

## KARDİYAK KAŞEKSI

Doç. Dr. Göksel KAHRAMAN, Dr. Ender ÖNER, Prof. Dr. Baki KOMSUOĞLU

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

### Özet

*Kaşeksi aralarında kronik kalp yetersizliğinin de bulunduğu kanser, AIDS, ağır karaciğer hastalığı gibi birçok kronik hastalıkta görülen yıkıcı bir durumdur. Kardiyak kaşeksinin pratik ve en sık kullanılan tanımı kronik kalp yetersizliği hastalarında 6 aydan daha uzun bir sürede, isteğe ve ödemin çözülmesine bağlı olmayan, hastalık öncesi normal ağırlığa göre %7.5' dan daha fazla kilo kaybı olmasıdır. Ağırlıklı olarak yağsız vücut kitlesi olmak üzere tüm vücut kitlesinde azalma görülür. Birçok değişkenden bağımsız olarak mortalitede artmaya neden olur. Patogenezinde yetersiz beslenme, malabsorpsiyon, fiziksel hareket azlığı, sitokinler, nörohormonal değişiklikler gibi birçok faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Halen kabul edilmiş ve etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. (Türk Kardiyol Dern Arş 2003;31:347-56)*

*Anahtar kelimeler: Kalp yetersizliği, kardiyak kaşeksi, sitokin*

### Summary

#### Cardiac Cachexia

*Cachexia is a devastating condition in several chronic diseases, including chronic heart failure, cancer, AIDS, severe liver disease. The most practical and useful definition of cardiac cachexia is nonintentional and nonedematous weight loss of >7.5% of the pre-morbid normal weight in chronic heart disease patients occurring over a time period of >6 months. There is a general loss of whole body tissues but the loss is more prominent for lean tissue. Cachexia is also a powerful independent predictor of mortality. Its pathogenetical factors include insufficient nutrition, malabsorption, deconditioning (compromised physical activity), cytokines, neurohormonal changes. Currently no acceptable and effective therapy exists for this condition. (Arch Turk Soc Cardiol 2003;31:347-56)*

*Key words: Cardiac cachexia, cytokine, heart failure*

Kaşeksi; kalp yetersizliği, maligniteler, ağır karaciğer hastalığı ve romatoid artrit gibi birçok kronik hastalıkta görülebilen yıkıcı bir durumdur. Kaşeksi terimi, Yunanca kakos (kötü) ve hexis (durum) kelimelerinin bir araya getirilmesiyle türetilmiştir. Yaklaşık 2300 yıl önce Kos Adası'nda

yaşayan Hipokrat tarafından: “et tükenir ve suya döner,... omuzlar, klavikularlar, göğüs ve bacaklar erir. Bu hastalık ölümcüldür....” cümleleriyle tanımlanmıştır<sup>(1)</sup>.

Kronik kalp yetersizliği (KKY) hastalarında kaşeksi varlığı prognozun kötü olduğunu

göstermekte ve mortalitenin bağımsız bir göstergesi olarak kabul edilmektedir<sup>(2)</sup>. Prognoz üzerindeki olumsuz etkisi kesin olmakla birlikte, kaşeksinin tanımından patogenezi ve klinik yaklaşımına kadar hemen her alanda belirsizlikler mevcuttur. Bu makalede kalp yetersizliği hastalarında kardiyak kaşeksinin tanımı, patogenezi ve tedavisi konusundaki güncel bilgiler incelenmeye çalışılmıştır.

## Tanım

Kardiyak kaşeksinin en iyi tanımı hakkında fikir birliği bulunmamaktadır. Klinik çalışmalarda kaşeksi tanımlamalarında birçok farklı belirteç kullanılmıştır. Bu belirteçlerden en sık kullanılanlar şunlardır:

- Kilo/boy indeksi ya da vücut kitle indeksi ( $VKİ=kilo/boy^2$ ): Kaşeksi diyebilmek için  $VKİ<24 kg/m^2$  olması gerekir<sup>(2)</sup>.
- Önceden hazırlanmış cetvellere göre cinsiyet, yaş ve boya göre hastanın ideal kitle yüzdesinin hesaplanması<sup>(3)</sup>. Buna göre yapılan kaşeksi tanımlamalarından biri hasta kilosunun ideal vücut ağırlığının %80-85'inden daha düşük olması durumudur<sup>(4)</sup>.
- Kilo kaybına göre yapılan derecelendirme: En pratik, kapsamlı ve sık kullanılan tanım kilo kaybına göre yapılandırılır. Daha kapsamlı ve pratik diğer bir tanım ise KKY hastalarında kaşeksiye neden olabilecek başka bir hastalık (kanser, hipertiroidi, karaciğer hastalığı, vb) ödemin çözülmesine bağlı olmayan, hastalık öncesi normal ağırlığa göre istem dışı olarak %7.5'ten fazla kilo kaybı olmasıdır<sup>(5)</sup>. Bu tanımlamada kaşektik durum şiddetine göre de sınıflandırılabilir: İleri derecede kaşeksi; kilo kaybının %15'den fazla olması, ya da %7.5'dan fazla kilo kaybı ile birlikte ölçülen kilonun ideal vücut ağırlığının %85'inden az olmasıdır. Orta ya da başlangıç dereesindeki kaşekside; kilo kaybı %7.5-15 arasında ya da kilo kaybı %7.5'dan fazla ve ölçülen kilo ideal vücut ağırlığının %85'ine eşit ya da büyüktür. Derecelendirmede kullanılan %7.5 değeri

kesin kanıta dayanmayan bir sınır değerdir. SOLVD çalışmasının sonuçları analiz edildiğinde >%6 kilo kaybının sürvideki azalmayı daha doğru öngördüğü saptanmıştır<sup>(6)</sup>.

- Antropometrik ölçümler, vücut yağ dokusu ve yağsız doku miktarının tahmini ile vücut bileşenlerinin belirlenmesi: Deri katlantısının kalınlığı ve üst kol kas çevresi gibi ölçümler antropometrik ölçümlerden bazılarıdır. Vücut yağ dokusu ve yağsız doku miktarı tayininde vücut dansitometrisi, biyoelektrik impedans, işaretli aminoasit kullanarak iskelet kas proteinlerinin dolaşımının belirlenmesi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme gibi laboratuvar yöntemleri kullanılabilir. Vücut yağ dokusu kullanılan yöntemlere göre değişebilmekle birlikte yaklaşık olarak sağlıklı erkeklerde %10-20, kadınlarda ise %20-35 kadardır. Bir çalışmada<sup>(7)</sup> vücut yağ dokusunun erkeklerde <%15, kadınlarda <%22 olması malnütrisyon; diğerinde<sup>(8)</sup> ise erkeklerde <%27 kadınlarda <%29 olması kaşeksi olarak tanımlanmıştır. Yağsız vücut kitlesi; vücut hücre kitlesi ve interselüler bağ dokusundan (kemik, tendon, bazal membran, vb.) oluşur. Bu bileşenlerden vücut hücre kitlesi vücudun metabolik olaylarının %95'inin gerçekleştiği yerdir. Yağsız vücut kitlesinin %10'dan fazlasının kaybedilmesi kaşeksi olarak tanımlanabilir<sup>(9)</sup>.
- Kaşeksi tanımında kriter olarak yağsız vücut kitlesini kullanmanın bazı sakıncaları bulunmaktadır. Bunlardan birincisi yağ dokusunun ya da kaybının göz önüne alınmamasıdır. Kaşeksi sürecinde yağsız doku yağ dokusuyla yer değiştirerek eksilebilir. Bazı olgularda süreç ağırlıklı olarak yağ dokusu kaybıyla oluşabilir. Yağsız vücut kitlesi tayini ile ilgili zorluklar ve ek mali yük getirmesi bu tanımın kullanılabilirliği ile ilgili en önemli engel olarak durmaktadır.
- Serum albümin konsantrasyonlarına göre yapılan puanlamalar<sup>(5)</sup>.

## Patogenez

Kalp yetersizliği hastalarının tümünde kaşeksi görülmemektedir. Hangi hastalarda kaşeksi geliştiği hakkında eldeki pek az bilgi dar kapsamlı, birbiriyle çelişen, küçük çaplı çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Patogenezle ilgili incelenen başlıca konular metabolik, hemodinamik, fonksiyonel, nörohumoral ve inflamatuvar değişikliklerdir.

*Metabolik Değişiklikler:* Kardiyak kaşeksi ile ilgili ilk çalışmalarda etyolojide yetersiz beslenme, malabsorpsiyon, üriner ve sindirim sistemi yoluyla besin maddelerinin kaybı gibi metabolik bozukluklar suçlanmıştır. Kardiyak kaşeksi patogenezini etraflıca ilk kez tartışan Pittman ve Cohen'e<sup>(10)</sup> göre temel patojenik faktör olan hücrel hipoksi; ara metabolizmanın verimsiz çalışmasına bu da katabolizmada artışa (protein kaybı), anabolizmada ise azalmaya yol açmaktadır. Ayrıca anoreksi ve bazal metabolizma hızındaki artış, oksijen tüketimini arttırarak hücrel hipoksiyi ağırlaştırabilecek potansiyel nedenler arasında değerlendirmişlerdir.

Kalp yetersizliğinde anoreksinin nedeni çabuk yorulma ve dispne gibi semptomlar, intestinal ödeme atfedilen bulantı ya da protein kaybettiren gastroenteropatidir. Bunların dışında ilaçlar (digoksin ve ACE inhibitörleri) ya da sodyumdan kısıtlı diyet nedeniyle iyatrojenik olarak da anoreksi gelişebilir. Bu varsayımların araştırıldığı bir çalışmada kaşeksinin en önemli nedeninin anoreksi olduğu malabsorpsiyon ve hücrel hipoksinin anoreksi kadar önemli olmadığı bildirilmiştir<sup>(11)</sup>.

Kompanse KKY hastalarında bazal metabolik hızda artış saptanmıştır<sup>(12)</sup>. Bu bulguya dayanarak yapılan bir çalışmada<sup>(13)</sup>. KKY hastaları sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve bazal metabolizma hızının kaşektik grupta azaldığı (kontrol grubuna göre %-9.1), kaşektik olmayan hasta grubunda ise arttığı (kontrol grubuna göre %+10.9), ayrıca hem toplam günlük hem de fiziksel aktivite sırasındaki enerji tüketiminin kaşektik hastalarda azalmış olduğu bulunmuştur.

*Hemodinamik değişiklikler:* Kardiyak kaşeksi gelişmiş hastalarda genellikle sağ ve sol kalp yetersizliğinin birlikte olduğu ancak sağ kalp yetersizliği komponentinin daha ağırlıklı olduğu bildirilmiştir<sup>(14)</sup>. Bu çalışmaya göre kaşeksi olan ve olmayan olgular arasında kardiyak indeks ve pulmoner kapiller tıkalı basınçlar arasında bir fark bulunmamasına karşın, artmış sağ atriyum basıncı ileri kalp yetersizliği hastalarının yarısında malnütrisyonun yegane bağımsız göstergesidir. Buna karşılık kalp transplantasyonu planlanan kaşektik ve kaşektik olmayan hasta gruplarının karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada sağ atriyum basıncı, pulmoner arter basıncı ve pulmoner kapiller tıkalı basıncı bakımından gruplar arasında fark bulunmazken kalp debisi ve indeksi kaşektik hasta grubunda daha düşük bulunmuştur<sup>(15)</sup>.

*Hareketsizlik ve kondisyon eksikliği:* Kronik kalp yetersizliği hastalarının çoğunda görülen kas atrofisinden sorumlu tutulmuştur<sup>(16)</sup>. Ancak daha sonra yapılan histolojik çalışmalarda kronik kalp yetersizliğinde görülen kas atrofisinin kondisyon eksikliği ya da hareketsizliğe bağlı olandan farklı olduğu gösterilmiş<sup>(17)</sup>, buna dayanarak hareketsizliğin kardiyak kaşeksi gelişiminde önemli bir rolü olmadığı kanaatine varılmıştır.

*Nörohormonal anormallikler:* Kardiyak kaşeksi hastalarında çok yüksek, kaşeksi gelişmemiş hastalarda ise normale yakın değerlerde bulunan plazma norepinefrin ve epinefrin düzeyleri metabolizmanın katabolizma yönüne gidişinin bir göstergesidir<sup>(18)</sup>. Kardiyak kaşeksi hastalarında ACE inhibitörleri ve diüretik tedaviye rağmen plazma norepinefrin, epinefrin, aldosteron ve renin düzeyleri azalmamaktadır. Bu, kronik kalp yetersizliğinde sempatik aktivasyon ve kaşeksi arasındaki ilişkinin göstergesi olabilir. Büyüme hormonu ve "insülin benzeri büyüme faktörü-1" (IGF-1) aksındaki değişiklikler kalp yetersizliğinde zayıflama sürecinde önemli rol oynayabilir. Anjiyotensin II'nin hayvan deneylerinde IGF-1'nin düzeyini azaltarak

anoreksiye, zayıflamaya<sup>(19)</sup> ve kalp hücrelerinde apoptozise<sup>(20)</sup> neden olabildiği gösterilmiştir. IGF-1 düzeyi düşük olan hastalarda sitokinler, nörohormonal aktivasyon ve vücut kompozisyonu değişiklikleri; normal/yüksek olanlara göre daha belirgindir<sup>(21)</sup>. IGF-1 apoptozis yolunun etkili enzimleri olan hücre içi kaspazlar (caspas)'ın bir kısmını inhibe edebilir<sup>(22)</sup>. Kardiyak kaşeksi gelişiminde apoptozisin etkili olduğu düşünülmeye karşın halen bu konuda yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Kardiyak kaşeksili hastalarda büyüme hormonu düzeyinde artma ve beklenen aksine IGF-1 düzeyinin normal ya da azalmış olarak saptanması, büyüme hormonuna karşı direnç gelişimini göstermektedir<sup>(18)</sup>.

Kardiyak kaşeksi hastalarında katabolik özelliğe sahip hormonlar artarken anabolik özelliği olan bazı hormonların plazma düzeyleri değişkenlik göstermektedir. Kronik kalp yetersizliği hastalarında en güçlü fizyolojik anabolik hormon olan insüline karşı direnç gelişir ve bazal insülin seviyelerinde yükselme olur. Plazma insülin düzeyi kardiyak kaşeksi gelişenlerde gelişmeyenlere göre düşük, normal kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur<sup>(23)</sup>. Aynı çalışmada gruplar arasında testosteron ve östradiol seviyeleri arasında fark bulunmazken başka bir anabolik hormon olan dehidroepiandrosteron düzeyi kaşektik ve kaşektik olmayan kalp yetersizliği hastalarında normal kontrol vakalarına göre düşük bulunmuştur. Katabolik etkili bir stres hormonu olan kortizol ise tedavi edilmemiş kalp yetersizliği hastalarında 2.5 kat kardiyak kaşeksili hastalarda 2 kat artmaktadır<sup>(18,24)</sup>. Tüm bu bulgular kardiyak kaşeksi hastalarında katabolizma ve anabolizma arasındaki dengesizliğe işaret etmektedir. Yağ hücrelerine özgü bir gen ürünü olan leptin iştah azaltıcı ve bazal metabolizmayı artırıcı etkiye sahiptir. Kaşektik olmayan KKY hastalarında leptin düzeyi normal ya da yüksek bulunmuştur<sup>(25)</sup>. Kardiyak kaşeksili KKY hastalarında da yağ dokusu azalmasına bağlı olarak leptin düzeyinin azalması beklenirken

arttığı görülmüştür<sup>(26)</sup>. Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ )'nın doza bağımlı olarak leptin düzeyini arttırması kaşektik hastalardaki beklenmeyen yüksek leptin düzeylerinden sorumlu olabilir<sup>(27)</sup>. Buna karşılık başka bir çalışmada ise kaşeksi gelişen ve gelişmeyen kalp yetersizliği hastalarında yağ kitlesine göre düzeltilmiş leptin düzeyinin azalmış olduğu bulunmuştur<sup>(28)</sup>. Birbiriyle çelişen çalışma sonuçları kronik kalp yetersizliğindeki kaşeksi patogenezinde leptinin etkisini belirsiz kılmaktadır.

Son yıllarda iştah arttırıcı etkiye sahip yeni bir "büyüme hormonu salgılatan peptid" olan ghrelin üzerinde durulmaya başlanmıştır. Kalp yetersizliği oluşturulan sıçanlarda vücut ağırlığı ghrelin ile tedavi edilenlerde plasebo grubuna göre daha fazla artış göstermiştir<sup>(29)</sup>. Bu konuda insanlar üzerinde yapılmış bir klinik araştırma henüz bulunmamaktadır.

*İnflamatuvar sitokin aktivasyonu:* Yakın zamanda yapılan çalışmalarla nörohormonal ve immün mekanizmaların kardiyak kaşeksi gelişiminde önemli rol oynadığı yönünde kanıtlar elde edilmiştir. Kardiyak kaşeksili hastalarda plazma düzeyi artan TNF- $\alpha$  kilo kaybının en önemli öngördürücüsüdür<sup>(18,30)</sup>. TNF- $\alpha$  dışında interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interferon-gama ve "transforming growth factor-beta" gibi sitokinler de katabolizmada rol oynamaktadır. KKY'de immün sistemi aktive eden uyarıların ne olduğu konusunda halen kesin kanıtlar elde edilememiş olmakla birlikte üç esas teori ileri sürülmektedir:

1. Sitokinler esas olarak monosit ve makrofajlar tarafından üretilmekle birlikte endotel hücreleri ve yetersizlik gelişen miyokard tarafından da salınabilmektedir<sup>(31)</sup>. Bir in-vivo çalışmada basınç yüklenmesi sonucu miyositlerde TNF- $\alpha$  mRNA sentezinin arttığı görülmüştür<sup>(32)</sup>. Bu çalışma sonuçlarına göre hemodinamik stres sonucu miyokardın TNF- $\alpha$  kaynağı olabileceği öne sürülebilir.
2. Kalp yetersizliğinde görülen barsak duvarı

ödemi, bakterilerin barsak dışına taşınmasına, buna yanıt olarak endotoksin salınmasına ve immün sistem aktivasyonuna neden olabilir. Akut ödemle seyreden durumlarda endotoksin konsantrasyonunun artması ve diüretik tedavisi ile normale dönmesi bu hipotezin en önemli dayanak noktalarından birini oluşturmaktadır<sup>(33)</sup>. Kardiyojenik şok hastalarında kan kültüründe üreme olmamasına karşın yüksek ateş ve prokalsitonin (bakteriyel endotoksin varlığında görülür) seviyesinde artış saptanması da bunu desteklemektedir<sup>(34)</sup>. Endotoksin, TNF mRNA sentezini uyarabilmekte<sup>(35)</sup> ve ödem gelişmiş olan KKY hastalarında dolaşımdaki monositlerde lipopolisakkarit duyarlılığı artmaktadır<sup>(36)</sup>.

3. Son teori ise TNF- $\alpha$  üretiminden hipoksinin sorumlu olmasıdır<sup>(37)</sup>. TNF- $\alpha$ 'nın çeşitli biyolojik etkileri vardır ve bunlardan çoğu kardiyak kaşeksiye doğrudan ya da dolaylı olarak etki edebilir. Hayvan deneylerinde TNF- $\alpha$  oluşturan tümör hücrelerinin iskelet kası hücrelerine implantasyonunun kaşeksiye, beyine implantasyonunun ise belirgin iştahsızlığa neden olduğu görülmüştür<sup>(38)</sup>. Bu bulgu, üretildiği yere göre TNF- $\alpha$  etkisinin değişebildiğini ve kaşeksiye neden olabileceğini göstermektedir. TNF- $\alpha$ 'nın egzersiz intoleransı ve nörohormonal aktivasyonla da ilişkili olduğu ve aynı zamanda kaşeksi gelişiminde önemli olabilecek apoptozisi indükleyebileceği ileri sürülmüştür<sup>(39)</sup>. TNF endotel hücrelerinin iskelet yapısının yeniden düzenlenmesine, albümin ve su geçirgenliğine, yüzey prokoagülan aktivitenin ve IL-1 salınımının artmasına neden olur<sup>(40)</sup>. TNF- $\alpha$ 'nın endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz mRNA'yı azaltıcı etkisi endotel fonksiyonlarının tümünü olumsuz olarak etkiler<sup>(41)</sup>. Kronik kalp yetersizliği hastalarında maksimal periferik kan akımı ile TNF- $\alpha$  düzeyleri arasındaki güçlü ters orantılı ilişki bu durumun klinik yansımasıdır<sup>(42)</sup>. Diğer bir proinflamatuvar sitokin olan IL-6 da kronik kalp yetersizliğindeki zayıflamanın nedeni olarak düşünülmüştür. In-vivo çalışmalarda

IL-6'nın proteoliz, kas atrofisi ve kilo kaybına neden olduğu ve tüm bu etkilerin IL-6 antikorlarıyla önlenebildiği gösterilmiştir<sup>(43)</sup>.

### Tedavi

Son yıllarda klinik araştırmalar kardiyak kaşeksinin tedavi yöntemleri ve tedavinin sürvi üzerine etkisi konusunda yoğunlaşmıştır. Önerilen tedavi yaklaşımları ve sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

*Nutrisyonel Destek:* Kalp yetersizlikli hastaların %50'sinde kötü beslenme tespit edilmiştir<sup>(2)</sup>. Teorik olarak, kas dokusunun arttırılması ve egzersiz kapasitesinin düzeltilebilmesi için enerji rezervlerinin yerine konulması, dolayısı ile nutrisyonel durumun iyileştirilmesi gerekir. Kardiyak kaşeksili hastalarda nutrisyonel destek konusunda yapılmış kontrollü, büyük bir çalışma bulunmamakta ve küçük çaplı çalışmalar da birbiriyle çelişen sonuçlar vermektedir<sup>(44)</sup>. Genel olarak yoğun nutrisyonel destek, oksidatif ihtiyacı arttırabilmesine karşın kardiyak kaşeksili hastalarda güvenle uygulanarak yağsız doku artışına katkı sağlayabilmektedir<sup>(45)</sup>. Deneysel olarak iskelet kaslarında sentezi uyardığı ve protein yıkımını inhibe ettiği gösterilen dallı-zincirli aminoasit infüzyonunun kardiyak kaşeksili hastalarda etkili olmadığı görülmüştür<sup>(46)</sup>.

Yüksek dozlarda balık yağının (n-3 çoklu-doymamış yağ asitleri) sağlıklı gönüllülerde ve romatizmal hastalığı olanlarda TNF- $\alpha$  ve IL-1'i azalttığı gösterilmiştir<sup>(47)</sup>. Halen kalp yetersizliği hastalarında yapılmış bir çalışma bulunmamakla birlikte konjestif kalp yetersizliği geliştirilmiş köpeklerde balık yağı ile IL-1 düzeyinde azalma, kaşekside düzelmeye görülmüştür<sup>(48)</sup>.

*Egzersiz:* Egzersiz rehabilitasyon programlarıyla kaslardaki metabolik bozukluklar, atrofi, azalmış periferik kan akımı geri döndürülerek egzersiz kapasitesinde ve anaerobik eşikte artma sağlanabilir<sup>(49,50)</sup>. Kaşeksi bulunmayan kalp yetersizliği hastalarında, yaş ve kas gücü egzersiz

intoleransının iyi birer göstergesi iken, kardiyak kaşeksi hastalarında kas hacmi ve gücünden ziyade bacaklardaki “kan akımı pik değeri” bozulmuş egzersiz intoleransı ile daha ilintilidir<sup>(51)</sup>. Bu çalışma sonuçları egzersiz rehabilitasyon programlarından önce ya da eş zamanlı olarak uygulanacak periferik kan akımını artırıcı programların ek fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir.

*İlaçlar:* KKY'de nörohormonal ve immün sistemin rolü anlaşıldıktan sonra özellikle kardiyak kaşeksili hastalarda bu sistemler üzerinden etkili olabilecek ilaçların bulunması, geliştirilmesi yönündeki çalışmalar hız kazanmıştır.

ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ile natriüretik peptidler, TNF- ve IL-6 düzeyinde düşme sağlanabilir<sup>(52-54)</sup>. Bu ilaçlar, kronik kalp yetersizliğinde plazma seviyesi azalmış olan IGF-1 düzeyini de arttırabilir<sup>(55)</sup>. Nitekim SOLVD çalışmasının bir analizinde de, enalaprilin KKY hastalarında kilo kaybını önleyebildiği görülmüştür<sup>(6)</sup>. Aldosteron reseptör antagonisti olan spironolakton ise, fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf III-IV sınıf olan KKY hastalarında morbidite ve mortaliteyi azaltmasına karşın nörohormonal aktiviteyi arttırmaktadır<sup>(56)</sup>. Kardiyak kaşeksilde anabolizmanın azalması katabolizmanın artması anabolik ilaçların tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmüştür. Buradan hareketle normal dozlarda rekombinant insan büyüme hormonu (2 IU/gün, 3 ay süreyle) plaseboyla karşılaştırılmış ve belirgin klinik etkinlik gösterilememiştir<sup>(57)</sup>. Bununla birlikte kardiyak kaşeksili üç hasta bulunan iki olgu sunusunda kısa süreli (1 hafta-3 ay) yüksek doz büyüme hormonu tedavisi ile (70-98 IU/hafta) kas kitlesinde, kuvvetinde belirgin artış, egzersiz kapasitesinde iyileşme olduğu ve yan etki olmadığı bildirilmiştir<sup>(58)</sup>. Yüksek dozlarda insan büyüme hormonunun kardiyak kaşeksilde bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilirliği bilinmemekte ve bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Doku IGF-1 konsantrasyonunun

arttırılması kardiyak kaşeksinin tedavisinde önemli gibi görünmektedir. Büyüme hormonu direnci, düşük dozda büyüme hormonu tedavisiyle kırılabilir. Büyüme hormonu bağlayan proteinin plazma seviyesi büyüme hormonu direncini saptamada ve kardiyak kaşeksili hastalardan büyüme hormonu tedavisi yapılması uygun olanları belirlemede rehber olabilir<sup>(59)</sup>. Kas kitlesini arttırmak için anabolik steroid kullanımı bir seçenek olarak görülse de prostat hiperplazisi, böbrek fonksiyonlarına olumsuz etkisi kullanılmalarını kısıtlamaktadır<sup>(60)</sup>. Henüz bir çalışma olmamasına karşın bu bulguya dayanarak gelecekte yapılacak çalışmalarla androjenik etkisi olmayan anabolik steroidlerin tedavi için bir seçenek olup olmayacağı açıklığa kavuşacaktır.

IL-1 düzeylerinde azalma ile birlikte sürvinin iyileştiği görülen deneysel çalışma<sup>(48)</sup> sonuçları, antisitokin tedavisinin kalp yetersizliği hastalarında etkili olabileceğinin düşünülmesine neden olmuştur. Bir ön çalışmada esas olarak TNF- $\alpha$ 'nın etkilerini bloke eden ve etanersept (etermercept) olarak bilinen “eriyebilir p75 TNF reseptör füzyon proteini” TNF- $\alpha$  düzeyi yüksek, NYHA sınıf III kalp yetersizliği hastalarında TNF- $\alpha$ 'nın biyolojik olarak aktif düzeyini azaltarak yaşam kalitesini, 6 dakika yürüme mesafesini ve ejeksiyon fraksiyonunu artırma eğilimi göstermiştir<sup>(61)</sup>. Bunu takiben NYHA sınıf III-IV kalp yetersizliği hastalarının alındığı randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada 3 ay etanersept kullanımıyla sol ventrikülün fonksiyon ve şeklinde belirgin düzelmeye klinikte hafif iyileşmenin eşlik ettiği görülmüştür<sup>(62)</sup>. Takiben başlatılan, değişik etanersept dozlarının kullanıldığı, NYHA sınıf II-IV kalp yetersizliği hastalarının alındığı büyük çaplı çalışmalar<sup>(63)</sup> (RENAISSANCE, RECOVER) etanersept ile iyileşme görülmediği için durdurulmuştur<sup>(64)</sup>. TNF antikorlarının kullanıldığı başka bir faz II çalışması (5-10 mg/kg ramicide, 6 hafta) yine aktif tedavi grubunda saptanan mortalite artışı nedeniyle durdurulmuştur<sup>(64)</sup>. Bugün için kalp yetersizliği hastalarında anti-TNF

tedavisinin geleceği belirsizliğini korumaktadır. Kalp yetersizliğinde kullanılan fosfodiesteraz inhibitörlerinin (amrinon, vesnarinon, pimobendan) uyarılmış lenfositlerinden salgılanan TNF- $\alpha$  ve diğer sitokinleri inhibe edebileceği gösterilmiştir<sup>(65)</sup>. Bu tedavi ile kısa süreli hemodinamik düzelme sağlanmasına karşın prognozu olumsuz olarak etkilediğinin görülmesi üzerine bu yöndeki umutlar da zayıflamıştır. Bununla birlikte son yıllarda kalp yetersizliğinde olumlu etkilerinden dolayı beta-blokerlerin, fosfodiesteraz enzimleriyle birlikte kullanımı araştırılmaktadır.

Yakın zamanda dikkatler potansiyel bir anti-inflamatuar ilaç olan pentoksifilin (fosfodiesteraz inhibitörü) üzerinde yoğunlaşmış, ancak ACE-inhibitörü ve beta-bloker tedavisi almakta olan KKY hastalarında pentoksifilin ile TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarında azalma gösterilememiştir<sup>(66)</sup>.

Yeni bir çalışmada<sup>(67)</sup> KKY'de immünoglobülin tedavi ile inflammatuar sitokinlerde (IL-1 beta) azalma, antiinflammatuar aracılar (IL-10 ve IL-1 reseptör antagonisti) artış saptanmasına karşın parametrelerdeki bu olumlu değişikliğin kliniğe bir yansıması görülemediği.

Sol ventrikül mekanik yardımcı araçlarının son dönem kalp yetersizliği hastalarının<sup>(68)</sup> tedavisinde bir seçenek olabilmesine karşın kardiyak kaşeksi alt grubunda<sup>(69)</sup> aynı olumlu etki görülemediği.

Sonuç olarak elde edilen bilgiler ışığında kardiyak kaşeksinin patogenezinde tek bir nedenin değil metabolik, hemodinamik, fonksiyonel, nörohumoral ve inflammatuar değişiklikler başlıkları altında birçok faktörün değişik derecelerde sorumlu olduğu söylenebilir. Tedavisi konusunda halen somut seçenekler olmamasına karşın artan sayıda çalışmalarla patogenezin gün geçtikçe daha iyi anlaşılması, farmakoloji alanındaki gelişmeler yakın gelecekte tedaviye de umutla bakılmasına neden olmaktadır. Bu konuda halen pek çok nokta detaylı ve kapsamlı çalışmalar ile açığa kavuşturulmayı beklemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Katz AM, Katz PB. Disease of heart in works of Hippocrates: Br Heart J 1962;24:257-64
2. Anker SD, Panikowski P, Varney S, et al: Wasting is independent risk factor for mortality in chronic heart failure. Lancet 1997;349:1050-3
3. Metropolitan height and weight tables. Stat Bull Metrop Life Found 1983;64:3-9
4. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Eng J Med 1990;323:236-41
5. Anker SD, Coats AJS. Cardiac cachexia: A syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. Chest 1999;115:836-47
6. Anker S, Negassa A, Coats A, Poole-Wilson P, Yusuf S: Weight loss in chronic heart failure (CHF) and the impact of treatment with ACE inhibitors-Results from the SOLVD treatment trial. Circulation 1999;100:I-781
7. Carr JG, Stevenson LW, Walden JA, Heber D: Prevalence and hemodynamic correlates of malnutrition in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilate cardiomyopathy. Am J Cardiol 1989; 63:709-13
8. McMurray J, Abdullah I, Dargie HJ, et al: Increased concentrations of tumor necrosis factor in "cachectic" patients with severe chronic heart failure. Br Heart J 1991; 66:356-38
9. Freeman LM, Roubenoff R: The nutrition implications of cardiac cachexia. Nutr Rev 1994;52:340-37
10. Pitman JG, Cohen P: The pathogenesis of cardiac cachexia. N Engl J Med 1964;271:403-9
11. Buchanan N, Keen RD, Kingsley R, Eyberg CD: Gastrointestinal absorption studies in cardiac cachexia. Intens Care Med 1977;3:89-91
12. Poehlman ET, Scheffers J, Gottliebss, et al: Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure. Ann Intern Med 1994;121:860-2
13. Toth MJ, Gotlieb SS, Goran MI, et al: Daily energy expenditure in free-living heart failure patients. Am J Physiol 1997;272:469-75
14. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E: Clinical aspects of heart failure: High-output failure; pulmonary edema. Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds). Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine.

- Philadelphia, Saunders, 2001, p.544
15. MacGowan G, Mann D, Kormos R, Feldman A, Murali S: Circulating interleukin-6 in severe heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:1128-31
  16. Mancini DM, Walter G, Reichel N, et al: Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992;85:1364-73
  17. Vescovo G, Serafini F, Facchin L, et al: Specific changes in skeletal muscle myosin heavy chains composition in cardiac failure: differences compared with disuse atrophy as assessed on microbiopsies by high resolution electrophoresis. *Heart* 1996;76:337-43
  18. Anker SD, Chua TP, Ponikowski PP, et al: Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure: the importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997;96:526-34
  19. Brink M, Wellen J, Delafontaine P: Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor I in rats through a pressor-independent mechanism. *J Clin Invest* 1996;97:2509-16
  20. Kajstura J, Cigola E, Malhotra A, et al: Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:859-70
  21. Niebauer J, Pflaum CD, Clark AL, et al: Deficient insulin-like growth factor I in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:393-7
  22. Adams V, Jiang H, Jiangtao Y, et al: Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:959-65
  23. Anker SD, Clark AL, Kemp M, et al: Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:997-1001
  24. Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, et al: Edema of cardiac origin: studies on body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation* 1989;80:299-305
  25. Leyva F, Anker SD, Egerer K, et al: Hyperleptinemia in chronic heart failure. Relationships with insulin. *Eur Heart J* 1998;19:1547-51
  26. Filippatos GS, Tsilias K, Venetsanou K, et al: Leptin serum levels in cachectic heart failure patients. Relationship with tumor necrosis factor-alpha system. *Int J Cardiol* 2000;76:117-22
  27. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, et al: Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4080-2
  28. Murdoch DR, Rooney E, Dargie HJ, et al: Inappropriately low plasma leptin concentration in the cachexia associated with chronic heart failure. *Heart* 1999;82:352-6
  29. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al: Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation* 2001;104:1430-5
  30. Sharma R, Coats AJ, Anker SD: The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide and endothelin-1. *Int J Physiol* 1991;261:E233-9
  31. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al: Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in failing human heart. *Circulation* 1996;93:704-11
  32. Kapadia SR, Oral H, Lee J, Nakano M, Taffet GE, Mann DL: Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ Res* 1997;81:187-95
  33. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, et al: Endotoxine and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1838-42
  34. Brunkhorst F, Clark A, Forycki Z, Anker S: Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Cardiol* 1999;72:3-10
  35. Kapadia S, Lee J, Torre-Amione G, Birdsall HH, Ma TS, Mann DL: Tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium after endotoxine administration. *J Clin Invest* 1995;96:1042-52
  36. Vonhof S, Brost B, Stille-Siegener M, Grumbach I, Kreuzer H, Figulla H: Monocyte activation in congestive heart failure due to coronary artery disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1998;63:237-44
  37. Hasper D, Mummel M, Kleber FX, Reindl I, Volk HD: Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:761-5
  38. Tracey KJ, Morgello S, Koplin B, et al: Metabolic effects of cachectin/tumor necrosis factor are modified by site of production: cachectin/tumor necrosis factor



- secreting tumor in skeletal muscle induces chronic cachexia, while implantation in brain induces predominantly acute anorexia. *J Clin Invest* 1990;86: 2014-24
39. Krown KA, Page MT, Nguyen C, et al: Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes: involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest* 1996;98:2854-65
  40. Bolger AP, Anker SD: Tumor necrosis factor in chronic heart failure: a peripheral view on pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic implications. *Drugs* 2000; 60:1245-57
  41. Yoshizumi M, Perrella MA, Burnett JC, Lee ME: Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. *Circ Res* 1993;73:205-9
  42. Anker SD, Volterrani M, Egerer KR, et al: Tumour necrosis factor alpha as a predictor of impaired peak leg blood flow in patients with chronic heart failure. *Q J Med* 1998;91:199-203
  43. Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C, et al: Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *J Clin Invest* 1996;97:244-9
  44. Abel RM, Fischer J, Buckley MJ, Barnett GO, Austen WG: Malnutrition in cardiac surgical patients. *Arc Surg* 1976; 111:45-50
  45. Heymsfield SB, Casper K: Congestive heart failure: clinical management by use of continuous nasoenteric feeding. *Am J Clin Nutr* 1989;50:539-44
  46. Morrison WL, Gibson JNA, Rennie MJ: Skeletal muscle and whole body protein turnover in cardiac cachexia; influence of branched-chained amino acid administration. *Eur J Clin Invest* 1988;18:648-54
  47. Kremer JM, Jubiz W, Michalek A, et al: Fish-oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis: a double blinded, controlled, crossover study. *Ann Intern Med* 1987;106:497-503
  48. Freeman L, Rush J, Kehayias J, et al: Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *J Vet Intern Med* 1998;12:440-8
  49. Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, et al: Controlled trial of physical training in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85:2119-31
  50. Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P: Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 1990;335:63-6
  51. Anker SD, Swan JW, Volterrani M, et al: The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18:259-69
  52. Liu L, Zhao SP: The changes in circulating tumor necrosis factor levels in patients with congestive heart failure influenced by therapy. *Int J Cardiol* 1999;69:77-82
  53. Gullestad L, Aukrust P, Ueland T, et al: Effect of high-versus low dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2061-7
  54. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Angiotensin II type I receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 714-21
  55. Corbalan R, Acevedo M, Godoy I, Jalil J, Campusano C, Klassen J: Enalapril restores depressed circulating insulin-like growth factor I in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 1998;4:115-9
  56. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17
  57. Osterziel KJ, Strohm O, Sculer J, et al: Randomized, double blind, placebo controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1998; 351:1233-7
  58. Cuneo RC, Wilmschurst P, Lowly, et al: Cardiac failure responding to growth hormone. *Lancet* 1997; 349:1068
  59. Anker SD, Volterrani M, Pflaum CD et al: Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:443-52
  60. Sharma R, Anker SD: Immune and neurohormonal pathways in chronic heart failure. *Congest Heart Fail* 2002;8:238
  61. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, et al: Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999;99:3224-6

62. Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;103:1044-7
63. Anker SD: Has the time arrived to use anticytokine therapy in chronic heart failure? *Dial Cardiovasc Med* 2000;5:162-70
64. Anker SD, Coats AJ: How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002;86:123-30
65. Matsumori A, Shioi T, Yamada T, Matsui S, Sasayama S. Vesnarinone, a new inotropic agent, inhibits cytokine production by stimulated human blood from patients with heart failure. *Circulation* 1994;89:955-8
66. Skudicky D, Bergemann A, Sliwa K, Candy G, Sareli P: Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol: results of a randomized study. *Circulation* 2001;103:1083-8
67. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG et al: Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001;103:2205
68. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ et al: Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Eng J Med* 2001;345:1435-43
69. Clark AL, Loebe M, Potapov EV et al: Ventricular assist device in severe heart failure: effects on cytokines, complement and body weight. *Eur Heart J* 2001;22:2275-83