

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ**

TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**AKUT DEKOMPANSE KRONİK KALP YETERSİZLİĞİNDE
POZİTİF İNOTROP TEDAVİNİN
SERUM ADİPONEKTİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ**

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Nizamettin Toprak

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Kaplangöray

DİYARBAKIR-2009

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	1
ÖNSÖZ.....	2
KISALTMALAR.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	5
MATERYAL VE METOD.....	48
İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	50
SONUÇLAR.....	51
TARTIŞMA.....	57
ÖZET.....	60
SUMMARY.....	61
KAYNAKLAR.....	62

ÖNSÖZ

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, gerek mesleki gerekse sosyal alanda her türlü desteği veren ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen hocam Sn. Prof. Dr. Nizamettin Toprak'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitiminde önemli katkıları olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. M.Sıddık Ülgen'e ve hocalarım Prof.Dr.A.Aziz Karadede'ye, Doç.Dr. Sait Alan'a teşekkür ederim.Asistanlık eğitimimde ve sosyal alanda her zaman desteğini bulduğum ve tezimin hazırlanmasında bana her türlü fedakarlığı gösteren hocam Doç.Dr.Kenan İltümür'a teşekkür ederim.

Klinikte birlikte çalıştığımız Yrd. Doç.Dr. Ömer Aryan'a,Yrd.Doç.Dr.Yahya İslamoğlu'na,Yrd.Doç.Dr.Zuhal Arıtürk'e,Yrd.Dr.Ebru Öntürk'e,tüm asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin hemşire,teknisyen ve tüm personellerine teşekkür ederim.

Üniversitemizin ilerlemesinde katkıları olan Rektörümüz Sn. Prof. Dr. Ayşegül Jale Saraç'a teşekkür ederim.

Dahiliye rotasyonlarım boyunca bana her türlü bilgiyi sunan ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana her türlü desteği ve sevgisini esirgemeyen eşim Hatice Kaplangöray'a ve oğlum Baran'a sevgilerimi ve minnettarlığımı sunarım.

Dr. Mustafa KAPLANGÖRAY

DİYARBAKIR-2009

Kısaltmalar

ACE-İ	:Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AVP	:Arginin Vazopresin
ANP	:Atrial Natriüretik Peptid
ADHF	:Akut Dekompanse Kalp Yetersizliği
BMI	:Vucut Kitle İndeksi
BNP	:Brain Natriüretik Peptid
CHF	:Kronik Kalp Yetersizliği
EDP	:Diyastol Sonu Basıncı
EF	:Ejeksiyon Fraksiyonu
KY	:Kalp Yetersizliği
LV	:Sol Ventrikül
LVEF	:Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
NA	:Noradrenalin
NT-pro BNP	:N-Terminal BNP
PAPmax.	:Maximum Pulmoner Arter Basıncı
PCWP	:Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı
RV	:Sağ Ventrikül
RAAS	:Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
SSS	:Sempatik Sinir Sistem

GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği Birleşik Devletlerde artan prevalansa sahip bir kardiyovasküler hastalıktır. Amerikan Heart Association'nin son istatistiklerine göre Amerika'da beş milyon kişi bu hastalıktan etkilenmektedir ve yıllık 400.000 yeni vaka bu sayıya eklenmekte olup, yılda yaklaşık 250.000 kişi de kalp yetersizliği nedeniyle kaybedilmektedir. A.B.D.'de semptomatik kalp yetersizliği olan populasyon toplam nüfusun % 1.5-2'ni oluşturmaktadır ve bu oran 65 yaş üzeri popülasyonda % 6-10 arasında seyretmektedir.

Akut dekompanse kalp yetersizliği hastaları, hastane yatışlarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Koroner arter hastalığı ve diğer kardiyak rahatsızlıkların tedavisindeki ilerlemeler sonucunda bu hasta popülasyonu ile daha fazla karşılaşmamız kaçınılmazdır. Dolayısıyla kalp yetersizliği tedavisi daha fazla önem kazanmaktadır. Özellikle akut dekompanse kalp yetersizliği hastalarının % 70'ni akut dekompanse kronik kalp yetersizlikli hastaları oluşturmaktadır. Bu hasta grubunun yaklaşık % 5-10 civarında böbrek fonksiyon bozukluğu, fizik muayenede soğuk ve nemli deri, mental durum değişikliği, asidoz, karaciğer fonksiyon bozukluğu ile kendini gösteren hipoperfüzyon bulguları mevcuttur. Ve bu hastalara European Heart Association grubunun son kalp yetersizliği klavuzu klas 2a endikasyonla pozitif inotrop tedavi önermektedir. İnotrop tedavi etkinlikleri ve mortaliteye etkisi tartışmalıdır. Özellikle hücre içi kalsiyum artışına neden olan pozitif inotropların mortaliteyi artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak yeni bir ajan olan Levosimendanın hücre içi kalsiyumu artırmadan etki gösterdiği bilinmektedir, hatta bazı çalışmalarda mortalite üzerinde olan etkisi plaseboya göre daha iyi bulunmuştur.

Yine kalp yetersizliği norohümorale sistem aktivasyonunu da içeren kompleks bir sendromdur. Kalp yetersizliğinde mortalite ve prognoz tayininde kullanılan bir çok marker bulunmaktadır. Bunların en sık kullanılanı BNP, troponin, noradrenalin, renin gibi hormonlardır. Adiponektin daha çok insülin duyarlılığı ve antiaterojenik etkinliği ile bilinen bir adipositokindir. Obes, hipertansif, koroner arter hastalığı olan bireylerde serum düzeyi normal sağlıklı bireylere göre daha düşük seyretmektedir ve bu hastalarda mortaliteyi öngörmede rol alabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat son dönem kalp yetersizliği hastalarında paradoksal olarak serum düzeyinin BNP ile korele bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Hatta bu hormon düzeyinin artışı ile mortalite arasında ilişki birkaç çalışmada gösterilmiştir. Pozitif inotrop olarak sık kullanılan iki ajan levosimendan ve dobutaminin etki mekanizması, etki süresi ve bu iki ajanın nörohumoral sistem üzerindeki etkisi farklıdır. Akut dekompanse durumda hastaneye yatırılan hastalarda taburcu edilmeden önceki serum BNP düzeyi, LVEF'u

sonraki dönemin mortalitesi, tekrar hastaneye yatış gibi olayların riskini belirleyen en önemli markerlerdendir. Son dönem kalp yetersizliği olan hastaların serum adiponektin düzeyi BNP ile korele bir şekilde artmaktadır ek olarak tedavi sonrası BNP düşüşüne paralel olarak adiponektin düşüşü bir çalışmada gösterilmiştir. Dolayısıyla gelecekte kalp yetersizliğinde adiponektinin BNP gibi tedaviyi yönlendirmede ve prognoz tayininde kullanılması ihtimal dahilindedir. Bu çalışmadaki amacımız pozitif inotrop destek ihtiyacı olan, akut dekompanse kronik kalp yetersizliği hastalarında İ.V. levosimendan ve İ.V. dobutamin tedavisinin sonrasında serum adiponektin, NT-pro BNP düzeyi, semptomatik iyileşmeyi ve ekokardiyografik parametrelerdeki değişimini araştırmaktır.

1. KALP YETERSİZLİĞİNDE TANIMLAYICI TERİMLER

1.1. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği

Sistolik disfonksiyon; genişlemiş, bozulmuş ejeksiyondan dolayı debisi azalmış, genellikle eksantrik hipertrofiye uğramış bir ventrikülü tanımlamak için kullanılır. Diyastolik disfonksiyon; kalınlaşmış, küçük kaviteli, dolumun sınırlandığı, konsantrik hipertrofiye uğramış ventrikülü tanımlamak için kullanılır. Kalp yetersizliği vakalarında sistolik ve diyastolik disfonksiyonun bir arada bulunduğu ve sistolik disfonksiyonun kalbin diyastolik parametreleri etkileyebileceği unutulmamalıdır.

1.2. Düşük Debili ve Yüksek Debili Kalp Yetersizliği

Düşük debili KY'de temel sorun kalbin pompa yetersizliğidir. Pompa yetersizliğinin dört ana sebebi vardır; 1) Miyokard iskemisi ve/veya enfarktüsü, 2) Birincil Miyokard bozukluğuna bağlı, 3) Anormal kardiyak ileti ve ritim bozukluğuna bağlı, 4) Aşırı iş yüküne veya mekanik bozukluğa bağlı olarak gelişebilir.

Miyokard infarktüsü sonucu oluşan lokalize hasar ile miyosit kaybı ve buna bağlı olarak hasarın boyutuna göre ventriküler disfonksiyon gelişir. Düşen atım volümünü artırmak için Frank-Starling yasası çerçevesinde diyastol sonu volüm artar iken EF düşer. Kaybedilen miyosit miktarı ile oranlı olarak düşen EF eğer komplikasyon gelişmez ise düşük seviyede kalma eğilimindedir. Zaman içinde sağlam dokudaki miyositler artan iş yükünü karşılamak amacıyla hipertrofiye uğrar. Laplace yasasına göre hipertrofi duvar gerilimini azaltır. Aylar-yıllar içerisinde noniskemik miyokarddaki dilatasyon-hipertrofi sonucu iskemik kardiyomiyopati gelişir. Birincil miyokard bozukluklarından kasıt kardiyomyopatiler ve miyokarditlerdir. Miyokard iskemisinden farklı olarak global bir miyosit disfonksiyonu

vardır. Ayrıca sebebi bilinmeyen bir mekanizma ile kronik obstruktif akciğer hastalığında sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gelişir. Bu olayda hipoksi ve hiperkapninin birlikteliğinin önemli olduğu düşünülmektedir. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonun sebebi ise sağ ventrikül dilatasyonu/hipertrofisine bağlı "ventriküler interdependence" dan kaynaklanan sol ventrikül diyastolik basınç artışına sebep olmasıdır. Bu olay akut pulmoner embolinin bazı vakalarında rastlanan pulmoner ödemin patofizyolojisinde önemli olabilir. Çeşitli sebeplerden dolayı oluşan miyokardiyal aşırı yüklenme sonucu duvar gerilimini azaltmak için Laplace yasası çerçevesinde miyosit hipertrofisi oluşur. Hipertrofik hücreler daha az kasılıp gevşerler ve metabolik sınırlamalara maruz kalırlar ve ölümleri daha kısa olur. Tabloya yaşla beraber gelişen miyosit kaybı da eklenince zaten çok az veya hiç olmayan proliferasyon kapasitesi yüzünden zaman içinde ventrikül duvar gerilimini azaltmada başarılı olamaz ve dilatasyon ve yetersizlik meydana gelir.

Yüksek debili KY terimi kalp dışı dolaşım yüklenmesi durumunda kullanılır. Sol ventrikül EF'nin normal hatta artığı durumları kapsayan bu antitede ventrikül diyastolik basıncında anormal bir yükselme ve buna bağlı ventriküle uygulanan kronik basınç veya volüm aşırı yükü sonunda miyokardiyal ve ventriküler sistolik disfonksiyonuna veya yetersizliğe yol açabilir.

1.3. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği

Bu terimler bozukluğun birincil olarak kalbin hangi tarafını ilgilendirdiğini anlatmak için kullanılır. Temel bozukluk akciğer veya sağ kalp patolojisinin sonucu oluşmuşsa sağ KY terimi tam olarak yerini bulmakla birlikte çoğunlukla sol yetersizliğe ikincil gelişir. Zaten klinik olarak sistemik venlerin ve kapillerin konjestiyonunun ve artmış basınçların sebep olduğu semptom ve bulguları kastetmek için kullanılır. Her ne şekilde olursa olsun artmış pulmoner basınçla ilgili olarak mutlaka sağ ventrikülde etkilenir. Pulmoner basınçlar artmamış olsa dahi kronik obstruktif akciğer hastalığındaki sol ventrikül etkilenmesine benzer şekilde "ventriküler interdependence" fenomeniyle ilgili olarak karşı taraf etkilenir.

1.4. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği

Bu tanımlamaların farkı KY kliniğinin oturması için geçen zamanın farklı olmasıdır. Akut miyokard infarktüsü, yavaş ventrikül hıza sahip ani kalp bloku (<35/dk), infektif endokardite bağlı kapak rüptürü ve yaygın pulmoner emboli gibi nedenlerle oluşan ani kalp debisi düşüklüğü, buna bağlı olarak ani organ hipoperfüzyonu ve ani venöz konjesyon akut KY olarak tanımlanır. Başka nedenlerle veya aynı nedenlerin daha yavaş olması ile ya da akut durumdan kurtulduktan sonra tüm bu mekanizmaların yavaş işlemesi ve bir çok kompensatuar

mekanizmanın da eklenmesiyle olay kronik hale gelir. Akut ve kronik KY'ne bağlı gelişen kompansasyon mekanizmaları arasında farklılıklar bulunur(1).

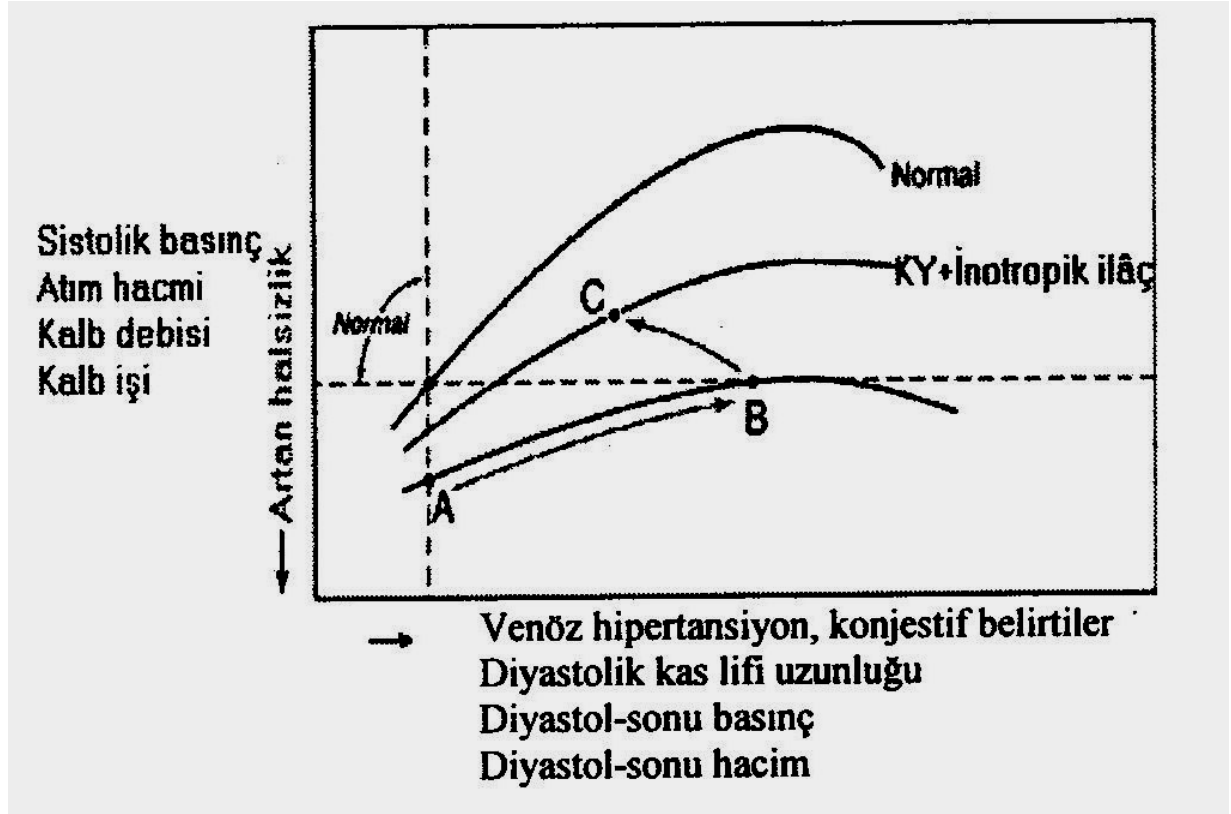
2. KALP YETERSİZLİĞİNİN FİZYOLOJİSİ

Kalp yetersizliği (KY), kalp iskelet kası ve böbrek fonksiyonlarının bozuklukları, sempatik sinir sistemi stimulasyonu ve karmaşık norohormonal değişiklikler ile karakterize bir sendromdur. Miyokard kontraktilesinde primer bir bozukluk (koroner kalp hastalığı, kardiyomiopati) yahut ventriküle aşırı hemodinamik bir yük (akut mitral yetersizlik, akut aort yetersizliği, sıvı yüklenmesi) veya her iki faktörün birlikte bulunması halinde, kalp debisinin ve periferik kan perfüzyonunun sağlanabilmesi, bazı kompansatuar mekanizmaların faaliyete geçmesine bağlıdır. Ancak, KY ilerledikçe bu kompansatuar mekanizmalar hedeflerini aşarak, patolojik hale gelirler. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ve sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılması, ileri derecede vazokonstriksiyon ve Na^+ retansiyonuna yol açarak, kompanse KY'nin yerleşmesine neden olur. Kalbin pompalama işlevini sürdürebilmesini sağlayan, başlıca mekanizmalar şunlardır: (1) Frank-Starling mekanizması, (2) Norohormonal sistemlerin aktivasyonu, (3) Miyokardiyal remodeling.

Bu mekanizmalardan ilk ikisi, süratle işlemeye başlar, miyokardiyal hasar yahut aşırı ventriküler yüklenmenin başlangıcından itibaren, birkaç dakikada yahut saatte faaliyete geçebilir, kalbin pompalama işlevini nisbeten normal seviyelerde devam ettirilebilir. Miyokardiyal “remodeling” ise, yavaş gelişir, haftalarca yahut aylarca sürebilir, kalbin hemodinamik yüke uzun vadeli uyumunda önemli rol oynar. Fakat bu mekanizmaların kalbin, kalbin işlevini devam ettirme kapasitelerinin bir sınırı vardır. Kronik kalp yetersizliğinde olduğu gibi, bu sınır aşıldığı takdirde, bu mekanizmalar organizmanın aleyhine çalışırlar(2).

2.1. Frank-Starling Mekanizması

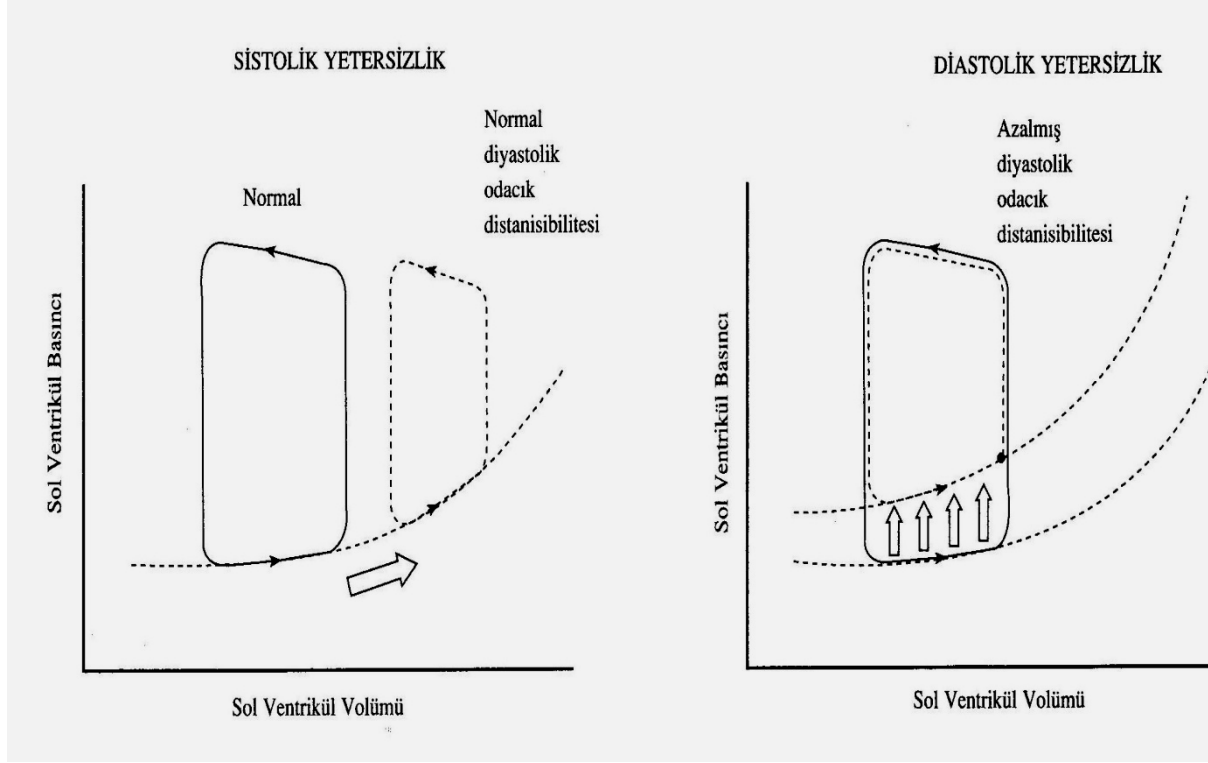
Ventrikül önyük'te (preload) bir artış ventrikülün diyastol sonu hacmini (EDV) ve basıncını yükseltir, diyastolik kas lif uzunluğunu artırır, bu da ventrikül performansında bir artış meydana getirir. (Frank-Starling mekanizması) Şekil 1'deki absis miyokardiyal liflerinin diyastolik uzunluğunu, ventrikülün diyastol sonu basıncını (EDP) ve volümünü; ordinat, sistolik kan basıncını, atım hacmini, kalp debisini, atım işini ve kalp işini temsil etmektedir. Normalde, diyastol sonunda miyokardiyal lifler uzadıkça (sol ventrikülün diyastol sonu hacminin ve basıncının artması), sol ventrikülün sistolik kan basıncı, atım hacmi, atım işi ve kalp debisi süratle artar (şekilde üst düz çizgi). Kalp yetersizliğinde, kontraktilitenin azalmış olmasına bağlı olarak, ventrikül performansı (sistolik kan basıncı, atım hacmi, kalp debisi, atım işi ve kalp işi) düşer (Anoktası).



Şekil 1. Frank-Starling mekanizması (3).

Atım hacminin azalmış olması, ventrikülde diyastol sonu kan hacminin ve basıncının artmasına buna paralel olarak da, miyokardiyal lif uzunluğunun artmasına neden olur. Kalp yetersizliğinde, Frank-Starling mekanizması ile ventriküler fonksiyon eğrisi nisbeten yatık bir çizgi halinde sağa (yukarıya) doğru hareket ederek, ancak istirahatteki normal kardiyak performans düzeyine ulaşabilir (B noktası). Böylece orta şiddetli kalp yetersizliğinde, kalp atım hacmi ve kalp debisi istirahatte normal sınırlarda bulunabilir. Ancak bu durum, ventrikülün diyastol sonu hacminin ve basıncının yüksekliği (önyük artışı), diyastol sonu kas lif uzunluğunun artışı ile sağlanabilir. Sol ventrikül diyastol sonu basıncının artması, pulmoner kapiller basıncın yüksekliği ile birliktedir, bu da pulmoner venöz konjesyon ve konjestif semptomlardan sorumludur. Kalp Yetersizliğinin inotrop bir ajanla tedavisi ventrikül fonksiyon eğrisini düzeltebilir, fakat yine de anormal kalır (C noktası). Bu mekanizma, miyokard kontraktilesi bozuk, EF düşük, sistolik kalp yetersizliği vakaları için geçerlidir. Diyastolik kalp yetersizliği için geçerli değildir. Diyastolik kalp yetersizliğinde, diyastolik kompliyansın ileri derecede azalmış olması nedeniyle, ventriküler doluş ve diyastol

sonu basınçları yüksektir (Şekil 2), diyastolde miyokardiyal lif uzunluğu, EF, kalp debisi normal bulunabilir(3).



Şekil 2. Sol ventrikül sistol ve diyastol disfonksiyonu durumunda sol ventrikül basınç ve volüm ilişkisi. (Hurt's The Heart 10th Edition)

2.2. Nörohüморal Mekanizmalar

Kalp debisi ve periferik arteriyel basınç, normalde olduğu gibi hastalık hallerinde de renal sodyum ve su atılmasını belirleyen esas faktörlerdir. Kalp debisinde bir azalma veya vazodilatasyon, arterial dolaşımda azalmaya, diğer bir ifade ile arteriyel sistemin tam dolmamasına (underfilling) neden olur. Bu da, nörohüморal reflektleri aktive ederek, vucutta sodyum ve su tutulmasına neden olur. Normal olarak, sodyum ve suyun böbrekten atılması, sodyum ve suyun alınmasına paraleledir. Plazma ve kan hacminde bir artış, böbreklerde su ve sodyum atılmasına neden olur. Halbuki kalp yetersizliği bulunan hastalarda, intravasküler sıvı hacminin artmasına rağmen, paradoks olarak, vucutta sodyum ve tuz tutulmaya devam eder. Bu hastalarda, renal sodyum ve su tutlması total kan hacmi tarafından değil, efektif kan hacmi tarafından düzenlenir. Kalp yetersizliği bulunan hastaların çoğunda, kalp debisi düşüktür.

Bununla birlikte, hipertroidi, beriber, büyük arteriyo-venöz fistüller gibi kalp debisi yüksek hastalarda meydana gelen kalp yetersizliğinde, karaciğer sirozu ve gebelik gibi durumlarda, renal sodyum ve su tutulmasının sebebi arteriyel vazodilatasyondur. (4,5).Dolaşımın arteriyel bölümünde kalp debisinin düşmesine ve/veya periferik arteriyel direncin düşmesine duyarlı mekanoreseptörler, vucut sıvı hacminin düzenlenmesinde rol oynarlar. Bu reseptörler sol ventrikül, karotis sinüs, arkus aorta ve böbreklerin afferent arteriyollerinde bulunurlar. Sistemik kan basında, atım hacminde, renal perfüzon veya periferik arteriyal dirençte bir azalma, merkezi sinir sisteminden sempatik uyarıların artışına, Renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna, arginin-vazopresin'in non-osmotik salgılamasına ve susama hissinin artışına neden olur.

2.2.1. Sempatik Sinir Sistemi:Kalp yetersizliğinde sempatik sinir sistemi (SSS), karotisler ve aortadaki düşük ve yüksek baroreseptörler aracılığı ile aktive olur. Arteriyel basınçta düşme, nabız basıncının ve atım hacminin azalması, baroreseptörlerin gerginliğinin azalmasına ve merkezi yolla SSS'nin uyarılmasına yol açar. SSS'nin uyarılması, miyokardiyal kontraktileti artırır, taşikardi, arteriyal vazokonstriksiyon (ardyük artışı) ve venokonstriksiyon (önyük artışı) meydana getirir. Kanda noradrenalin düzeyinin ölçülmesi, SSS'nin uyarılmasının bir indeksidir. Ağır kalp yetersizliği vakalarında, dolaşan noradrenalin (NA) konsantrasyonu, normal kişilerinkine oranla, 2-3 misli artmış bulunur (6).Noradrenalin ile birlikte, bazen dopamin düzeyi, bazen de adrenalin düzeyi artmıştır. Kalp yetersizliğinde, 24 saatlik idrarda NA atılımı da ileri derecede yüksek bulunur (6). SOLVD çalışmasının, korunma kolunda, asemptomatik vakalarda bile plazma NA düzeyi anlamlı düzeyde yüksek, semptomatik vakalarda çok yüksek bulunmuştur (7).Kalp yetersizliğinde NA düzeyinin yükseklik derecesi, yetersizliğin ağırlığına paralel olarak artar (6,8).Kalp yetersizliğinde, SSS aktivasyonu, özellikle miyokard iskemisinin varlığında, ventriküler taşikardi ve ani kardiyak ölüm sebebi olabilir (9).Kronik adrenerjik aktivasyon sonucu artmış olan dolaşan ve lokal NA konsantrasyonları, miyositlerde hipertrofi meydana getirir. Bu etki, NA'nin direkt etkisi, veya $\alpha 1$ ve $\beta 1$ adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu yolu ile veya sekonder olarak, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktive olması, vazopresin ve endotelin'i uyarması sonucu oluşabilir(10). SSS'nin uyarılması, hücresel düzeyde miyokardiyal enerji tüketimini artırır, dilate ve hipertrofik ventrikülde, özellikle subendokardiyal tabakada, iskemiye neden olur, yahut mevcut iskemiye artırır. NA miyositler üzerinde direkt toksik etki gösterir, intraselüler kalsiyumu artırarak miyokardiyal hücrelerin ölümüne sebep olabilir, veya programlı hücre ölümünü indükleyerek apoptozis meydana getirebilir. Noradrenalin'nin

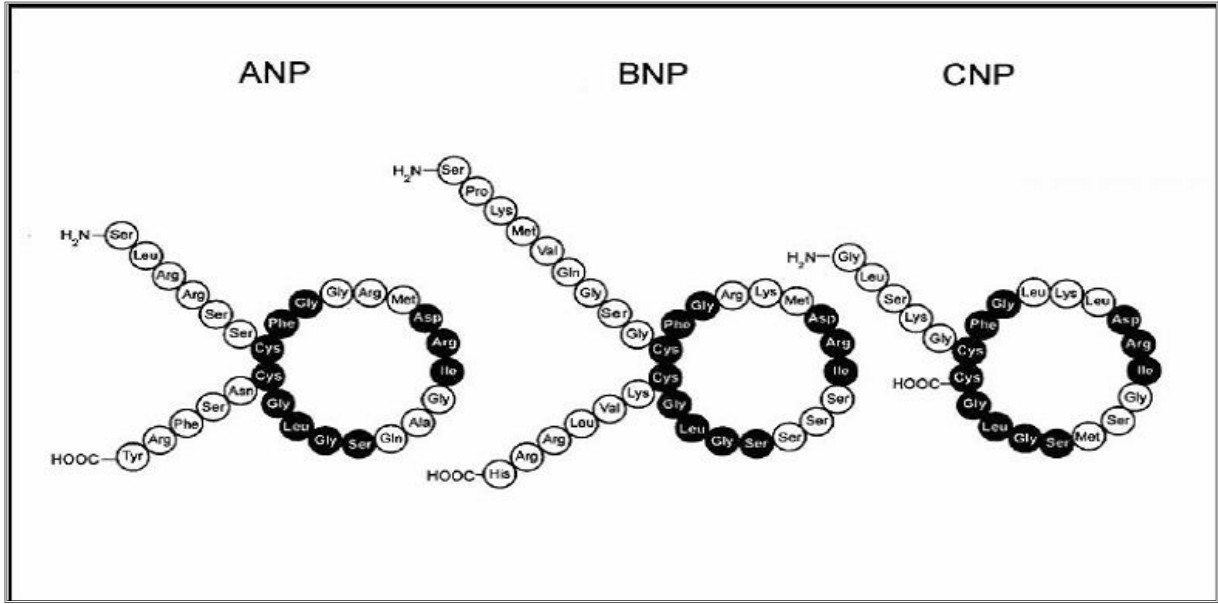
sitotoksitesi, katekolaminlerin, oksidasyonla metabolize olmasına bağılı bulunabilir. Bu oksidatif metabolizma sonucu ortaya çıkan süperoksid radikali ve bunun dismutasyonu ile meydana gelen hidrojen peroksid, miyosit bütünlüğünü bozan bileşiklerdir(11).Noradrenalin etkisi ile oluşan miyosit ölümü, nonselektif β adrenarjik blokaj veya kombine α ve β adrenarjik blokaj ile önlenabilir. Normal kalpte α_1 adrenarjik reseptörlerin yoğunluğu azdır ve kalp yetersizliğinde bu reseptörlerin sayıları değişmez. Buna karşılık,kalp yetersizliği bulunan hastalarda, β_1 adrenarjik reseptörlerin dansitesinde ileri decede azalma olur (12). β_2 reseptör dansitedinde ise bir azalma olmaz.Bu sebepten,ağır kalp yetersizliğinde,kardiyak noradrenalin depolarında azalma ve miyokardiyal β_1 adrenarjik reseptör dansitesinde azalma sonucu,miyokardiyal kontraktilite bozulur,kalbin adrenarjik sinirlerin uyarılarına inotropik cevabında çok aşikar bir azalma gözlenir.

2.2.2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS):Düşük kalp debisi bulunan durumlarda, RAAS aktive olur. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile birlikte kalp debisini ve kan basıncını artırmaya çalışır, sodyum ve su tutulmasını sağlar. Bu iki kompensatuar mekanizma, SSS ile RAAS'nin aktivasyonu, birlikte çalışır. Böbreklerin Jukstaglomeruler apparatusundaki β_1 adrenoreseptörlerin sempatik sinir sistemi (SSS) ile uyarılması, akut kalp yetersizliğinde renin salınımını uyararak mekanizmayı oluşturur. Ayrıca renal kan akımında bir azalma, renal vasküler yatakta bulunan baroreseptörlerin uyarılması sonucu renin salınımını artırır. Kronik konjestif kalp yetersizliğinde, tuz kısıtlanması ve diüretik tedavisi neticesinde makula densaya gelen tuz miktarının azalması da renin salınımının artmasına neden olur.Plazma renin aktivitesi, hafif kalp yetersizliği vakalarında normal bulunabilir, fakat orta şiddette ve ağır vakalarda yüksek NA düzeylerine paralel olarak, renin aldosteron düzeyi de yüksek bulunur.Kalp yetersizliğinde yüksek NA düzeyi gibi, plazma renin aldosteron düzeyinin yüksek bulunması da önemli prognostik indekstir(7,13).RAAS'ın efektör hormonu olan anjiyotensin II (A II), kuvvetli bir vazokonstriktör olup, adrenarjik aktiviteyi artırması yanında, sistemik vasküler direncin aşırı artmasına neden olur.Anjiyotensin II, adrenarjik sistemden NA salınımını uyarak bir taraftan vazokonstriksiyonun daha da artmasına, sürrenal korteksinden aldosteron salınımını uyarak sodyum-tuz tutulmasına ve ödeme neden olur.Anjiyotensin II miyokardın işlev ve yapısında da değişikliğe neden olabilir.Miyositlerde hipertrofi, apoptozis meydana getirebilir.A II ayrıca kardiyak fibroblastlarda hipertrofi ve ekstrasellüler matrikste artış husule getirerek kalpte “remodeling”e katkıda bulunur(14).

2.2.3. Arginin Vasopressin: Kalp yetersizliğinde, sodyum birikiminden daha fazla suyun vucutta tutulması hiponatermiye yol açar. Kalp yetersizliği vakalarında, anjiyotensin II etkisi ile ve merkezi sinir sistemi yoluyla susama hissinin arttığı bilinmektedir. Ancak, ağızdan alınan suyun artması, böbrekler normal olduğu takdirde, çok nadiren hiponatermiye yol açabilir. Hipofizden salınan bir hormon olan arginin vasopressin (AVP), serbest su klirensinin ve plazma osmolaritesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar(15).Normalde, plazma hiperosmolaritesi AVP salınımını artırır, hiposmolarite ise AVP salınımını inhibe eder. Kan basıncı düşüklüğü, karotislerdeki baroreseptörleri uyarak AVP'nin nonosmotik salınımına, sistemik basınç artması ise, AVP'nin inhibisyonuna, atriumlarda yüksek basınçlar, keza, refleks yolla AVP'nin nonosmotik salınımının inhibisyonuna neden olur(7).Halbuki, hiponatremili kalp yetersizliği vakalarında, normalde AVP salınımını inhibe etmesi gereken hipoosmolarite varlığına rağmen, plazma AVP seviyeleri yüksek bulunur(16).Bu bulgu, kalp yetersizliğindeki hiponatremide AVP'nin önemli rol oynadığını göstermektedir. AVP'nin bir çok dokuda iki önemli reseptörü (vasopressin V1 ve V2) bulunmuştur. AVP, antidiüretik etkisini böbreklerdeki kolektör duktusların esas hücrelerinin bazolateral yüzeyinde bulunan vasopressin V2 reseptörleri aracılığı ile meydana getirir.Vasküler düz kas hücrelerinde bulunan vasopressin V2 reseptörünün AVP ile uyarılması periferik vasküler direnci artırır, kalp debisini düşürür ve ağır kalp yetersizliği vakalarında, kalp fonksiyonlarının daha da bozulmasına sebep olabilir.

2.2.4. Natriüretik Peptidler (NP): Kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. Bu ailenin üyeleri Atrial/A tipi natriüretik peptid (ANP), Brain /B tipi natriüretik peptid (BNP), C tipi natriüretik peptiddir (CNP). Öncü prohormonların her biri ayrı genler tarafından kodlanır.

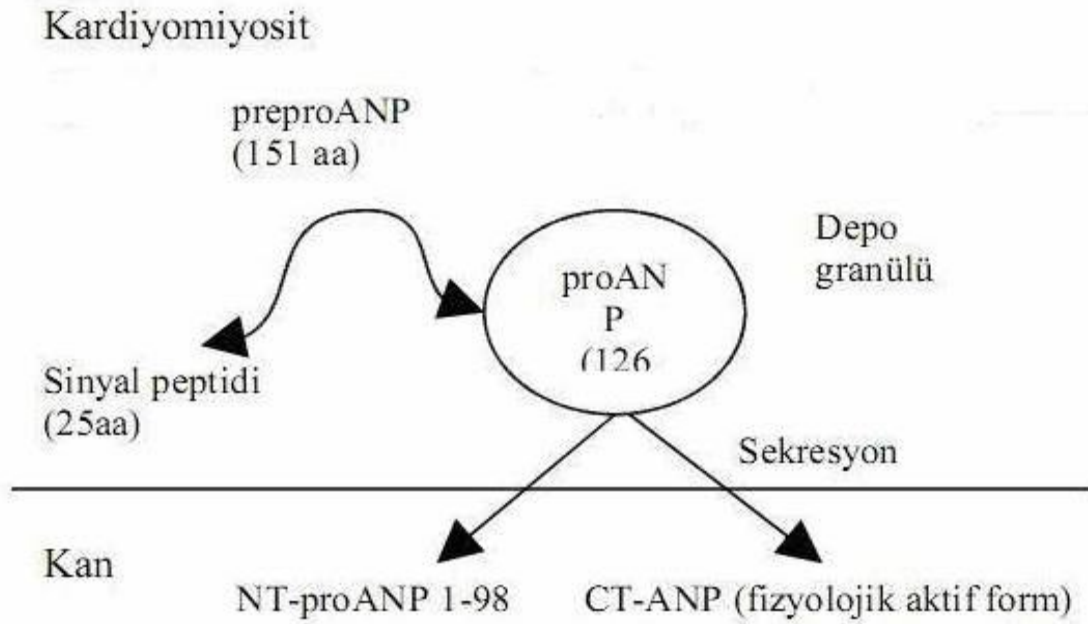
ANP, BNP, CNP'de bulunan 17 aminoasitlik halkasal yapı yüksek bir homoloji göstermektedir ve reseptör etkileşimi için şarttır. Bu yapı, iki sistein aminoasidi arasında oluşmuş disülfid bağı ile şekillenmiştir (17) (Şekil 3).



Sekil 3. ANP, BNP, CNP'nin aminoasit dizilimlerinin şematik gösterimi (17).

Vazorelaksan, diüretik ve natriüretik etkileriyle volüm yüklenmesi ve hipertansiyonda vücudu koruyucu görev üstlenen natriüretik peptitler (NP), prohormon olarak sentezlenirler. Plazmada C-terminal aktif peptit ve N-terminal prohormon fragmanlar şeklinde bulunurlar(18).

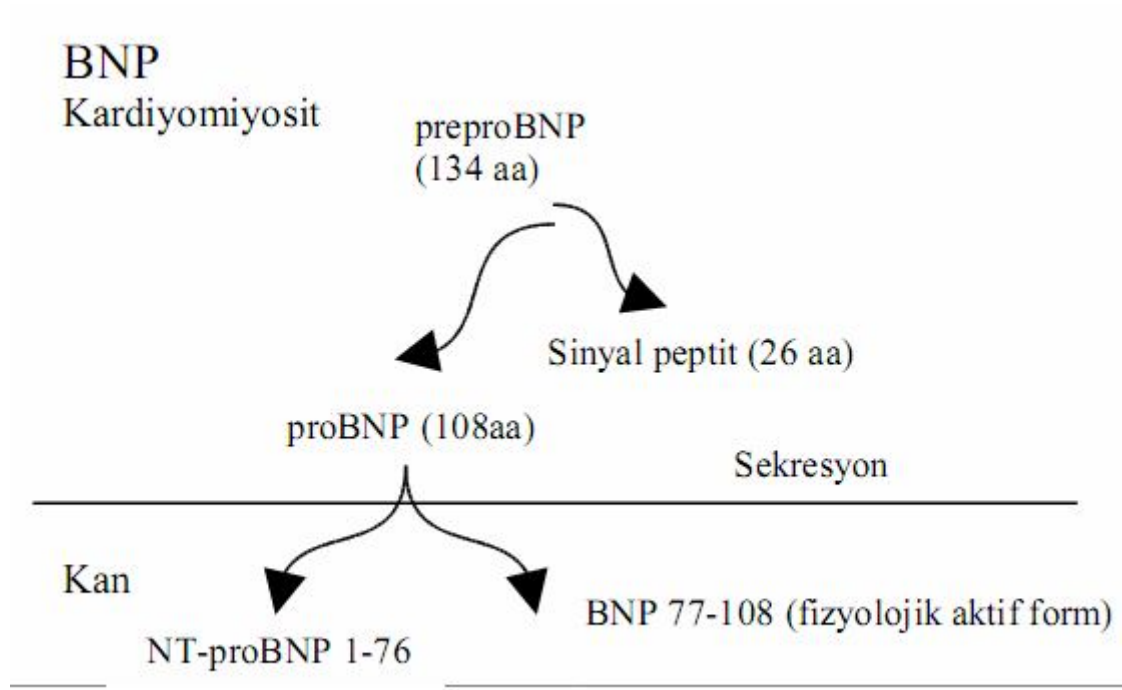
2.2.4.1. ANP Salınımı:ANP primer olarak atriyumda sentezlenir.Sol ventrikül disfonksiyonu ve sol ventrikül hipertrofinde,ventrikülden de sentezlenir (19).Damar içi volüm artışı nedeniyle atriyum duvar geriliminin artışı ANP sentezini artırır.Bunu yanında arginin, vazopresin ve katekolaminler de ANP salınımını direkt yoldan uyarırlar.Atriyumdaki miyositlerin içindeki granüllerde depo halinde bulunur.Depodaki proANP ,salgılanma sırasında membrana bağlı bulunan atriyopeptidaz tarafından C-terminal ve N-terminal parçalara ayrılır.28 aminoasitten oluşan C-terminal-ANP fizyolojik aktif formudur.N-terminal-proANP (NT-pro-ANP),yüksek molekül ağırlığa sahiptir ve natriüretik,diüretik,damar gevşetici etkilere sahip küçük parçalara ayrıldığı düşünülmektedir.Plazmada aktif parçalar halindeki NT-proANP varlığını bildiren yayınlar mevcuttur.Kalp yetersizliğinde ANP'nin antiparalel dimeri olan beta ANP, miyokard ve plazmada tespit edilmiştir(20).



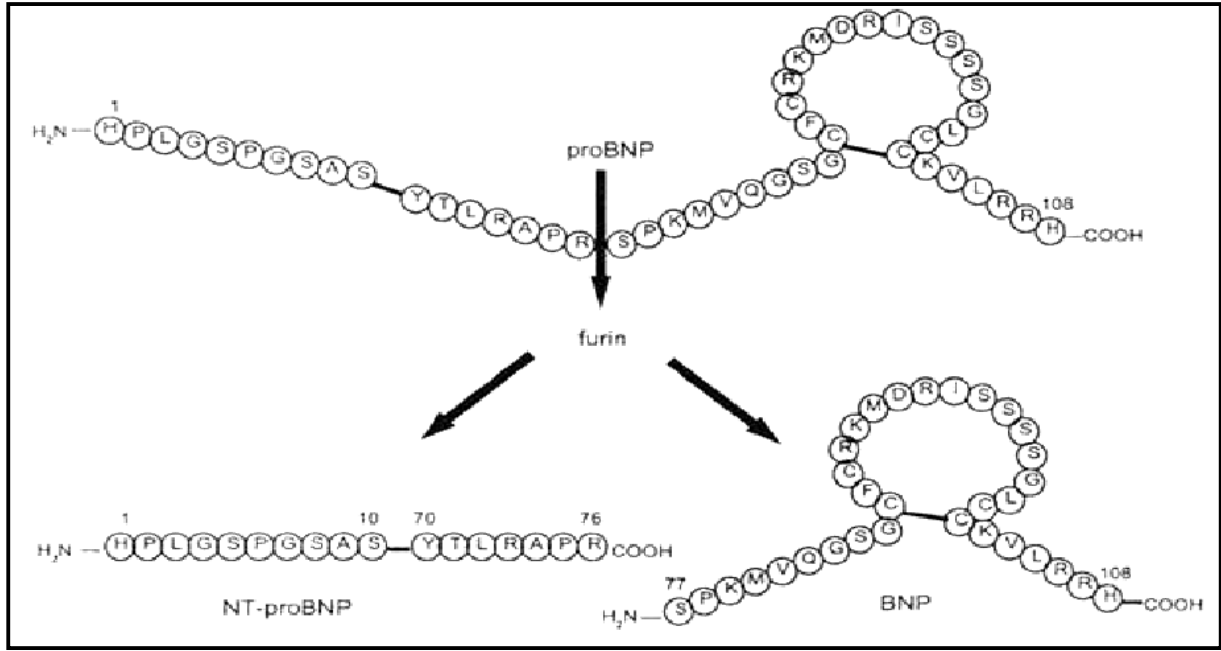
Şekil 4. ANP'nin sentez, depo ve sekresyonun şematik görünümü

2.2.4.2. BNP salınımı: BNP 32 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Plazmadaki BNP'nin kaynağı kalp ventrikülleridir. Miyosit içinde sentez edilen prepro BNP 134 aminoasitten oluşur. Pro BNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Atriyal miyositlerde sentezlenen ANP'nin, granüllerde depo edilmesi ve egzersiz gibi atriyum duvar gerilimini değiştiren herhangi bir durumda yüksek düzeyde kana salınmasına karşılık, prepro BNP geninin nükleik asit dizilimi, mRNA yapım yıkım hızını yüksekliğine ve peptidin sekretuar granüllerde depo edilmeyip direkt sentez edildiğine işaret eder. Salınım, ventrikül genişlemesi ve basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar(21). Kısacası proBNP, proANP'nin aksine, sekretuar granüller içinde depo edilmez. Pro BNP kan içine salınmadan önce ileri derecede düzenlenmiş olmalıdır. Böylece BNP konsantrasyonları ANP gibi hızlı ve düzensiz olarak değişmez. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda Pro BNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metaboliti olan N terminal BNP'ye parçalanır(22). Pro BNP (108 aminoasit), pro ANP gibi granüllerde depo edilmez. Bununla beraber akut BNP sentez ve salınımı, gen düzeyinde düzenlenir. İnsanda BNP geni, 1. kromozomda yerleşmiştir ve bir pro hormon olan 108 aminoasitlik pro BNP'yi kodlar (23). ProBNP'nin C-terminal BNP (32 aminoasit, biyolojik aktif form) ve NT-pro BNP

parçalara ayrılması, salgılanım sırasında mı yoksa sonradan mı gerçekleştiği kesin değildir. NT pro BNP'nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir.(24). İn vitro deneylerde pro BNP'nin NT pro BNP ve BNP'ye ayrılmasında furin adlı proteolitik bir enzimden yararlanılmaktadır.(Şekil 5-6)



Şekil 5. BNP sentez ve sekresyonu.



Şekil 6. Pro BNP'nin furin yardımı ile biyolojik olarak aktif olan BNP ve inaktif NT pro BNP'ye enzimatik dönüşümü.

B tipi natriüretik peptid, ventriküler volüm genişlemesine ve basıncın fazla yüklenmesine cevap olarak kardiyak ventriküllerden salınan bir nörohormondur. Salınan BNP miktarının ventriküler volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir.(19,20)

2.2.4.3. CNP: ANP ve BNP dolaşımdaki esas kalp kökenli hormonlar iken CNP ,damar dokusu üzerinde antiproliferatif ve vazorelaktan etkiye sahip parakrin bir faktördür.22 aminoasitten oluşan CNP; plazma böbrek epiteli ve damar endoteli hücrelerinde etkin olan şeklidir ve 53 aminoasitlik CNP'den daha etkilidir.CNP'nin plazma konsantrasyonu saptanamayacak kadar düşüktür.Konjestif kalp yetersizliği hastalarında CNP düzeyinin yükselmediği saptanmıştır(25).

2.2.4.4. DNP: Dentreopsis natriüretik peptit (DNP) 38 aminoasitten oluşan en son bulunan natriüretik peptittir.Yeşil Mamba venomundan izole edilmiştir ve insan kardiyak natriüretik peptitleri ile yapısal benzerlikler gösterir.17 aminoasitlik disülfid halkası diğer 3 natriüretik peptitler ile ortak,ancak N- ve C- terminal bölgeleri farklı yapıdadır.DNP geni gerek yılan gerekse de memelilerde henüz klonlanmamıştır.Yakın geçmişte,"DNP benzeri peptit" insan plazma ve atriyumlarında izole edilmiştir.

	ANP	BNP	NT-proBNP	CNP	DNP
Kromozomda ki yerleşim	1p36.2	1p36.2	1p36.2	2	Bilinmiyor
Bileşenleri	Ct-ANP(28 AA) Nt-ANP(98 AA)	BNP(32 AA)	Nt parçası (1-76) NT-proBNP (1-108)	CNP-22 CNP-53	İnsandaki DNP benzeri peptit
Aktif hormon	Endokrin/parakrin	Endokrin/parakrin	-	Parakrin	Bilinmiyor
Oluşum	ANP'nin bölünmesi ile	BNP'nin bölünmesi ile	Ventriküler miyositlerden salınarak	CNP'nin bölünmesi ile	Bilinmiyor
Yarı ömür	-	20 dak.	120 dak.	-	Bilinmiyor
Klirens Mekanizması	Nötral endopeptidaz Klirens reseptörü NPR-C	Nötral endopeptidaz Klirens reseptörü NPR-C	Renal klirens	Nötral endopeptidaz Klirens reseptörü NPR-C	Bilinmiyor
KKY tanısı için üst sınır	Bilinmiyor	100 pg/ml	<75yaş:125pg/ml >75yaş:450pg/ml	-	-
Doku dağılımı	Kardiyak atriyum ve ventriküller	Kardiyak ventriküller	Kardiyak ventriküller	Beyin, over, uterus, testis, epididimis	Yılan venomu
Nakavt edilen farelerin temel fenotipi	Tuza duyarlı HT	Miyokardiyal fibrosis	Miyokardiyal fibrosis	Cücelik Erken ölüm	Bilinmiyor

Tablo 1. Natriüretik peptitlerin genel özellikleri

2.2.5. NP Reseptörler ve NP'lerin Kandan Temizlenmesi:

Guanilat siklaz bağlantılı reseptörler, NP işlevlerinde aracılık görevleri görürler. Siklik guanozin monofosfat (cGMP) ise NP'lerin ikincil habercisidir. Üç farklı natriüretik peptit reseptörü (NPR-A, B ve C) tanımlanmıştır. NPR-A ve NPR-B guanilat siklaz aktivitesine sahiptir. NPR-A'ya NP'lerin afiniteleri ANP>BNP, NPR-B'ye NP'lerin afiniteleri CNP>ANP şeklindedir. NPR-A, büyük damarların endotelinde, NPR-B ise damar düz kasında sık bulunur. BNP'ye özgü bir reseptör henüz tanımlanmamıştır. NPR-C NP'lerin bilinen fizyolojik etkilerinde görev almaz, NP'lerin plazma konsantrasyonlarının düzenlenmesi, dolayısıyla temizlenmesinde esansiyel rolü olduğu düşünülmektedir. ANP'nin NPR-C'ye afinitesi BNP'den daha yüksektir. Bu durum, BNP'nin biyolojik yarı ömrünün daha uzun olmasına yol açar. Böbrek ve damar dokularındaki reseptörlerin % 95'den fazlası klirens reseptörleridir. Bağlanan NP'ler ligand-reseptör kompleksi şeklinde hücre içine alındıktan sonra enzimatik yıkıma uğrarlar. Reseptörler ise geri dönerler.

NP'ler, nötral endopeptidaz aracılı enzimatik yıkım yoluyla da dolaşımından uzaklaştırılırlar. Nötral endopeptidaz, özellikle akciğerler ve böbreklerde yüksek düzeyde

bulunur.NP'lerin bu enzime afiniteleri CNP>ANP>BNP şeklindedir.Bu da BNP'nin yarı ömrünün uzun olmasına yol açar.ANP 3 dakika,BNP 20 dakika,N-terminal pro ANP 1 saat,N-terminal pro BNP ise yaklaşık olarak 1-2 saatlık yarı ömre sahiptir.(25)

2.2.6. BNP'nin Etkileri

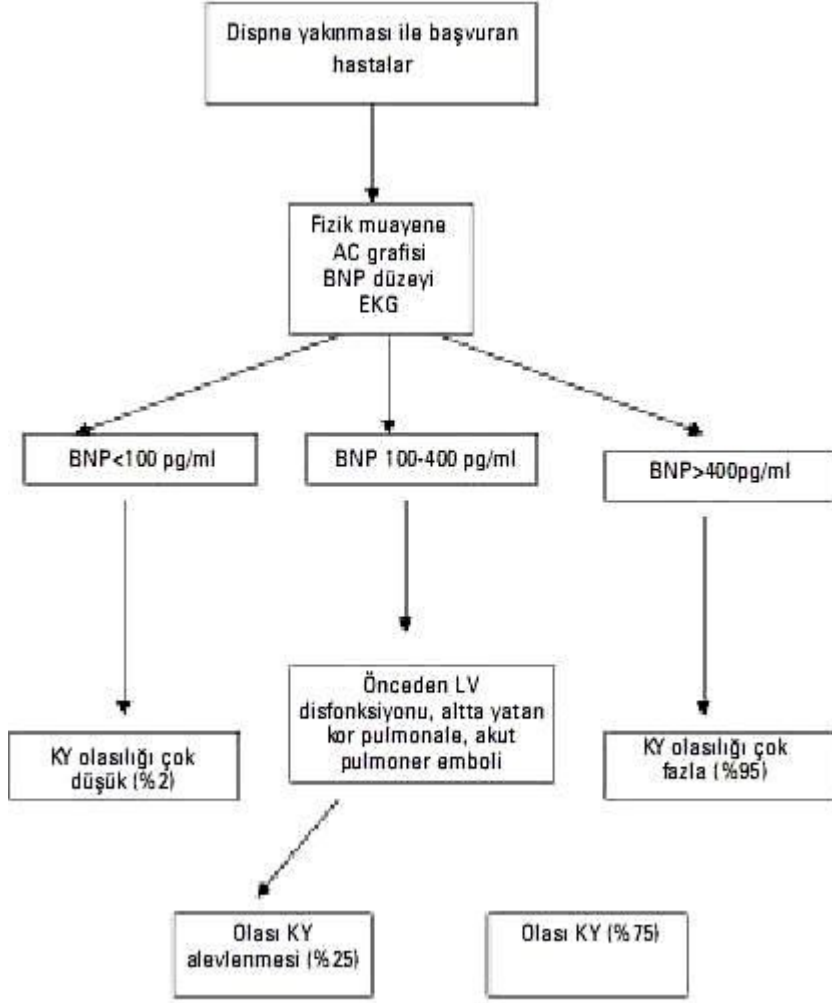
BNP santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı elektrolit dengesini düzenler. BNP'nin diüretik, natriüretik, vazodilatör etkileri vardır.Diürez ve natriürez renal hemodinamiyi etkileyerek veya direkt tübüler etki ile olur(26). Afferent arteriyolar dilatasyon ve efferent atreyel vazokonstriksiyon ile glomerüler filtrasyon hızını artırır. Proksimal tübüldeki anjiotensin II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunu,toplayıcı kanalda da vazopressinin etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır.Vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteriyal ve venöz dilatasyona neden olur.Ayrıca miyokartta fibrotik ve proliferatif süreci önler.(27,28,29) Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır,doluş basınçlarını ve PCWP'nı düşürür.Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder(30). Vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler,endotelin ve anjiyotensin II'nin etkilerini bloke eder(31). Plazma BNP düzeyi, sol ventrikül kompliyansının azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte artmaktadır. Ortalama BNP düzeyleri 55-64 yaş arasında 26.2 ± 1.8 pg/ml, 65-74 yaş arasında 31.0 ± 2.4 pg/ml, 75 yaş üzerinde ise 63.7 ± 6.0 pg/ml olarak bulunmuştur. Kalp yetersizliği (KY) bulunan kadınlarda BNP düzeyleri aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha yüksektir(32).

2.2.7.BNP'nin Kalp Yetersizliğindeki Kullanım alanları

a.Acil servise dispne yakınması ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında BNP'nin önemi

Semptomların özgül olmaması ve fizik muayene bulgularının da fazla duyarlı olmaması kalp yetersizliği tanısını zorlaştırabilir. Özellikle semptomları hafif olan yaşlı,obez bireyler ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda kalp yetersizliği tanısı oldukça zordur (33). Ekokardiyografi sol ventrikül disfonksiyonu tanısında altın standart olmakla birlikte her yerde bulunmaması, pahalı oluşu, eşlik eden akciğer hastalığı (KOA) ve obezite gibi görüntü kalitesini bozan durumların varlığı, dispneik hastanın uzun süre aynı pozisyonda tutulamaması ve hipertansif akciğer ödeminde akut durumu her zaman yansıtmaması gibi nedenlerle bu tetkikin kullanımı sınırlıdır.Bu gibi durumlarda yüksek negatif prediktif değere sahip BNP, acil servis hekimi için dispnenin tanısında önemlidir.BNP kalp yetersizliği ve akciğer hastalıkları arasında büyük bir özgüllük,duyarlılık ve doğruluk payı ile ayırıcı tanı

yapma olanağı sağlar. Dispnenin ayırıcı tanısında BNP ilk kez Davis ve ark(34). tarafından kullanılmıştır. Davis ve ark.(34) akut dispne ile başvuran 52 hastada ANP ve BNP düzeylerini ölçmüşlerdir ve plazma BNP düzeylerinin, ejeksiyon fraksiyonu ve plazma ANP düzeylerine göre kesin tanıyı koymada daha hassas olduğu bulmuşlardır. Dao ve ark.'nın (35) dispne ile başvuran 250 hastada yaptığı bir çalışmada; Kalp yetersizliği bulunan grupta ortalama BNP konsantrasyonu 1076 ± 138 pg/ml iken, kalp yetersizliği olmayan grupta bu değer 38 ± 4 pg/ml bulunmuştur. Ventrikül disfonksiyonu bulunana ancak akut KY epizodu bulunmayan olgularda ise ortalama BNP düzeyi 141 ± 31 pg/ml olarak ölçülmüştür. Bu çalışmanın önemli sonuçlarından biri de; BNP değerinin kesin tanısı akciğer hastalığı olan grupta, kalp yetersizliği olan gruba göre çok daha düşük olmasıdır. Kalp yetersizliği tanısı için 80 pg/ml'den yüksek BNP düzeyleri oldukça duyarlı (% 98) ve özgül (% 92)'dür. Bu değer altındaki BNP düzeylerinin kalp yetersizliği tanısında negatif prediktif değeri % 98'dir. Akciğer hastalıkları için BNP'yi en çok artıranlar sırasıyla pulmoner emboli, maligniteler ve tüberkülozdur. Ancak bu artışlar KY'ne göre çok daha azdır. Yukarıda sözü edilen çalışmalar yeni yayımlanan "Breathing Not Properly" çalışmasının yapılması için uygun ortam hazırlamıştır (35). Alan Maisel ve ark. (35) bu çalışmadan yola çıkarak KY tanısı için acil serviste kullanılmak üzere bir algoritma geliştirmişlerdir (şekil 7).



Sekil 7. Kalp yetersizliği tanı algoritması (51).

Bu algoritmaya göre BNP düzeyi 100 pg/ml'den az olan hastalarda genellikle KY yoktur. 400 pg/ml'den fazla olanların ise yüksek olasılıkla KY olduğu söylenebilir; 100-400 pg/ml arasında ise birkaç tanı olasılığı dikkate alınmalıdır. Daha önceden LV disfonksiyonu olduğu biliniyorsa BNP genellikle 100 pg/ml'den yüksektir. Ancak dispne akut alevlenmeden başka bir nedene bağlıysa BNP genellikle 400 pg/ml'den düşük olur. Akciğere ait nedenler ekarte edilebilirse 100-400 pg/ml arasındaki değerlerde KY olasılığı çok yüksektir. En yüksek BNP düzeyleri dekompanse KY (657 ± 450 pg/ml) olgularında, orta düzeydeki değerler LV disfonksiyonu olan ancak akut atağı olmayanlarda (346 ± 390 pg/ml), en düşük değerler ise LV disfonksiyonu bulunmayan grupta saptanmıştır. Sol ventrikül disfonksiyonu bulunan bilinen KY olgularında, yoğun diüretik tedavi sonrası övolemik ve kompanse duruma geldiklerinde ölçülen BNP düzeyleri bazal BNP olarak bilinmektedir. Hasta dispne yakınması ile

başvurduğunda ölçülen değer bazal BNP'nin % 50'den fazla ise akut dekompanzasyon olasılığı çok yüksektir.

b.Kalp Yetersizliği Tanısında BNP'nin Sınır Değeri

Kalp yetersizliği tanısı için BNP sınır değeri 100 pg/ml olarak önerilmektedir. Bu değer KY tanısı için % 95 özgüldür ve tüm KY olguları için % 82, New York Heart Association'na göre sınıf IV olanlarda ise % 99'un üzerinde duyarlılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda bu değer diğer tüm parametrelerden daha duyarlı bulunmuştur. Ayrıca 100 pg/ml altında negatif prediktif değer çok yüksektir, 50 pg/ml'nin altında ise bu değer yaklaşık % 96'dır.

c.Kalp Yetersizliğinde Prognostik Faktör Olarak BNP

BNP düzeylerinin KY'de prognoz ve risk değerlendirmesi bakımından güçlü bir gösterge olduğu ortaya konmuştur. Harrison ve ark (36). Bir çalışmalarında dispne ile acil servise başvuran 325 hastayı ilk muayeden sonra 6 ay boyunca izlemişlerdir. Başvuru anındaki yüksek BNP düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır. BNP değeri 230 pg/ml'den yüksek olan hastalarda KY'ne bağlı ölüm ve rehospitalizasyon sıklığı 24 kat fazla bulunmuştur. Yapılan KY çalışmaları, ölümlerin neredeyse % 50'nin pompa yetersizliğine değil aritmilere bağlı olduğunu gösterilmiştir. İmplantabl kardiyak defibrilatörlerin kullanımı ile ani kardiyak ölümlerin önlenmesi konusuna duyulan ilgi, dikkatleri BNP üzerine çekmiştir(37). İmplantabl kardiyak defibrilatörlerden hangi hastaların daha fazla yarar göreceği öngörmeye BNP düzeyleri yardımcı olabilir. BNP patofizyolojik değişiklikleri kompanse eden bir hormon olduğu için, KY'de mortaliteyi öngörmeye daha yararlıdır. Berger ve ark.'nın (38) ejeksiyon fraksiyonu % 35 veya altında olan 452 hastayı üç yıl süreyle izlediği çalışmalarında ani kardiyak ölümün tek bağımsız belirleyicisinin BNP olduğu bulunmuştur(39-40). Ayrıca yüksek BNP düzeyi ile mortalite arasındaki bu ilişki, ejeksiyon fraksiyonu ve NYHA ile mortalite arasındaki ilişkiye göre daha güçlüdür(41). Tedaviye rağmen dirençli BNP yüksekliğinde major kardiyovasküler olay sıklığı da artmaktadır. BNP, sistolik disfonksiyon dışında LV disfonksiyonu ve sağ ventrikül disfonksiyonu yapan kor pulmonale, primer pulmoner hipertansiyon gibi hastalıklarda da prognostik öneme sahiptir.

KY olmadan yüksek BNP	KY varlığında düşük BNP
• Akut koroner sendromlar • Miyokard infarktüsü • Böbrek yetersizliği • Sağ kalp yetersizliğine yol açan akciğer hastalıkları • Pulmoner emboli	• Akut akciğer ödemi • Akut mitral yetersizliği • Atriyal miksoma • Mitral darlığı • Düşük ejeksiyon fraksiyonlu NYHA sınıf I hastalar

BNP: "Brain" natriüretik peptid, KY: Kalp yetersizliği

Tablo 2. BNP'nin KY tanısında yanlış pozitif ve negatif sonuçlara yol açtığı durumlar (Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 305-11).

d.LV Diyastolik Disfonksiyonu ve BNP

Aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati, hipertansiyon, restriktif kardiyomiyopati gibi LV diyastolik disfonksiyonu (LVDD) oluşturan hastalıklarda BNP artabilmektedir(42,43). Ancak bu artış sistolik disfonksiyona göre daha azdır. BNP düzeyleri diyastolik disfonksiyonun şiddeti ile ilişkili olarak artmaktadır. Lubien ve ark(44) restriktif doluş paterni gösteren hastalarda BNP düzeylerini (428 pg/ml),gevşeme bozukluğu olanlara göre (230 pg/ml) daha yüksek bulmuştur.İzole diyastolik disfonksiyonda BNP'nin tanı koymadaki değeri sistolik disfonksiyondaki gibidir.Klinik olarak anlamlı LVDD'nin dışlanmasında 57 pg/ml'den düşük olan BNP düzeyleri % 100'lük negatif prediktif değere sahiptir.Klinik olarak KY bulunan ve normal LV fonksiyonu bulunan hastalarda LVDD'nin en güçlü prediktörünün BNP olduğu saptanmıştır.BNP tek başına sistolik ve diyastolik disfonksiyonu ayırt edememekle birlikte birlikte,ekokardiyografi ile sistolik fonksiyonların normal bulunduğu durumlarda düşük BNP düzeyleri klinik olarak LVDD olasılığını dışlar.

e.Sağ Ventrikül Hastalıkları ve BNP

Basıç yükü ve yapısal bozuklukların derecesi ile orantısal olarak pulmoner emboli(45), primer pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, konjenital kalp hastalıkları(46) ve aritmojenik sağ ventrikül displazisi(47) gibi sağ ventrikülü etkileyen hastalıklarda BNP artar. Ancak bu artış LV disfonksiyonuna göre daha azdır.

f.BNP'nin Tanısal Amaçlı Kullanımını Sınırlayan Faktörler

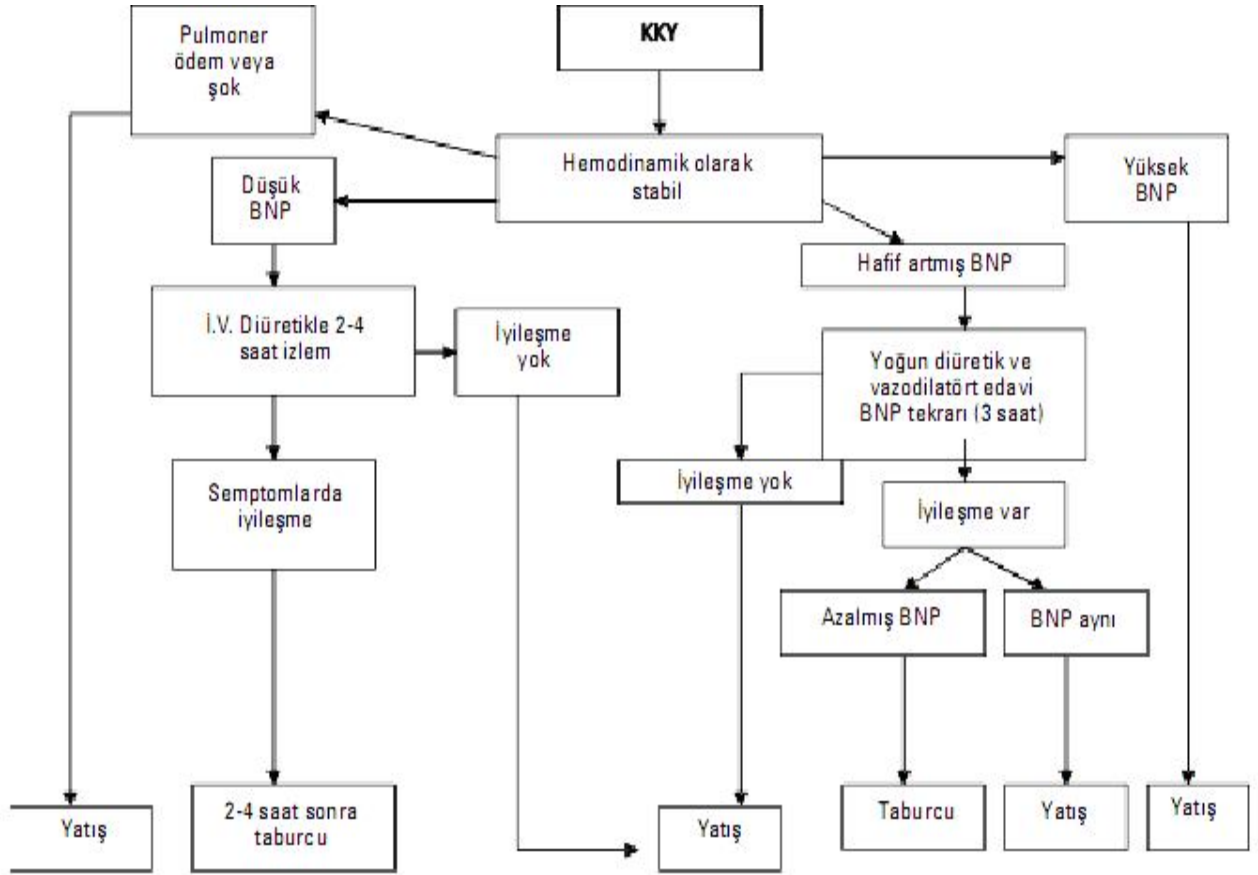
1.Yüksek BNP düzeyleri KY'e eşlik eden diğer akciğer hastalıklarını dışlayamaz (örneğin pnömoni)

2.Yeterli tedaviye rağmen BNP düzeylerinin yüksek bulunduğu kronik kalp yetersizliği olgularında doğru tanı için bazal BNP düzeylerine ihtiyaç duyulur.Tek ölçüm yeterli olmayabilir.

3.Asemptomatik olgularda BNP'deki küçük artışlar LV disfonksiyonuna spesifik değildir. Sağ ventrikül hastalıkları ve LV hipertrofisi de bu artıştan sorumlu olabilir.

g.Kalp Yetersizliğinde BNP Düzeylerinin Tedaviye Yön Vermedeki Etkinliği

İlaç tedavisine başlama, doz ayarlama, transplantasyon zamanına karar verme aşamasında, semptom ve fizik muayene bulgularına göre BNP düzeyleri daha güçlü dayanak noktaları sağlar. Çünkü BNP hacim değişikliklerine duyarlı ve yarılanma ömrü kısa (18-22 dk) olan bir hormondur.Cheng ve ark.(48) hastaneden taburcu edildikten sonraki 30 gün içinde yeniden hospitalize edilmeyen hastalarda, hastanede yattıkları süre içinde BNP düzeylerinin azaldığı bulmuşlardır.Diğer taraftan 30 gün içinde yeniden hastaneye yatan veya ölen hastalarda, semptomatik iyileşme olsa bile hastanede yattıkları süre boyunca BNP düzeylerinde azalma izlenmemiştir.Ayrıca BNP düzeyi ile PCWP ve semptomatik iyileşme arasında güçlü bir ilişki saptamıştır.Bu ilişki BNP'nin vazodilatör ilaç dozunu ayarlama Swang-Ganz kateteri ile PCWP ölçmeye gerek kalmadan tedaviye yön verebileceğini gösteriyor.Klinik verilere dayanarak uygulanan tedavi stratejileri ile BNP klavuzluğunda uygulanan stratejiler karşılaştırıldığında, total kardiyovasküler olay sıklığı, kardiyovasküler ölümler, rehospitalizasyon ve yeni kalp yetersizliği atakları BNP klavuzluğunda uygulanan tedavi grubunda daha az bildirilmiştir(49). Buna BNP grubunda ACE-İ, beta bloker ve spironolaktan gibi mortalite üzerindeki olumlu etkileri kanıtlanmış olan ilaç dozlarının daha yüksek dozda verilmesinin neden olduğu bulunmuştur. Diğer bir çalışmada ise ACE-İ dozu en düşük BNP dozuna göre ayarlandığında, semptomatik iyileşme gözetilerek tedavi uygulanan grupla karşılaştırıldığında kalp hızı daha düşük bulunmuştur(50). Acil servise dispne ile başvuran dekompanse kalp yetersizliği hastalarında BNP düzeyi 400 pg/ml altında ise tek doz furasemid infüzyonuna iyi yanıt alınır ve hastaneye yatırılmalarına gerek kalmaz."Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial" (REDHOT) çalışması ile (Şekil 8) belirtildiği gibi acil servise dispne ile başvuran KY hastalarında tedavi yaklaşımları ve acil yatış endikasyonları belirlenmeye çalışılmıştır(51).



Şekil 8. Acil servise kalp yetersizliği tablosu ile başvuran hastaların tedavisinde ve yatış endikasyonunun belirlenmesinde BNP'nin kullanımı (51).

Hastanede yatış sırasında hastalık belirtilerinin gerilemesi ve BNP düzeylerinde düşüş arasındaki ilişki sayesinde, birinci basamakta veya kardiyoloji polikliniğinde, BNP eşliğinde uygulanan tedavi şekilleri ile kişiye özel tedaviler daha etkin hale getirilebilir. Tedaviye yanıt vermeyen ve BNP düzeyleri yüksek seyreden hastalarda ventrikül fonksiyonunu destekleyen cihazların takılması veya kalp nakli düşünülebilir(52).

2.2.6. Adiponectin:

1995 ve 1996 yıllarında farklı gruplar tarafından bulunan ve bu nedenle de farklı adlandırılan adiponektinin diğer sinonimleri şunlardır: "adipose most abundant gene transcript 1 (apM1), adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30), adipoQ ve gelatin binding protein of 28 kDa (GBP28). Leptin gibi esas olarak farklılaşmış adipositlerden dolaşıma verilir(53). İnsan adiponectin geni kromozom 3q27'de olup bu alan metabolik

sendrom ve tip2 diyabetle de ilişkili bulunmuştur(54). Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aminoasitlik bir polipeptid olan adiponektin sinyal alanı,kollajen yapının hakim olduğu bir N-terminal kısım,bir değişken kısım ve globuler yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. Tip 8 ve tip 19 kollojen ve komplemen C1q ile belirgin benzerlikler gösterir(55). Globular kısmın 3 boyutlu yapısı TNF- α ile benzerlik göstermektedir(56). İnsan plazmasında adiponektin başlıca 3 formda bulunur: Trimer, hekzamer ve yüksek molekül ağırlıklı form(57).Tüm adiponektin proteolize uğrar ve daha küçük formlar oluşur. Çok düşük miktarda globular kısım şeklinde dolaşımda bulunabilirse de bu formun biyolojik aktivitesi çok daha fazladır(58). Dolaşımdaki total plazma proteinlerinin % 0.01'ni oluşturur ve plazma düzeyleri 3-30 mcg/mL arasında değişir. Şu ana kadar 2 adiponektin reseptörü tanımlanmıştır: Adipo R1 ve Adipo R2.Her ikisi de 7 transmembran alanlı reseptörlerdir ve PPAR-gama, AMPK ve MAPK sinyal moleküllerini aktive etmek suretiyle işlev gösterirler(59). Adipo R1 başlıca çizgili kasda eksprese olur ve globuler forma yüksek afinite tüm adiponektine düşük afinite gösterir. Adipo R2 ise başlıca karaciğerde eksprese olur ve her iki adiponektin formuna da benzer afiniteye sahiptir.

Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral dokudan daha fazladır. Plazma adiponektin seviyesi erkeklerde kadınlara göre daha düşüktür(60).Obesitede dolaşımdaki düzeyi azalırken kilo verildiğinde düzeyleri artar(61). Kilo vermeksizin yapılan egzersizin insülin direncinde iyileşmesine yol açmasına rağmen adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir. Adiponektin açlıkta daha yüksek konsantrasyonlarda iken yemekten sonra düzeyleri düşer(62). İnsülin adiponektin düzeyini artırır(63). Kronik böbrek yetersizliğine bağlı hemodiyaliz hastalarında da sağlıklı bireylere göre adiponektin düzeylerinin 2,5 misli daha yüksek olduğu bulunmuştur(64). Adiponektinin diyetle ilgili obesitenin erken safhasında henüz küçük adipositler aktifken arttığı, adipositlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir(65).

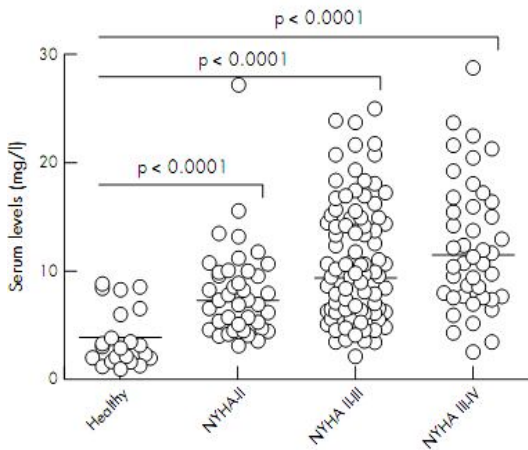
Adiponektin düzeyleri vücut yağ oranı, bel kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir(66,67). Yine adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, glukoz tolerans testinin 2.saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diastolik kan basıncı, total ve LDL-kolesterol konsantrasyonları, trigliserid ve ürik asit düzeyleriyle negatif,insülin duyarlılığı ve HDL-kolesterol düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterir(68,69,70). C-reaktif protein düzeyleri ile de adiponektin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır(71).

Diyabetiklerde ve koroner kalp hastalığı olanlarda adiponektin düzeyleri daha düşük bulunmuştur(69,72). Üstelik diyabetik olup da koroner arter hastalığı bulunan olguların

adiponektin düzeyleri diyabetik olup da koroner arter hastalığı olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur(69). Adiponektin direk olarak kilo kaybına yol açar ve bu özelliği besin alımını azaltmasından çok termogenezi artırması suretiyledir(59,73).Damar duvarında, TNF- α üretimini baskılayarak VCAM-1,ICAM-1 ve E-selektin gibi adhezyon moleküllerinde azalmaya yol açar ve monosit adhezyonunu inhibe eder,çöpçü hücrelerinin ekspresyonunu azaltarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşümü azaltır ve büyüme faktörlerinin uyardığı düz kas hücrelerinin bu bölgeye gücü ve proliferasyonu azaltır.(72-76). Nitekim adiponektin düzeyi ile intima kalınlığı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir(77). Adiponektin vasküler intimada kollojen 1,3 ve 3,5'e özgün olarak bağlanır ve özellikle hasara uğramış damar duvarında birikir ki bu açıdan zedelenmiş damarın tamiri sürecinde önemli rol aldığı düşünülmektedir(78). Ayrıca adiponektin endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini artırır ve anjiyogenezisi uyarır(79). Bu etkilerine insülin reseptörlerinin fosforilasyonunda artış, AMP'ye bağlı artan protein kinazların aktive oluşu ve nükleer kapa B yolağının modülasyonu aracılık etmektedir(79,80). Sonuç olarak adiponektin yağ dokusundan üretilen antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antiaterojenik bir hormondur.

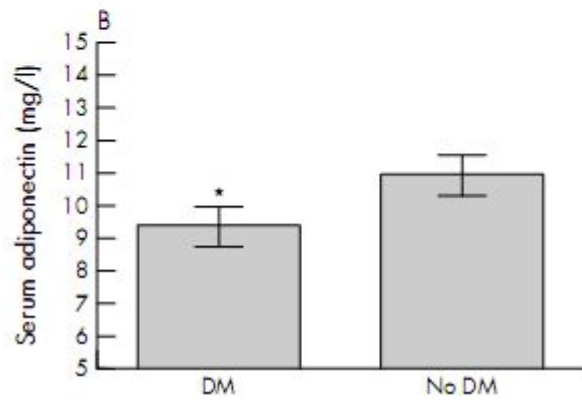
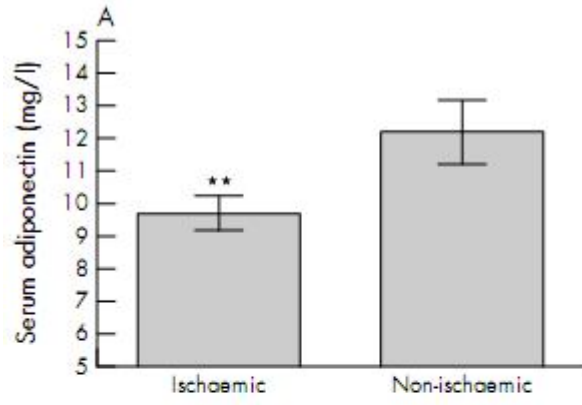
Konjestif kalp yetersizliği norohormonal inflamatuvar disregulasyon sonucu oluşan progresif kardiyak remodelig ile karakterize bir sendromdur ve halen önemli morbidite ve mortalite nedenidir(81).

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda konjestif kalp yetersizliği (KKY) olan hastalarda serum adiponektin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. J George, S Patal, D Wexler,ve ark.'nın (82) 175 KKY hastası ve 43 sağlıklı bireyi aldığı çalışmalarında; serum adiponektin düzeyinin NYHA sınıfı ile paralel olarak arttığını ve KKY grupta sağlıklı gruba göre daha yüksek düzeyde olduğunu göstermişlerdir.Yine bu çalışmada serum adiponektin konsantrasyonun diyabet ve iskemik kardiyomyopati gurubunda düşük olduğunu gösterdiler, serum adiponektin

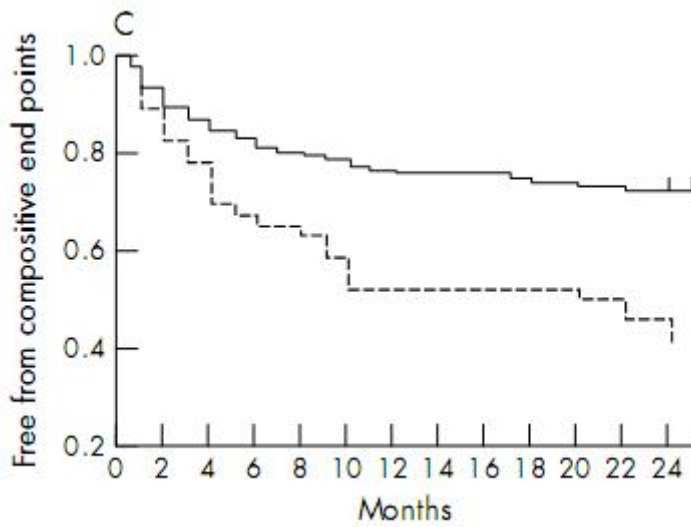


düzeyi ile yaş,NT pro BNP arasında pozitif korelasyon ve CRP ile negatif korelasyon olduğu bulunmuştur. Serum adiponektin düzeyi % 75 persantilin üzerinde olan hastalarda adiponektin mortalite, KKY nedeniyle hospitalizasyon için bağımsız bir prediktör olarak bulunmuştur.(Şekil 9,10,11)

Şekil 9. Sağlıklı bireylerde ve KY olanlarda NYHA fonksiyonel kapasiteye göre serum adipnektin düzeylerinin karşılaştırması.



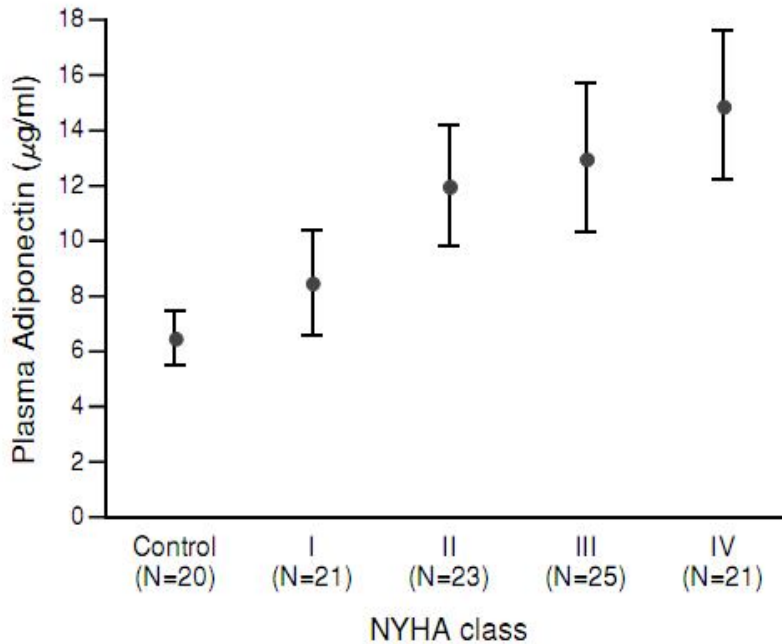
Şekil 10. Comorbid duruma göre serum adiponektin düzeyleri, iskemik-noniskemik kardiyomiyopati ve DM olup olmamasına göre düzeyi değişmektedir. (*p , 0.05; **p , 0.01)



Şekil 11. Serum adiponektin düzeylerine göre olaysız yaşam süresi.

Nakamura Tomohiro ve ark.'nın (83) kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda serum adiponektin düzeyinin kalp yetersizliğinde rol alan diğer nörohormonal parametreleri ile ilişkisini araştırdılar. Bu çalışmalarında KKY olan 90 hasta ve 20 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Kalp yetersizliği tanısı ekokardiyografi, sinanjiyografi, semptom ve biyokimyasal parametreler ile konuldu. Hastaların EF'ları % 40 altındaydı. Kalp Yetersizliği grubu NYHA sınıflamasına göre klas1(n=21),klas 2 (n=23),klas 3 (n=25),klas 4 (n=21)'e ayrıldı. Hastaneye kabul sırasında; 24 hastanın NYHA 3 ve NYHA 4 sınıftan olduğu toplam 57 hastaya Swang-Ganz katateri implante edilerek ortalama 3,3 gün hemodinamik parametreleri izlendi. Çalışmada NYHA sınıfıyla ters orantısal olarak CI düşük bulundu, PCWP (pulmoner kapiller uç basıncı)'nın ise NYHA sınıfıyla korele olarak arttığı gösterildi.Yine plazma BNP ve NE seviyeside HYHA sınıfına göre arttığı ve BNP seviyesi ile PCWP arasında pozitif bir korelasyonun olduğu görüldü.

Bu çalışmada serum adiponektin düzeyi kalp yetersizliği grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve kalp yetersizliği grubunda da NYHH sınıfıyla orantısal olarak yüksek bulundu.(Şekil 12)



Şekil 12:Hastaların NYHA sınıfına göre ayarlanmış adiponektin seviyesi (p-value for trend test=0.0008)

Çalışmada serum adiponektin düzeyi ile plazma pro BNP, TNF-alfa ve NE (Norepinefrin) düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı. Plazma adiponektin düzeyi ile PCWP'ı arasında negatif korelasyon izlendi.($r=0.27, p=0.05$) NYHA klas 3 ve 4 olan hastalarda tedavi

sonrasında (bu hasta gurubuna ACE inhibitörleri,Anjiyotensin II reseptör blokerleri,ANP ve pozitif inotrop ihtiyacı olan hastalara da pozitif inotrop destek verilmiştir.) PCWP'ın azaldığı, CI'in arttığı ve bu hemodinamik parametrelerdeki düzelmeye paralel olarak serum adiponektin seviyesi ve BNP'nin de düştüğü gösterildi.(Şekil 13)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
<i>BMI</i>	23.6 ± 1.2	22.4 ± 1.0	<0.001
<i>Cardiac index, L·min⁻¹·m⁻²</i>	2.2 ± 0.1	2.9 ± 0.2	<0.0001
<i>PCWP, mmHg</i>	24.0 ± 2.0	13.5 ± 1.5	<0.0001
<i>BNP, pg/ml</i>	611.0 ± 82.0	319.1 ± 45.9	<0.0005
<i>Norepinephrine, pg/ml</i>	$1,698.9 \pm 339.0$	522.3 ± 64.6	<0.005
<i>TNF-α, pg/ml</i>	7.3 ± 1.0	6.9 ± 0.9	0.35
<i>Adiponectin, μg/ml</i>	15.5 ± 2.5	13.1 ± 1.5	<0.0001

Şekil 13. Tedavi öncesi ve sonrası Laboratuvar parametrelerindeki değişim.

T. Tanaka ve ark.'nın (84) 70 yaş üzeri şiddetli kalp yetersizliği (NYHA klas 3-4)) olan 92 hasta ve 70 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışmalarında; Serum adiponektin seviyesinin kalp yetersizliği olan grupta kontrol grubuna göre önemli derecede daha yüksek olduğunu gösterdiler. Yine serum adiponektin seviyesi iskemik kalp yetersizliği olan gruba göre noniskemik grupta daha yüksek olduğu gösterildi. Adiponektin seviyesi ile NT pro-BNP düzeyi arasında pozitif korelasyon izlendi ve takip süresince ölen hastaların çoğunlu yüksek adiponektin seviyesi olan grupta olduğu gösterildi.

2.3. Miyokardiyal "Remodeling" (Yeniden Şekillenme)

Kalp yetersizliği, çok defa ventrikül şeklinde ve çaplarında değişiklikler ile birlikte dir. Bu değişiklik, ventrikül fonksiyonlarının bozulmasına neden olan faktörlere göre, bölgesel yahut global olabilir. Remodeling sonucu miyokard kitlesinde ve hacminde bir artış, ventrikül şeklinde bir değişiklik ve intestisyel dokuda büyüme meydana gelir. Sistolik kalp yetersizliğinde atım hacmi düşer, atım hacmini ihtiyacı karşılayacak düzeyde sürdürebilmek için kompensatuar adaptasyon mekanizmalardan birisi, ventrikül hacminin genişlemesidir. Böylece düşük ejeksiyon fraksiyonuna rağmen, daha fazla atım hacmi sağlanabilir. Remodeling sürecinde, miyokardiyal ve intestisyel kitlede bir artış husule gelir. Bu suretle artan ventrikül duvar kalınlığı, Laplace kanununa göre, duvar stresini kısmen azaltır, kontraktileti artırır. Miyokardiyal remodeling birkaç süreçten oluşur;

2.3.1. Miyosit Hipertrofisi:Erişkin miyokardında çoğalma görülmez,bu nedenle,bu nedenle miyosit kitlesinde artış,mevcut miyositlerin hipertrofisi sonucu oluşur. Hemodinamik olarak basınç yüküne (sistolik yüklenme) ve hacim yüküne (diastolik yüklenme) maruz kalanlarda,sol ventrikül kitlesindeki artış birbirine yakındır. Ancak sistolik yüklenmede (aort darlığı,hipertansiyon) sol ventrikül duvar kalınlığı,diastolik yüklenmeye oranla (mitral yetersizliği,aort yetersizliği,miyokard enfarktüsü) çok daha fazladır.Primer uyarı sistolik yüklenme ise,sistolik duvar stresinde artma,intraselüler miyofibrillerin çoğalması,miyositlerin kalınlaşması ve ventrikülün konsantrik hipertrofisi ile sonlanır. Primer uyarı diastolik yüklenme ise ,artmış olan diastolik duvar stresi,sarkomerlerin paralel çoğalmasına,miyokard liflerinin hipertrofisine,miyositlerin uzamasına ve ventrikül dilatasyonuna sebep olur.Ventriküler dilatasyon,sistolik duvar stresini artırdığından (Laplace yasası),sol ventrikül duvarı kalınlaşır ve sistolik duvar yükü nisbeten azaltılmış olur. Ayrıca nörohümorale aktivasyonun artması,özellikle NA ve A II'nin etkileri,miyokard liflerindeki hipertrofinin önemli belirleyicileridir.

2.3.2. Miyosit Kayması:Miyokard'da miyositler,spiral demetler halinde yer alırlar.Bu demetlerin aralarındaki ayırım düzeylerinde,bir biri üzerinden kayması,muhtemelen,kardiyomiyopatide ve miyokard infarktüs'lü olmayan segmentlerdeki ventrikül dilatasyonun sebeplerinden biridir.

2.3.3.İntersitisyel Değişiklikler:Miyokardiyal intersitisyel fibrozis,iskemik ve dilate kardiyomiyopatide oluşur ve ventriküler nedbeleşmeden tamamen ayrı bir süreçtir.Miyokard'da fibrotik doku artması,bizzat ventriküler genişleme tarafından,ayrıca aldosteron ve anjiyotensi II tarafından uyarılır.Miyokardiyal kollajen miktarında 2-3 misli artış,ventrikülün elastikiyetini azaltır,ventrikül doluş basınçlarında artışa yol açar. Kalp yetersizliğinde oluşan intersitisyel fibrozis dinamik bir süreçtir ve hümorale uyarılar sonucu oluşur(85).

3.KALP YETERSİZLİĞİNDE KLİNİK BULGULAR VE TANI

Kalp yetersizliği (KY),çeşitli etiyolojileri, patofizyolojik değişimleri ve değişim mekanizmaları içeren, farklı klinik tablolarla karşımıza çıkan klinik bir sendromdur. Kardiyoloji biliminin ilgilendiği hastalıkların çoğunun nihai sonucudur. Bu bağlamda düşünüldüğünde major bir halk sorunudur. ABD’de popülasyonun % 1.9’nun KY hastası olduğu, her yıl 400.000’den fazla yeni vakaların teşhis edildiği bildirilmiştir.

Kalp yetersizliği, yapısal veya fonksiyonel kardiyak bozukluk sonucu ventriküler doluş ve kan pompalama kabiliyetinin bozulduğu, buna paralel olarak nefes darlığı, çabuk yorulma egzersiz intoleransının olduğu kompleks bir klinik sendromdur. Bu tabloya juguler venöz distansiyon, raller, periferik ödem, asit gibi dolaşım konjestiyonu bulguları da eklenirse **konjestif kalp yetersizliği (KKY)** terimini kullanmak doğru olacaktır.

3.1. Etiyoloji

Kalp yetersizliğinde en sık nedenler koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyon (HT)’dur. Diğer nedenler tablo 3’te gösterilmiştir.

3.2. Klinik Uygulamada Kalp Yetersizliği Tanısı Koyduracak Olası Yöntemler

3.2.1Kalp Yetersizliği Tanısında Kullanılan Semptomlar ve Bulgular

Semptomlar ve bulgular gözlemciyi KY olasılığının varlığı hakkında uyardığı için önemlidir. Klinik olarak kalp yetersizliği şüphesi özellikle kardiyak fonksiyonu değerlendirmeye yönelik daha objektif testlerle doğrulanmalıdır.(Şekil 14)

Nefes darlığı, ayak bileklerinde şişme ve yorgunluk, KY’nin karakteristik bulgu ve semptomlarıdır, fakat özellikle yaşlı hastalarda obes bireylerde ve kadınlarda bu bulguların yarumlanması güçtür. Yorgunluk da KY’de görülen başlıca semptomlardan birisidir.Yorgunluğun kaynağı düşük kalp debisi, periferik hipoperfüzyon, iskelet kasının zayıflığı gibi karmaşık nedenler olabilir ve bu semptomların ölçülmesinde zorluk yaratır.

Tablo 3. Kalp yetersizliğinin etiyolojik sınıflandırması (85)

İntrinsik myokard hastalıkları

Koroner arter hastalığı
Miyokardit
Kardiyomiyopati
İnfiltratif hastalıklar (hemokromatozis, amiloidoz, sarkoidoz)
Nöromusküler hastalıklar
Metabolik (diyabet vb.)
Toksik (alkol, kobalt, ilaçlar, radyoterapi)
KOAİ

Kalbin iş yükü artışı

Basınç yükü

Sistemik veya pulmoner hipertansiyon
Aort veya pulmoner kapak darlığı
Aort koartasyonu
HOKMP

Volüm yükü

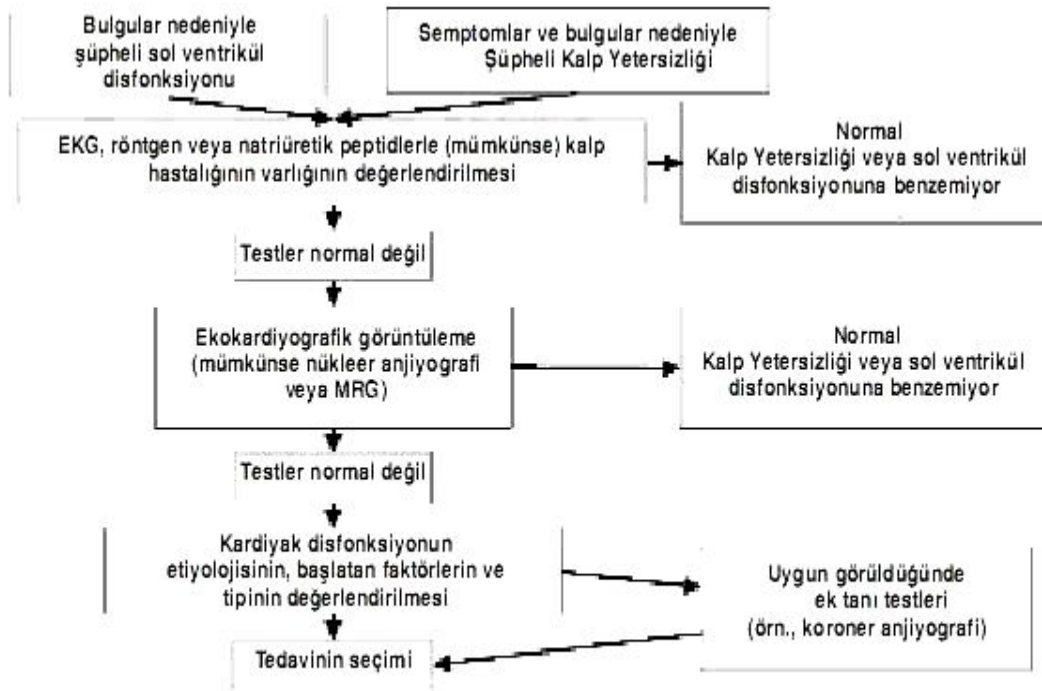
Mitral, aort veya triküspit yetersizliği
Sağ-sol şant (ASD, VSD, PDA)

Yüksek debili durumlar

Tirotoksikoz
Anemi
Gebelik
AV fistüller
Beri beri
Paget
Karsinoid sendrom
Polisitemi vera
Fibröz displazi
Karaciğer hastalığı
Çevresel aşırı sıcaklar
Eritrodermi sendromu
Dermatolojik hastalıklar
Kaposi sarkomu

Ventrikül doluşunun engellenmesi

Mitral veya triküspit darlığı
Konstriktif perikardit
Restriktif kardiyomiyopati
Endomiyokardiyal fibroelastozis



Şekil 14. Kalp yetersizliğinde tanı algoritması (ESC kalp yetersizliği klavuzu-2005)

Periferik ödem, venöz basınç artışı ve hepatomegali, sistemik venlerin konjesyonunu gösteren karakteristik bulgulardır. Kalp yetersizliğinin klinik bulguları, hastanın inspeksiyonu, palpasyonu ve oskültasyonunu içeren dikkatli bir klinik muayene ile değerlendirilmelidir

3.2.2. Semptomlar ve Kalp Yetersizliğinin Şiddeti

Kardiyak disfonksiyon şiddeti ile semptomlar arasında zayıf bir ilişki vardır. Fakat semptomlar, özellikle tedaviden sonra da devam ediyorsa, prognozla bağlantılı olabilir. Bir kez KY tanısı konduktan sonra, KY'nin şiddetini belirlemek ve tedavinin etkilerini izlemek için semptomlardan yararlanılabilir. New York Kalp Derneği (NYHA) sınıflaması yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer durumlarda semptomların hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırması yapılabilir. NYHA sınıf I'e ait hastaların KY tanımının temel kriterlere sahip olması için, geçmişte KY semptomları göstermiş olmaları ve KY'nin temel tanı kriterlerini karşılamaları gerekir.

Akut miyokard infarktüsünde semptomları ve bulguları tarif etmek için, Killip'in hazırladığı sınıflama sistemi kullanılmıştır. Semptomlarla kardiyak disfonksiyon arasındaki ayırımı tanımlamak önemlidir. Ejeksiyon fraksiyonları farklı düzeyde olan hastaların semptomları benzer olabilir. Semptomların hafif olması kardiyak disfonksiyonun az olduğu anlamına gelmez.

3.2.3. Klinik Sınıflama ve Evreleme

Avrupa Kardiyoloji Birliği (ESC) ve Amerikan Kalp Birliği / Amerikan Kardiyoloji Komitesi (AHA/ACC) 2001'de ayrı ayrı çıkardıkları klavuzlarda kalp yetersizliği tedavisinin klinik evrelere göre yapılmasını önermişlerdir. Bu klavuzlarda sırasıyla New York Kalp Birliği'nin fonksiyonel sınıflamasını ve Amerikan Kalp Birliği'nin geliştirdiği evreleme sistemlerini kullanmışlardır. Ayrıca KY tanısında Framingham kriterlerine göre KY tanısı için 2 major veya 1 major 2 minor kriter gereklidir.

New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflaması

Sınıf I.Kalp hastalığı olan ancak hastalığın fiziksel aktiviteyi kısıtlamadığı hastalar.Olağan fiziksel aktivite aşırı yorgunluğa,çarpıntıya,dispneye veya anginal ağrıya yol açmaz.

Sınıf II.Fiziksel aktiviteyi hafif kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar.Bu hastalar istirahatte rahattırlar.Sıradan fiziksel aktiviteler yorgunluk,çarpıntı,dispne veya anginal ağrıya yol açar.

Sınıf III.Fiziksel aktiviteyi belirgin olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar.Bu hastalar istirahatte rahattırlar.olağan fiziksel aktiviteden daha hafif aktiviteler yorgunluk,dispne,çarpıntı veya anginal ağrıya yol açar.

Sınıf IV.Hiçbir fiziksel aktivitenin rahatsızlık duyulmadan gerçekleştirilememesine neden olan kalp hastalığı olan hastalar.Kalp yetersizliğinin ve anginal sendromun belirtileri istirahatte bile olabilmektedir.

Amerikan Kalp Birliği /Amerikan Kardiyoloji Komitesi Kalp Yetersizliği Klinik Evrelemesi

Evre A:KY'nin gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili komorbid durumların olmasından dolayı kalp yetersizliği riski olan hastalar.Böyle hastaların kalp yetersizliği bulgu ve belirtileri yoktur ve KY belirti ve bulgularını hiç göstermemişlerdir.Kapakların ve ventriküllerin yapısal ve fonksiyonel bozuklukları yoktur.Örnekler:sistemik hipertansiyon,koroner arter hastalığı

(KAH),diabetes mellitus (DM),kardiyotoksik ilaç kullanımı veya alkol suistimali hikayesi,romatizmal ateş hikayesi pozitifliği,aile hikayesinde kardiyomyopati olması

Evre B:KY ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olan,ancak KY beirtisi olmayan ve KY'nin bulgu veya belirtilerini hiç göstermemiş olan hastalar.Örnekler:sol ventrikül hipertrofisi (LVH),asemptomatik valvüler kalp hastalıkları,geçirilmiş MI.

Evre C:Altta yatan kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen belirtileri olan hastalar.

Evre D:Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin KY semptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalar. Örnekler:hastaneden güvenle taburcu edilmeyen,tekrar tekrar hastaneye yatırılan,hastanede kalp transplantasyonu için bekleyen,evde semptomlarının azalması için sürekli intravenöz destek alan hastalar.

Bu evreleme şeması büyük ölçüde kliniğe dayalıdır ve hekimlerin tedavilerini spesifik hasta alt guruplarına daha fazla odaklamış bir biçimde yönlendirmesine izin vermektedir.Hastalar genellikle bu şemada ileriye doğru gelişme gösteriyor olsalar da bazen D'den C'ye de geçebilirler(85).

Tablo 4:Kalp yetersizliği tanısında Framingham Tanı Kriterleri

Major kriterler

Paroksizmal nakturnal dispne

Boyun venlerinde distansiyon

Akciđerde rall

Radyolojik kardiyomeđali

Akut akciğer ödemi

S3 galo

Artmış juguler venöz basınç > 16 mmHg

Sirkülasyon zamanı ≥ 25 sn

Hepatojuguler reflü

Otopside pulmoner ödem, visseral konjesyon veya kardiyomeđali görölmesi

Konjestif KY için verilen tedaviye 5 günde 4.5 kg'den fazla kilo kaybıyla cevap alınması

Minör kriterler

Ayak bileđi ödemi

Gece öksürüđü

Efor dispnesi

Hepatomeđeli

Plevral effüzyon

Vital kapasitede azalma (maximumdan 1/3 azalma

Taşikardi (kalp hızı >120 atım/dk)

3.3. Kalp Yetersizliğinde Laboratuvar Parametreleri

3.3.1. Elektrokardiyogram

Elektrokardiyogramın (EKG) normal olması, kronik kalp yetersizliği tanısının yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini gösterir. KY şüphesi olan hastalarda, tanının doğru olduğu kanıtlanmış olsun veya olmasın, EKG değişiklikleri sık görölmektedir.O halde anormal

EKG'nın KY bulunması konusundaki prediktif değeri düşüktür.Öte yandan EKG tamamen normalse,özellikle sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı olmak üzere kalp yetersizliği olasılığı düşüktür.Patolojik Q dalgalarının varlığı, kardiyak disfonksiyonun nedeninin miyokard infarktüsü olduğunu gösterebilir.QRS genişliğinin 120 msn olması,kardiyak senkron bozukluğu bulunup, bunun tedavi için bir hedef olabileceğine işaretir.

3.3.2.Göğüs Radyografisi

Göğüs radyografisi KY tanısındaki araştırmanın ilk aşamalarında biri olmalıdır. Kardiyomegali ve pulmoner konjesyonu tespit etmede yararlı olabilir, ancak yalnızca tipik semptom ve bulguların olduğu ve anormal EKG bulgularının bulunduğu durumlarda tanısız değer taşır.

3.3.3. Hematoloji ve Biyokimya

Kronik KY'li hastaların tanı amaçlı rutin taraması içerisinde: tam kan sayımı, serum elektrolitleri, serum kreatinini, serum glukozu, karaciğer enzimleri ve idrar tahlili bulunmaktadır. Klinik bulgulara göre, tiroid fonksiyonu değerlendirmek üzere ek testler yapılabilir. Akut alevlenmeler sırasında miyokarda spesifik enzim ölçümleri ile miyokard infarktüsü dışlanır.

3.3.4. Natriüretik Peptidler

Belirli natriüretik peptidlerin veya ön maddelerinin plazmadaki konsantrasyonları, özellikle BNP ve NT- pro BNP,KY tanı ve takibinde önemlidir.

3.3.5. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (CMR)

CMR sağ ve sol ventrikül hacimlerinin, global fonksiyonun, bölgesel duvar hareketlerinin, miyokard kalınlığının, kalınlaşmasının, miyokard kitlesinin ve kalp kapaklarının değerlendirmesinde kullanılan,kullanımı kolay,doğruluğu yüksek ve tekrarlanabilir yöntemdir.Bu yöntem konjenital defektlerin,kitlelerin ve tümörlerin,kapak perikard hastalıklarının tanısı için uygun bir yöntemdir.

3.3.6. Kardiyak Kateterizasyon

Koroner anjiyografi akut KY olan ya da akut dekompanse kronik KY'li hastalarda ve ilk tedaviye yanıt vermeyen ağır KY hastalarında uygulanabilir. Angina pectorisli veya miyokard iskemisine ait diğer bulguların görüldüğü ve uygun antiiskemik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda da koroner anjiyografi düşünülebilir. Klinik çalışmalarda revaskülarizasyonun KY prognozunu değiştirdiği gösterilmemiştir ve bu nedenle medikal tedaviye yanıt vermeyen angina pectorisli hastalar dışında, koroner anjiyografi endikasyonu yoktur.Etiyolojisi bilinmeyen refrakter KY olan hastalarda ve ağır mitral yetersizliği ya da aortik kapak hastalığı olan hastalarda da koroner anjiyografi endikasyonu vardır.

Pulmoner arteriyel kateter yardımıyla hemodinamik değişkenlerin izlenmesi, kardiyojenik şok nedeniyle hastaneye yatırılmış hastalarda ya da başlanan uygun tedaviye hemen yanıt vermeyen kronik KY'li hastalarda tedavinin yönlendirmesi açısından gereklidir.

3.3.7. Akciğer Fonksiyonu

Kronik KY hastalarında akciğer fonksiyonlarının değerlendirmesi fazla değerli değildir. Ancak, nefes darlığına yol açabilecek diğer solunumsal nedenlerin dışlanması açısından önemlidir.

3.3.8. Egzersiz Testleri

Klinik uygulamada KY'nin tanısında egzersiz testlerinin yeri sınırlıdır. Ancak KY için tedavi görmeyen bir hastada maksimal egzersiz testinin normal bulunması KY tanısının dışlanmasını sağlar. Egzersiz testleri KY'de fonksiyonel değerlendirme, tedavinin değerlendirmesi ve prognoz belirlenmesinde kullanılır(1).

3.3.9. Ekokardiyografi

Koroner, miyokard ve kapak hastalıklarının tanısı, tedavisinin yönlendirmesi ve cerrahi tedavi zamanlaması ile prognoz tayininde sol ventrikül fonksiyonlarının bilinmesi oldukça önemlidir. Başlangıçta M mod ekokardiyografi ve iki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül anatomisi gösterildikten sonra harmonik görüntülemenin de tekniğe yerleştirilmesi ile endokard kalınlığı ve sınırlarının belirlenmesi, sistol, diyastol sını volümlerinin hesaplanması, global ve segmenter sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirmesi üst düzeye çıkarmıştır. Doppler tekniği ile volüm tayinleri, intrakardiyak akım hızları ile hemodinamik bilgiler elde edilmiştir. Doku doppler ile bunun üst versiyonu olan strain ve strain oranı tayinleri ile segmenter sistolik fonksiyonlar hakkında daha detaylı inceleme fırsatı doğmuştur.

3.3.9.1 M Mod Ekokardiyografi ve Tek Hat Ölçümler:

Sol ventrikül fonksiyonları ilk kez M mod ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Parasternal uzun eksen planda iki boyutlu ekokardiyografi klavuzluğunda M mod kayıtları alınır ve sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları ölçülür. M mod çizgisinin sol ventrikül boyutlarını olduğundan daha fazla hesaplamasını önlemek için sol ventrikül uzun eksen çizgisine dik olmalıdır. Ölçümler mitral arka kapakçığın hemen altından ve korda seviyesinden alınmalıdır. Diyastolik ve sistolik iç çaplar, sol ventrikül arka duvar endokard ve ventriküler septumun kavite sınırı esas alınarak ölçülür. Sol ventrikül çapları yaş, cinsiyet, ağırlık, boy gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmekte ise de erişkinlerde diyastolik çap 35-56 mm ve sistolik çap 25-40 mm arasındadır. Diyastolik duvar kalınlıkları ise normalde

ventriküler septum ve arka duvarda 6-11 mm arasındadır. Sistolik kalınlaşma ventriküler septumda % 27-70, arka duvarda % 25-80 oranındadır. Sistolik kalınlaşma örneğin ventriküler septum için :

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

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

3.3.9.2 İki Boyutlu Ekokardiyografi (2-DE) :

İki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül iç çaplarının ölçülmesi önceleri endokard sınırlarının iyice belirlenememesi nedeniyle daha az uygulanırdı. Son yıllarda görüntüleme tekniklerinin ilerlemesi ve harmonik görüntüleme, akustik inceleme, kontrast eko gibi yöntemlerle endokard sınırlarının iyice seçilmesi sonucu ölçümler iki boyutlu ekokardiyografi yöntemiyle ve parasternal uzun ve kısa aks yanında apikal dört ve iki boşluk planlarında yapılabilmektedir.

Kısa eksen planda mitral kapak seviyesinden alınan iki boyutlu ekokardiyografik görüntüler sol ventrikül bazal seviyesine aittir. Simetrik ve normal kontraksiyonlu bir sol ventrikülde alınan çap ölçümleri ile fraksiyonel kısalma hesaplanır. Aynı plandaki diyastol ve sistol sonu alan farkının diyastol sonu alana oranı ise fraksiyonel alan değişimini vermektedir. Normal şekil ve büyüklükte olan ve simetrik olarak kasılan bir sol ventrikülde fraksiyonel kısalma % 28-44, fraksiyonel alan değişimi % 36-64 arasındadır. Bu da global sol ventrikül fonksiyonlarını gösterir. Ancak segmenter duvar hareket kusuru olan hastalarda bazal plan fraksiyonel kısalma veya alan değişimi yalnızca yalnızca sol ventrikül bazal kontraktilesini gösterir, global sol ventrikül fonksiyonlarını göstermez.

3.3.9.3. Volüm :

M mod ekokardiyografi ile basitçe ve $V=D^3$ formülü ile volüm bulunabilir. Ancak bulunan sonuçlar yüksektir. Teicholz yöntemi ile bulunan volüm değerleri anjiyografik değerlerle karşılaştırıldığında yakın sonuçlar bulunmuştur. İki boyutlu ekokardiyografi ile volüm hesaplamalarında birçok formül geliştirilmiştir. Alan-eksen, uzun eksen-çap, hemielips-silindir,

silindir-koni gibi geometrik teknikler metodunda ventrikül uzun eksenini apikal planlardan, kısa eksenini ise apikal plandan uzun eksene dik çizilen çizgilerden veya parasternal kısa eksen planlardan bulunur. Fakat bu teknikler simetrik kontraksiyonları olan sol ventriküllerde kullanılırken segmenter kasılma kusuru ve apikal anevrizmalı hastalarda gerçek volüm değerleri vermekten uzaktır.

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

$$\begin{aligned} V &= \sum_{n=1}^x \pi r^2 \times h \\ V &: \text{total volüm} \\ h &: \text{disk yüksekliği} \\ n &: \text{disk sayısı} \end{aligned}$$

Volüm hesabı apikal dört ve iki boşlukta ayrı ayrı yapıldığında doğruluk derecesi artmaktadır. Bunun için transdüser tam apekse yerleştirilmek suretiyle net görüntü alınmalı ve harmonik görüntülemenin yanında gerekirse kontrast ekodan yararlanılmalıdır.

Sol ventrikül diyastol ve sistol sonu volümleri bulunarak ejeksiyon fraksiyonu EF= sol ventrikül end diyastolik volüm (LVEDV)- sol ventrikül end sistolik volüm (LVESV)/ LVEDV formülü ile bulunur.

3.3.9.4. Ejeksiyon Fraksiyonu (EF):

EF'nu sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını içinde en çok kullanılan parametredir. Atım volümünün (LVEDV-LVESV) diyastol sonu volüme oranıdır.

$$EF = (EDV - ESV) / EDV$$

Volüm hesapları daha önce anlatıldığı gibi M mod yoluyla genellikle Teichholz formülü ile hesaplanır.İki boyutlu ekokardiyografide ise genellikle Modifiye Simpson yöntemi kullanılır.Normal değerleri iki boyutlu ekokardiyografi yöntemine göre % 63-69 arasında kısacası > %60 olarak kabul edilir(86).

4. AKUT DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİ VE TEDAVİSİ

Akut dekompanse kalp yetersizliği (ADHF) hastaneye kabul edilen hasta oranları içerisinde önemli bir pay oluşturmaktadır. Bu oran geçmişe göre artış göstermektedir ve 1979 yılına göre günümüzde % 164 oranında bir artış görülmüştür. ADHF nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların kısa dönemde artmış ölüm ve rehospitalizasyon riski vardır. Yine bu hasta grubunun büyük oranı yaşlı hasta popülasyonudur. Bu grup hastalarda yüksek hipertansiyon prevelansı, sol ventrikülde remodeling, yaşa bağımlı miyosit kaybı, extraselüler bölgede artmış matris sonucu bozulmuş sol ventrikül kompliansı mevcuttur. Genellikle bunlarda sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmakla birlikte bozulmuş diyastolik parametreler vardır.

ADHF nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların % 70'i kronik kalp yetersizliğinin kötüleşmesi şeklindedir. Yine yeni başlangıçlı kalp yetersizliği ve kronik kalp yetersizliğinin (CHF) kötüleşmesinin ayırıcı tanısı çok önemlidir. Çünkü tedavi yaklaşımları farklıdır. Yeni başlangıçlı kalp yetersizliği hastalarında yoğun sempatik aktivasyonu, mikrovasküler permeabilite değişimi söz konusudur, Bu hastalarda juguler venöz distansiyonunu değerlendirmek zordur çünkü venöz vazokonstriksiyon ve sıvı redistribüsyonu mevcuttur.

ADHF nedeniyle yatırılan hastaların % 60'ında koroner arter hastalığı,% 30'unda hipertansiyon, % 45'inde kronik veya paroksizmal atriyal fibrilasyon, % 20'inde diabetes mellitus ve % 20 hastada da bozulmuş renal fonksiyon söz konusudur.

4.1. Teşhis:

ADHF'li hastaların belirlenmesinde semptom önemli olan yerini halen korumaktadır. Ortopne ve paroksizmal nocturnal dispne en spesifik semptomlardır. Semptomların spesifitesi % 52-81,sensitivitesi ise % 23 ile 66 arasında değişmektedir. Bu hasta grubunda artmış lenfatik drenaja bağlı olarak % 80 civarında pulmoner ral duyulmayabilir, ancak akut alevlenme fazında duyulması daha sıktır. Benzer şekilde periferik ödem de % 25 hastada görülmesine rağmen ADHF döneminde görülme sıklığı artmaktadır. İleri kalp yetersizliği olan hastalarda pozitif hepatojuguler reflü değerli bir bulgudur ve sol ventrikül doluş basıncını tahmin etmede önemlidir. Yine sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunu

ayırt etmede fizik muayene, X-ray,EKG ile mümkün değildir,bu ayırım için ekokardiyografi çok önemlidir.

4.2.Akut Dekompanse Kalp Yetersizliğinin Reversible Nedenleri :

CHF hastalarında akut dekompanzasyonu presipite eden nedenler dikkatli bir şekilde aranmalıdır (Tablo 5). Akut dekompanzasyon hemodinamik yüklenme ve ventrikül doluşunun bozulması sonucu oluşmaktadır. En sık nedenler ise diyet uyumsuzluğu yanı artmış sodyum ve sıvı alımı ve hastanın farmakolojik tedaviye uyumsuzluğudur. Geri çevrilebilir nedenler belirlenerek bunlara yönelik tedavi yapılmalıdır. (revaskularizasyon,ICD,CRT tedavisi gibi)

Tablo 5. Dekompanse kalp yetersizliğinde başlıca potansiyel geri çevrilebilir nedenler (87).

Diyet ve farmakolojik uyumsuzluk
Sistemik Enfeksiyon
Miyokardiyal İskemi
Akut veya kötüleşen kapak yetersizliği
Supraventriküler taşiaritmi
Kontrolsüz hipertansiyon
Alkol tüketimi
Kokain,amfetamine,aşırı brokodilatör ilaç kullanımı
Uyku apne bozukluğu
Hipotiroid-Hipertiroid durumu
Anemi
Pulmoner Emboli
Peripartum Kardiyomyopati

4.3.Klinik Prezantasyon:

Akut dekompanse kalp yetersizliği ile hastaneye başvuran hastaların % 10-20'inde hipertnasyon ve pulmoner ödem vardır. Bu hasta grubunda sempatik deşarj ve sonucunda sıvı yükünün sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma birikmesi sözkonusudur. Hastaların çoğu bayan olup sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuştur. Tersine büyük hasta grubu semptomlarının tedricen kötüleşmesi şeklinde prezente olmaktadır. Bu grup hastada ise kan basıncı normal, pulmoner konjesyon daha az ancak artmış kilo alımı ve periferel ödem durumu vardır. Hastaların % 10'unda ise hipotansiyon, önemli kardiyak output düşüklüğü ile seyreden ve fizik muaneden soğuk ekstremite ile gelen kardiyojenik şok tablosu vardır.

4.4.Hemodinamik Değerlendirme ve Monitorizasyon:

Nohria ve ark. Nın akut dekompanse kalp yetersizliği hastalarını yatak başı kısa sürede değerlendirmek için geliştirdikleri diagram oldukça kullanışlıdır (Şekil 15).Bu değerlendirmeye göre başlıca iki hemodinamik bozukluk sözkonusudur; artmış ventrikül doluş basıncının ve end-organ perfüzyonunun varlığı veya yokluğu şeklindedir. Optimal volum yüklenmesine rağmen hipotansiyon veya düşük doz vazodilatatör tedavi sırasında semptomatik hipotansiyon durumlarında yetersiz perfüzyondan şüphelenilmelidir.

“**Sıcak-Kuru** ” fizik muayene bulgusu olan hasta grubu genellikle hemodinamik olarak stabildirler, bu hasta grubunun dispne veya yorgunluk semptomlarının kötüleşmesinin nedeni olarak pulmoner emboli, obstrüktif akciğer hastalığı ve infeksiyondan olabilir. ADHF hastalarının % 60-70'i “**Sıcak-Nemli**” fizik muayene bulgusu ile hastaneye kabul edilmektedir. Bu hasta grubu hipervolemi ve yeterli perfüzyona sahiptirler. Primer tedavi konjestif semptomlarına yönelik olmalıdır. Tedavide ya sadece loop diüretik veya loop diüretik tedviye tiyazid grubu diüretiklerin eklenmesi şeklinde olmalıdır. Bu hastalarda ACE grubu ilaçlara devam edilmeli, diürez sorunu olan hastalar haricinde B-Blokerin grubu ilaçların stoplanmasına gerek duyulmaz. Diürez ve konjesyonun kötüleştiği hasta grubunda ya B-Blokerler stoplanır veya doz yarıya indirilir. Bir kaç gün sonra yeniden başlanır ve bu aşamadaki doz daha önce kullanılan dozun yarısı miktarında olmalıdır. ADHF hastalarının < % 5'i “**Soğuk-Kuru**” profil ile hastaneye başvurmaktadır, bu hastalarda kardiyak output azalmıştır. Volum yüklenmesine rağmen yeterli olarak Frank-Starling yasasından faydalanamazlar. Uygun hidrasyona rağmen end-organ perfüzyon bozukluğu devamında pozitif inotrop tedavi verilmelidir.

Konjesyon bulguları: Ortopne	Artmış Juguler Venöz Basınç
S3 varlığı	Ödem
Asit	Abdomino Juguler Reflu
Ral	

İstirahatte düşük Perfüzyon	İstirahatte Konjesyon		
	Yok		Var
	Yok	Sıcak & Kuru	Sıcak & Islak
	Var	Soğuk & Kuru	Soğuk & Islak

Düşük perfüzyon bulguları:	Daralmış nabız basıncı
	Pulsus Alternans
	Soğuk Ekstremiteler
	Mental Konfüzyon
	ACE ilişkili Hipotansiyon
	Serum Na Düşüklüğü
	Bozulmuş Renal Foksiyon

Şekil 15: Akut kalp yetersizliğinde hemodinamik duruma göre hasta prezentasyonunun şematik görünümü (87).

“Soğuk-Nemli ” olan hasta grubu akut kalp yetersizli hastaların yaklaşık % 20’ini oluşturur. Bu hasta grubu kardiyojenik şoka ilerlemesi çok yakın olan hastalardır. Bu hastalarda presipite eden nedenler genellikle miyokard infarktüsü, ritim düzensizlikleri, kapak hastalıklarının kötüleşmesi ve medikasyon uyumsuzluklarıdır.

ESCAPE çalışmasında fizik muayene ve semptomlara göre yapılan tedavi ile pulmoner katetere dayalı tedavi arasında bir fark bulunmamakla birlikte, kateter grubunda adverse olay

sıklığı daha fazla bulunmuştur. Bazı ADHF grubu hastaları örneğin; end-organ hipoperfüzyonu olan, hipotansiyon nedeniyle vazoaktif tedavi alan,renal yetersizliği olan ve kalp yetersizliği ile birlikte diğer komorbid durumu olan hastalarda katetere dayalı tedavi faydalı olabilir.

4.5. ADHF Hastalarında Pozitif İnotrop Tedavi :

Hastaneye yatırılan major hasta grubunda hipoperfüzyon bulguları yoktur, çoğunluğu “ıslak-sıcak ekstremite” fizik muayene bulgusu ile prezente olmaktadır. Sık olarak hospitalize edilen hastalara inotrop infüzyon başlanmaktadır, bu tedavi ile hastaların hastanede kalış süreleri kısaltmakta, ACE grubu ilaçların up-titrasyonu düzelmekte ve rehospitalizasyon oranı azalmaktadır. **OPTIME-CHF** çalışmasında inotrop destek tedavisi alan hastaların % 5.5’inde normal veya yükselmiş kan basıncı, % 18.5’inde rölatif hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 119 mmHg) bulunmuştur.

İnotrop tedavi Avrupa Kardiyoloji Derneği’nin akut kalp yetersizliği tanı ve tedavi klavuzunda optimal diüretik ve vazodilatör tedaviye refrakter konjesyon veya pulmoner ödem bulunan ya da bulunmayan olgularda, hipotansiyon ve renal fonksiyonlarda azalma ile seyreden periferik hipoperfüzyonun eşlik ettiği kalp yetersizliği tablosunda sınıf IIa endikasyon ile önerilmektedir. Tanımlanan hasta grubundan anlaşılacağı üzere diüretik ve vazodilatör tedaviye yanıt veren pulmoner kojesyon olsun olmasın, inotropik tedavi kararında belirleyici olan faktör hipotansiyon ve periferik hipoperfüzyon bulguları, bir başka deyişle hemodinamik bozukluktur.

Dekompanse kalp yetersizliği bulunan olgularda semptomlar, klinik süreç ve prognoz hemodinamik duruma bağımlı olabilir. Bu olgularda hemodinamik parametrelerde sağlanacak düzeltilmeler için kısa süreli uygulanacak inotropik tedavi yararlı ve hayat kurtarıcı olabilir.

İnotropik ajanların, miyokardiyal sistolik disfonksiyona bağlı kalp yetersizliği bulunan olgularda etkinliği kanıtlanmıştır. Kısa dönem intravenöz uygulama ile miyokardiyal kontraktiletiyi artırarak kardiyak debiyi artırdıkları, ventrikül dolma basıncı, pulmoner kapiller wedge basıncı azalttıkları ve semptomatik düzelme sağladıkları gösterilmiştir. Ancak inotrop ajanların güvenlikleri ile ilgili şüpheler halen devam etmektedir. Bunun ötesinde, prospektif randomize çalışmalar bulunmasa da, bu ajanların mortaliteyi artırabileceğine ilişkin sonuçlar bulunmaktadır.

Kalsiyum duyarlaştırıcı inotropikler dışındaki inotropik ajanların sıklık adenozin monofosfat (cAMP) yapımını artırarak ya da yıkımını azaltarak hücre içi cAMP düzeyini artırmak suretiyle kalsiyum konsantrasyonunu artırdıkları ve böylece oksijen tüketimini ile

enerji ihtiyacı artışına neden oldukları bunun da aritmilere zemin hazırladığı öne sürülmektedir.

Bugün için klinik pratikte kullanımı yaygın olan inotrop ajanlar; adrenarjik reseptör agonistleri dopamin ve dobutamin, Fosfodiesteraz III inhibitörleri amrinon ve milrinon ve son yıllarda kullanımı giderek yagınlaşan kalsiyum duyarlaştırıcı ajan levosimendandır.

Dobutamin mix beta-1 ve beta-2 reseptör aganist etkinliğine sahiptir, en sık reçete edilen inotrop ajandır. Beta-1 reseptör yoluyla G proteinini aktive ederek adenilat siklaz aktivitesini artırır ve sonunda intraseluler cAMP düzeyinde artış görülür. Bu kaskat sonucunda sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımı artmakta, kalsiyum artışı da myokardiyal kontraktilite artışı ve strok volum artışını sağlamaktadır. Tipik infüzyon doz aralığı 2.5-15 mcg/kg/dk şeklindedir. Etkinliği 1-2 dk içinde başlamakla birlikte peak aktivite için 10 dk kadar süre gerekmektedir.

Liang ve ark.'ı 72 saat dobutamin infüzyonu vererek, fonksiyonel kapasitesi NYHA'ya göre III-IV olan 15 kalp yetersizliği hastalarında yaptığı çalışmada; dört haftalık periyotta ölüm görülmemiştir, maximum egzersiz kapasitesi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu dobutamin grubunda önemli artış görülmüştür. Fonksiyonel kapasitedeki düzelme dobutamin grubunda 8 hastanın 6'ında, kontrol grubunda ise 2 hastada görülmüştür. Silver ve ark.'nın dobutamin ile nesiritideyi (BNP analogu) akut kalp yetersizliğinde kısa dönem etkinliğini karşılaştıran çalışmalarında; iki grup ilaç arasında hastanede kalış süresi arasında fark bulunamamış, hastaneden taburculuk sonrası altı aylık mortalite dobutamin grubunda yüksek bulunmuştur. (% 31'e karşılık % 18, p<0,05)

Levosimendan Infusion Versus Dobutamine (LİDO) 203 hastanın dobutamine ve levosimendan tedavi alan grupların karşılaştırıldığı randomize bir çalışmadır. Levosimendan tedavisinin daha efektif bir şekilde hemodinamik performansı düzelttiği gösterilmiştir. Ancak semptomatik düzelme açısından iki grup arasında fark görülmemiştir. Altı aylık mortalite açısından da levosimendan kolunun daha iyi olduğu gösterilmiştir. (% 26'ya karşılık % 36, p<0,05) (87).

Levosimendan pyridazinone-dinitrat türevi olup yeni pozitif-inotropik ajandır(88). Hücre içerisinde bulunan kalsiyum miktarını artırmadan kalsiyum iyonları gibi aktin üzerindeki Troponin C'ye bağlanarak troponin-tropomyozin kaompleksinde oluşan yapısal değişiklikleri stabilize eder(89). Levosimendanın yapmış olduğu en önemli etki Aktin ile Miyozin arasında oluşan çapraz bağları stabilize etmek ve sistol sırasında her iki proteinin bir arada kaldığı süreyi uzatarak daha etkin bir kontraktilitenin oluşmasına yardımcı olmaktır. Levosimendan fizyolojik duruma benzer bir şekilde hücre içi kalsiyum düzeyinde artışa neden olmadan sistol

esnasında aktin ile miyozin arasındaki çapraz bağın stabilizasyonunu sağlayarak çapraz bağlanmanın süresini uzatır. Böylece sistol esnasında kalp kasılma gücünü artırır. Bu etkisini hücre içi kalsiyum düzeyini artırmadan yaptığı için; dobutamin ve fosfodiesteraz inhibitörlerinin aksine çapraz bağ siklusunu oluşturan aktin ve miyozin sayısını artırmaz. Bu nedenle miyokardın oksijen ihtiyacını artırmaz ve kalbin diyastolik fonksiyonlarını olumsuz etkilemez.

Levosimendanla yapılan; SURVIVE (the survival of patients with Acute heart failure in need of intravenous inotropic support), RUSSLAN (the randomized study on safety and effectiveness of levosimendan in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarct), LIDO (the levosimendan infusion versus dobutamine study), CASINO (The calcium sensitizer or inotrope or none in low output heart failure study), REVIVE 1-2 (the randomized multicenter evaluation of intravenous levosimendan efficacy versus placebo in the short-term treatment of decompensated heart failure study) çalışmalarında, ileri dönem kalp yetersizliği olan hastalarda Levosimendanın; hastalarda semptomatik iyileşme ile beraber bozuk olan sistolik ve diyastolik fonksiyonları düzelttiğini, placebo ve dobutamine göre mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (90).

REVIVE 1-2 (the randomized multicenter evaluation of intravenous levosimendan efficacy versus placebo in short-term treatment of decompensated heart failure study) çalışmasında ciddi derecede semptomatik kalp yetersizliği olan hastalara uygulanan levosimendan sonrası hastaların %51'inde 24 saatte kalp yetersizlik semptomlarında düzelme gözlenmiştir, bunun ötesinde hastaların sadece %20'sinde kötüleşme gözlenmiştir. (91)

Levosimendan uygulanan hastaların NYHA fonksiyonel sınıfında son derece anlamlı düzeltilmeler saptanmıştır. Başlangıçta NYHA sınıfı IV olan hastaların levosimendan uygulamasından sonra 24 saatte sınıf III düştüğü ve hastaneden taburcu olurken de NYHA sınıfın 2.7'ye düştüğü görülmüştür (91).

Jhon T. Parissis ve ark.'nın (92) yaptığı çalışmada; bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu ve fonksiyonel sınıfı klas III veya IV olan 34 hastayı placebo ve levosimendan tedavisi şeklinde randomize etmişlerdir. Hastalar tedavi öncesi ve tedaviden 48 saat sonra ekokardiyografik inceleme ve BNP düzeylerine göre karşılaştırılmışlardır. Levosimendan tedavi alan hastaların, placeboya göre fonksiyonel kapasite, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde iyileştiği gösterilmiştir. Restriktif diyastolik doluş göstergesi olan mitral E/A oranı levosimendan grubunda tedavi öncesi 2.41 iken tedavi sonrası 1.89 olarak ölçülmüş ve levosimendanın diyastolik fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu parametredeki iyileşme placebo grubunda görülmemiştir. Yine sol ventrikül

doluş basıncı göstergesi olan E/e (erken mitral inflow peak velosite, doku doppler lateral mitral annulus erken diyastolik dalga) oranı tedavi sonrası anlamlı olarak düşmüştür. Yani sol ventrikül doluş basıncı tedavi sonrası belirgin olarak düşmüştür. **SURVIVE** çalışması dobutamin ve levosimendanın randomize, çift kör, kontrollü bir şekilde karşılaştırıldığı bir çalışmadır. Çalışma çok merkezli olup, çalışmaya 1327 hasta alınmıştır. Çalışmanın primer sonlanım notası tüm nedenlere bağlı, 180 günlük takipte mortalite oranlarını karşılaştırmaktı. Sekonder sonlanım noktası olarak tüm nedenlere bağlı 31 günlük takipte mortalite, 24 saat içinde BNP seviyesindeki değişim, 180 günlük takipte hastaneye tekrar yatış, hastanede kalış süresi ve 24 saatlik takipte hastaların dispne şikayetlerindeki değişim olarak kullanılmıştır. İki hasta grubu arasında mortalite açısından fark bulunamamış olmakla birlikte 24 saatli takipte BNP düşüşü levosimendan grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı. Kısa süreli takipte daha önceden KY anemnezi olan hastalardaki mortalite oranı levosimendan grubunda daha düşük bulunmuştur(93).

5. MATERYAL VE METOD

5.1. Hasta popülasyonu:

Bu çalışmaya Ekim 2006-Ekim 2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Kardiyoloji Kliniği'ne akut dekompanse kronik kalp yetersizliği nedeniyle başvuran, NYHA'ya göre fonksiyonel kapasitesi IV, düşük kardiyak debi bulguları olan ve pozitif inotrop tedavi endikasyonu bulunan 44 hasta alınmıştır. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca belirlenen Etik Kurul Onay Formu hastalara okutuldu ve tüm hastalardan onay alındı. Hastalara kalp yetersizliği tanısı; daha önceden kalp yetersizliği anamnezi olması ve ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonunun <%35 altında olması ile birlikte framingham tanı kriterleri ve AHA/ESC kalp yetersizliği klavuzlarının tanı kriterlerine göre konuldu. Kabul anında tüm hastaların fizik muayenesi yapılarak, hastaların giriş kilosu, boy, BMI, tansiyon arteriyel, nabız sayısı ölçüldü. Tüm hastaların 12 derivasyonlu EKG'leri çekildi. Hastaların *New York Heart Association/NHYA* ya göre fonksiyonel sınıflandırması yapıldı ve fonksiyonel kapasitesi klas IV olan hastalar çalışmaya alındı.

5.2. Çalışmaya alınma kriterleri

Kalp yetersizliği semptom veya fizik muayene bulguları bulunan ve ekokardiyografi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $\leq$ % 35 olarak ölçülen, IV vazodilatör ve IV diüretik tedaviye rağmen hemodinamik instabilitesi bulunan yani düşük kardiyak debi semptomları ve fizik muayene bulguları (renal fonksiyon bozukluğu, ekstremitelerin soğuk olması, mental durum bozukluğu) olan hastalar çalışmaya alındı.

5.3. Çalışmanın dışlanma kriterleri

- EKG’de Atrial fibrilasyonun bulunması
- Peroksome proliferator-activated reseptör gama grubu ilaç kullanma (ACE-İ grubu ilaçlar hariç)
- Serum kreatinin düzeyinin > 2.5 mg/dl olması,
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu (AST ve ALT’nin normalden 2 kat yüksek olması)
- Sistolik kan basıncının <85 mmHg’nin altında olması,
- Aktif enfeksiyon ve malinite varlığı,
- Son sekiz hafta içerisinde miyokard enfarktüsü geçirmiş olan hastalar çalışmaya alınmadı.

5.4. Biyokimyasal parametrelerin çalışılma tekniği

Hastaların kabulü sırasında supin pozisyonunda venöz kan örneği alındı. Bu örneklerden rutin biyokimyasal parametreler, hemogram hemen çalışıldı. NT-Pro BNP düzeyi için kan örneği EDTA’lı biyokimya tüpüne alınarak laboratuvara gönderildi. Serum adiponectin ölçümü için aynı anda alınan kan örneği 4.0000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma örneğinden adiponektin düzeyini çalışılmak üzere çalışma sonlanana kadar örnek -80°C ’de saklandı. Çalışmanın 5.gününde (tedavi sonrası ortalama üç gün) aynı şekilde yeni kan örneği NT-Pro BNP ve adiponektin ölçümleri için tekrar aynı şartlarda alındı. NT-Pro BNP tayini Elecsys NT-proBNP (Roche Diagnostic, GmbH, Mannheim, Germany) kiti ile modüler analitik E170 immünoanaliz cihazında yapıldı. Adiponektin düzeyi R&D systems kiti kullanılarak ELİZA yöntemi ile literatöre uygun olarak çalışıldı.

5.5. Ekokardiyografik İnceleme

Çalışmaya alınan tüm hastalara çalışmaya alınmadan ve tedavi sonrası 72. saatte Hewlett-Packard Cardiac Imaging System (Agilent Sonos 4500, Andover, MA) ekokardiyografi cihazı ile 3.5 MHz transduseri kullanılarak ekokardiyografik inceleme yapıldı. İnceleme Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerdiği kriterler göz önüne alınarak parasternal uzun eksen ve apikal dört boşluktan ölçümler alınarak yapıldı. Apikal dört boşluktan modifiye simpson metodu kullanılarak sol ventrikül tedavi öncesi ve sonrası ejeksiyon fraksiyonları ölçüldü.

5.6. Tedavi protokolü

Hasta popülasyonu olarak akut dekompanse kronik kalp yetersizliği hastaları seçildi. Pulmoner ve periferik konjesyon bulgusu olsun veya olmasın düşük kardiyak output nedeniyle gelişmiş hipoperfüzyon bulguları olan böbrek fonksiyonu bozukluğu, mental durum değişikliği, fizik muayenede soğuk ekstremiteler veya idrar çıkışı azalması olan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan 22 hastaya levosimendan ve diğer 22 hastaya da dobutamin tedavisi verildi. Dobutamin infüzyonu 5-15 mcg/kg/dk doz aralığında verildi. Doz ayarlaması hastanın kalp hızı, hemodinamik cevap, sistolik kan basıncına göre ayarlandı. Levosimendan dozu 10 dakika süreli 12-24 mcg/kg yükleme dozu ardından 0.05-0.2 mcg/kg/dk doz aralığında infüzyon tedavisi verildi. Tedaviyi tolere eden hastalarda doz titrasyonu yapıldı.

6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmadaki istatistiksel analizlerin hepsi SPSS 11.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Gruplara ait değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Grup karşılaştırmaları için Independent student $-t$ testi yapıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel değerlendirme için paired t -testi kullanıldı. Çalışılan parametrelerdeki korelasyon için Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

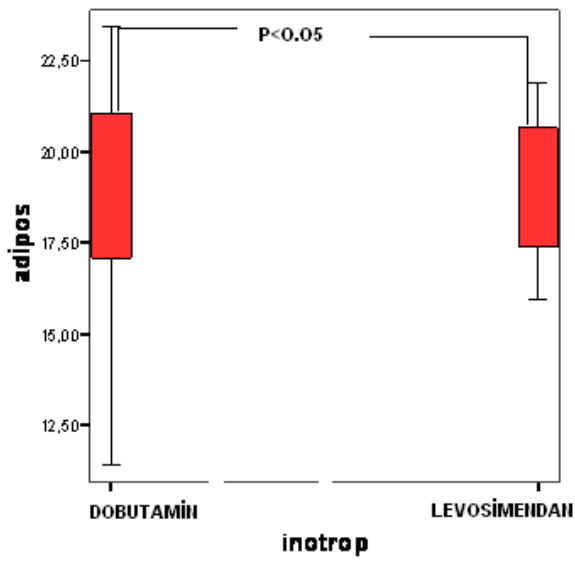
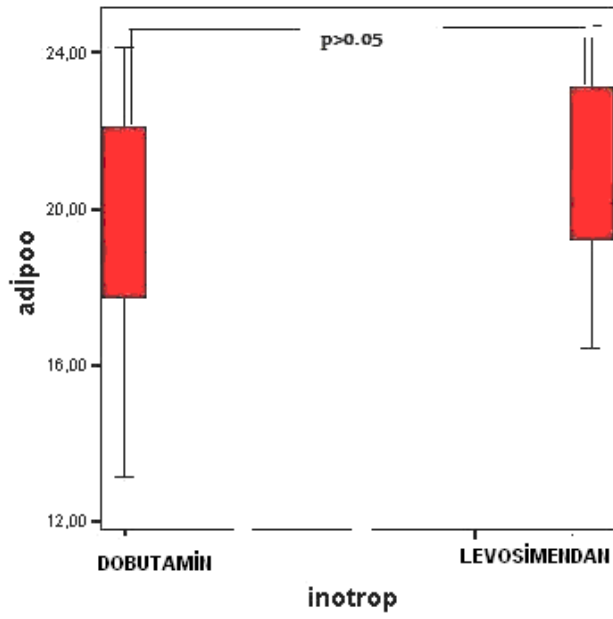
7.SONUÇLAR

Çalışmaya toplam 44 hasta alındı.22 hastaya dobutamin, 22 hastaya da levosimendan tedavisi verildi. Çalışmaya alınan iki gruptaki hastaların yaş ortalaması arasında istatistiksel bir fark yoktu ve sırasıyla dobutamin ve levosimendan grubu için; 67,47 ve 67,81 yıl idi. Alınan hastaların 11’de (çalışma populasyonun % 25’i) diyabetes mellitus mevcuttu. Dobutamin ve levosimendan grupların başlangıç ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları sırasıyla;%25 ve %23 olarak ölçüldü ve iki grup arasında LVEF’u açısından istatistiksel bir fark bulunmadı. Tedavi öncesinde her iki hasta grubu arasında serum adiponektin ve BNP düzeyleri açısından istatistiksel fark görülmedi, ancak tedavi sonrasında serum adiponektin düşüşü levosimendan grubunda daha fazla olduğu görüldü (şekil16). Her iki tedavi grubunun BMI arasında fark yoktu. Tablo 6.’da görüldüğü gibi her iki tedavi kolu arasında, tedavi öncesinde hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından istatistiksel bir farklılık yoktu. Yine plazma NT-Pro BNP düzeylerinin aşırı standart sapma göstermesi nedeniyle bu analiz için log transformasyon yapılarak istatistiksel inceleme için log BNP değeri kullanıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası LV ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner arter sistolik basıncı, fonksiyonel kapasite, serum log BNP ve adiponektin düzeyi açısından karşılaştırıldığında ejeksiyon fraksiyonu hariç diğer tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düzeldiği görüldü (Tablo 7)

Levosimendan grubunda LV ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner arter sistolin basıncı, fonksiyonel kapasite, serum log BNP ve adiponektin düzeyi tedavi öncesine göre, tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düzeldiği gösterildi.(Tablo8)

Dobutamin tedavisi alan hastalarda LV ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı bir değişme gözlenmezken, pulmoner arter sistolik basıncı, fonksiyonel kapasite, serum log BNP ve adiponektin düzeyi tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düzeldiği, ancak bu parametrelerdeki düzelme levosimendan grubuna göre daha azdı.(Tablo 9).



Şekil 16: Tedavi öncesi (üst şekil) ve tedavi sonrası (alt şekil) her iki grubun adiponektin düzeyleri(mg/L) (Gruplar arasında tedavi öncesinde istatistiksel olarak fark yok, tedavi sonrası levosimendan grubunda anlamlı azalma görüldü ($p < 0.05$))

Tablo 6. Hastaların başlangıç demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Levosimendan (n=22)	Dobutamin (n=22)	P değeri
Klinik ve demografik özellikler			
Yaş (yıl)	67,81± 5,47	67,47 ±13,49	AD
Kilo (kg)	66,77±10,88	65,13±12,72	AD
Cinsiyet (E/K)	11/11	8/14	
BMI (kg/m ²)	24,82±4,53	24,51±4,31	AD
FK	4	4	AD
Ekokardiyografik ölçümler			
EF (%)	23,77±5,22	25,04±5,43	AD
IVSDd (cm)	1,10±0,18	1,05±0,15	AD
LVDd (cm)	6,02±0,44	6,16±0,82	AD
RVd (cm)	4,69±0,54	4±0,67,52	AD
LAd (cm)	4,99±0,50	4,93±0,50	AD
RAd (cm)	5,26±0,74	5,25±1,1	AD
PAP max.(mmHg)	47,81±12,70	50,00±11,98	AD
Laboratuvar ölçümleri			
Üre (mg/dl)	55,72±17,99	50,47±18,54	AD
Kreatinin (mg/dl)	1,07±0,25	1,02±0,25	AD
Sodyum (mmol/L)	135,63±4,72	133,52±4,33	AD
Potasyum (mmol/L)	4,52±0,64	4,20±,84	AD
Hematokrit(%)	38,13±5,35	36,75±2,83	AD
NT-pro BNP (pg/ml)	16026±10639	17269±23521	AD
HDL (mg/dl)	31,93±8,59	31,91±8,59	AD
LDL (mg/dl)	30,54±12,89	91, 39±30,29	AD
T.Kolesterol (mg/dl)	153,93±49,27	145,09±38,63	AD
Trigliserid (mg/dl)	119,50±39,59	100,81±34,68	AD

(BMI:Body mass indeks,EF:Ejeksiyon fraksiyonu,IVSDd:İnterventriküler septum diyastolik kalınlığı,LVDd:Sol ventrikül diyastol sonu çapı,RVd:Sağ ventrikül çapı,LAd:Sol atriyum çapı,RAd:sağ atriyum çapı,PAP max:Pulmoner arter sistolik basıncı,FK:Fonksiyonel kapasite,AD:istatistiksel olarak anlamlı değil)

Tablo 7. Tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası Ejeksiyon fraksiyonu, serum log BNP, Adiponektin, Pap max, kilo ve fonksiyonel kapasiteki değişim.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	24,42±5,31	27,17±7,23	0.859
Log BNP (pg/ml)	9,37±0,84	8,36±1,19	0.043
Adiponektin (mg/l)	19,96±2,92	18,75±2,76	0.02
Kilo (kg)	65,13±12,72	62,30±11,41	0,03
PAP max. (mmHg)	48,93±12,24	36,60±14,10	0.003
Fonksiyonel kapasite (NYHA)	4,00±0,00	3,08±0,28	<0.001

(PAP max.:pulmoner arter sistolik basıncı,BNP:brain natriüretik hormon)

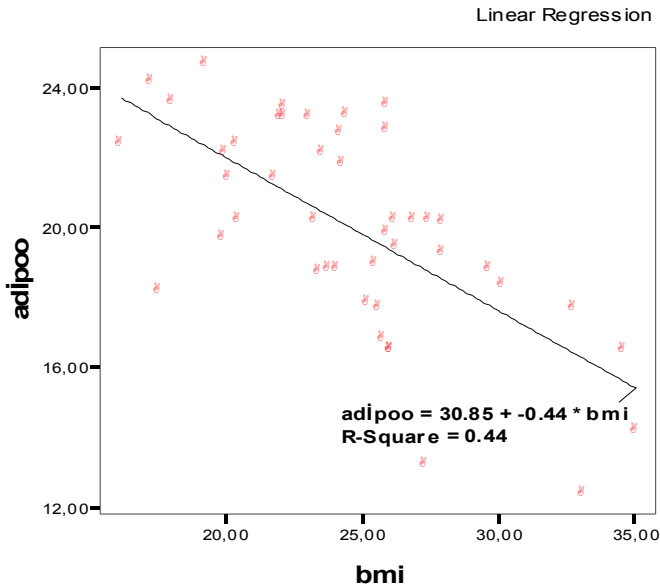
Tablo 8. Levosimedan grubunda tedavi öncesi ve sonrası Ejeksiyon fraksiyonu, serum log BNP ve Adiponektin, Pap max, kilo, fonksiyonel kapasiteki değişim.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	23,77±5,22	29,22±8,26	P<0.001
Log BNP (pg/ml)	9,38±0,88	8,17±1,31	P<0.001
Adiponektin (mg/l)	20,41±2,93	18,75±2,39	P<0.001
Kilo (kg)	66,77±10,88	62,97±10,09	P<0.001
PAP max. (mmHg)	47,81±12,69	33,59±14,04	P<0.001
Fonksiyonel kapasite(NYHA)	4,00±0,00	3,00±0,01	p<0.001

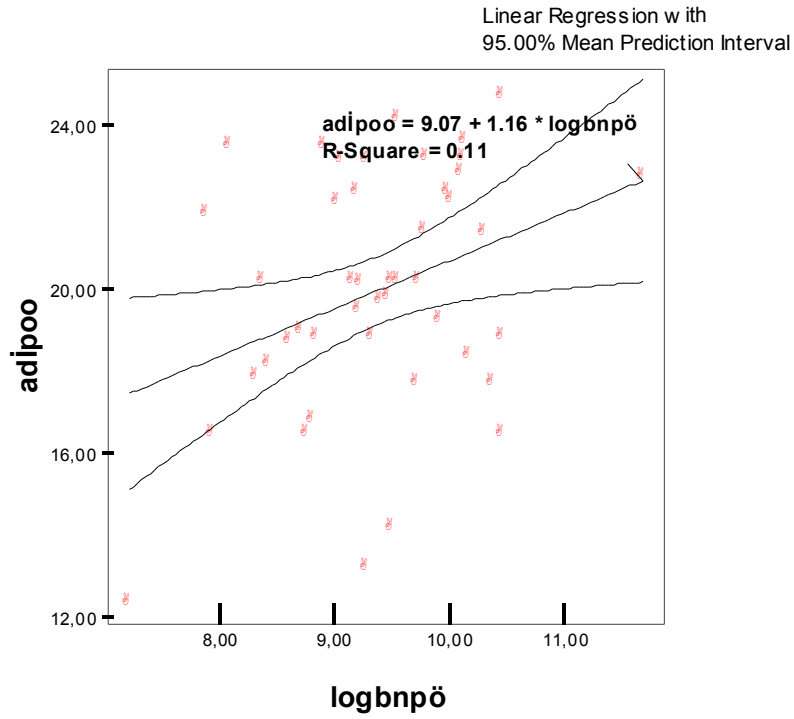
Tablo 9. Dobutamin grubunda tedavi öncesi ve sonrası Ejeksiyon fraksiyonu, serum log BNP ve Adiponektin, Pap max, kilo, fonksiyonel kapasiteki değişim.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Ejeksiyon fraksiyonu	25,04±5,43	25,21±5,59	P=0.859
Log BNP	9,35±0,81	8,55±1,08	P=01
Adiponektin	19,53±2,91	18,74±3,12	P=0.02
Kilo	65,13±12,72	62,30±11,41	P=0.003
PAP max.	50,00±11,98	43,39±12,66	P=0.03
Fonksiyonel kapasite	4,00±0,00	3,17±0,08	P=0.01

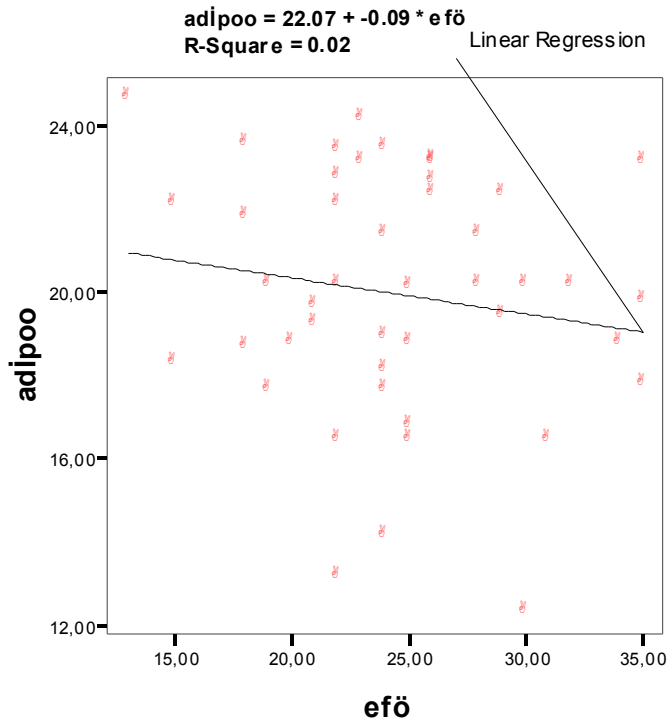
Serum adiponektin düzeyinin, LV ejeksiyon fraksiyonu, log BNP transformasyon değeri ve BMI arasında lineer regresyon analizi yapıldığında; adiponektin düzeyi ve LVEF'nu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı, adiponektin ve BMI arasında negatif korelasyon görülürken, adiponektin ile log BNP değeri arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğu görüldü.(Şekil 17-19)



Şekil 17. Adiponektin düzeyi ve BMI arasındaki ilişki (p<0.05).



Şekil 18. Adiponektin ve log BNP transformasyon değeri arasındaki ilişki (p=0.028).



Şekil 19. Adiponektin ve LVEF arasındaki ilişki

8. TARTIŞMA

Bu çalışmadaki amacımız, pozitif inotrop tedavi ihtiyacı olan akut dekompanse kronik kalp yetersizliği hastalarında dobutamin ve levosimendan tedavisinin serum adiponektin, NT-pro BNP düzeyi, ekokardiyografik parametreler ve NYHA'ya göre fonksiyonel kapasite üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Ayrıca iki tedavi grubu hastaları bu parametreler açısından, karşılaştırmalı olarak da değerlendirildi.

Nakamura Tomohiro ve ark.'nın (83) kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda serum adiponektin düzeyini, bunun kalp yetersizliğinde rol alan diğer nörohormonal parametreleri ile ilişkisini araştırdılar. Bu çalışmalarında hastaların serum adiponektin düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu ve FK ile orantısız bir şekilde serum adiponektin düzeyinin yüksek seyrettiğini gösterdiler. Aynı çalışmada NYHA'ya göre FK III-IV olan hastalarda tedaviden (pozitif inotrop destek tedavisi alan hastalarda dahil) sonra adiponektin düzeyinin BNP ile korele bir şekilde düştüğü görüldü. Ancak pozitif inotrop tedavi öncesi ve sonrası serum adiponektin düzeyini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Bizim amacımız inotrop tedavi sonrası 72. saatte tedavi öncesine göre serum adiponektin düzeyinde değişiminin olup olmadığını ve bu değişimin serum BNP düzeyi, LVEF'u ve BMI değeri ile olan ilişkisini araştırmaktır.

Bizim çalışmamızda tedavi öncesine göre adiponektin düzeyi tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü görüldü. Bu azalma serum BNP düzeyinin azalması ile paraleldir. Bu düşüş her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı idi. Ancak levosimendan grubunda daha belirgin düşüş izlendi. Bizim çalışmanın bu sonucu Nakamura Tomohiro ve ark.'nın yaptığı çalışmanın sonuçları ile paraleldir. Yine çalışmamızda adiponektin düzeyi ile LVEF, BMI, log BNP transformasyon değerleri arasındaki ilişki de incelendi. Çalışmamızda adiponektin düzeyi ile BMI arasında negatif bir korelasyon, log BNP transformasyon değeri ile pozitif bir korelasyon olduğu ve LVEF'u ile arasında bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızdaki adiponektin ile log BNP ve BMI arasında gösterilen bu ilişkisi Caroline Kistrop ve ark.'nın (94) yaptığı çalışmanın sonuçları ile koreledir. Yani şiddetli kalp yetersizliği olan zayıf bireylerdeki adiponektin ve BNP artışı şişman bireylere göre daha fazla olduğu görüldü. Caroline Kistrop ve ark.'nın (94) aynı çalışmalarında 50 aylık takiplerinde serum adiponektin düzeyi 11.6 mg/L altında olan hastaların mortalite oranları serum adiponektin düzeyi 19.8 mg/L üzerinde olan hastalara göre belirgin şekilde az buluşlardır. İleve olarak BMI ile mortalite oranı arasında negatif korelasyon gösterilmiştir. Yine BNP düzeyi ile mortalite arasında da adiponektin gibi pozitif bir korelasyon

gösterilmiştir. Aynı çalışmada adiponektinin kalp yetersizliğinde mortaliteyi öngörmede bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda hastaların tedavi sonrasında 72. saatte BNP düzeylerinde hem levosimendan grubunda hem de dobutamin grubunda anlamlı olarak düştüğü görüldü. Ancak levosimendan grubunda azalma daha belirgindi. Bu sonuç SURVIVE(93) çalışmasının sonuçları ile benzerdir. Bu çalışmada hastaların tedavinin 24.saattindeki BNP düşüşü dobutamin grubuna göre levosimendan grubunda daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tedaviden 72.saat sonrasında levosimendan grubundaki BNP düşüşü daha fazlaydı.

Çalışmamızda hastaların LVEF'u tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde; total hasta grubunda ve dobutamin grubunda anlamlı bir değişme görülmezken, levosimendan grubunda LVEF'nin tedavi sonrasında anlamlı olarak arttığı görüldü. Bu farka levosimendan metabolitlerinin uzun yarı ömrü nedeniyle etkisinin 72.saatte kadar sürmesine neden olduğu düşünülmektedir. NYHA'ya göre FK IV olan hastalar çalışmaya alındı. Tedavi sonrasında her iki grupta da FK'de anlamlı düzelme görüldü ancak bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı olmazsa da levosimendan grubunda daha belirgindi.

LİDO çalışmasında(87) ejeksiyon fraksiyonu $<35\%$ olan, kalp yetersizliği hastalarında tedavinin 24.saattinde kalp debisindeki artış ve pulmoner kama basıncındaki düşüş açısından levosimendan ve dobutamin karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada levosimendan daha etkili bulunmuştur. Biz çalışmamızda da hemodinamik iyileşme için kadiyak debi yerine sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu kullanıldı ve bizim çalışmamızda bu karşılaştırma 72. saatte yapıldı. Bu sürede hem LVEF'nu hemde FK'de düzelme levosimendan lehineydi ($p>0.05$). Tedavi sonrasında her iki hasta grubunda pulmoner arter sistolik basıncında anlamlı düşme izlendi.

Şiddetli kalp yetersizliğinde serum adiponektin düzeyinin BNP düzeyi ile paralel artması ve BMI değeri ile negatif korelasyon göstermesinde öne sürülen birkaç mekanizma vardır; İntravenöz olarak uygulanan BNP infüzyonu sonrasında insan subkutan yağ dokusunda gliserol mobilizasyonu olduğu gösterilmiştir(95).Yine vucut yağ oranı artmış bireylerde serum adiponektin düzeyi düşük olarak tespit edilmektedir(96).Bu etkilerin sonucunda artmış BNP düzeyinin lipit mobilizasyonuna ve bu da indirekt olarak adiponektin sentezinin artmasına yol açtığı düşünülmektedir(97).Ayrıca bizim çalışmanın sonuçları ile paralel olarak Caroline Kistrop ve ark.'nın (94) çalışmasında BMI ile BNP arasında negatif korelasyon gösterilmiştir. Natriuretic Clearance Receptor,NPC-C, periferel natriüretiklerin temizlenmesinde rol alır ve yağ dokusunda da izole edilmiştir.Obes hastalarda bu reseptör düzeyleri

artmaktadır. Dolayısıyla obes kalp yetersizlikli hastalarında, zayıf kalp yetersizlikli bireylere göre daha düşük BNP düzeyi görülmektedir. Bizim Çalışmamızda da bu ilişki gösterildi.

Ayrıca kalp yetersizliğinde inflamatuvar belirteçlerin arttığı bilinmektedir. Adiponektinin TNF- α 'nin tersi etkiye sahip olduğu, kalp yetersizliğinde artmış TNF- α 'ya yanıt olarak adiponektin düzeyinin de arttığı öne sürülmektedir(83).

Çalışmanın sonucunda akut dekompanse kronik kalp yetersizliği olan hastalarda serum adiponektin düzeyi ile BNP düzeyi arasında paralel bir artış ve bu iki parametre ile BMI arasında negatif korelasyon olduğu gösterildi.

Akut dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda sol ventrikül doluş basıncı artmaktadır. Bu basınç artışı sol ventrikülden BNP salınımına neden olmaktadır. BNP kalp yetersizliği olan hastalarda natriürez, diürez, vazodilatasyon vb. bir çok etki ile sol ventrikül doluş basıncının düşmesine yönelik mekanizmalarda rol almaktadır. Bu etkisi yanında BNP yağ dokusundan gliserol mobilizasyonuna ve sonucunda da indirekt olarak adipoz dokudan adiponektin salınımında rol aldığı düşünülmektedir. Bunun sonucunda paradoksal olarak normal sağlıklı bireylere göre şiddetli kalp yetersizliği olan bireylerde serum adiponektin seviyesi artmıştır. Dolayısıyla kalp yetersizliğinde BNP düzeyi ve adiponektin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur. Gelecekte adiponektinin kalp yetersizliğinde BNP gibi bir belirteç olarak kullanılması olasıdır. Ancak bunun için de daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Biz çalışmamızda pozitif inotrop tedavi sonrası serum adiponektin düzeyinin BNP düzeyi ile paralel bir şekilde düştüğünü, bu düşüşün levosimendan grubunda daha belirgin olduğunu gösterdik. Levosimendan dobutaminden farklı olarak hücre içi kalsiyum düzeyini artırmadan kardiyak kontraktiletiyi artırmakta, ayrıca pulmoner ve periferel arteriyel sistemde vazodilatasyon yapması ve uzun yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle sol ventrikül doluş basıncını daha etkili ve uzun süreli azaltmaktadır. Dolayısıyla dobutamin tedavisine göre levosimendan tedavisi sonrası, akut dekompanse kronik kalp yetersizliği olan hastalarda LVEF'da düzelme ve serum adiponektin, NTproBNP düzeyindeki düşüş daha fazla olmaktadır.

9. ÖZET

Bu çalışmadaki amaç akut dekompanse kronik kalp yetersizliği ve pozitif inotrop tedavi ihtiyacı olan hastalarda levosimendan ve dobutamin tedavisinin serum adiponektin, BNP düzeyi ve LVEF'u, NYHA'ya göre fonksiyonel kapasite ve ekokardiyografik parametreler üzerindeki etkisini karşılaştırmaktır. Hastalar pozitif inotrop tedavisi için dobutamin ve levosimendan tedavisi alan gruplar şeklinde randomize edildi. Çalışmaya 44 hasta alındı ve 22 hastaya dobutamin diğer 22 hastaya da levosimendan tedavisi verildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.günde hastaların serum adiponektin, BNP, Ekokardiyografik ölçümleri ve diğer rutin biyokimyasal parametreleri çalışıldı. Tedavi öncesinde her iki grup arasında klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri açısından istatistiksel olarak bir fark görülmedi ($p>0.05$). Serum adiponektin düzeyi ile BNP arasında pozitif korelasyon ($r=0.53$, $p<0.0001$) ve adiponektin ile BMI arasında da negatif bir korelasyon olduğu gösterildi ($r= - 0.66$, $p<0.0001$). Her iki tedavi grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında serum adiponektin, BNP düzeyleri, pulmoner arter sistolik basıncında anlamlı düşüş ve fonksiyonel kapasitede anlamlı düzelme olduğu gösterildi. Dobutamin tedavisi alan hastaların LVEF'da bir değişme görülmez iken levosimendan tedavisi sonrası LVEF'nun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı görüldü. Her iki tedavi grubunda tedavi sonrası adiponektin seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü, bununla birlikte dobutamin ve levosimendan grubu arasında tedavi sonrası adiponektin düşüşü açısından kıyaslama yapıldığında levosimendan grubundaki düşüş daha anlamlıydı ($p< 0.05$). Tedavi sonrasında iki grupta da serum BNP düzeyinde, pulmoner arter sistolik basıncında ve fonksiyonel kapasitede istatistiksel olarak anlamlı düzelme görülmekle birlikte, bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı olmasa da levosimendan grubunda daha belirgindi ($p> 0.05$).

Bu çalışmada akut dekompanse kronik kalp yetersizliği ve pozitif inotrop tedavi ihtiyacı olan hastalarda levosimendan tedavisinin, serum adiponektin düzeyindeki düşüşe ve LVEF'daki artışı üzerindeki etkisi dobutamine göre daha iyi olduğu gösterildi ($p<0.05$). Tedavi sonrası serum BNP düzeyi, pulmoner arter sistolik basıncı ve fonksiyonel kapasitedeki düzelme istatistiksel olarak anlamlı olmasa da levosimendan tedavisi sonrası daha iyi olduğu görüldü.

10. SUMMARY

The aim of this study was to compare the effects of dobutamine and levosimendan on adiponectin, NT-proBNP, functional capacity and echocardiographic parameters in patients with acute decompensated chronic heart failure. The present study included 44 consecutive patients hospitalized with acutely decompensated chronic heart failure (NYHA Class IV), requiring inotropic therapy. Patients were randomized to either levosimendan or dobutamine for intravenous inotropic support, the 22 number of over 44 patients were given levosimendan therapy and others were given dobutamine therapy. Before and 3 days after treatment, serum levels adiponectin, NT-proBNP and routine blood parameters and echocardiographic parameters were obtained. There was no difference for pre-treatment baseline characteristics between levosimendan and dobutamine groups ($p>0,05$). The serum adiponectin levels positively correlated with the log-transformed values of the plasma NT-proBNP ($r=0.53$, $p<0,0001$) and inversely correlated with the body mass index ($r = - 0.66$, $p<0,0001$). There were significant increase LVEF at the levosimendan group in post-treatment 3 days. However, there was not change LVEF in the Dobutamine group ($p>0,05$). There were significant reductions in post-treatment 3 days serum NT-proBNP level, pulmonary artery systolic pressure and significant improvement in functional capacity in levosimendan and dobutamine groups. However the improvement in these parameters in levosimendan group is greater than the dobutamine but this difference not have statistically meaning. After treatment it is seen that adiponectin levels in levosimendan and dobutamine groups were significant reductions but reductions in levosimendan group were significantly greater than the dobutamine group.

The effect of levosimendan therapy on adiponectin level reduction is greater than the dobutamine group and LVEF improvement is again better with the levosimendan therapy on patients of acute decompensated chronic heart failure, who needs positive inotropic support therapy. In addition, after treatment it is seen that improvement in plasma BNP level, pulmonary artery systolic pressure, functional capacity is better with the levosimendan therapy, however this difference does not have statistically meaning.

Kaynaklar

- 1.Swedberg K,Cleland J,Dargie H et.al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of European Society of Cardiology.European Heart J 2005;26:1115-1140.
- 2.Colucci W,Braunwald E,Pathophysiology of heart failure.In: Braunwald E ed. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine,6th ed Philadelphia, WB.Saunders Company,2001:503-530.
- 3.Span JM,Masom DT,Zelis R. "Recent advances in understanding of congestive heart failure" II.Modern Concepts of Cardiovascular Disease 1970;39:79-84
- 4.Schrier RW,Pathogenesis of sodium and water retention in high output and low output cardiac failure,nephrotic syndrome,cirrhosis,and pregnancy N Engl J Med 1988;319:1065-72.
- 5.Schrier RW. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis.Ann Intern Med 1990;113:155-9.
- 6.Francis GS,Goldsmith SR,Levine TB,et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure.Ann Intern Med 1984;101:370-7.
7. GS Francis, C Benedict, DE Johnstone, PC Kirlin, J Nicklas, CS Liang, SH Kubo, E Rudin-Toretsky, and S Yusuf Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Circulation. 1990;82:1724-1729
- 8.Viquerat CE,Daly P,Swedberg K,et al Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure :Relation to the severity hemodynamic abnormalitiesAm J Med 1985;78:455-60
9. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T.Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure.N Engl J Med. 1984 Sep 27;311(13):819-23.
- 10.Abraham WT,Port JD,Bristow MR. Neurohormonal receptors in the failing heart.In:Pool-Wilson PA,Colucci WS,Massie BM,Chatterjee K,Coats ASJ,(eds).Heart Failure.New York ,Churchill Livingstone,1997:127-41.
- 11.Opasich C,Tavazzi L,Lucci D,Comparison of 1-year outcome in women vs men with chronic congestive heart failure.Am J Cardiol 2000;86 353-7
- 12.Bristow MR, Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure .J Am Coll Cardiol 1993;22:61-71.
13. 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 May;49(7):1659-66.
- 14.Jackson G,Gibbs CR,Davies MK,Lip GYH.ABC of heart failure:Pathophysiology.BMJ 2000;320:167-70
- 15.Schrier RW,Abraham WT,Mechanism of Disease:Hormones and Hemodynamics in Heart Failure.N Engl J Med 1999;341:577-85
16. Szatalowicz VL, Arnold PE, Chaimovitz C, Bichet D, Berl T, Schrier RW. Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure. N Engl J Med. 1981 Jul 30;305(5):263-6.
- 17.Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. Heart 1996; 76: 129-136.

18. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142.
19. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4:72-80.
20. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-7.
21. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745-51.
22. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 1996; 76: 129-136.
23. Leowattana W, Sirithunyanont C, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanawaroon S, Chivatanaorn B, Kangkagate C, Mahanonda N, Bhuripanyo K. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: Suppl 1: S-46-51.
24. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142.
25. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-142.
26. Levin ER, Gardner DG et al. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
27. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1134-9.
28. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 25: 227-34.
29. Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990; 86: 1690-7.
30. Dloras JS. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990; 81: 1860-73.
31. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984; 247: 863-6.
32. Maisel AS. B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2: 13-8.
33. Devereux RB, Liebson PR, Horan MJ. Recommendations concerning use of echocardiography in hypertension and general population research. *Hypertension* 1987; 9: 97-104.
34. Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Lancet* 1994; 343: 440-4.
35. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: Results from the Breathing Not Properly Multinational study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 2018-21.
36. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 131-8.

37. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials.AVID, CASH, CIDS studies. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071-8.
38. Berger R, Huelsman M, Stecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-7.
39. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al. for the Australia–New Zealand Heart Failure Group. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 786-92.
40. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. High levels of plasma brainnatriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1587-93.)
41. Isnard R, Pousset F, Trochu J, et al. Prognostic value of neurohormonal activation and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 86: 417-21.
42. Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E, et al. Plasma levels of A- and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86:1036-40.
43. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis.*Am Heart J* 2001; 142: 725-32.)
44. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
45. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-type natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-9.
46. Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002; 106: 92-9.
47. Matsuo K, Nishikimi T, Yutani C, et al. Diagnostic value of plasma levels of brain natriuretic peptide in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 1998; 98: 2433-40.
48. Cheng VL, Krishnaswamy P, Kazanagra R, et al. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted with decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386-91.
49. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-30.
50. Latini DR, McDonagh TA, Byrne J, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy.*Am Heart J* 1999; 138: 1126-32.
51. Maisel AS. B-type natriuretic peptide measurements in diagnosing congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient. *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3(Suppl): S13-6.
52. Sodan R, Loebe M, Schmitt C, et al. Decreased plasma concentrations of brain natriuretic peptide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist systems. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1942-9.
53. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-9.

54. Saito K, Tobe T, Minoshima S, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene* 1999;229:67-73.
55. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsu-zawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adi-Pose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-9.
56. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998;8:335-8.
57. Pajvani UB, Du X, Combs TP, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003;278:9073-85.
58. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2005-10.
59. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-9.
60. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgen decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734-41.
61. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E861-5.
62. Bogan JS, Lodish HF. Two compartments for insulin stimulated exocytosis in 3T3-L1 adipocytes defined by endogenous ACRP30 and GLUT4. *J Cell Biol* 1999;146:609-20.
63. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134-41.
64. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-703.
65. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;46:459-69.
66. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
67. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996;12:318-20.
68. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5.
69. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.
70. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al. Correlation of the adipocyte derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:137-42.
71. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-4.

72. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
73. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
74. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057-63.
75. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723-32.
76. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105:2893-8.
77. Jansson PA, Pellme F, Hammarstedt A, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J* 2003;17:1434-40.
78. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32:47-50.
79. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278:45021-6.
80. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
81. Schrier RW, Abraham W. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577-85.
82. J George, S Patal, D Wexler, Y Sharabi, E Peleg, Y Kamari, E Grossman, D Sheps, G Keren, and A Roth. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart*, Oct 2006; 92: 1420 - 1424.
83. Nakamura T, Funayama H, Kubo N, Yasu T, Kawakami M, Saito M, et al. Association of hyperadiponectinemia with severity of ventricular dysfunction in congestive heart failure. *Circ J* 2006; 70: 1557 -1562.
84. Haugen, Y. Furukawa, A. Isic, M. Fu et al. Increased adiponectin level in parallel with increased NT-pro BNP in patients with severe heart failure in the elderly: A hospital cohort study, *International Journal of Cardiology*, Volume 125, Issue 2, Pages 216 – 219
85. İlerigelen B ve ark. Kalp yetersizliği özel sayısı. *Türkiye Klinikleri* 2004;17:1-89
86. Erol Ç, Ozkan M ve ark. Klinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri. 2007:203-208
87. G. William Dec, MD, Management of Acute Decompensated Heart Failure, *Curr Probl Cardiol* 2007;32: 321-366.
88. Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology*. 2006 Mar;104(3):556-69. Review.
89. Poder P, Eha J, Sundberg S, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic interrelationships of intravenous and oral levosimendan in patients with severe congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41:365-373.

90. Dernelis J, Panaretou M. Effects of levosimendan on restrictive left ventricular filling in severe heart failure: a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2633-9.
91. Packer M, Colucci WS, Fisher L, et al. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE 1 study. Program and abstracts from the Heart Failure Society of America 7th Annual Scientific Meeting; September 21-24, 2003; Las Vegas, Nevada. Abstract 2003.
92. John T. Parissis, MD*, Fotios Panou et al, John T. Parissis, MD*, Fotios Panou, *Am J Cardiol* 2005;96:423–426
93. Alexandre Mebazaa; Markku S. Nieminen et al. Randomized Trial Decompensated Heart Failure: The SURVIVE Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute, *JAMA*. 2007;297:1883-1891.
94. Caroline Kistorp, Jens Faber, Søren Galatius et. All. Plasma Adiponectin, Body Mass Index, and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure, *Circulation*. 2005;112:1756-1762.
95. Sengenès C, Stich V, Berlan M, Hejnova J, Lafontan M, Pariskova Z Galitzky J. Increased lipolysis in adipose tissue and lipid mobilization to natriuretic peptides during low-calorie diet in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:24–32.
96. Arita Y, Kihara S, Ouchi N et. All. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:79–83.
97. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:257–260.