarla doz iki kat artırılarak) tedaviye çalışma süresince (4 ay) devam edildi. Standart tedavi grubu ise aylık kontrollerle takip edildi. Çalışma öncesi ve sonrası plazma TNF- α , IL-2 ve IL-6 düzeylerine bakılmak üzere hastaların brakial veninden 5 cc kan alınarak 2500 devir / dk hızda 12 dk santrifüj edildi. Plazma ve serum kısmı birbirinden ayırılarak -80 derecede derin dondurucuda saklandı. Kanın rutin biyokimyasal değerleri, kolesterol ve trigliserid düzeyleri merkez biyokimya laboratuvarında incelendi. Aynı gün içinde radyonüklid ventrikülografi yapıldı. Derin dondurucuda bulunan kanlar çalışma sonunda TNF- α , IL-2 ve IL-6 düzeyleri belirlenmek üzere İmmulite cihazı (Los Angeles CA 90040) ile Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda kimyasal İmmünoassay yöntemiyle çalışıldı. Çalışma sırasında (4 aylık süre içerisinde) karvedilol grubunda 1, standart tedavi grubunda 7 hastada ölüm, karvedilol grubunda 1, standart tedavi grubunda 6 hastada atriyal fibrilasyon ritmi gelişti. Standart tedavi grubundan 1 hasta takiplere gelmediğinden çalışmayı tamamlayamadı. Atriyal

fibrilasyon ve ölüm gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldığında, çalışma karvedilol grubundan 28, standart tedavi grubundan 16 hasta ile tamamlandı.

Radyonüklid Ventrikülografi

Hastaların hepsine önce SnCl₂ (kalay klorür) IV yoldan enjeksiyon yoluyla verildi. Bunun için ticari olarak hazır 4 mg SnCl₂ içeren PYP (pirofosfat) kiti 6 ml serum fizyolojik ile sulandırıldı ve 10-20 µg/kg olmak üzere hastalara enjekte edildi. Yaklaşık 20-30 dakika sonra Tc-99m perteknetat hasta başına 15-20 mCi (milicurie) aktivitede olacak şekilde yine IV yolla verildi. Ortalama 5-10 dakika sonra eritrositler Tc-99m ile işaretlenmiş olduklarından hasta çift başlı gama kameranın (SIEMENS, Erlangen) yatağına sırtüstü pozisyonda yatırıldı.

Hastalardan gated görüntüler elde etmek amacıyla kol ve bacaklara EKG trigger için elektrodlar bağlanarak R-R sinyalleri alınmaya başlandı. Daha sonra düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatör takılmış detektör ile 30°-45° arasında septum ayırımı en iyi yapıldığı ve kalp boşluklarının tam olarak seçilebildiği sol anterior oblik (LAO) konuma getirilerek EKG ile senkronize 64x64 matriks ve 32 görüntü sayısında toplam 800-1000 sıklus olacak şekilde sayımlar bilgisayara kaydedildi. Kalp atımı için önce ortalama kalp hızı EKG'den gelen R-R sinyallerine göre belirlenerek %20-25 pencere verildi. Bu hızın dışında kalan atımlar çalışma dışı bırakıldı. LAO konumdaki görüntü bittikten sonra detektör 45° derece sağa çevrilerek anterior ve daha sonra da sol lateral konumlarda aynı şekilde görüntüler alındı.

Alınan görüntüler bilgisayarda yarı-otomatik programla işleme tabi tutularak, sol ventrikül için ejeksiyon fraksiyon, maksimum boşalma ve dolma hızları ile bu hızlara ulaşma süreleri, 1/3 maksimum dolma hızı parametreleri, bölgesel duvar ejeksiyon fraksiyon oranları elde edildi. Görüntülerin sine-mod'da incelenmesi ile kalp duvar hareketleri değişik pozisyonlarda değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda Minitab INC (Lisans No: wcp 1331.00197) programı ile yapıldı. Kolmogorov – Smirnov Testi (normal dağılıma uygunluk testi) ile nitel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu test edildi. Normal dağılıma uyan değişkenler için karvedilol ve standart tedavi grubu arasında fark olup olmadığını incelemek amacıyla t testi uygulandı. Normal dağılıma uygun olmayan değişkenler için karvedilol ve standart tedavi

1. Karvedilol ve standart tedavi grubu arasında fark olup olmadığını incelemek amacıyla Mann-Whitney U testi uygulandı

İsimsel değişkenler için ise Ki kare testi uygulandı. Parametrelerin ilaç verilmeden önceki ve sonraki ölçümlerini karşılaştırmak için Kolmogorov – Smirnov testi sonucunda, normal dağılıma uygun olan değişkenler bağımlı gruplarda t testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygun olmayan değişkenler Wilcoxon T testi ile test edildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmaya 30'u karvedilol, 30'u standart tedavi grubundan olmak üzere toplam 60 hasta alındı. Karvedilol grubu 24 erkek (%80), 6 kadın (%20), standart tedavi grubu ise 27 erkek (%90), 3 kadın (%10) hastadan oluşmaktaydı. Karvedilol grubunun ortalama yaşı 59,4±10,8 yıl, standart tedavi grubunun ortalama yaşı 57,6±11,9 yıl idi. Karvedilol grubunda 15 iskemik (%50), 15 non iskemik (%50), standart tedavi grubunda 20 iskemik (%67), 10 non iskemik (%33) dilate kardiyomiyopatili hasta mevcuttu. Karvedilol grubunda 6 (%20), standart tedavi grubunda 7 (%23) hasta daha önce by pass operasyonu geçirmişti. Karvedilol grubundaki hastaların 12'sinde (%40) HT, 5'inde (%17) DM ve 9'unda (%30) sigara kullanımı, standart tedavi grubundaki hastaların 9'unda (%30) HT, 10'unda (%33) DM, 12'sinde (%40) sigara kullanımı hikayesi vardı. Çalışma öncesinde tüm hastalar en az 6 aydır standart KY tedavisi alıyorlardı. Çalışma öncesi karvedilol ve standart tedavi grubunun serum trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL seviyeleri değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı ($p>0.05$).

Çalışma öncesi her iki grubun fonksiyonel kapasitesi NYKC'ne göre belirlendi. Karvedilol alan grubun 11'i (%37) evre II, 19'u (%63) evre III, standart tedavi grubunun 13'ü (%43) evre II, 17'si (%57) evre III fonksiyonel kapasiteye sahipti. Her iki grup arasında fonksiyonel kapasite yönünden anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Hiçbir hastada evre IV KY yoktu ve hiçbir hastanın IV tedavi gereksinimi olmamıştı.

Her iki grubun çalışma öncesi sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları radyonüklid ventrikülografi yöntemiyle değerlendirildi. Sistolik fonksiyonun bir göstergesi olan sol ventrikül EF karvedilol grubunda ortalama %22,1±8,3 iken standart tedavi grubunda %25,6±9,1 idi. Karvedilol grubunda sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu

değerlendiren parametrelerden olan, pik doluş hızına ulaşma süresi ortalama $142,8 \pm 100,9$ ms, pik boşalma hızına ulaşma süresi ortalama $116,0 \pm 86,6$ ms ve 1/3 doluş fraksiyonu ortalama $0,5 \pm 0,2$ iken standart tedavi grubunda pik doluş hızına ulaşma süresi ortalama $162,6 \pm 77,7$ ms, pik boşalma hızına ulaşma süresi ortalama $92,4 \pm 57,3$ ms ve 1/3 doluş fraksiyonu ortalama $0,4 \pm 0,2$ sn olup her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).

Karvedilol grubunda; IL-2 düzeyi ortalama $855,0 \pm 888,1$ U/ml, IL-6 düzeyi ortalama $11,7 \pm 11,3$ pg/ml, TNF- α düzeyi ortalama $11,3 \pm 4,7$ pg/ml olup, standart tedavi grubunda IL-2 düzeyi ortalama $710,7 \pm 293,1$ U/ml, IL-6 düzeyi ortalama $11,6 \pm 8,9$ pg/ml, TNF- α düzeyi ortalama $9,6 \pm 6,0$ pg/ml olarak saptandı. Her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). Kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından iki grup arasında çalışma öncesi fark saptanmadı. Her iki grubun çalışma öncesi demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri Tablo 7' de gösterilmiştir.

Çalışma sırasında (4 aylık süre içerisinde) karvedilol grubundan 1 (%3), standart tedavi grubundan 7 (%23) hastada ölüm gözlemlendi ($p = 0,05$). Aynı zamanda karvedilol grubunda 1 (%3), standart tedavi grubunda 6 (%20) hastada atriyal fibrilasyon ritmi gelişti ($p = 0,10$). Her iki grup arasında atriyal fibrilasyon gelişimi ve ölüm açısından anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 8). Her iki grup arasında çalışma sırasında gözlenen atriyal fibrilasyon ve ölüm sıklığı Grafik 1 ve 2' de gösterilmiştir. Atriyal fibrilasyon ve ölüm gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldığında 4. ay sonunda karvedilol grubunda 28, standart tedavi grubunda 16 hasta mevcuttu.

Çalışmanın sonunda karvedilol grubunun başlangıç ve sonlanım parametreleri karşılaştırıldığında; sistolik kan basıncı çalışma öncesi 122 ± 15 mmHg iken 4. ayın sonunda 110 ± 12 mmHg idi ($p = 0,000$). Diyastolik kan basıncı ise; öncesinde 77 ± 9 mmHg, sonrasında $70 \pm 7,5$ mmHg, kalp hızı; öncesinde 81 ± 8 /dk, sonrasında 65 ± 3 /dk olarak saptandı ($p = 0,000$). Karvedilol, çalışma öncesine göre kalp hızını, sistolik ve diyastolik kan basıncını anlamlı olarak düşürmekteydi. Çalışmanın başında karvedilol kullanmakta olan 28 hastanın 10'u (%36) evre II, 18'i (%64) evre III KY'ne sahipken, çalışma sonunda 13'ü (%46) evre I, 14'ü (%50) evre II, 1'i (%4) evre III KY'ne gerilemişti ($p = 0,001$). Başlangıçta plazma IL-6 düzeyi $11,2 \pm 11,4$ pg/ml olup karvedilol sonrası $5,5 \pm 1,4$ pg/ml' ye geriledi ($p = 0,001$). Plazma TNF- α düzeyi ortalama $11,4 \pm 4,8$ pg/ml iken $5,8 \pm 3,9$ pg/ml' ye düştü ($p = 0,001$). IL-2 düzeyi başlangıçta $860,0 \pm 919,1$ U/ml olup, karvedilol sonrası $758,3 \pm 600,4$ U/ml olarak bulundu ($p = 0,300$). Karvedilol kullanan grupta plazma IL-6 ve TNF- α düzeyleri baskılanmış olarak bulunurken IL-2 düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Sol ventrikül EF'ları değerlendirildiğinde karvedilol öncesi sol ventrikül EF

ortalama 22 ± 7 iken, karvedilol sonrası 28 ± 12 olarak saptandı ($p=0.002$). Karvedilol öncesi ve sonrası pik doluş hızına ulaşma süresi, pik boşalma hızına ulaşma süresi ve 1/3 doluş fraksiyonu açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Karvedilol, sol ventrikül EF'nu artırarak sistolik fonksiyonları iyileştirirken sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını etkilememekteydi. Karvedilol grubunun çalışma öncesi ve sonrası parametrelerinin karşılaştırılması ve istatistiksel değerleri Tablo 9' da gösterilmiştir.

Standart tedavi grubundaki 16 hastanın 6'sı (%38) evre II, 10'u (%62) evre III KY'nde iken çalışma sonunda 15'i (%94) evre II, 1'i (%4) evre III KY'nde idi ($p=0.005$). Bu grupta plazma TNF- α düzeyi ortalama $8,7\pm7,0$ pg/ml olup çalışma sonunda $11,7\pm7,4$ pg/ml'ye yükseldi ($p=0.004$). Plazma IL-2 ve 6 düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$). Radyonüklid ventrikülografi yöntemiyle ölçülen sol ventrikül EF başlangıçta 29 ± 10 iken, sonrasında 28 ± 10 'a geriledi ($p=0.01$). Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu değerlendiren parametreler açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Standart tedavi grubunda sol ventrikül EF azalmakta, plazma TNF- α düzeyide anlamlı olarak artmaktaydı. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ve diğer sitokin düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0.05$). Standart tedavi grubunun çalışma öncesi ve sonrası parametrelerinin karşılaştırılması ve istatistiksel değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Standart tedavi ve karvedilol grubunun 4 ay sonundaki değerleri karşılaştırıldığında karvedilol grubunda sistolik kan basıncı ortalama 110 ± 12 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalama $70\pm7,5$ mmHg, kalp hızı ortalama 65 ± 3 /dk, standart tedavi grubunda sistolik kan basıncı ortalama 125 ± 15 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalama 77 ± 7 mmHg, kalp hızı ortalama 77 ± 9 /dk olarak bulundu ($p<0.05$). Karvedilol alan grupta kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı anlamlı olarak daha düşüktü. Çalışma sonunda, karvedilol grubundaki 28 hastanın 13'ü (%46) evre I, 14'ü (%50) evre II, 1'i (%4) evre III KY'ne gerilemiş iken standart tedavi grubundaki 16 hastanın 15'i (%94) evre II, 1'i (%4) evre III KY'nde idi ($p=0.003$).

Karvedilol grubunda çalışma sonu plazma TNF- α düzeyi ortalama $5,8\pm3,9$ pg/ml iken standart tedavi grubunda $11,7\pm7,4$ pg/ml olarak saptandı ($p=0.000$). Karvedilol alan hastalarda plazma TNF- α düzeyi baskılanırken, standart tedavi grubunda plazma TNF- α düzeyinde anlamlı artış saptandı ($p=0.000$). Diğer sitokinler açısından farklılık yoktu ($p>0.05$). Çalışma sonucunda iki grup arasında sol ventrikül EF, pik doluş hızına ulaşma süresi, pik boşalma hızına ulaşma süresi ve 1/3 doluş fraksiyonu arasında fark saptanmadı.

Standart tedavi ve karvedilol grubunun 4 ay sonundaki parametrelerin karşılaştırılması Tablo 11' de özetlenmiştir.

Çalışma sırasında ölüm gözlenen hastaların çalışma öncesi parametreleri incelendiğinde, sağ kalım gözlenen hastalara göre plazma IL-6 düzeylerinin yüksek olduğu, sistolik ve diyastolik kan basınçlarının daha düşük olduğu saptandı ($p<0.05$).

Ölüm gözlenen 8 hastanın 7'si standart tedavi grubundan olup, bu grupta mortalite daha yüksek oranda bulundu, ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlılık kazanmadı ($p=0.05$). Ölüm gözlenen hastaların laboratuvar değerleri ve istatistiksel anlamlılıkları Tablo 12'de gösterilmiştir.



Tablo 7: Karvedilol ve Standart tedavi grubunun çalışma öncesi karakteristik özellikleri ve laboratuvar değerleri

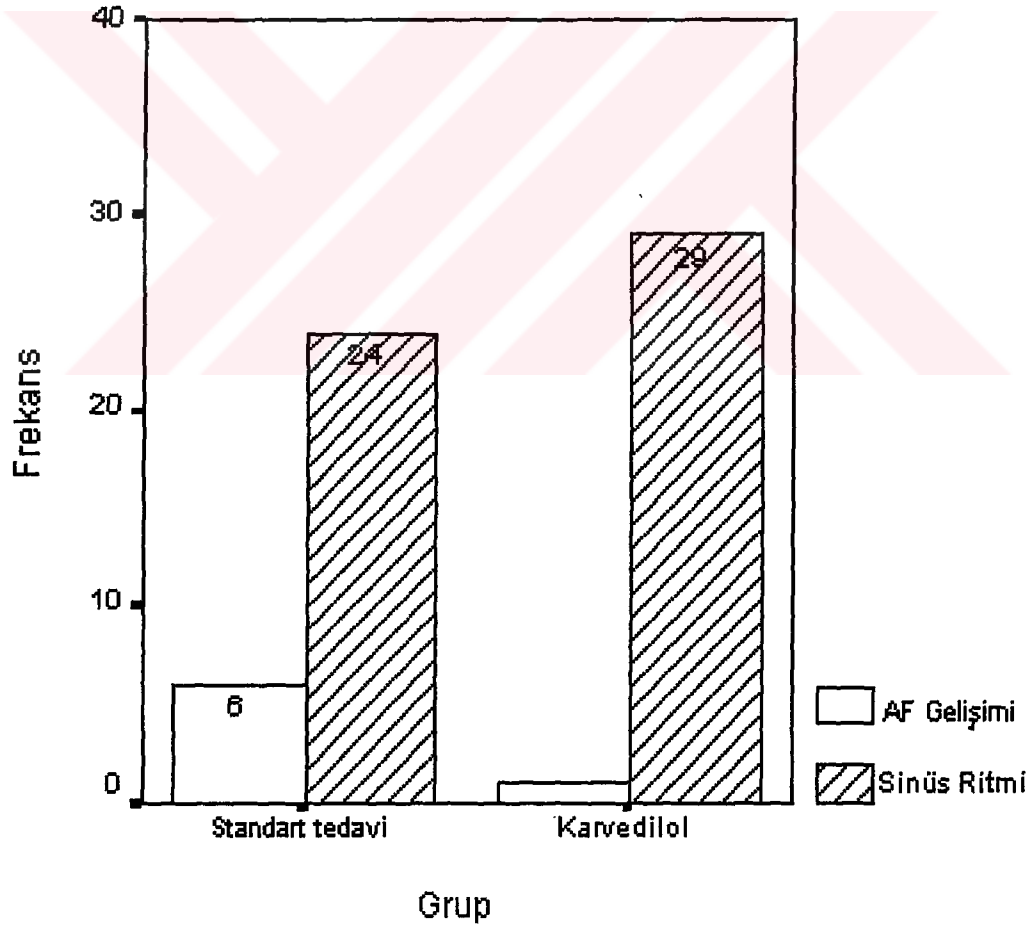
Parametre	Karvedilol (n= 30)	Standart tedavi (n= 30)	p
Yaş (Yıl)	59,4±10,8	57,6±11,9	0.300
Erkek / Kadın	24 / 6	27 / 3	0.200
İskemik DKMP (n)	15	20	0.140
Non - İskemik DKMP (n)	15	10	0.100
Hipertansiyon (n)	12	9	0.200
Diyabetes Mellitus (n)	5	10	0.110
Sigara Kullanımı (n)	9	12	0.200
Sistolik KB (mmHg)	121±15	121±17	0.140
Diyastolik KB (mmHg)	77±9	75±11	0.400
Kalp Hızı (/dk)	81±7	80±10	0.800
NYKC'ne göre KY Evrelemesi			
Evre I (n)	0	0	0.300
Evre II (n)	11	13	
Evre III (n)	19	7	
By pass operasyonu (n)	6	7	0.500
Trigliserid düzeyi (mg/dl)	138±48	156±49	0.100
Kollesterol düzeyi (mg/dl)	190±39	192±46	0.800
HDL düzeyi (mg/dl)	39±7	42±10	0.200
LDL düzeyi (mg/dl)	125±36	124±40	0.900
Proinflamatuvar Sitokinler			
IL-2 (U/ml)	855,0±888,1	710,7±293,1	0.800
IL-6 (pg/ml)	11,7±11,3	11,6±8,9	0.600
TNF-α (pg/ml)	11,3±4,7	9,6±6,0	0.200
Radyonuklid Ventrikülografi Ölçümleri			
EF (%)	22,1±8,3	25,6±9,1	0.120
Pik doluş hızına ulaşma süresi (ms)	142,8±100,9	162,6±77,7	0.400
Pik boşalma hızına ulaşma süresi (ms)	116,0±86,6	92,4±57,3	0.200
1/3 Doluş Fraksiyonu (sn)	0,5±0,2	0,4±0,2	0.700

DKMP: Dilate Kardiyomiyopati, KB: Kan Basıncı, IL: İnterlökin, TNF- α: Tümör Nekrozis Faktör alfa, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu. İstatistiksel analiz Mann – Whitney U ve bağımsız gruplarda t testi ve Ki kare testine göre yapılmıştır. P < 0.05 olan değerler anlamlı kabul edilmiştir.

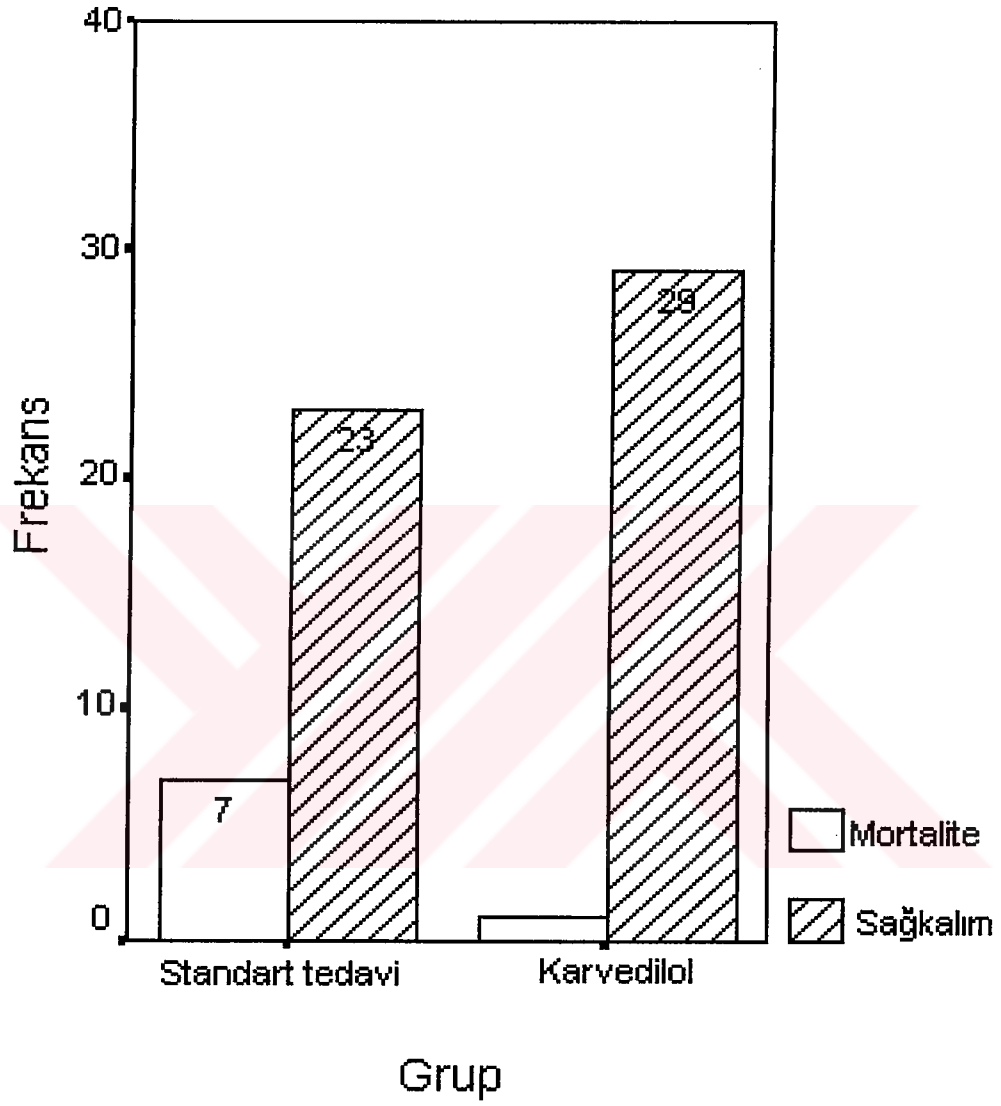
Tablo 8 : Standart tedavi ve Karvedilol grubunun çalışma sırasında gözlenen olaylar açısından karşılaştırılması

Parametre	Karvedilol (n= 30)	Standart tedavi (n= 30)	p
Ölüm (n)	1 (% 3)	7 (% 23)	0.050
AF Gelişimi (n)	1 (% 3)	6 (% 20)	0.100

AF: Atriyal Fibrilasyon. Karvedilol ve standart tedavi gruplarında ölüm ve AF gelişimi Ki kare istatistiksel yöntemiyle değerlendirilmiş ve $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edilmiştir.



Grafik 1: Her iki grupta atriyal fibrilasyon gelişme sıklığı ($p=0.100$)



Grafik 2: Her iki grupta ölüm görülme sıklığı (p=0.050)

Tablo 9: Karvedilol grubundaki parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Parametre	Başlangıç (n= 28)	Karvedilol (n= 28)	p
Sistolik KB (mmHg)	122±15	110±12	0.000
Diastolik KB (mmHg)	77±9	70±7,5	0.000
Kalp Hızı (/dk)	81±8	65±3	0.000
NYKC'ne göre KY Evrelemesi			
Evre I (n)	0	13	0.001
Evre II (n)	10	14	
Evre III (n)	18	1	
Trigliserid düzeyi (mg/dl)	138±47	125±50	0.200
Kollesterol düzeyi (mg/dl)	188±39	180±34	0.500
HDL düzeyi (mg/dl)	39±7	44±7	0.200
LDL düzeyi (mg/dl)	125±36	124±40	0.500
Proinflamatuvar Sitokinler			
IL-2 (U/ml)	860,0±919,1	758,3±600,4	0.300
IL-6 (pg/ml)	11,2±11,4	5,5±1,4	0.001
TNF-α (pg/ml)	11,4±4,8	5,8±3,9	0.001
Radyonuklid Ventrikülografi Ölçümleri			
EF (%)	22±7	28±12	0.002
Pik doluş hızına ulaşma süresi (ms)	141,3±101,8	141,1±85,5	0.900
Pik boşalma hızına ulaşma süresi (ms)	120,4±87,7	133,8±76,3	0.600
1/3 Doluş Fraksiyonu (sn)	0,5±0,2	0,4±0,2	0.100

KB: Kan Basıncı, IL: İnterlökin, TNF- α: Tümör Nekrozis Faktör alfa, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu. İstatistiksel analiz Ki kare, Wilcoxon T ve bağımlı gruplarda t testine göre yapılmıştır. P < 0.05 olan değerler anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 10: Standart tedavi grubundaki parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Parametre	Başlangıç (n= 16)	Standart tedavi (n= 16)	p
Sistolik KB (mmHg)	126±8	125±15	0.200
Diastolik KB (mmHg)	75±11	77±7	0.300
Kalp Hızı (/dk)	81±10	77±9	0.500
NYKC'ne göre KY Evrelemesi			
Evre I (n)	0	0	0.005
Evre II (n)	6	15	
Evre III (n)	10	1	
Trigliserid düzeyi (mg/dl)	165±58	165±93	0.070
Kolesterol düzeyi (mg/dl)	193±50	191±63	0.400
HDL düzeyi (mg/dl)	40±9	42±10	0.300
LDL düzeyi (mg/dl)	128±44	116±51	0.500
Proinflamatuvar Sitokinler			
IL-2 (U/ml)	700,1±196,5	742,9±180,1	0.060
IL-6 (pg/ml)	9,5±7,7	8,7±6,2	0.600
TNF-α (pg/ml)	8,7±7,0	11,7±7,4	0.004
Radyonuklid Ventrikülografi Ölçümleri			
EF (%)	29±10	28±10	0.010
Pik doluş hızına ulaşma süresi (ms)	171,8±97,8	130,8±50,9	0.300
Pik boşalma hızına ulaşma süresi (ms)	79,6±51,7	113,8±48,0	0.070
1/3 Doluş Fraksiyonu (sn)	0,4±0,2	0,5±0,3	0.400

KB: Kan Basıncı, IL: İnterlökin, TNF- α: Tümör Nekrozis Faktör alfa, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu. İstatistiksel analiz Ki kare, Mann – Whitney U ve bağımsız gruplarda t testine göre yapılmıştır. P < 0.05 olan değerler anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 11: Standart tedavi ve Karvedilol grubundaki parametrelerin tedavi sonrası karşılaştırılması

Parametre	Karvedilol (n= 28)	Standart tedavi (n= 16)	p
Sistolik KB (mmHg)	110±12	125±15	0.002
Diastolik KB (mmHg)	70±7,5	77±7	0.007
Kalp Hızı (/dk)	65±3	77±9	0.000
NYKC'ne göre KY Evrelemesi			
Evre I (n)	13	0	0.003
Evre II (n)	14	15	
Evre III (n)	1	1	
Trigliserid düzeyi (mg/dl)	125±50	165±93	0.070
Kollesterol düzeyi (mg/dl)	180±34	191±63	0.400
HDL düzeyi (mg/dl)	44±7	42±10	0.300
LDL düzeyi (mg/dl)	124±40	116±51	0.800
Proinflamatuvar Sitokinler			
IL-2 (U/ml)	758,3±600,4	742,9±180,1	0.900
IL-6 (pg/ml)	5,5±1,4	8,7±6,2	0.070
TNF-α (pg/ml)	5,8±3,9	11,7±7,4	0.000
Radyonuklid Ventrikülografi Ölçümleri			
EF (%)	28±12	28±10	0.800
Pik doluş hızına ulaşma süresi (ms)	141,1±85,5	130,8±50,9	0.600
Pik boşalma hızına ulaşma süresi (ms)	133,8±76,3	113,8±48,0	0.300
1/3 Doluş Fraksiyonu (sn)	0,4±0,2	0,5±0,3	0.700

KB: Kan Basıncı, IL: İnterlökin, TNF- α: Tümör Nekrozis Faktör alfa, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu. İstatistiksel analiz Ki kare, Mann – Whitney U ve bağımsız gruplarda t testine göre yapılmıştır. P < 0.05 olan değerler anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 12: Sağ kalan ve ölen hastaların çalışma öncesi parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Ölüm (n= 8)	Sağkalım (n= 52)	p
Sistolik KB (mmHg)	106±9	124±16	0.005
Diastolik KB (mmHg)	62±10	77±10	0.020
Kalp Hızı (/dk)	82±11	80±8	0.500
Proinflamatuvar Sitokinler			
IL-2 (U/ml)	782,3±660,4	704,9±596,1	0.200
IL-6 (pg/ml)	11,7±11,4	10,2±5,4	0.040
TNF-α (pg/ml)	10,4±4,0	10,5±5,0	0.900
Radyonüklid Ventrikülografi Ölçümleri			
EF (%)	20±8	24±9	0.200
Pik doluş hızına ulaşma süresi (ms)	133,7±43,3	155,8±94,0	0.600
Pik boşalma hızına ulaşma süresi (ms)	115,8±72,9	102,8±74,5	0.500
1/3 Doluş Fraksiyonu (sn)	0,6±0,1	0,5±0,2	0.200

KB: Kan Basıncı, IL: İnterlökin, TNF- α: Tümör Nekrozis Faktör alfa, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu. İstatistiksel analiz Mann – Whitney U ve bağımsız grupta t testine göre yapılmıştır. P < 0.05 olan değerler anlamlı kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Sitokinler, KY patogenezinde önemli role sahip olduğu son zamanlarda anlaşılan endojen peptidlerdir. TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 şeklinde sınıflandırılmışlardır (3). Sitokinlerin sol ventrikülün yeniden biçimlenmesine öncülük etme, kontraktil disfonksiyona yol açma ve miyokardiyal beta adrenerjik reseptörlerin azaltılması gibi mekanizmalar yoluyla kardiyovasküler fonksiyonların değiştirilmesine katkıda buldukları saptanmıştır (4). Bir zamanlar sistolik sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda kontrendike olduğu düşünülen beta blokerler, artık KY'nde birinci basamak tedavi haline gelmiştir. Birkaç geniş klinik çalışmada, beta blokerlerin standart KY tedavisine eklenmesiyle mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (6-8). Beta blokerlerin bu yararlı etkilerini sempatik sinir sistemini baskılayarak sağladığı düşünülmektedir. Karvedilol α -blokaj, vazodilatasyon ve antioksidan özelliği olan nonselektif bir beta blokerdir (β_1/β_2 oranı 7.3). KY'nde sol ventrikül EF ve kalp debisini artırıp, kalp hızını ve pulmoner kapiller kama basıncını düşürerek fonksiyonel kapasitede düzelmeye sağlamaktadır (9).

Bir çalışmada NYKC' ne göre evre II-IV arası KY olan 40 hastanın almakta olduğu standart KY tedavisine (ACEI, diüretik ve digoksin) eklenen karvedilolün hastaların efor kapasitesini artırdığı, NYKC evrelemesine göre yapılan KY evresini iyileştirdiği gözlemlenmiştir (88). Bizim çalışmamızda standart tedaviye karvedilol eklenmesiyle, başlangıçta 28 hastanın 10'u (%36) evre II, 18'i (%64) evre III iken dört ayın sonunda 13'ü (%46) evre I, 14'ü (%50) evre II, 1'i (%4) evre III KY'ne gerilemiştir ($p=0.001$). Karvedilol ve standart tedavi grubu 4 ay sonunda fonksiyonel kapasite açısından karşılaştırıldığında karvedilol grubunda fonksiyonel kapasitenin anlamlı olarak daha fazla düzeldiği saptanmıştır ($p=0.002$). Gilbert ve ark. (89) dört ay süreyle kademeli olarak

günde iki kez 3,125 mg'dan 25 mg veya 50 mg'a artan dozlarla tedavi edilen 60 dilate kardiyomiyopatili hastanın EF ve atım hacim indeksi anlamlı şekilde artarken pulmoner kapiller kama basıncını azalmış, NYKC'ne göre KY evresini belirgin olarak düzelmiş olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda kullanılan karvedilol dozu $28,4 \pm 10,8$ mg olup Gilbert ve ark.'nın çalışma sonuçlarıyla uyumlu olarak karvedilol almakta olan hastaların 4 ay sonundaki sol ventrikül EF'ları artmış idi ($p=0.002$). Standart tedavi grubunda ise 4 ay sonunda sol ventrikül EF başlangıca göre azalmıştı ($p=0.010$). Ancak 4 ay sonunda her iki grup arasında sol ventrikül EF karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı. Bunun sebebi; standart tedavi grubunda olup çalışma sırasında ölen düşük EF'lu hastaların çalışma dışı kaldığında, geride kalan hastaların ölen hastalara oranla daha iyi EF'una sahip olmaları olabilir.

Hipertansif 1170 hastayı içeren 36 çalışmanın meta analizi sonucunda 12,5-100 mg arasında günde tek doz karvedilol kullanımı ile hem sistolik hem de diyastolik kan basıncının ve kalp hızının azaldığı saptanmıştır (90). Bu meta analizin sonuçlarına göre karvedilol total kolesterolün, alt gruplarının ve trigliseridlerin plazma düzeylerini etkilememektedir. Biz de çalışmamızda karvedilol almakta olan hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçlarının ve kalp hızının azaldığını, plazma total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid düzeylerinin ise etkilenmediğini saptadık.

KY olan insanlarda plazma TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-10 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Levine ve ark. (91) KY'nde kaşeksinin nedenini saptamak amacıyla NYKC evre III-IV KY olan hastalarda plazma TNF- α düzeylerine bakmışlardır. Bu çalışmada KY olan 33 hastanın ve 33 sağlıklı bireyin plazma TNF- α düzeyleri ölçülmüştür. KY bulunan hastalarda plazma TNF- α düzeyleri (115 ± 25 Ü/ml), sağlıklı bireylerdekinden (9 ± 3 Ü/ml) ($p < 0.001$) daha yüksek bulunmuştur. Plazma TNF- α düzeyleri yüksek olan hastalarda daha ilerlemiş kalp hastalığı belirlenmiştir. Sitokinler KY'ni miyokardiyal kontraktileteyi baskılayarak şiddetlendirmektedir (4). SOLVD çalışmasının analizinde, KY bulunan hastalarda plazma TNF- α düzeyleri (NYKC evre I, II, III için sırasıyla $1,95 \pm 0,54$ pg/ml, $2,60 \pm 0,48$ pg/ml, $6,4 \pm 1,9$ pg/ml) yaşa göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre ($0,75 \pm 0,05$ pg/ml) yüksek bulunmuştur (92). Fonksiyonel kapasitesi NYKC'ne göre evre I-III arasındaki KY'li hastalarda plazma IL-6 düzeyleri de (sırasıyla; $3,3 \pm 0,5$ pg/ml, $6,2 \pm 1,1$ pg/ml, $5,2 \pm 0,9$ pg/ml) yaşa göre eşleştirilmiş kontrollerden ($1,8 \pm 0,5$ pg/ml) yüksek bulunmuştur. Plazma IL-6 düzeylerinin NYKC evrelemesi dışında, sağ atriyum basıncı, pulmoner kapiller kama basıncı ve sol ventrikül EF gibi hemodinamik parametrelerle de

bağlantısı saptanmıştır. Çeşitli nedenlere bağlı KY bulunan hastaların plazmasında TNF- α ve IL-6 düzeyleri yüksek olarak bulunmuş, bu yüksek sitokin düzeylerinin KY etyolojisinden bağımsız olduğu bildirilmiştir (93). Sitokin inhibisyonunun temel ilkeleri salgılanmış sitokinlerin nötrleştirilmesi ya da sentezinin inhibe edilmesidir. Deneysel çalışmalar dolaşan eriyebilir p 75 TNF reseptör proteininin (etanercept) TNF- α 'ya bağlanıp, TNF- α 'nın dolaşım sistemindeki bazı olumsuz etkilerini engellediğini ortaya koyduktan sonra insanlardaki etkinliğini araştırmak üzere bir çalışma planlanmıştır. Bu maddenin uzun süre kullanımının sonuçlarını araştırmak amacıyla yürütülen çalışmada etanercept'in yararlı olabileceğini gösteren kanıt ortaya konulamadığından erken sonlandırılmıştır (94). Sentezin inhibe edilmesi en iyi olarak TNF- α için gösterilmiştir; burada siklik adenzin monofosfatın (cAMP) uyarılması TNF- α 'nın inhibisyonuna neden olmaktadır. Güçlü inotropik ve vazodilatatör ajan olma özelliği olan fosfodiesteraz inhibitörlerinin cAMP'yi artırarak TNF- α üretimini inhibe ettiği bilinmektedir. Ro 20-1724, etazolat, amrinon, milrinon ve pentoksifilinın sıçan kalbinde uyarılmamış TNF- α üretimini inhibe ettiği bildirilmiştir (95).

Değişik antiaritmik ilaçların sitokin üretimi üzerinde değişik etkileri olmaktadır. Disopiramid ve lidokain, TNF- α ve IL-6 üretimini artırma eğilimi gösterir. Amiodaron bütün konsantrasyonlarda TNF- α ve IL-6 üretimini azaltmaktadır. Amiodaronun önceden bilinmeyen bu bağımsızlık düzenleyici etkileri KY bulunan hastalarda yararlı etkilerine katkıda bulunuyor olabilir (96). Biz bu nedenle çalışmamıza antiaritmik ilaç kullanan dilate kardiyomyopati hastaları almadık.

Dilate kardiyomyopati tanısı ile izlenen ve sol ventriküle destek aygıtı yerleştirilerek tedavi edilen 14 hastanın kontrollerinde sitokin düzeylerinde düşme saptanmıştır. Sol ventriküle aygıt yerleştirilmeden önceki 24 saat içinde 14 hastanın 11'inde (%79) IL-6 düzeyleri, 10'unda (%71) IL-8 düzeyleri, 2'sinde de (%14) TNF- α düzeyleri yüksek bulunmuştur. Mekanik yardımdan ya da kalp naklinden 30 gün sonra sol ventrikül EF'nda iyileşme ile paralel olarak IL-6 ve IL-8 düzeylerinde azalma olmuş, TNF- α düzeylerinde ise anlamlı bir değişme olmamıştır (97). Matsumura ve ark. (10) idiyopatik kardiyomyopati NYKC evre II KY olan 9 hastanın almakta olduğu standart KY tedavisine karvedilol ilave edildiğinde tedavi sonrası plazma TNF- α düzeyinde değişiklik olmazken IL-6 düzeylerinde anlamlı düşme saptamışlardır. Sözü edilen bu iki çalışmada da hasta sayısının az olması nedeniyle plazma TNF- α düzeyinde anlamlı değişiklik saptanamamış olabilir. Yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak daha fazla sayıda

hastayı kapsayan çalışmamızda karvedilolün sadece plazma IL-6 düzeylerini değil, aynı zamanda plazma TNF- α düzeylerini de anlamlı düzeyde düşürdüğünü saptadık (p=0.001). Standart tedavi grubunda ise anlamlı değişiklik bulunmamıştır.

Sliwa ve ark. (98) idiyopatik dilate kardiyomyopati standart KY tedavisi (ACEI, digoksin, diüretik gibi) alan 28 hastanın 14'üne günde iki kez 400 mg pentoksifilin (ksantin türevi) diğer 14 hastaya ise plasebo tedaviyi 6 ay süre ile vermişlerdir. Çalışma sonunda pentoksifilin alan grupta plazma TNF- α üretiminin baskılandığını, fonksiyonel kapasitenin ve sol ventrikül EF'nun arttığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada Skudicky ve ark. (99) idiyopatik dilate kardiyomyopati sol ventrikül EF %40'ın altında ve 3 aydan daha uzun süredir ACEI, digoksin ve karvedilol tedavisi alan 39 hastayı çalışmaya almışlardır. Bir grup pentoksifilin (n=20), diğer grup ise plasebo (n=19) grubu olarak randomize edilmiştir. Altı ay sonunda pentoksifilin alan grupta sol ventrikül sistol sonu çapı azalmış, EF artmış olarak bulunurken sol ventrikül diyastol sonu çapında değişiklik saptanmamıştır. Plazma TNF- α düzeyi açısından anlamlı değişiklik bulunamamıştır. Başlangıçta plazma TNF- α düzeyi $2,5 \pm 1,9$ pg/ml iken pentoksifilin tedavisinden 6 ay sonra $2,3 \pm 1,8$ pg/ml düzeylerinde saptanmıştır (p >0.05).

KY'nde karvedilolün sitokin supresyonu yapıcı etkisini ortaya koyan bir çalışma literatürde bilinmemesine karşın Sliwa ve ark.'nın (98) çalışmasında pentoksifilin dilate kardiyomyopati hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarını düzeltmekte ve sitokin düzeylerini baskılamaktayken, aynı çalışma dizaynı içinde düzenlenen Skudicky ve ark.'nın (99) çalışmasında pentoksifilin sitokin düzeylerini etkilememesinin sebebi, bu hastaların 3 aydan uzun süredir karvedilol alıyor olup, karvedilolün yeterli supresyonu zaten yapıyor olmasına bağlı olabilir. Biz ise 4 ay süre ile karvedilol alan grupta plazma TNF- α düzeylerinin belirgin olarak baskılanmasına karşın (p=0.001) standart tedavi alan grupta plazma TNF- α düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığını saptadık (p=0.04).

Ekokardiyografik olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal ancak anormal diyastolik fonksiyonu olan 14 hipertansif hastanın değerlendirildiği bir çalışmada karvedilol kullanımının sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını düzelttiği bildirilmiştir (100). Stabil anjinalı 20 hastayı içeren başka bir çalışmada ise bir gruba plasebo diğer gruba karvedilol verilerek tedavi öncesi ve sonrası radyonüklid ventrikülografi yöntemiyle sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu değerlendiren parametrelerden pik doluş hızına ulaşma süresi ve 1/3 doluş fraksiyonu değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda karvedilol grubunda doza bağımlı olarak pik doluş hızına ulaşma süresi ve 1/3 doluş fraksiyonunda

artma saptanmıştır (101). Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan KY'li hastalarda karvedilolün sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine olan etkisini değerlendiren bir çalışma bulunamamıştır. Biz çalışmamızda karvedilolün, radyonüklid ventrikülografi yöntemiyle ölçülen ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu değerlendiren pik doluş hızına ulaşma süresi, pik boşalma hızına ulaşma süresi ve 1/3 doluş fraksiyonu üzerine etkisinin olmadığını bulduk.

Dilate kardiyomiyopatili hastalarda plazma IL-2 düzeyinin arttığı, tedaviye metoprolol eklenmesiyle plazma IL-2 düzeylerinin baskılandığı saptanmıştır (102). Literatürde karvedilolün plazma IL-2 üzerine etkisini bildiren çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda karvedilol kullanımının dilate kardiyomiyopatili hastalarda plazma IL-2 düzeyini etkilemediğini saptadık ($p=0.300$).

Dilate kardiyomiyopatili hastalarda karvedilol kullanımının sol ventrikül fonksiyonlarını düzelttiği, EF'nu artırdığı, böylelikle morbidite ve mortaliteyi azalttığı bilinmektedir. Bir çalışmada KY olan 1094 hasta, altı dakikalık egzersiz testi (maksimum yürüme kapasitesi) kriterlerine göre hafif, orta ve ağır KY gruplarına ayrılarak karvedilol başlanmış ve 6-18 ay arasında bir sürede izlenmiştir. Çalışma esas olarak mortalite üzerine planlanmış olmamakla birlikte, mortalitede önemli azalma olduğu gerekçesiyle erken olarak sonlandırılmıştır. Çalışma sonlandırıldığı sırada plaseboya randomize edilen 398 hastada ölüm oranı %7.8, buna karşın karvedilol ile tedavi edilen 696 hastada bu oran %3.2 olarak bulunmuştur. Bu oran karvedilol grubunda %65' lik bir mortalite azalması göstermektedir ($p<0.001$). Mortalitedeki azalma ortalama 6,5 aylık tedaviden sonra görülmüştür. Bu etki KY etyolojisi, yaş, cinsiyet, semptomların şiddeti ve başlangıçtaki sol ventrikül EF'ndan etkilenmeden tüm gruplarda gözlenmiştir (6). Bizim çalışmamızda 4 aylık izlem süresince karvedilol alan hastalardan sadece 1 hastada (%3), standart tedavi grubundan ise 7 hastada (%23) ölüm saptanmış olup, mortalite karvedilol grubunda düşük oranda bulunmuş olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlılık kazanmamıştır ($p=0.050$). Bunun sebebi, vaka sayısının az olması ve izlem süresinin kısa olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Yapılan bir çalışmada yüksek plazma TNF- α düzeyleri ile hemodinamik bozukluk arasında bir ilişki saptanmamıştır (92). Bu çalışmada TNF- α 'nın tersine plazma IL-6 düzeylerinde yükselmeye hemodinamik kötüleşme arasında ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda ölüm gelişen hastaların sağ kalan hastalara oranla plazma IL-6 düzeyleri daha yüksek olarak saptandı.

Karvedilolün sol ventrikül EF, mortalite ve morbidite üzerindeki olumlu etkilerinin doza bağımlı olduğu ve en düşük dozda bile (6,25 mg 2x1), mortalitede belirgin bir risk azalması sağladığı gösterilmiştir (103). Bizim çalışmamızda kullandığımız karvedilol dozu $28,4 \pm 10,8$ mg olarak bulunmuştur.

Krum ve ark. (104) dilate kardiyomiyopati NYKC evre III-IV KY olan 56 hastada karvedilolün antiaritmik etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada hastaların hemodinami ve semptom skoru iyileşmiş, kalp yetersizliğinin evresi gerilemiş, ölüm oranında anlamlı azalma saptanmıştır. Çalışmanın sonunda ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonun karvedilol kullanımıyla KY'li hastalarda belirgin düzeyde azaldığı görülmüştür. Karvedilolün bu antiaritmik etkisini beta blokaj, intrinsek sınıf-II antiaritmik etkinlik ve anti oksidan özelliklerinin yanında sol ventrikül fonksiyonlarını da düzelterek sağladığı düşünülmektedir (104). Dilate kardiyomiyopati olup atriyal fibrilasyon ritminde olan hastalarda da, sinüs ritminde olan hastalarda olduğu gibi karvedilol kullanımının sol ventrikül fonksiyonlarını ve fonksiyonel kapasiteyi düzelttiği bilinmektedir (105). Ancak sinüs ritminde olan dilate kardiyomiyopati hastalarda karvedilolün atriyal fibrilasyon gelişimini önleyip önlemediğine dair bir çalışmaya literatürde rastlanamamıştır. Çalışmamızda hastaları iki haftalık kontrollerde ritm açısından değerlendirdiğimizde karvedilol almakta olan hastaların 1'inde (%3), standart tedavi grubunun 6'sında (%20) atriyal fibrilasyon saptadık. Karvedilol alan grupta standart tedavi grubuna oranla atriyal fibrilasyon gelişimini daha düşük oranda bulmamıza karşın istatistiksel anlamlılık tesbit edilemedi ($p=0.10$).

Bu çalışma ile karvedilolün klinik ve hemodinamik yararlı etkilerini, vazodilatatör ve anti oksidan özellikleri yanısıra sitokin supresyonu da yaparak sağladığını göstermiş olduk.

SONUÇLAR

NYKC evrelemesine göre evre II-III kalp yetersizliği olan dilate kardiyomyopati hastalarda ACEI, digoksin, diüretik tedavisine eklenen karvedilolün fonksiyonel kapasiteyi düzelttiği, sol ventrikül EF'nu artırdığı saptanmıştır. Karvedilolün sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu gösteren parametreler üzerine olumlu bir etkisi bulunamamıştır.

Karvedilol kullanımı sonrası plazma TNF- α ve IL-6 düzeylerinin standart tedavi grubuna oranla belirgin olarak baskılandığı görülmektedir. Buna karşılık standart tedavi grubunda sol ventrikül EF'nda düşüş, sitokin düzeylerinde (TNF- α) artış olması dikkate alındığında karvedilolün sol ventrikül fonksiyonlarına olan yararlı etkilerini anti oksidan, vazodilatatör, α ve β blokaj özellikleri yanında proinflamatuvar sitokinleri de baskılayarak gösterdiği düşünülmektedir. Karvedilol kullanımı kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncını baskılamakta, lipid profilini etkilememektedir.

Karvedilol kullanmakta olan hastalarda standart tedavi grubuna göre ölüm sıklığı daha az oranda olmasına karşın istatistiksel anlamlılık bulunamaması çalışmamızın süresinin kısa olması ile açıklanabilir. Plazma IL-6 düzeyi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki mevcut olup karvedilol kullanımı IL-6 düzeyinde düşmeye yol açmaktadır, ancak IL-2 düzeylerini etkilememektedir. Ayrıca karvedilolün atriyal fibrilasyon gelişimini istatistiksel anlamlılık oluşturmayacak şekilde azaltmakta olduğunu da saptadık.

ÖZET

Dilate kardiyomiyopatili hastalarda karvedilol kullanımının sol ventrikül fonksiyonlarını düzelttiği ve ejeksiyon fraksiyonunu artırdığı, böylelikle morbidite ve mortalitede düzelme sağladığı bilinmektedir. Ancak bu yararlı etkisinin, artan sempatik aktivasyonu baskılamak dışında, sitokinleri de baskılayarak gösterip göstermediği bilinmemektedir. Çalışmamızda New York Kalp Cemiyeti evrelemesine göre efor kapasitesi evre II ve III olan dilate kardiyomiyopatili standart kalp yetersizliği tedavisi almakta olan hastalarda, tedaviye eklenen karvedilolün sol ventrikül fonksiyonları ve proinflamatuvar sitokinler üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık. İskemik veya iskemik olmayan dilate kardiyomiyopati tanısı alan 60 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Hastalar iki gruba bölünerek bir gruba almakta oldukları standart tedaviye karvedilol eklenirken (n=30), diğer grupta (n=30) standart tedaviye devam edildi.. Hastaların çalışma başında ve sonunda serum kolesterol, trigliserid, TNF- α , IL-2 ve IL-6 düzeyleri ölçüldü. Aynı gün içinde radyonüklid ventrikülografi yöntemiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Karvedilol kullanmakta olan hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları artmış, fonksiyonel kapasiteleri düzelmiş olarak bulunurken diyastolik fonksiyonlarda değişiklik saptanmadı. Karvedilol grubunda plazma IL-6 ve TNF- α düzeyi baskılanmış olarak bulundu. Standart tedavi grubunda ise IL-6 düzeyinde anlamlı değişiklik olmazken TNF- α düzeyi yükselmekteydi. Çalışma sırasında karvedilol grubundan 1 (%3), standart tedavi grubundan 7 (%23) hastada ölüm gözlemlendi. Karvedilol grubunda 1 (%3), standart tedavi grubunda 6 (%20) hastada atriyal fibrilasyon gelişti. Sonuç olarak dilate kardiyomiyopatili hastalarda standart tedaviye eklenen karvedilolün fonksiyonel kapasiteyi düzelttiği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu artırdığı saptanmıştır. Karvedilol kullanımı sonrası plazma TNF- α ve IL-6 düzeylerinin

baskılandığı görülmektedir. Buna karşılık standart tedavi grubunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşüş, sitokin düzeylerinde (TNF- α) artış olması dikkate alındığında karvedilolün sol ventrikül fonksiyonlarına olan yararlı etkilerini proinflamatuvar sitokinleri de baskılayarak gösterdiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: dilate kardiyomiyopati, karvedilol, proinflamatuvar sitokinler, sol ventrikül fonksiyonları.



EFFECT OF CARVEDILOL ON LEFT VENTRICULAR FUNCTIONS AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

SUMMARY

It is known that carvedilol improves left ventricular functions and ejection fraction thus it improves morbidity and mortality in patients with dilated cardiomyopathy. However, besides the suppression of the increased sympathetic activation it is unknown whether this beneficial effect is produced by suppressed production of cytokines or not. In this study we intended to examine the effect of carvedilol on left ventricular functions and proinflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy at stage II and III functional capacity according to New York Heart Association Classification receiving standard heart failure therapy. The study group was consisted of 60 patients diagnosed as either ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. The patients were divided into 2 groups, while one group continued to receive standard therapy (n=30), carvedilol was added to the other group receiving standard therapy (n=30). Serum cholesterol, triglyceride, TNF- α , IL-2 and IL-6 levels were studied at the beginning and at the end of the study. On the same day, the diastolic function parameters and the left ventricular ejection fraction were evaluated by radionuclide ventriculography method. Plasma IL-6 and TNF- α levels in carvedilol group were found to be suppressed. In the standard therapy group no significant difference was found in IL-6 levels, however TNF- α levels were increased. During the study 1 (3%) patient in carvedilol and 7 (23%) in standard therapy

group died. And in 1 (3%) patient in carvedilol group and 6 (20%) in standard therapy group atrial fibrillation had occurred. As a result, it was found that in patients with dilated cardiomyopathy addition of carvedilol to the standard therapy improves functional capacity and left ventricular ejection fraction . After carvedilol therapy plasma levels of TNF- α and IL-6 were suppressed. Because of the findings; decrease in left ventricular ejection fraction and increase in cytokine levels (TNF- α) in the standard therapy group, it's considered that the beneficial effects of carvedilol are due to the consequence of suppression of proinflammatory cytokine production. In patients receiving carvedilol treatment the mortality rate is less than the standard treatment group. Besides, carvedilol treatment prevents the occurrence of atrial fibrillation without any statistical significance.

Keywords: dilated cardiomyopathy, carvedilol, proinflammatory cytokines, left ventricular functions.



KAYNAKLAR

- 1- Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiology factors of heart failure : rationale for presentive strategies and comprehensive disease management. Am Heart J 1997;33:703-12.
- 2- Gooding J, Jette AM. Hospital readmissions among the elderly. J Am Geriatr Soc 1985;33:595-601.
- 3- Pagani FD, Baker LS, Hsi C, Knox M, Fink MP, Visner MS. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor-alfa in conscious dogs. J Clin Invest 1992;90:389-98.
- 4- Desval A, Petersen NJ, Feldman AM, White BG, Mann DL. Cytokines and Cytokine Receptors in Advanced Heart Failure: An Analysis of the Cytokine Database from the Vesnarinone Trial (VEST) Circulation 2001;103:2055-59.
- 5- Mann DL, Young JB: Basic mechanisms in congestive heart failure: recognizing the role of proinflammatory cytokines. Chest 1994;105:897-904.
- 6- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. For the US Carvedilol Heart Failure Study Group: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996;334(21):1349-55.
- 7- CIBIS-II Investigators and Committee. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353 (9146):9-13.
- 8- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol R/XL in chronic heart failure: Metoprolol R/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353 (9169):2001-7.

- 9- Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, et al. Comparative hemodynamic left ventricular functional and antiadrenergic effect of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996;94:2817-25.
- 10- Matsumura T, Tsushima K, Ohtaki E, Misu K, Tohbaru T, Asano R. Effect of carvedilol on plasma levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in nine patients with dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 2002;39:253-7.
- 11- Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole – Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-25.
- 12- Remme WJ, Swedberg K: Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
- 13- Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1992;117:502-10.
- 14- Lindenfeld J, Krause-Steinrauf H, Salerno J. Where are all the women with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1417-19.
- 15- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.
- 16- Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anemia: Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J* 1993;70:357-62.
- 17- Valentine HA, Hunt SA, Fowler MB, Billingham ME, Schroeder JS. Frequency of familial nature of dilated cardiomyopathy and usefulness of cardiac transplantation in this subset. *Am J Cardiol* 1989;63:959-63.
- 18- Mason JW, O'Connell JB, Herkowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995;333:269-75.
- 19- Kaldır M, Tatlı E, Turgut B, Vural Ö. Doksorubisine bağlı kardiyomiyopati. *T Klin Kardiyoloji* 2002;15:416-21.
- 20- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:1841-42.

- 21- Alpert NR. Cardiac hypertrophy New York: Academic 1971;221-23.
- 22- Hirota H, Chen J, Betz UA, Rajewsky K, Gu Y, Ross J Jr, et al. Loss of a gp 130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress. *Cell* 1999;97:189-98.
- 23- Carson P, Johnson G, Fletcher R, Cohn J. Mild systolic dysfunction in heart failure (left ventricular ejection fraction > %35) baseline characteristics, prognosis and response to therapy in the vasodilator in heart failure trials (V-HeFT). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:642-49.
- 24- Weber KT, Janicki JS. The heart as a muscle-pump system and the concept of heart failure. *Am Heart J* 1979;98:371-84.
- 25- Ross J Jr, Sonnenblick EH, Taylor RR, Spotnitz HM, Covell J: Diastolic geometry and sarcomere lengths in the chronic dilated left ventricle. *Cir Res* 1971;28:49-61.
- 26- Bourdillon PD, Lorell BH, Mirsky L, Poulos WS, Wynne J, Grossman W. Increased regional myocardial stiffness of the left ventricular during pace induced angina in man. *Circulation* 1983;67:316-23.
- 27- White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PWT, Whitlock RML, Wild CS. Left ventricular end -systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44-51.
- 28- Migrino RQ, Yung JB, Ellis SG, White HD, Lundergan CF, Miller DP, et al. For the global utilization of streptokinase and t-PA for occluded coronary arteries (Gusto-1) Angiographic investigators: End -systolic volume index at 90-180 minute into reperfusion therapy for acute myocardial infarction is a strong predictor of early and late mortality. *Circulation* 1997;96:116-21.
- 29- Fox RM, Nestico PF, Munley BJ, Hakkı AH, Neumann D, Iskrandan AS. Ischemic cardiomyopathy; hemodynamic and prognostic implication. *Chest* 1986;89:352-58.
- 30- John SM, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleay JL, Moye LA, Dagenais GR, et al. Quantitative two dimensional echocardiographic measurement are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction the protective effect of captopril. *Circulation* 1994;89:68-75.
- 31- William W, Parmcey MD. Surviving heart failure: Review. *Mayo Clin Proc* 2000;75:111-18.
- 32- Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992;85:790-804.

- 33- Tan L, Jalil JE, Pick R, Jonick JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circulation* 1991;69:1185-9.
- 34- Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1978;4:233-43.
- 35- Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon AB, Cohn JN. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982;49:1659-66.
- 36- Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: A new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996;94:2285-96.
- 37- Weber KT, Sun Y, Cleutjens JPM. Structural remodeling of the myocardium postinfarction : potential mechanisms influence of therapy. *Eur Heart J* 1995;3:53-65.
- 38- Lopez JJ, Lorell BH, Ingelfinger JR. Distribution and function of cardiac angiotensin AT1 and AT2 receptor subtypes in hypertrophied rat heart. *Am J Physiol* 1994;267:844-52 .
- 39- Cohn JN. Vasodilators in heart failure ; Conclusions from V-HeFT-II and rationale for V-HeFT-III . *Drugs* 1994;47(SupII 4):47-58.
- 40- Ardalillou R. Angiotensin-II receptors. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(suppl 11):30-39.
- 41- Francis GS, Benedict J, Johnstone DE, Kirlin PC, Nieklen J, Liong CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. *Circulation* 1990;82:1724-29.
- 42- Goldsmith SR, Francis GS, Cowlet AW Jr, Goldenberg IF, Cohn JN. Hemodynamic effects of infused arginine vasopressine in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:779-83.
- 43- Niinuma H, Nakamura M, Hiramori K. Plasma B-type natriuretic peptide measurement in a multiphasic health screening program. *Cardiology* 1998;90:89-94.
- 44- Mills RM, Lejemtel TH, Horton DP, Liang C, Lang R, Silver MA, et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:155-62.

- 45- Zolk O, Quatteck J, Sitzler G, Schrader T, Nickenig G, Schnabel P, et al. Expression of endothelin-1, endothelin-converting enzyme and endothelin receptors in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99:2118-23.
- 46- Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* 1999;353:133-8.
- 47- Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor receptors in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323(4):236-41.
- 48- Bristow MR. Tumor necrosis factor- α and cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:1340-1.
- 49- Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R, et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- α . *Circulation* 1998;97:1375-81.
- 50- Echeverria HH, Bilsker MS, Myerburg RJ, Kessler KM. Congestive heart failure: echocardiographic insights. *Am J Med* 1983;75:750-5.
- 51- Stewenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamic in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884-8.
- 52- Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med* 1977;86:133-8.
- 53- Dargie HJ, McMurray JJV, Poole-Wilson PA. Managing heart failure in primary care. London: Blackwell Healthcare Communications, 1996;62:58-68.
- 54- Davie AP, Francis CM, Lave MP, Caruona L, Storkey IR, Shaw TR, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996;312:222-5.
- 55- Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995;75:220-3.
- 56- Binak K, İlerigelen B, Sırmacı N, Önsel Ç. Teknik kardiyoloji. İstanbul: Form Matbaası, 1997:75-80.
- 57- Akgün G. Diyastolik fonksiyon bozukluğu. 2. Ekokardiyografi Mezuniyet Sonrası Eğitim Toplantısı Özet Kitabı, 1999:20-1.
- 58- İlerigelen B. Kalp yetersizliği tanısında güncel yaklaşımlar. *T Klin Kardiyoloji* 2000;13:12-21.
- 59- Brilla CG. Aldosterone and myocardial fibrosis in heart failure. *Herz* 2000;25:299-306.

- 60- Kulbertus H. Study of the month: The RALES study (Randomized Aldactone Evaluation Study). *Rev Med Liege* 1999;54:770-2.
- 61- SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
- 62- Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA, Davis BR, Flaker GC, Kowey PR, et al. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Study (SAVE). *Circulation* 1994;90:1731-8.
- 63- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Result of the cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
- 64- Kober L, Pedersen C, Clarson JE, Baggar H, Eliassen P, Lyngang K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
- 65- The AIRE study investigators. The acute infarction ramipril efficacy. *Lancet* 1993;342:821-8.
- 66- Pouleur H, Konstam MA, Benedict CR. Progression of left ventricular dysfunction during enalapril therapy relationship with neurohumoral reactivation. *Circulation* 1993;88:293.
- 67- Baruchl L, Anand C, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN, et al. Augmented short and long term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. *Circulation* 1999;99:2658-64.
- 68- Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meures G, Cowlwy AJ, Thomas I. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. ELITE (Evaluation of losartan in the elderly study) *Lancet* 1997;349:747-52.
- 69- Yusuf S, Moggioni AP, Held P, Roulea J-L. Effects of candesertan, enalapril or their combination on exercise capacity, ventricular function, clinical deterioration and quality of life in heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) *Circulation* 1997;96(Suppl I):1-452.
- 70- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure (V-HeFT II) *N Engl J Med* 1991;325:303-10.

- 71- Packer M, O'Connor M, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:1107-14.
- 72- The DEFIANT Research Group. Improved diastolic function with the calcium antagonist, nisoldipine (coat-care) in patients postmyocardial infarction: results of the DEFIANT study. *Eur Heart J* 1992;13:1496-502.
- 73- Packer M, Gheorghide M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody KJ. For the RADIANCE Study: Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin converting enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993;329:1-7.
- 74- The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
- 75- The Xamaterol in Severe Heart Failure Study Group. Xamaterol in Severe Heart Failure. *Lancet* 1990;336:1-8.
- 76- Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, Di Bianco R, Zeidis SM and the PROMISE investigators. Effect of milrinone on mortality in severe chronic heart failure: The Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation (PROMISE). *N Engl J Med* 1991;325:1468-75.
- 77- Nony P, Boissel JP, Leizorovic A, Hagh MC, Fareh S, De Breyne B. Evaluation of the effect of phosphodiesterase inhibitors in mortality in chronic heart failure patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:191-200.
- 78- Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
- 79- Heart Failure Society of America. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999;5:357-82.
- 80- American College of Cardiology. Carvedilol proves effective in treating severe heart failure. Online 2001 (http://www.acc.org/media/carvedilol_rev.htm).
- 81- Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Am Heart J* 2000;139:511-21.
- 82- Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind placebo-controlled. Randomised trials. *Circulation* 1998;98(12):1184-91.

- 83- Frishman WH. Carvedilol . N Engl J Med 1998;339(24):1759-65.
- 84- CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta blockade in heart failure. the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation 1994;90(4):1765-73.
- 85- Pinkowish MD. Beta-blokers and ACE inhibitörs: new data old myths. Patient Care 2000;34:62-84.
- 86- Kukin ML. Are all beta blockers the same for hear failure? Congest Heart Fail 2000;6(3):153-57.
- 87- Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena M, Cas DL. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: a prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. Circulation 2000;102(5):546-51.
- 88- Dei Cas L, Giubbini R, Metra M, Nardi M. Effect of short – and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity, and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1994;24:1678-87.
- 89- Gilbert EM, Olsen SL, Renlund DG, Taylor DO, Yonowitz FD, Bristow MR, et al. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. J Am Coll Cardiol 1995;25:1225-31.
- 90- Meyer-Sabellek W, Stienen U. Hemodynamic and metabolic effects of carvedilol: a meta-analysis approach. Clin Invest 1992;70(Suppl):65-72.
- 91- Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor receptors in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1990;323(4):236-41.
- 92- Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: A report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). J Am Coll Cardiol 1996; 27:1201-6.
- 93- Deng MC, Erren M, Lutgen A, Zimmermann P, Brisse B, Schmitz W, et al. Interleukin-6 with hemodynamic impairment during dobutamine administration in chronic heart failure. Int J Cardiol 1996;57:129-34.
- 94- Louis A, Cleland JG, Crabbe S, Ford S, Thockray S, Houghton T, et al. Clinical trials update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2,

- RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:381-387.
- 95- Bergman MR, Holycross BJ. Pharmacological modulation of myocardial tumor necrosis factor alpha production by phosphodiesterase inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:247-54.
- 96- Matsumori A, Ono K, Nishio R, Nose Y, Sasayama S. Amiodarone inhibits production of tumor necrosis factor-alpha by human mononuclear cells: A possible mechanism for its effect in heart failure. *Circulation* 1997;96:1386-9.
- 97- Goldstein DJ, Moazami N, Seldomridge JA, Laiu H, Ashton RC JR, Naka Y, et al. Circulatory resuscitation with left ventricular assist device support reduces interleukins 6 and 8 levels. *Ann Thorac Surg* 1997;63:971-4.
- 98- Sliwa K, Skudicky D, Candy G, Wisenbaugh T, Sareli P. Randomised investigation of effects of pentoxifylline on left ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1998;351:1091-3.
- 99- Skudicky D, Bergemann A, Sliwa K, Candy G, Sareli P. Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol. *Circulation* 2001;103:1083-8.
- 100- Why HJ, Richardson PJ. Effect of carvedilol on left ventricular function and mass in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19:50-4.
- 101- Lahiri A, Rodrigues EA, Al-Khajawa I, Raftery EB. Effects of a new vasodilating beta-blocking drug, carvedilol on left ventricular function in stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1987;59:769-74.
- 102- Maisel AS. Beneficial effects of metoprolol treatment in congestive heart failure. *Circulation* 1994; 90:1774-80.
- 103- Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hersberger RE, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA investigators. *Circulation* 1996;94:2807-16.
- 104- Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Penn J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in severe chronic heart failure. *Circulation* 1995;92:1499-506.

105- Fung JW, Chan SK, Yeung LY, Sanderson JE. Is beta-blockade useful in heart failure patients with atrial fibrillation? An analysis of data from two previously completed prospective trials. *Eur J Heart Fail* 2002;4:489-94.



EKLER





T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL KARARLARI

Ek : 1

Yazın Sayısı: 0

Karar Tarihi: 23.01.2003

4-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 23.01.2003 tarihinde "Dilate Kardiyomiyopatili hastalarda Karvedilol Kullanımının Proinflamatuvar Markerler Üzerine Olan Etkisi" adlı TÜTFEK-03/011 Protokol no.lu Dr.Ersan TATLI'nın tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Toplantıya katılanlar Doç.Dr. Ahmet TEZEL ve Ecz.İmran OĞUZ mazeretleri nedeniyle katılmadı ve diğer üyelerin katılımıyla çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın, Fakültemiz Kardiyoloji Anabilim Dalında yapılacağı sorunu bulunun Doç.Dr.A.Turhan KÜRÜM olduğu; araştırma protokolünün amaç,yaklaşım,gereç, yöntemler ve gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın rutin tetkikler dışındaki masraflarının hastalara ya da bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kuruluşları karşılatılmaması koşuluyla yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Doç.Dr.Ahmet ULUGÖL
BAŞKAN
(Farmakolog)

Doç.Dr. Ahmet TEZEL
Klinisyen Üye
Hastalıkları Uzmanı
Katılmadı

Yrd.Doç.Dr. Ümit N. BAŞARAN
Klinisyen Üye
Çocuk Cerrahisi Uzmanı

Yrd.Doç.Dr. Sevgi ESKİOCAK
Üye
Biyokimya Uzmanı

Doç. Dr.Şemsi ALTANER
Üye
Patalog

Y rd.Doç.Dr.Cengiz TUĞLU
Klinisyen Üye
Psikiyatri Uzmanı

Uzm.Ecz.İmran OĞUZ
Üye
Eczacı
Katılmadı

Ek 2: Bilgilendirilmiş onay formu**BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU**

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yürütülmekte olup çalışmanın konusu " Dilate Kardiyomyopati Hastalarda Karvedilol Kullanımının Sol Ventrikül Fonksiyonları ve Proinflamatuvar Sitokinler Üzerine Olan Etkisi " dir. Selektif olmayan bir beta bloker olan ve aynı zamanda α_1 blokajı, vazodilatasyon ve anti oksidan özellikleri de bulunan karvedilolün kalp yetersizlikli hastalarda mortalite ve morbidite üzerine olan olumlu etkileri bilinmektedir. Karvedilolün, radyonüklid ventrikülografi yöntemi kullanılarak sol ventrikül fonksiyonları ve buna paralel olarak proinflamatuvar markerlar üzerine olan etkisini araştırmak istediğimiz bu çalışmada sizinle yüz yüze görüşülerek çalışma ile ilgili her türlü bilgi verilecektir. Sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirecek olduğumuz radyonüklid ventrikülografi esnasında ven fonksiyonuyla yan etkisi olmayan ilaç verilmekte olup, çekim esnasında direkt grafiden daha az dozda radyasyona maruz kalınmaktadır. Elde edilen bilgiler istediğiniz takdirde sizinle paylaşılacaktır.

Bu çalışma ile ilgili olarak Dr. Ersan Tatlı tarafından sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildim. Bu çalışmanın sonuçlarının bilimsel olarak kullanılmasında benim haklarım açısından herhangi bir sakınca yoktur. Bu çalışmaya katılmayı, kendim gönüllü olurum ile kabul ediyorum.

İsim:

Tarih:

İmza:

Ek 3: Çalışmaya katılan bireylerin isim, yaş, cinsiyet ve protokol numaraları

Sıra no	Katılımcı	Yaş	Cinsiyet	Protokol No
1	BK	62	E	001
2	BÖ	53	K	002
3	EA	65	E	003
4	EE	69	E	004
5	EK	77	E	005
6	FÇ	67	E	006
7	FE	56	E	007
8	FK	51	E	008
9	HD	64	E	009
10	HE	63	E	010
11	HS	72	E	011
12	ID	72	E	012
13	IU	51	E	013
14	KM	70	E	014
15	NK	56	E	015
16	NO	43	K	016
17	SB	51	E	017
18	SU	47	E	018
19	YÇ	59	E	019
20	AM	49	K	020
21	AD	50	E	021
22	AS	67	E	022
23	AY	71	K	023
24	BO	61	E	024
25	CS	42	E	025
26	DU	32	E	026
27	EY	42	K	027
28	HÖ	70	E	028
29	II	77	E	029
30	KB	62	K	030
31	KD	53	E	031
32	KT	53	E	032
33	MA	75	E	033
34	MG	56	E	034
35	MT	63	E	035
36	NB	64	E	036
37	NK	47	E	037
38	ÖM	64	E	038
39	RB	50	E	039
40	SD	68	E	040
41	SD	75	E	041
42	SE	49	E	042
43	KB	62	E	043
44	SL	53	E	044
45	HÖ	61	K	045

46	S Ö	65	E	046
47	Ş Ç	71	E	047
48	Ş Ş	65	E	048
49	Ş T	56	E	049
50	Ş Y	50	E	050
51	Ş Y	56	E	051
52	N E	51	K	052
53	R D	64	E	053
54	C K	20	E	054
55	A D	71	E	055
56	A Ö	63	E	056
57	T K	40	E	057
58	İ K	62	E	058
59	H P	67	E	059
60	Z D	46	K	060

T.C. YÖKSEK ÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ