

1. BÖLÜM

KALP YETERSİZLİĞİ – TANIM, EPİDEMİYOLOJİ, FİZYOLOJİ VE PATO FİZYOLOJİ

Emrullah KIZILTUNÇ¹

TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Kalp hastalıklarının hemen hemen tümünün ulaşacağı nihai son nokta kalp yetersizliğidir. En güncel tanımlamalara göre kalp yetersizliği, yapısal ve/veya fonksiyonel kardiyak bozukluklara bağlı olarak kalp debisinde azalma ve/veya doluş basınçlarında anormal artış sonucunda tipik kalp yetersizliği semptom ve bulgularının izlendiği karmaşık klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır ^{1,2}. Akut kardiyak durumlarda sağkalım oranlarının iyileşmesi, ortalama insan ömründeki artış, modern yaşamın getirdiği obezite, diyabet gibi kronik hastalıkların sıklığındaki yükselme eğilimi ve gerek ilaç gerek ilaç dışı tedavilerdeki gelişmeler kalp yetersizliği tanısı alan hasta sayısında artışa sebep olmuştur. Bununla birlikte dünya üzerindeki farklı coğrafyalarda kalp yetersizliğine sebep olan birincil sebepler farklıdır. Avrupa ve Kuzey Amerika'da en sık kalp yetersizliği sebebi iskemik kalp hastalıkları iken, güneydoğu Asya ve Asya-Pasifik ülkelerinde kapak hastalıkları, Latin Amerika, Karayipler ve doğu Avrupa ülkelerinde ise hipertansiyondur ³. Kalp yetersizliği prevalansı da farklı toplumlarda farklı oranlarda saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde kalp yetersizliği

prevalansı %2,42 iken, Çin'de %1,26, Malezya'da %6,7 olarak karşımıza çıkmaktadır ^{4,5}. Yine kalp yetersizliği prevalansının artan yaş ile birlikte belirgin olarak yükseldiği görülmektedir. Genel popülasyonda %2-3 prevalansa sahip olan kalp yetersizliğinin, 70 yaş üzeri hastalarda %10'lara, 80 yaş üzeri hastalarda ise %15-20'lere çıktığı gözlemlenmiştir ⁶. Kalp yetersizliği epidemiyolojisine yönelik ülkemizdeki güncel veriler HAPPY çalışması ile elde edilmiştir ⁷. Bu çalışmaya göre, ülkemizde 35 yaş üzeri toplumda kalp yetersizliği prevalansı %2,9'dur. Kalp yetersizliği tanısı almamış asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar da dahil edildiğinde kalp yetersizliği prevalansının %4,6'ya yükseldiği tespit edilmiştir. Kalp yetersizliği tespit edilen hastaların ortalama yaşı 61'dir. Kalp yetersizliği olan hastaların %73,3'ünde hipertansiyon, %41,7'sinde obezite, %38,1'inde herhangi bir kalp hastalığı, %23,4'ünde diyabet tespit edilmiştir.

Etiyolojiden bağımsız olarak tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kalp yetersizliği olan hasta sayısı giderek artmaktadır. Kalp yetersizliği, devamlı ilaç kullanım gereksinimine neden olması, semptomatik olgularda sık hastane yatışlarını gerektirmesi, dirençli olgulardaki kötü sağkalım ve sosyal/psikolojik yıkıcı etkileri ne-

¹ Öğr. Gör. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, e.kiziltunc@gmail.com



olarak anlatılan adaptif mekanizmaların tetiklenmesi ile sonuçlanır. Bu adaptif mekanizmalar, akut dönemde oluşan hemodinamik değişikliği dengelemek amacıyla vücudun verdiği koruyucu bir yanıtıdır ancak uzun dönemde oluşan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler kalbin performansının daha olumsuz yönde etkilenmesi ile sonuçlanır. Yeniden şekillenme tipik olarak miyokart enfarktüsü sonrasında görülen ve nörohormonal adaptif mekanizmaların tetiklediği ve hasar görmemiş miyokart dokusunda görülen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerdir. Ancak basınç yükünde görülen konsantrik hipertrofinin veya volüm yükünde görülen eksantrik hipertrofinin de yeniden şekillenme olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

Akut miyokart enfarktüsünden sonra, geniş bir miyokart alanı hasarlanmışsa, bu alan günler içerisinde uzar ve inceler (*enfart genişlemesi*). Bu akut değişiklik normal ventrikül dinamiklerinin bozulmasına neden olur ve nörohormonal sistemler aktive olur. Enfarkt genişlemesinin bir akut etkisi de sol ventrikül diyastol sonu völümünün artması ve Frank-Starling mekanizması ile atım hacminin artmasıdır. Ancak hem ventrikül dilatasyonunun oluşturduğu mekanik stres hem de nörohormonal uyarı uzun zamanda yeniden şekillenmeye yol açar. Zamanla enfarkt-tan etkilenmeyen miyokart segmentlerinde de morfolojik değişiklikler oluşur. Enfarkt sırasında hasar görmemiş miyositler uzar, miyosit kaybı ve interstisyel alanda kolajen reorganizasyonu gerçekleşir. Hücresel düzeyde bakıldığında birçok yapısal ve kontraktıl proteinin fetal izoformlarının eksprese olduğu görülür. Kalsiyum dengesi, mitokondriyal fonksiyonlarda bozukluklar izlenir.

Yeniden şekillenmeye yönelik birçok bilinmeyen mekanizma ortaya çıkarılmış olsa da tetikleyici moleküler mekanizmalar tamamen anlaşılabilmiş değildir. Bununla birlikte miyositlerde ve interstisyel alanda artan basınç yükü

algılanabilir ve bu basınç yüküne karşı lokal olarak büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanabilir. Bunun en tipik örneği anjiyotensin II'dir. Lokal üretilen anjiyotensin II hem miyositlerde hem de interstisyel alanda bulunan hücrelerdeki özgül reseptörlerine bağlanarak yeniden şekillenme sürecindeki değişikliklerin tetiklenmesini sağlar. Anjiyotensin II gibi, endotelin, pro-enflamatuvar *interlökinler*, *tümör nekrozis faktör alfa* ve daha bilinmeyen birçok lokal faktör yeniden şekillenme sürecinde aktif rol alır ¹⁴.

KAYNAKLAR

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.
3. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
4. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606-619.
5. Sakata Y, Shimokawa H. Epidemiology of heart failure in Asia. *Circ J*. 2013;77(9):2209-2217.
6. Çavuşoğlu Y, Kozan Ö, Temizhan A, Küçükoğlu S. Clinical characteristics of the Turkish population with heart failure, and treatment modalities used in daily practice: REALITY HF DATA. 30th Turkish Cardiology Congress with International Participation; 23-26 October 2014, 2014; Antalya, Turkey.



7. Degertekin M, Erol C, Ergene O, et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2012;40(4):298-308.
8. Bers DM, Borlaug BA. Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Tomaselli GF, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease*. Eleven ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2019:418-441.
9. Pappano AJ, Wier WG. The Cardiac Pump. In: Pappano AJ, Wier WG, eds. *Cardiovascular Physiology*. 11 ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:49-82.
10. Adhyapak SM, Parachuri VR. Architecture of the left ventricle: insights for optimal surgical ventricular restoration. *Heart Fail Rev.* 2010;15(1):73-83.
11. Triposkiadis F, Giamouzis G, Boudoulas KD, et al. Left ventricular geometry as a major determinant of left ventricular ejection fraction: physiological considerations and clinical implications. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(3):436-444.
12. Landmesser U, Drexler H. Update on inotropic therapy in the management of acute heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2007;9(6):443-449.
13. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(6):1410-1420.
14. Drexler H, Hasenfuss G. Physiology of the Normal and Failing Heart. In: Crawford HC, DiMarco JP, Paulus WJ, eds. *Cardiology*. Vol 923-938. Philadelphia: MOSBY/ELSEVIER; 2010.
15. Mulieri LA, Hasenfuss G, Leavitt B, Allen PD, Alpert NR. Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure. *Circulation.* 1992;85(5):1743-1750.
16. Richard S, Leclercq F, Lemaire S, Piot C, Nargeot J. Ca²⁺ currents in compensated hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res.* 1998;37(2):300-311.
17. Kushnir A, Marks AR. The ryanodine receptor in cardiac physiology and disease. *Adv Pharmacol.* 2010;59:1-30.
18. Gianni D, Chan J, Gwathmey JK, del Monte F, Hajjar RJ. SERCA2a in heart failure: role and therapeutic prospects. *J Bioenerg Biomembr.* 2005;37(6):375-380.
19. Samuel TJ, Rosenberry RP, Lee S, Pan Z. Correcting Calcium Dysregulation in Chronic Heart Failure Using SERCA2a Gene Therapy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4).
20. de Tombe PP. Congestive heart failure: role of cross-bridge cycle kinetics. *Cardiovasc Res.* 1998;40(3):440-443.
21. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med.* 2002;346(18):1357-1365.
22. Lohse MJ, Engelhardt S, Eschenhagen T. What is the role of beta-adrenergic signaling in heart failure? *Circ Res.* 2003;93(10):896-906.
23. Ottaviani G, Radovancevic R, Kar B, Gregoric I, Buja LM. Pathological assessment of end-stage heart failure in explanted hearts in correlation with hemodynamics in patients undergoing orthotopic heart transplantation. *Cardiovasc Pathol.* 2015;24(5):283-289.
24. Hamdani N, Kooij V, van Dijk S, et al. Sarcomeric dysfunction in heart failure. *Cardiovasc Res.* 2008;77(4):649-658.
25. Hein S, Kostin S, Heling A, Maeno Y, Schaper J. The role of the cytoskeleton in heart failure. *Cardiovasc Res.* 2000;45(2):273-278.
26. Frangogiannis NG. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. *J Clin Invest.* 2017;127(5):1600-1612.
27. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin.* 2014;32(1):21-32, vii.
28. Investigators S, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302.
29. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet.* 1993;342(8875):821-828.
30. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circ Res.* 2016;118(8):1313-1326.
31. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in pa-



- tients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-717.
32. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Jr., et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA.* 2007;297(12):1319-1331.
33. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
34. Rehsia NS, Dhalla NS. Potential of endothelin-1 and vasopressin antagonists for the treatment of congestive heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010;15(1):85-101.
35. Passeri J, Bloch KD. Nitric oxide and cardiac remodeling. *Heart Fail Clin.* 2005;1(2):275-286.
36. Hamid S, Rhaleb IA, Kassem KM, Rhaleb NE. Role of Kinins in Hypertension and Heart Failure. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(11).