

KRONİK KALP YETMEZLİĞİNİN FİZYOPATOLOJİSİ

Birsel KAVAKLI*

Kalp yetmezliği toplumun %1'inde görülebilen yaygın bir sendromdur (26). Klasik olarak kalp yetmezliği ile, ventrikülün periferik organlara ihtiyaçları olan yeteri miktarda kanı pompalamakta yetersizliğe düştüğü kastedilir. Bu nedenle geçen yarım asırda hastalığın fizyolojik anormallikleri, büyük ölçüde hemodinamik terimlerle izah edilmeye çalışılmıştır. Bu modele göre, kalp yetmezliği, kalpte bir hastalık sonucunda, onun kanı enjekte etme yeteneğinin bozulması, renal kan akımının azalması, bunu müteakiben periferik ve pulmoner ödem gelişmesidir. Hemodinamikteki bu parametrelerle dikkatler digital ve diüretiklerin geniş olarak kullanılmasına çekilmiştir.

Kalp yetmezliğinin basit bir tanımının yapılması mümkün değildir. Son yıllarda kalp yetmezliğinin yalnız bir kalp hastalığı değil, dolaşım hastalığı olduğu düşünülmektedir. Sistolik ve diastolik fonksiyonların bozulmaya başlamasıyla, kompensatuvar mekanizmalar kardiak outputun ve periferik perfüzyonun idame ettirilmesine çalışmakta kalp yetmezliği önlenmektedir. Dolaşımın strese cevabı, hemodinamik faktörlere ek olarak nörohumoral faktörlerin de katkılarını ile yönetilir. Böylece kalp yetmezliği, yalnız kalbin hastalanması ile değil, hemodinamik ve nörohumoral mekanizmaların da yorulması veya tükenmesiyle gelişir. Bu mekanizmalar ters yönde işlemeye başlayınca hastalık ilerler.

Kompensatuvar Mekanizmalar

Kalp yetmezliğine yol açan anahtar patolojik olay, herhangi bir nedenle fonksiyone myokard hücrelerinin kritik derecede kaybidir. Bu olay, akut myokard infarktüsü, toksinler (alkol, sitotoksik ilaçlar), virus veya paraziter hastalıklar, uzamış kardiovasküler stres (hipertansiyon veya kapak hastalıkları) olabilir. Çoğu olguda sebep bilinmemektedir.

Myokardın hücre kaybını kompanse etmek için, hemodinamik ve nörohumoral mekanizmaların her ikisi de aktive olur, böylece bozulmamış myokardın kontraktıl fonksiyonu arttırılarak kardiak fonksiyonlar korunmaya çalışılır. İlk olarak, ventrikülün sistol sırasında boşalamaması, sağlam taraf kalbin diastoldeki basıncını arttırır (preload artar). Frank Starling prensibine göre kontraksiyon artar. İkinci kompensatuvar olay, ventrikülün aortaya kanı sevkedememesi sonucu simpatetik sinir sisteminin aktivitesinin artmasıdır. Böylece meydana gelen Beta reseptörlerin stimülasyonu sonucunda, sağlam ventrikülün kontraksiyon gücü ve frekansı artar. Bu iki kompensatuvar mekanizma birbirinden ayrı yollarla meydana gelir. İntraselüler

kalsiyuma bağlı inotropik yollarla tamamlanır. Simpatetik stimülasyon, myoflamanlara kalsiyum girişini artırır, ventrikül dilatasyonu ise myoflamanların kalsiyuma hassasiyetini artırır (6).

Hemodinamik ve nörohumoral kompensatuvar mekanizmalar, hasta kalbe inotropik destekte bulunurlarsa da önemli riskleri de vardır. Ventrikül dilatasyonu ve simpatik stimülasyon (periferik arter ve venleri vazokonstrikte ederek), kalp duvarının diastolde internal stresi önemli ölçüde artırarak, myokardın yapısını bozar ve enerji ihtiyacını artırır (21). Bu istenmeyen etkilerden korunmak için dolaşım, ventrikül dilatasyonu ve simpatik aktiviteyi regüle eder. Şöyle ki, diastol duvar stresi artınca, spesifik protoonkojenler (c-fos, c-myc), myofibril proteininin sentezini başlatır (14). Bunun sonucunda duvar kalınlığı artar, ventrikül yük ve dilatasyonu azaltılır ve artmış sarkomer sayısına dağıtılır (14). Ayrıca, strese cevap olarak sentez edilen yeni myofibriller proteinler, fetal myokarda benzerler ve adult myokarda göre daha etkili biyoenerjetik karakteristiklere sahiptirler. Böylece kalitatif ve kantitatif olarak kardiak hipertrofi, yüklenmiş kalbin enerji giderini azaltır. Öte yandan, atriumda duvar stresi, simpatik sinir sisteminin etkisini supresse eder (11). Yine atrial gerilme, Atrial Natriüretik Peptid (ANP) salınımına yol açar ki, bu da Noradrenalin salınımını ve onun periferik kan damarlarına etkilerini inhibe eder (14,16). ANP, direkt vazodilatör ve natriüretik etkileriyle kalbe olan hemodinamik yüklenmeyi azaltır. Stres azaltıcı mekanizmalar, ventriküler dilatasyon ve simpatik sinir sistemi aktivitesinin azaltulmasında santral görev alırlar. Böylece minimum enerji harcayarak kardiak fonksiyonları restore etmeye çalışırlar.

Kompensatuvar Mekanizmaların Kaybı

Endojen pozitif inotropik ve stress azaltıcı mekanizmaların uzun süreli aktivasyonu, bir süre sonra bunların tercih edilen fizyolojik etkilerinde bozulmaya yol açar.

Stress azaltıcı mekanizmaların kaybı

Uzamış ventrikül duvarı genişlemesi, ventrikül duvarında incelmeye, nekroz ve fibrozise yol açarak, hipertrofik cevabı tehlikeye sokar (10,15) ve duvar stresini normaleştirmeye çalışan kalp kapasitesini sınırlandırır. Atriumun uzamış distansiyonu, atrial reseptörleri yapısal ve fonksiyonel olarak değişikliğe uğratar ve bu baroreseptörlerin yazomotor merkeze etki ederek simpatik outflow'u azaltmalarına engel olur (11). Baroreseptör anomalileri, deneysel ve klinik kalp yetmezliğinde gösterilmiştir (11,20). Uzamış atrial distansiyon,

* Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Şef Muavini

keza ANP azalmasına yol açar (20), bunu kompanse etmek için ventriküller de ANP sentez etmeye başlar, ancak hipertrofi nedeniyle yeterli olmaz. Bu sonuçlar, ventrikül duvar stresi ve vazokonstriktör hormonların salınımını sınırlandıracak kapasitenin kritik olarak kaybı demektir. Ventriküler dilatasyon ilerler ve simpatik sinir sistemi bariz olarak aktive olur, kalp yetmezliği başlar.

Pozitif İnotropik Mekanizmaların Kaybı

Yük azaltıcı mekanizmaların kaybindan sonra duvar stresinin artması ile kalp, fonksiyonlarının idame ettirebilmek için endojen inotropik mekanizmalara bağımlı hale gelir. Yine bu mekanizmaların uzun süre aktivasyonu, onların myokardial kontraktilete etkilerinin kaybına yol açar. Yetersiz kalp, artmış ventriküler volüme cevap olarak inotropik durumunu artıramaz. Sarkomerler, progressif ventrikül dilatasyonu nedeniyle limitlerine kadar gergin olduklarından, preload artar, sistolik ejeksiyon artmaz, böylece Frank Starling eğrisi daha depresse ve düzleşmiş olur. Bundan başka yetmezliğe uğramış kalp, endojen ve ekzojen katekolaminlerin pozitif inotropik etkilerine cevap verme yeteneğini kaybeder. Bu durum, Beta reseptörlerinin kötü regülasyonu ve adenilatsiklaza bağlanamamaları sonucu gelişir (3). Ayrıca yetmezlikli kalpte guanilat nukleotidlerde de değişiklik olduğu, Gs nukleotidlerin azaldığı, Gi nukleotidlerin arttığı gösterilmiştir (15,22).

Ventrikül dilatasyonu ve simpatik aktivitenin artışının kardiak kontraktilete üzerine faydalı etkilerini kaybetmesinden başka, ters etkileri ortaya çıkar, Frank Starling mekanizmasının birlikte kaybı ile ventrikül yetmezliğe uğrar, artmış afterload'un üstesinden gelemmez. Böylece kardiak çap genişler. Kalp yetmezliği oluşur. Yetmezlikli kalp afterload'a daha hassastır.

Simpatetik aktivasyon için fayda-zarar ilgisi, kalp yetmezliğinde çarpıcı olarak göze çarpar. Yalnız kalp yetmezliği sebebiyle değil, azalmış beta-adrenerjik reseptör cevabı nedeniyle de periferik damarlarda alfa adrenerjik stimülasyona artmış cevap sonucu periferik venöz ve arteriyel vazokonstriksiyon gözlenir (12). Periferik arterioller ve venöz vazokonstriksiyon, afterload'u daha da artırır. Böylece aynı endojen mekanizmayla normal kalpte inotropik etki meydana getiren sistem, kalp yetmezliğinde duvar stresini artırarak zararlı etkiye sebep olmaktadır. Kalp, kontraksiyon kapasitesini artıramayıp, sistolik fonksiyonları devam ettiremez, kardiak output düşer.

Devamlı nörohormonal aktivasyonun sonuçları

Kardiak output düşünce sistemik perfüzyon iki mekanizmayla devam ettirilir: Periferik vazokonstriksiyon ve sodyum retansiyonu. Her ikisi de kalp yetmezliği düşünülen hastalarda karakteristik bulgulardır ve nörohormonal ve hemodinamik etkileşimlerin sonucunda meydana gelirler.

Periferik vazokonstriksiyon

Kalp yetmezliğinde aktive olan nörohormonal sistemler, periferik damarlarda potent vazokonstriktör etkiler başlatırlar. Erken dönemde ventrikül dilatasyonu olur olmaz, simpatik sinir sistemi aktive olur, semptomlar başlayıp, diüretikler kullanılmaya başlanınca renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olur. Vazopressin ancak terminal fazda salınır. Selektif hormon antagonistleri ile yapılan çalışmalar, vazokonstriksiyonda hormonal sistemin rolünü doğrulamıştır (7). Ek olarak, lokal etkili vazokonstriktörler (*Endotelin*) rol oynar. Kalp yetmezliğinin ciddiyetine paralel olarak *Endotelin* seviyesi de artar (19).

Vazokonstriktör faktörlerin etkileri endojen vazodilatörlerle dengelenir. ANP, noradrenalin, renin ve vazopressinin salınımını ve periferik kan damarlarındaki etkilerini inhibe eder (16). Endotelden salınan Relaxing faktör de *endotelin* etkilerini inhibe eder. Ancak, kalp yetmezliğinde bu dolaşımda bulunan ve lokal olarak salınan hormonların etkileri abartılmıştır. Uzun süreli atrial distansiyon sonucu salınan ANP, renin salınımını baskılayıcı etkisini ve periferik vazodilatasyon yapıcı etkisini kaybeder (5,13). Benzer olarak endotelden salınan relaxing faktörün salgılanması da kalp yetmezliğinde belirgin olarak bozulur (17). Sonuç olarak vazodilatör faktörlerin kaybı, yetmezliğinde belirgin olarak bozulur (17). Sonuç olarak vazodilatör faktörlerin kaybı, vazokonstriktör etkileri hakim kılar. Bunlar sonucunda simpatik sistem etkisi ile renin salınımı artar, anjiyotensin, noradrenalin ve vazopressin salınımını artırır (14).

Nörohormonal aktivasyona ek olarak, mekanik faktörler de periferik direncin artmasına yol açar. Sodyum retansiyonu, periferik kan damarlarının vasodilatör kapasitesini bozar (perivasküler dokudaki ödem nedeniyle) (27). Bölgesel kan akımının uzun süreli azalması, damar duvarında yapısal değişikliklere yol açar ve damar duvarının ani volüm değişikliklerine uyumunu zorlaştırır (8).

Sodyum Retansiyonu

Nörohormonal sistemin aktive olmasıyla periferik vazokonstriksiyonla beraber sodyum ve su tutulması da meydana gelir (9). Renin-Anjiyotensin sisteminin glomerüler ve tübüler fonksiyonlara direkt ve indirekt etkileri sonucunda sıvı dengesi bozulur. Anjiyotensin efferent arteriolde vazokonstriksiyon yapar, filtrasyon fraksiyonu artar, bu da peritübüler hidrostatik ve onkotik güçleri değiştirir. Proksimal tübüler sodyum emilimi artar. Bundan başka Anjiyotensin sodyum emilimini direkt olarak ve stimüle ettiği aldosteronla da artırır. Ayrıca serebral susama merkezini stimüle ederek su alımını da artırır. Hipofizden vazopressin salınımını artırarak su atılımını azaltır. Tüm bu olaylarla artan su ve sodyum, renal simpatik sinirleri stimüle eder ve kalp yetmezliğinde renal kan akımı azalır.

Endojen su tutucu sistemin etkileri, normalde tuz ekskrete ettirici (ANP ve prostaglandinler) sistem ile karşılanır. Kalp yetmezliği olmayan

kişilerde, ANP, direkt glomerüler etki ile sodyum ve su atılımını sağladığı gibi renin ve vazopressini inhibe ederek de bunu yapar. Ancak, yetmezlikte ANP'in bu karşıt denge etkileri kaybolur, infüzyonla verilse bile çok az değişiklik yapar (5). Natriüretik cevabın azalması, renal kan akımının azalması ve intrarenal vazokonstriktörlerin salınımının başlatılması ile ilgili görülmektedir (24,1). Renal hipoperfüzyon, intrarenal prostaglandinlerin salınımını provoke ederek, kısmen natriüretik ve diüretik etki yapar (23). Ancak bu etkiler, renal hipoperfüzyonun bizzat sebep olduğu sodyum ve su tutulumu ile sınırlanmıştır.

Periferik vazokonstriksiyon ve sodyum retansiyonu kalp yetmezliğini kompanse durumdan dekompanse duruma geçirir.

Hastalığın ilerlemesi

Hemodinamik stress ve nörohormonal aktivite uzun süre devam ederse, yalnız kardiyak fonksiyonları bozmakla kalmaz, sağlam myokard hücrelerinin nekrozuna da sebep olur. Ventriküler fonksiyon devamlı bozularak terminal dönem kalp yetmezliğine yol açar.

Hemodinamik ve nörohormonal faktörler myokard liflerinin uzamasına, kayma ve kırılmasına sebep olurlar ve irreversible yeniden yapılanma meydana gelir. Ek olarak, progressif ventriküler dilatasyon mitral yetmezliğe yol açar. Kardiyak basınç ve volümün devamlı artması enerji gereksinimini artırarak myokardial iskemiye yol açar.

Bundan başka, simpatik sinir sistemi ve RAA sisteminin uzamış aktivasyonu, hemodinamik etkilerden bağımsız, myokard hücrelerine direkt toksik etkilere sebep olur (yüksek konsantrasyonlarda noradrenalin ve anjiyotensinin direkt toksik etkileri vardır) (18,28). Bazı araştırmacılar, noradrenalin ve anjiyotensinin, yetmezlikli kalpte kalsiyumun aşırı birikiminde ve serbest oksijen radikallerinin artmasında rolü olduğunu ileri sürmektedirler. Kalp yetmezliğinde serbest radikal oluşumu artmaktadır (28, 29). Ayrıca, bu sistemler, intraselüler cAMP ve potasyum seviyelerini artırarak da letal aritmilere sebep olmaktadır (2, 25).

Son olarak, kalp yetmezliğinde dolaşımda potent kardiyotoksik sitokinler (tümör nekrozis faktör) artmaktadır. Sitokinler, hastalığıtaki iştahsızlık ve kaşeksiden sorumludurlar, serbest radikallerin oluşumunu artırır. Tüm bu bozukluklar, kalp transplantasyonundan sonra düzelmektedir. Sitokinler, kalp yetmezliğinin ilerlemesinde önemli role sahiptir, daha çok araştırılmaları gerekir.

KAYNAKLAR

1. Abassi Z, Haramati A, Hoffman A, Burnett JC Jr, Winaver J: Effect of converting enzyme inhibition on renal response to ANF in rats with experimental heart failure. *Am J Physiol* 259: R84-89, 1990.
2. Belch JFF, Budge AB, Scott N, Chopra M: Oxygen free radicals and congestive heart failure. *Br Heart J* 65: 245-48, 1991.
3. Bristow MR, Hershberger RE, Port JD, et al: Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation* 82 (Suppl): 12-25, 1990.

4. Capasso JM, Palakal T, Anversa P: Ventricular remodeling induced severe myocardial dysfunction in the aging rat heart. *Am J Physiol* 259: H1086-96, 1990.
5. Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, et al: Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients: plasma levels and renal, hormonal, and hemodynamic responses to peptide infusion. *J Clin Invest* 78: 1362-74, 1986.
6. Connelly CM, McLaughlin RJ, Vogel WM, Apsstein CS: Reversible and irreversible elongation of ischemic, infarcted and healed myocardium in response to increases in preload and afterload. *Circulation* 84: 387-99, 1991.
7. Creager MA, Faxon DP, Cutler SS, Kohlman O, Ryan TJ, Gavras H: Contribution of vasopressin to vasoconstriction in patients with congestive heart failure: comparison with renin-angiotensin system and sympathetic nervous system. *J Am Coll Cardiol* 7: 758-65, 1986.
8. Creager MA, Quigg RJ, Ren CJ, Roddy MA, Colucci WS: Limb vascular responsiveness to beta-adrenergic receptor stimulation in patients with congestive heart failure. *Circulation* 83: 1873-79, 1991.
9. DiBona GF, Sawin LL: Role of renal nerves in sodium retention of cirrhosis and congestive heart failure. *Am J Physiol* 260: R298-305, 1991.
10. Ellenbogen KA, Mohnaty PK, Szentpetery S, Thames MD: arterial baroreflex abnormalities in heart failure: reversal after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 79: 51-58, 1989.
11. Floras JS: Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 81: 1860-73, 1990.
12. Forster C, Armstrong PW, Pacing - induced heart failure in dog: evaluation of peripheral vascular alpha-adrenoceptor subtypes. *J Cardiovasc Pharmacol* 16: 708-18, 1990.
13. Hiroka Y, Takeshita A, Imaizumi T, et al: Attenuated forearm vasodilative response to intra-arterial atrial natriuretic peptide in heart failure. *Circulation* 82: 147-53, 1990.
14. Hirsch AT, Dzau VJ, Creager MA: Baroreceptor function in congestive heart failure: effect on neurohormonal activation and regional vascular resistance. *Circulation* 75 (Suppl IV): 36-48, 1987.
15. Horn EM, Corwin SF, Steinberg SF, et al: Reduced lymphocyte stimulatory guanine nucleotide regulatory protein and beta-adrenergic receptors in congestive heart failure and reversal with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. *Circulation* 78: 1373-79, 1988.
15. Jalil JE, Janicki JS, Pick R, Abrahams C, Weber KT: Fibrosis-induced reduction of endomyocardium in the rat after isoproterenol treatment. *Circ Res* 65: 258-64, 1989.
16. Kimura K, Hirata Y, Nanba S, Tojo A, Matsuoka H, Sujimoto T: Effects of atrial natriuretic peptide on renal arterioles morphologic analysis using microvascular cells. *Am J Physiol* 259: F936-44, 1990.
17. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, Williams RE, Heifetz SM: Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 84: 1589-96, 1991.
18. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G: Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 85: 790-804, 1992.
19. Margulies KB, Hildebrand FL, Lerman A, Perrella MA, Burnett JC Jr: Increased endothelin in experienced heart failure. *Circulation* 82: 2226-30, 1990.
20. Moe GW, Grima EA, Angus C, et al: Response of atrial natriuretic factor to acute and chronic increases of atrial pressure in experimental heart failure in dogs: role

of changes in heart rate, atrial dimensions, and cardiac tissue concentration. *Circulation* 83: 1780-87, 1991.

21. Nadal-Ginard B, Mahdavi V: Molecular basis of cardiac performance: plasticity of the myocardium generated through protein isoform switches. *J Clin Invest* 84: 1693-700, 1989.

22. Neumann J, Schmitz W, Scholz H, von Meyerinck L, Doring V, Kalman P: Increase in myocardial G1 proteins in heart failure. *Lacet*, ii;936-37, 1988.

23. Packer M: Interaction of prostaglandins and angiotensin II in the modulation of renal function in congestive heart failure. *Circulation* 77 (suppl I): 64-73, 1988.

24. Petterson A, Hedner J, Hedren T: Renal interaction between the sympathetic and ANP in rats with chronic ischemic heart failure. *Acta Physiol Scand* 135: 487-92, 1991.

25. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Mirsky I, Steinberg CR, Finn P: Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 72: 406-12, 1985.

26. Poole-Wilson PA: Future perspectives in the management of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 66: 462-7, 1990.

27. Sinoway L, Minotti J, Musch T, et al: Enhanced metabolic vasodilation secondary to diuretic therapy in decompensated congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 60: 107-11, 1987.

28. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT: Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 69: 1185-95, 1991.

29. Ver Donck L, Wouters L, Olbrich HG, Mutschler E, Borgers M: Nebivolol increases survival in cardiomyopathic hamsters with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 18: 1-3, 1991.