

# Kalp Yetersizliğinde Nörohormonal Aktivasyon

## NEUROHORMONAL ACTIVATION IN HEART FAILURE

Dr. Korhan SOYLU,<sup>a</sup> Dr. Mahmut ŞAHİN,<sup>a</sup> Dr. İhsan DURSUN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kardiyoloji AD, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, SAMSUN

### Özet

Konjestif kalp yetersizliği çeşitli nöroendokrin sistemlerin progresif aktivasyonu ile karakterizedir. Önceleri izole bir pompa yetersizliği gibi tanımlanan kalp yetersizliği günümüzde birçok adaptif ve maladaptif mekanizmalar ile komplike nöroendokrin bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Bu mekanizmalar kısa dönemde faydalı olup, bozulmuş dolaşımı kompanse etmeye çalışır. Bununla birlikte uzamış nöroendokrin aktivasyon hem dolaşım üzerinde hem de kalp üzerinde zararlı etkilere yol açar. Bu aktivasyonda özellikle miyokard, beyin, böbrekler, vasküler sistem ve diğer bazı organlar rol oynar. Kalp yetersizliğinde karşıt iki nöroendokrin aktivasyon belirginleşir. Vazokonstriktör hormonlar büyüme destekleyen, anti-natriüretik ve anti-diüretik etkilidirler. Diğer tarafından vazodilatör hormonlar ise antimitojenik özellikte natriüretik ve diüretik etkilidirler. Kalp yetersizliğindeki nörohormonların plazma seviyelerinin ölçülmesi hem prognoz belirlemede hem de tedavinin yönlendirilmesinde yardımcıdır. Ayrıca, birçok kalp yetersizlikli hasta aktive nöroendokrin sistem üzerine yapılan farmakolojik girişimlerden fayda görmektedir. Biz, sunmuş olduğumuz derlememizde kalp yetersizliğindeki nörohormonal aktivasyonun öneminden ve bu konudaki yeni gelişmelerden bahsetmeyi amaçladık. Böylece önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan kalp yetersizliği ile daha iyi mücadele edilebileceğine inanıyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Kalp yetmezliği

**Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2006, 18:211-221**

### Abstract

Congestive heart failure is characterized by the progressive activation of several neuroendocrine systems. In the past the heart failure was known as isolated pump failure. Today the heart failure is known as a complicated neurohormonal syndrome in which many adaptive and maladaptive mechanisms play role in its development. These mechanisms in the short term are beneficial since they try to compensate the arterial underfilling. However, prolonged activation of these systems has deleterious effects on haemodynamics and directly on the heart itself. In this activation; especially myocard, brain, kidneys, vascular systems and several other organs play a role. Two sets of neurohormones with opposing effects appear to be activated in heart failure. The vasoconstrictor hormones are anti-natriuretic and anti-diuretic with growth-promoting properties. The vasodilator hormones on the other hand are natriuretic and diuretic with anti-mitogenic properties. The measurement of plasma levels of neurohormones would be a helpful adjunct during prognostic assessment and even in the tailoring of therapy in heart failure. Many patients with heart failure benefit from pharmacological interventions directed towards activated neurohormonal systems. In this review, our aim is to discuss the importance and recent issues in the neurohormonal activation. Therefore, we believe that it can be struggled better with the heart failure which is an important cause of the morbidity and mortality.

**Key Words:** Heart failure

**W**illiam Harvey'in dolaşım kavramını tanımladığı 1628 yılından bugüne kalp yetersizliği (KY)'nin birçok tanımlaması yapılmıştır. Önceleri izole bir pompa yetersizliği olarak tanımlanan kalp yetmezliği, günümüzde birçok adaptif ve maladaptif mekanizmalar

ile komplike bir nöroendokrin sendrom olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> Gerçekten de çoğu zaman bir pompa yetersizliği ile başlasa da, hastalık daha erken evrelerinden itibaren bu adaptif mekanizmalar ile komplike olmaktadır. Miyokard, beyin, böbrekler ve vasküler yatak başta olmak üzere diğer bazı organlarda bu aktivasyonda önemli rol oynarlar. KY'de iki karşıt nörohormonal grup ortaya çıkar: Birincisi büyüme destekleyen anti-natriüretik ve anti-diüretik etkili vazokonstriktör hormonlar; diğeri ise antimitojenik olan natriüretik ve diüretik etkili vazodilatör hormonlardır. Ancak, başlangıçta dolaşımın düzeltilmesi lehine gibi gö-

**Geliş Tarihi/Received:** 21.03.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.11.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Korhan SOYLU  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji AD, SAMSUN  
korhansoylu@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

rünen bu hormonlar zamanla kardiyovasküler sistem üzerine zararlı etkilere ve hastalığın progresyonuna neden olmaktadır. KY'deki nörohormonal aktivasyonun gün geçtikçe daha iyi anlaşılması hastalığın tanısı, prognozu ve tedavisi aşamalarında önemli veriler sağlayacaktır.

## KY'deki Aktive Nörohormonal Sistemler ve Nörohormonal Mediyatörler

### 1. Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu

KYnde sempatik sinir sisteminin aktivitesi artarken parasempatik sinir sistemi aktivitesi azalmaktadır. Bu durum beyin sapındaki vazomotor sistem üzerine olan afferent uyarıların dengesinin değişmesiyle ilişkilidir. Arteriyel ve kardiyopulmoner baroreseptörlerden kaynaklanan afferent uyarılar vazomotor merkezi baskımlarken, arteriyel kemoreseptör ve kas metaboreseptörlerinden kaynaklanan afferent uyarılar vazomotor merkezi aktive eder. KY'de arteriyel dolumun azalması baroreseptör uyarıyı, dolayısıyla vazomotor merkez üzerine olan baskıyı azaltır. Aynı zamanda doku düzeyindeki hipoksi, arteriyel kemoreseptör ve kaslardaki metaboreseptörlerden vazomotor sistem üzerine olan tetikleyici uyarıları artırır. Böylece vasomotor merkezden çıkan sempatik efferent aktivite belirginleşir.

Kardiyovasküler sistem üzerine olan sempatik aktivasyonun ve plazma norepinefrin (NE) seviyesinin artışı ile istirahat kalp hızı artar, kalp hızı değişkenliği (heart rate variability) azalır, farmakolojik ajanlara refleks taşikardide azalma ve ortostatik hipotansiyon ortaya çıkabilir. Adrenerjik aktivitenin belli bir seviyede artışı, bozulmuş dolaşımın düzeltilmesi için faydalı görünürken, aşırı adrenerjik aktivite miyokard üzerinde toksik ve aritmojenik olmakta, fibrozis, hipertrofi, apopitozis ve nekroza yol açmaktadır.<sup>2-4</sup> Düzenli yapılan egzersiz ile bu hastalardaki sempatik hiperaktivasyonda azalma olduğu görülmüştür.<sup>5</sup>

KY'de dolaşımdaki NE seviyesi hastalığın şiddeti ile orantılı olarak artmaktadır.<sup>6</sup> Ancak plazma seviyesindeki yüksek NE seviyesine karşın, doku düzeyindeki NE giderek azalmaktadır. Bu durum çeşitli mekanizmalar ile açıklanmaya çalışılmıştır:

- Yüksek adrenerjik aktivasyonun, adrenerjik sinir uçlarında tükenmeye neden olması (exhaustion fenomeni),
- Dopaminin sinir ucundaki geri alım hızında azalma,
- Sentez için gerekli tirozin hidroksilaz aktivitesinde azalma,

Sonuç olarak, plazma düzeyinde bakıldığında yüksek bir adrenerjik aktivasyonun eşlik ettiği KYnde doku düzeyinde hipoadrenerjik bir durum söz konusudur. Diğer taraftan, KY'de adrenalın gibi diğer katekolamin seviyelerinde artış saptanmamıştır.<sup>3,7</sup> Doku düzeyindeki hipoadrenerjik duruma bir katkı da miyokardın adrenerjik yanıtının bozulması ile olur. Miyokardiyal beta reseptörlerin uzun süre yoğun adrenerjik uyarıya maruz kalması bu reseptörlerde sayıca azalmaya (down regülasyon), reseptör substrat uyumsuzluklarına (uncoupling) ve de inhibitör G proteini (G<sub>i</sub>) oranında artışa neden olmaktadır.<sup>3,7,8</sup>

Adrenerjik reseptörlerdeki down regülasyon esas olarak beta 1 reseptörlerde oluşmaktadır. KY'nin etyolojisine göre de bu değişikliklerde farklılıklar olmaktadır. İskemik olmayan KY'de iskemik olana göre beta reseptör down regülasyonu daha belirgindir. Bu durum beta-bloker tedaviden iskemik olmayan kalp yetersizliklerinin daha çok yarar gördüğünü savunan çalışmaları destekler niteliktedir.

KY'deki yüksek adrenerjik aktivitenin sebep olduğu toksik etki yapılan sempatolitik tedaviler ile geri döndürülmeye çalışılmıştır. Gerçektende günümüzde, kalp yetmezliğinin medikal tedavisinde en yüz güldürücü sonuçlar beta-bloker ajanlarla elde edilmiştir. Bunun dışında egzersiz, santral sempatolitik ajanlar, kardiyak pacing, endotelin antagonistleri, natriüretik peptid analogları gibi KY tedavisinde etkin birçok ajan da direkt yada dolaylı olarak sempatolitik etkilere sahiptir.

### 2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)

Uzun zamandır KY'nin patofizyolojisinde RAAS'nin önemi bilinmektedir (Tablo 1). KY'de renal kan akımının azalması ve artmış adrenerjik

**Tablo 1.** Kalp yetersizliğinde RAAS aktivasyonu.**Kompansatuvar-kompetitif mekanizmalar**

1. Periferel vazokonstriksiyon
  - önyük
  - artyük
2. Norepinefrin salınımı
3. Aldosteron
  - Na ve su retansiyonu
4. Efferent arteriyolde vazokonstriksiyon
  - GFR
5. Afferent arteriyolde vazokonstriksiyon
  - GFR
6. Proksimal tübülde Na ve su retansiyonu
7. Vazopressin salınımı
  - NA ve su retansiyonu
8. Susuzluğun aktivasyonu

**END organ hasarı**

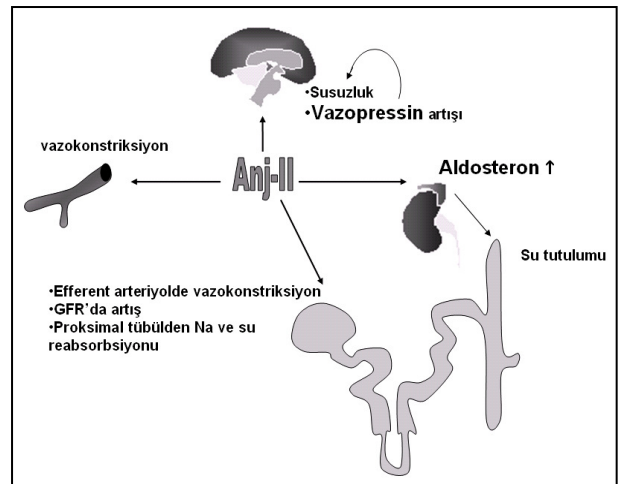
1. Miyosit hipertrofisi
2. Miyosit nekrozu
3. Apoptozis
4. Ekstraselüler matrikste bozulma
5. Fetal gen ekspresyonu
  - Miyokardiyal hipertrofi
  - Sol ventriküler remodeling

aktivite jukstaklomerüler aparat (JGA)'tan renin salınımını tetikler. Ayrıca tuz kısıtlaması ve diüretik tedavi de renin salınımını uyarır. Özellikle ciddi KY olan hastalarda RAAS aktivasyonu daha belirgindir. Asemptomatik KY olan ve tedavi gerektirmeyen orta derecede kalp yetersizliklerinde RAAS'nde artış belirgin değildir.<sup>9</sup> Buna karşın SOLVD çalışmasının araştırmacıları asemptomatik kalp yetersizliklerinde dahi renin aktivitesinin arttığını, ancak semptomatik kalp yetersizlikli hastalarda bu artışın daha belirgin olduğunu vurgulamışlardır.<sup>6</sup>

RAAS aktivasyonunun son ürünü olan anjiyotensin-II (Anj-II), vazokonstriksiyon, su ve tuz tutulumu ile kan basıncını ve vital organ perfüzyonunu korumaya çalışır. İndirekt olarak ve vazopressin salınımı yoluyla sıvı alımını artırır.<sup>3,8</sup> Ayrıca glomerülün efferent arteriyolünde vazokonstriksiyon ile glomerül filtrasyon hızını (GFR) yükseltir. Proksimal tubulsten direkt olarak, kollektör kanallardan aldosteron yoluyla sodyum

ve su retansiyona yol açar (Şekil 1). Ancak KY'deki dengesiz ve uzamış RAAS aktivasyonu ile bu etkiler zamanla zararlı olmaya başlar (*maladaptasyon*). Uzun dönemde Anj-II'nin efferent glomerüler arterdeki etkisi afferent arteriyolde de belirginleşmeye başlar ve GFR azalır. Presinaptik sinir ucunda NE sentezini artırır ve sinaptik aralıktan geri alınımını azaltır. Böylece kendisini de aktive eden sempatik sinir sistemini aktive etmiş olur. Anj-II direkt olarak miyokard dokusu üzerinde toksik etkilere sahiptir; miyosit hipertrofisi, nekrozis, apoptozis ve ekstraselüler matrikste bozulmaya neden olur. Vasküler yatakta anjiyogenezisi artırır ve aterosklerotik kalp hastalığının progresyonunu hızlandırır. Sonuç olarak Anj-II, miyokardiyal hipertrofi ve progresif remodeling nedeniyle KY'yi daha da kötüleştirir.<sup>3,8</sup>

Dolaşımdaki dışında dokuda da benzer bir RAAS bulunmaktadır. Ancak doku anjiyotensin konverting enziminin dolaşımdakinden farklı olduğu ve ACE inhibitörü ajanlarla yeterince inhibe edilemediği görülmüştür. Kimaz (*chymase*) olarak adlandırılan bu enzim ACE'den daha hızlı ve daha spesifiktir. Özellikle mast hücrelerinde sentez edilip sitoplazmik granüllerde depo edilerek inflamatuvar durumlarda interstisyel alana sekrete edilir. Matsumoto ve ark. yaptıkları hayvan çalış-

**Şekil 1.** Anj-II'nin kardiyovasküler etkileri.

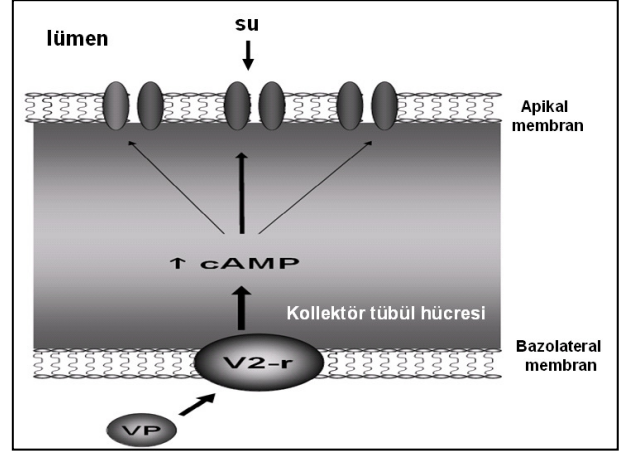
malarında kimaz yolunun fibrozis ile ilişkili diyastolik disfonksiyonda kritik bir rol oynayabileceğini ve bu yolun kimaz inhibitörü ajanlarla (SUNC8257) inhibisyonunun KY'deki remodelingi azaltılabileceğini vurgulamışlardır.<sup>10</sup>

RAAS'nin diğer bir ürünü de aldosterondur. Kalp yetersizlikli hastalarda aldosterona olan yanıt azalmıştır. Bu hastalarda artmış Anj-II ve NE etkisiyle proksimal tubülden sodyum retansiyonunun olması aldosteronun etkisini gösterdiği distal tubül ve kolektör kanallara sodyum dağılımının azalmasına neden olur. Böylece kalp yetersizlikli hastalarda aldosterona yanıtta bir kaçış fenomeni ortaya çıkar.<sup>3</sup>

### 3. Arjinin-Vazopressin (Antidiüretik hormon)

Konjestif Kalp yetmezlikli (KKY) hastalarda plazma vazopressin seviyesinin arttığı birçok çalışmada görülmüştür.<sup>3,8,11,12</sup> Vazopressin, su retansiyonu özelliği ve mitojenik etkisi olan vazokonstriktör bir hormondur. Bu etkilerini vasküler düz kaslardaki  $V_{1A}$  ve kolektör tubülüslerdeki  $V_2$  reseptörleri üzerinden gösterir.  $V_{1B}$  reseptörü ise hipofiz bezinde bulunur. Normalde osmolalite artışına yanıt olarak salınan vazopressinin KKY'deki salınım mekanizması non-ozmotik kontrolü yoluyla. KKY hipoozmolar bir durum olmasına karşın arteriyel dolunun azalması (baroreseptörler), Anj-II, prostaglandinler, ANP (atriyal gerilme) ve santral sempatik aktivitede artış vazopressin salınımını tetikler. Kolektör tubülüs hücrelerinin bazolateral yüzeyindeki  $V_2$  reseptörlerinin vazopressin ile uyarılması hücre içerisinde adenilat siklaz aktivasyonu aracılığıyla apikal yüzeydeki özel su kanallarının (*aquaporin-2*) açılmasına neden olmaktadır. Açılan bu su kanalları ile de lümendeki su, ozmotik etkiyle hücre içerisine alınmaktadır (Şekil 2).

Nielsen<sup>13</sup> ve Xu<sup>14</sup> yaptıkları hayvan çalışmalarında KKY'de iç medüller kolektör kanallarda  $V_2$  reseptörü ve aquaporin-2 (AQP2) kanallarının sayısında da artış tespit etmişlerdir. Bu reseptör up-regülasyonunun Anj-II aracılığıyla olduğu sanılmaktadır. Wong ve ark. yaptıkları çalışmalarında



Şekil 2. Kolektör tübülleri üzerindeki  $V_2$  reseptörleri üzerinden vazopressinin etkisi.

$V_2$  reseptör ve AQP2 kanallarının up-regülasyonunun ACE inhibitörü bir ajan olan enalapril ile azaldığını göstererek bu görüşü desteklemiştir.<sup>15</sup>

KKY'nin erken döneminde düşük seviyede vazopressin salınımı hemodinamik açıdan faydalı etkilere sahip olabilir. Eisenman ve ark. düşük doz vazopressinin hepatorenal sendrom ve KKY'likli hastalarda idrar çıkışını düzenleyebileceğini göstermişlerdir.<sup>16</sup> Bu çalışmada volüm ekspansiyonundan sonra uygulanan düşük doz vazopressinin diürez oluşturduğu görülmüştür. Eisenman ve ark. bu etkinin direkt olarak renal epitelyal hücrelerdeki  $V_1$  reseptörlerinin uyarılması ve indirekt olarak da ANP seviyesindeki artışa bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Vazopressin salınımının KKY'deki hemodinamiye zararlı etkilerinin tespit edilmiş olması tedavide vazopressin reseptör antagonistlerinin gündeme gelmesini sağlamıştır. İnsanlar üzerinde vazopressin antagonistleri ile yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Plazma vazopressin seviyesi yüksek KKY'likli hastalarda  $V_1$  selektif antagonisti kullanımının hızlı hemodinamik düzelmeye sağlayabildiği ancak bu etkinin geçici olduğu görülmüştür.<sup>17</sup> KKY'deki selektif  $V_2$  reseptörünün blokajı ise randomize plasebo kontrollü bir çalışmada WAY-VPA-985 olarak isimlendirilen oral aktif bir molekülle değerlendirilmiştir. Bu uygulama ile

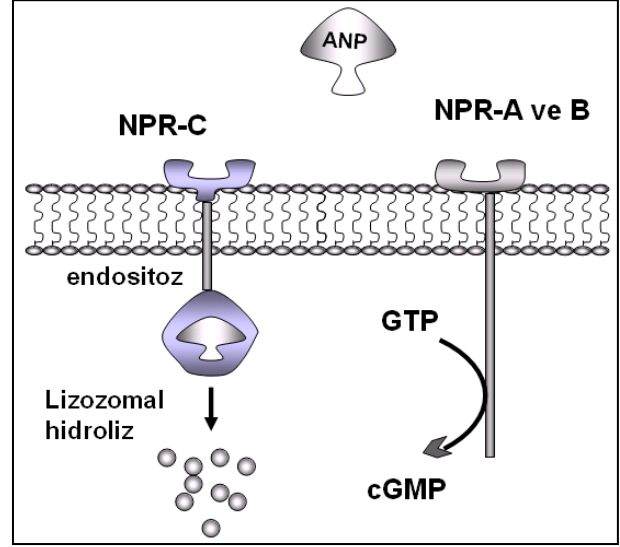
solüt bağımsız su atılımının ve plazma sodyum konsantrasyonunun arttığı, AQP2 seviyesinin azaldığı görülmüştür.<sup>18</sup> Vazopressin antagonistleri ile yapılan çalışmalarda daha çok V1 ve V2 reseptörlerini kombine antagonize eden ajanlar kullanılmıştır. Abraham W ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarında V<sub>1A</sub>/V<sub>2</sub> reseptörlerinin kombine antagonisti olan conivaptan (*YMO87*) değerlendirilmiştir. Çalışmada conivaptan uygulamasının KKY'li sekiz hastada serum sodyum konsantrasyonunda artış sağladığı ve bunun idrar çıkışı ve serbest su atılımı ile ilişkili olduğu görülmüştür.<sup>19</sup> NYHA sınıf III veya IV olan 142 hastalık bir başka çalışmada tek doz intravenöz uygulanan 20-40 mg conivaptanın uygulamadan sonraki 3-6 saat içerisinde pulmoner kapiller basıncını ve sağ atriyal basıncı pleseboya göre anlamlı derecede azalttığı görülmüş.<sup>20</sup>

Bu çalışmalar ışığında vazopressinin KKY gelişiminde ve prognozunda önemli yerinin olduğu ve vazopressin reseptör antagonistlerinin olağan tedavide uygulanabilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

#### 4. Natriüretik peptidler

KKY seyri sırasında etkili olan diğer bir hormon grubu da natriüretik peptidlerdir. Natriüretik peptidler (NP) ilk kez 1981 yılında atriyumdan salınan natriüretik ve diüretik özellikleri olan ANP'nin (Atrial natriüretik peptid) tespiti ile tanımlanmıştır.<sup>21</sup> İnsanda ANP'den sonra iki önemli NP daha keşfedilmiştir. Bunlardan birincisi ilk kez domuz beyininden elde edilmiş olan ve insanda başlıca üretildiği yer ventrikül miyokard hücreleri olan Brain-natriüretik peptiddir (BNP). Diğeri ise C tipi natriüretik peptiddir (CNP) ve özellikle ventrikül ve santral sinir sisteminden salınıp etkileri ile ilgili bilgiler daha sınırlıdır.

NP'ler etkilerini başlıca natriüretik peptid reseptörleri (NPR) üzerinden gösterirler. İnsan dokusunda üç tip (A, B ve C) NPR belirlenmiştir. NPR-A, ANP ve BNP için yüksek afiniteye sahip iken, NPR-B CNP için spesifiktir.<sup>22</sup> Bu reseptörler hücre içerisindeki etkilerini siklik guanozin monofosfat (cGMP) aracılığıyla gösterirler. NPR-C ise cGMP aktivitesi olmayıp klirens reseptör olarak görev



Şekil 3. ANP'nin NPR A,B ve C üzerinden etkileşimi.

yapar (Şekil 3). Birleştiği NP'in endositoz yoluyla hücreye alınıp lizozomal hidrolizini sağlar. NP'lerin diğer bir katabolizması ise nötral endopeptidazlar ile enzimatik yolla olur.

ANP, atriyal miyositlerde pro-ANP şeklinde depolanıp gerek sistolik gerek diyastolik kalp yetersizliklerinde atriyal basınç artışına yanıt olarak salgılanır. BNP ise asıl olarak ventriküler dolun basıncının artışına yanıt olarak artış gösterir. Bu iki NP renin ve aldosteron salınımını azaltır, vazodilatasyon, natriürez ve diürece yol açar.<sup>21,23-25</sup> NP'lerin glomerüler fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri vardır. Afferent glomerüler arterde vazodilatasyon, efferent glomerüler arterde vazokonstriksiyon yaparak glomerüler filtrasyon hızını arttırmırlar.<sup>26</sup> Hücre içi cGMP artışı ile glomerüler mezenseyal hücrelerinde gevşemeye ve filtrasyon aralığında artışa neden olurlar. Ayrıca ANP böbrek içi kan akımını iç medullaya doğru kaydırarak da natriürezin artmasını destekler. Natriüretik etkilerini direkt olarak kollektör kanallardan sodyum reabsorpsiyonunu, diğer yandan da aldosteronun sürrenal salınımını azaltarak gösterirler.

Böbrek üzerine olan etkilerinin yanında vasküler geçirgenliği arttırmırlar; böylece plazma volümünü ve önyükü azaltarak, KKY'de azalmış olan kardiyak debiyi arttırabilirler. Vasküler düz kas ve endotel proliferasyonunu azaltarak kalp

**Tablo 2.** Natriüretik peptidlerin kardiyovasküler etkileri.**Natriüretik peptidler**

1. Natriürez ve diürez
  - Kolektör kanallardan sodyum reabsorbsiyonunu inhibe eder.
2. Vazodilatasyon (artyükü azalır)
3. Vasküler geçirgenlikte artış ve plazma volümünde azalma (önyükü azalır)
4. Antimitojeniktir
5. Remodelingi önler
6. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (Pal-1) mRNA yapısını inhibe eder
  - Vasküler hasara yanıtta önemli olabilir
7. Lipolitik etkilidir
8. Vazopressin salınımını azaltır.

yetmezliğinin en önemli sebebi olan ateroskleroza yavaşlatırlar. Tablo 2’de NP’lerin kardiyak hemodinami üzerindeki etkileri özetlenmiştir. Sonuç olarak NP’leri kardiyovasküler sistem üzerine olan bu olumlu etkilerinin KKY’li hastalarda da belirlenmiş olması diğer bir çok zararlı aktivasyon gösteren biyolojik aktif molekülün aksine kontregülatuar hormonlar olarak adlandırılmalarına sebep olmuştur.

KKY üzerindeki olumlu etkilerinin yanında bu peptidlerin hastalığın prognozu, ayırıcı tanısı ve tedavisi üzerindeki etkileri de ilgiyle araştırılan konulardır. Yapılan çalışmalarda plazma ANP ve BNP seviyelerinin kalp yetmezliğinin hem şiddeti hem de prognozu ile ilişkili olduğu görülmüştür.<sup>27-29</sup> Çok merkezli bir çalışmada BNP seviyelerinin hastalığın evresine göre daha yüksek seviyelere ulaştığı görülmüştür.<sup>30</sup> Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) < %35 olan 452 hastalık bir çalışmada NYHA sınıflamasına göre sınıf I ve II olan hastalarda plazma BNP seviyesinin ani ölüm için bağımsız bir prediktör olduğu görülmüştür.<sup>31</sup> Gardner ve ark. yaptıkları çalışmalarında ileri dönem KKY olan hastalarda bir kez ölçülen BNP seviyesinin mortalite ve acil kardiyak transplantasyon ihtiyacı için belirleyici olup olmadığını araştırmışlardır. Bir kez ölçülen BNP’nin total mortalite ve acil kardiyak transplantasyon ihtiyacı

için bağımsız bir belirteç olduğu ve bunun LVEF, VO<sub>2</sub> (oksijen tüketimi) ve kalp yetmezliği sürvi skorundan (HFSS) daha prognostik bir gösterge olduğu görülmüştür.<sup>32</sup>

Bu peptidlerin atriyum ve ventrikülden salgılanıyor olmaları kardiyak nedenli dispnenin ayırıcı tanısında plazma NP seviyelerinin yardımcı olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan bir çok çalışmada, acil servise dispne şikayeti ile gelen ve kardiyak hastalığı olan hastalarda KOAH, pulmoner emboli gibi kardiyak olmayan dispne nedenlerinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Pulmoner embolili hastalardaki BNP yükselmesinin sebebi sağ ventrikül disfonksiyonudur.

NP’ler ile ilgili diğer bir konu da tedavideki yeridir. Kardiyovasküler hemodinami üzerindeki olumlu etkileri NP analoglarının, NPR-C blokerlerinin ve nötral endopeptidaz inhibitörlerinin tedavide kullanımını gündeme getirmiştir. Özellikle bir rekombinant insan BNP’si olan *nesiritide* ile yapılan çalışmalar ümit vericidir. Önemli bir yan etkisi ciddi hipotansiyon olan bu molekül ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Yine *omapatrilat*, *kondak-satrilat* gibi nötral endopeptidaz inhibitörleri de bu amaçla araştırılmaktadırlar. Ancak çalışmalar henüz bu ajanların rutin tedavide kullanımı için yeterli değildir.

**5. Endotelinler**

KKY’nin fizyopatolojisinde önemli bir yere sahip olan endotelin ilk kez 1988 yılında Yanigasa ve ark. tarafından domuz aortik endotelinden elde edilmiştir.<sup>33</sup> Endotelin vasküler ve kardiyak düz kaslarda inotropik, mitojenik ve vazokonstriktif etkilere sahip bir moleküldür. Başlıca vasküler endotel olmak üzere daha az olarak düz kas hücrelerinden, nöral, renal, pulmoner ve inflamatuvar hücrelerden salınabilir. Öncelikle preproendotelin olarak sentezlenip big endoteline (Big-ET) sonra da endotelin konverting enzim (ECE) aracılığıyla endoteline (ET) dönüştürülür. Bugüne kadar dört farklı ET (ET-1,2,3,4) ve iki farklı endotelin dönüştürücü enzim (ECE: ECE1 ve ECE-2) tanımlanmıştır. Kalp yetmezlikli hastalarda aktivitesi artan özellikle bu enzimin ECE-1a izoformudur.<sup>34</sup>

Endotelin salınımı birçok faktörle tetiklenebilir. Bunlar: damar gerilmesi, NE, Anj II, kortizol, trombin, TNF-a, IL-1 ve IL-2, TGF-b ve hipoksidir. Bu faktörlerin çoğu KY'nin fizyopatolojisi ile ortak olup, endotelin seviyesinin KY'deki artışının da sebebidir.

KY'de endotelin ve big-endotelinin arttığını gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların birçoğunda KY'nin şiddeti ile plazma endotelin seviyeleri arasında da ilişki bulunmuştur. Siopinarova ve ark. yaptıkları çalışmalarında NYHA sınıflamasına göre sınıf II, III ve IV olan hastaların plazma ET-1 ve big ET-1 seviyelerinin anlamlı derecede farklı olduğu, KY'nin şiddeti arttıkça ET-1 ve big ET-1 seviyelerinin de arttığı görülmüştür.<sup>35</sup> KY'de artmış olan ET seviyeleri kardiyotoksik oran, peak VO<sub>2</sub> kullanımı, plazma NE, ANP ve BNP seviyeleri ile paralel olarak artmaktadır.<sup>36</sup> KKY'de pulmoner yataktaki konjesyon, pulmoner endotelin yapımını ve sekresyonunu güçlü bir şekilde uyarmaktadır. Deneysel olarak KY oluşturulmuş domuzlarda yapılmış bir çalışmada KY'li domuzların pulmoner ECE aktivitesinin kontrol grubundaki domuzlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Özellikle artmış pulmoner ECE aktivitesinin konjesyonun daha yoğun olduğu alt pulmoner segmentlerde daha belirgin olduğu tespit edilmiştir.<sup>37</sup> Böylece KY'de artmış plazma ET seviyelerine pulmoner katkının önemi vurgulanmıştır.

Endotelinler etkilerini endotelin reseptörleri (ETR) üzerinden gösterirler. Beş tip endotelin reseptöründen yalnızca iki tanesi memelilerde tespit edilmiştir (ETR-A, ETR-B). Miyokardial ve vasküler dokuda yoğun olarak bulunan ETR-A, fosfolipaz C üzerinden etkisini göstererek inositol trifosfat yolunu aktifler, böylece hücre içi Ca<sup>++</sup> seviyesini arttırarak Anj- II'den yaklaşık 30 kat daha potent bir vazokonstriksiyona neden olur.<sup>38</sup> ETR-A aracılığıyla belirlenmiş diğer bir etki de miyokardiyal mitojenite ve aritmiyi arttırmasıdır. Endotelin, KY'deki miyokardiyal hipertrofi gelişimine diğer birçok nöromedyatör ile birlikte katkıda bulunur. ETR-A blokajı yapan ajanlar ile NE

aracılıklı kardiyak hipertrofinin azaldığı gösterilmiştir.<sup>39</sup> Ayrıca ET, ETR-A aracılığıyla renal sodyum ve su retansiyonuna neden olmaktadır.<sup>40</sup> Daha çok endotel üzerinde bulunan diğer endotelin reseptörü (ETR-B) ise NO ve prostasiklin aracılığıyla vasküler yatakta vazodilatasyona neden olur. ETR-B üzerinden endotelinin sağladığı diğer etkiler ise ECE-1 ekspresyonunun ve apoptozisin inhibe edilmesidir.<sup>38</sup> Pulmoner ETR-B plazmadaki ET'in temizlenmesi için major rol oynar. Böylece artmış olan endotelin aktivasyonu, bu reseptör aracılığıyla kendi üzerinde kontrol edici etkiye sahip olur. KY'de hücre yüzeyindeki ETR-A sayısı belirgin olarak artarken, ETR-B üretiminden sorumlu mRNA düzeyi azaldığı görülmüştür.

Plazma endotelin seviyeleri kalp yetersizlikli hastaların prognozu açısından da belirleyici özelliklere sahiptir. Rousseau ve ark. yaptıkları bir çalışmada, kalp yetersizlikli hastaların sürvisinin belirlenmesinde ET-1 ve big-ET-1'in natriüretik peptidlere göre daha iyi bir prediktör olabileceği sonucuna varmışlardır.<sup>41</sup> KY'li hastaların takibinde diğer önemli bir belirteç de üriner ET-1 atılımındaki artıştır. Modesti ve ark. yaptıkları çalışmalarında henüz plazma ET seviyelerinin yükselmediği NYHA sınıf II hastalarda dahi üriner ET-1 atılımının kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.<sup>42</sup> Endotelin seviyeleri tedavi takibinde de anlamlı değişiklikler göstermektedir. Tedavi sonucu semptomlarda azalma plazma ET seviyeleri ile de uyumludur. Başarılı transplantasyon sonrası hastalarda ET ve Big ET seviyelerinin azalmış olduğu görülmüştür.

KY fizyopatolojisi, takibi ve prognozu açısından büyük öneme sahip olan endotelinin tedavideki yeri de önemli olabilir. Endotelin karşıtı tedavi KY'li hastalar üzerinde bugün halen merakla araştırılan önemli bir konudur. Bu amaçla ECE inhibitörleri, nötral endopeptidaz inhibitörleri ve ETR antagonistleri kullanılmaktadırlar. Bu konudaki en yoğun çalışmalar ETR antagonistleri üzerindedir. Bu grup ajanlardan *durasentan* selektif ETR-A inhibitörü iken, *bosentan* ve *tazosentan* ise non-



selektif ETR antagonistleridir. Bu ajanların akut KY'deki faydalı hemodinamik etkileri gösterilmiş olmasına karşın, yan etkileri nedeniyle halen rutin kullanıma girememişlerdir.

## 6. Sitokinler

KY'nin fizyopatolojisinde birçok sitokin çeşitli aşamalarda etkili olduğu sanılmaktadır. Bu sitokinlerden TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 en iyi bilinenlerdendir.

1975 yılında ilk kez kanserli hastalarda tespit edilmiş olan TNF-a 233 aminoasitlik (aa) bir prohormon olarak sentezlenir. Salınımı sırasında 76 aa ayrılarak 157 aa'lık aktif hormon haline gelir. İnflamasyonun birçok şeklinde TNF-a'nın arttığı gösterilmiştir. İlk kez Levine ve ark bu sitokin özelliği kaşeksili kalp yetersizlikli hastalarda artmış olduğunu gösterdi.<sup>43</sup> Daha sonra yapılmış birçok çalışmada da KY'de artmış TNF-a seviyeleri ve bu artış ile KY'nin şiddeti arasında korelasyon gösterilmiştir.<sup>44,45</sup> KY'de artmış olan TNF-a'nın negatif inotropik etkileri vardır. Bunun dışında metalloproteinaz inhibisyon ile matriksin yeniden yapılanmasına neden olur. Ayrıca interlökin growth faktör (IGF) düzeyini azaltır. Böylece IGF'nin apoptozis üzerindeki olumlu etkilerini azaltır. TNF-a miyokard dışında iskelet kasında da apoptozise neden olur böylece kalp yetersizlikli hastalarda egzersiz kapasitesinde azalma ve kaşeksiye neden olur.<sup>46</sup>

IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi diğer sitokinler de TNF benzeri etkilere sahiptir. Sitokinler miyositler üzerinde hipertrofi, apoptozis, ekstraselüler matrikste bozulma, fetal gen ekspresyonunda artış ve inotropik fonksiyonlarda bozulma gibi etkilere yol açar.<sup>47</sup> Ayrıca sitokinler muhtemelen G proteinleri üzerinden KY'de adrenerjik yanıtın bozulmasında rol oynarlar. Benzer olarak da NO sentez aktivasyonunda ve kalsiyum hemostazisinde bozulmaya yol açar.

## 7. Diğer Mediyatörler

**Nöropeptid Y:** Kardiyovasküler sistemin sempatik sinir uçlarında NE ile birlikte depolanan bu hormonun çeşitli çalışmalar ile KY'deki artışı

gösterilmiştir. NE, ET-1 ve diğer bazı vazokonstriktör maddelerin etkisini artırır. Ayrıca miyokard üzerinde negatif inotrop ve kronotropik etkilere sahiptir. Bir kısım çalışmaların KY'de normal plazma nöropeptid Y seviyeleri göstermesi artışın doku düzeyinde olabileceğini düşündürmektedir.

**Ürotensin II:** KY'de artışı gösterilmiş olan bu molekül özellikle sinir sisteminde bulunur. Daha az olarak monosit, vasküler düz kas hücreleri, myosit ve böbrekte de sentezlenir. Özellikle KY'de myosit ve endoteldeki yapımı artmaktadır. Ü-II rat neonatal miyofibroblastlarında prokollogen mRNA yapımını arttırarak hipertrofiye yol açtığı gösterilmiştir. Bu etkisi remodeling oluşumunda önemli rolü olduğunu göstermektedir. Ü-II, ET-1 aracılığıyla vazokonstriksiyona, NO aracılığıyla da vazodilatasyona neden olmaktadır. Bu paradoks etki KY'deki önemine işaret etmektedir.

**Ürokortin:** CRF (corticotropin-releasing factor) ailesinin bir üyesi olan bu hormon ilk kez bir rat beyninden izole edilmiştir. Bunun dışında kalp, böbrek ve vasküler dokuda tespit edilmiş olan ürokortin kardiyovasküler sistem üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Hipofizden ACTH, miyositlerden ANP ve BNP salınımına neden olan ürokortin kardiyak miyositleri hipoksi ile indüklenmiş hasardan koruyucu etkiye sahiptir. Periferik uygulanımı vazodilatasyona ve kardiyak kontraktilitede artışa neden olur. Ayrıca koroner kan akımını ve kalp hızını artırır. Rademaker ve ark.'nın yaptıkları bir hayvan çalışmasında bolus şeklinde uygulanan ürokortinin kalp yetersizlikli koyunlar üzerindeki olumlu hemodinamik etkileri gösterilmiştir.<sup>48</sup>

**Adrenomedüllin:** İlk kez feokromositoma hücrelerinden tespit edilen 52 aa'lık bir peptiddir. Endotel, vasküler düz kas hücreleri, her iki atriyum ve ventrikülden sentez edilip salınır. Ayrıca böbrek, adrenal medulla, akciğer ve beyinde izole edilmiştir. cAMP ve NO aracılığıyla etki gösteren bu peptid vazodilatör ve natriüretik etkilere sahiptir. Çalışmalarda cAMP'nin mezenterik arter sinir uçlarından NE salınımını azaltarak hipotansif etkisini gösterdiğini düşündürmektedir. Vazodilatör ve natriüretik etkileri nedeniyle ANP'e benzetilebilir.



Adrenomedüllin miyokard üzerindeki pozitif inotropik etkisini ise cAMP'den bağımsız spesifik reseptörler aracılığıyla gösterirler. Özellikle ileri evre kalp yetersizliklerinde arttığı gösterilmiş olan bu hormon pulmoner arter basıncı ve pulmoner kopiller kama basıncı ile ilişkili olarak artış gösterir.

KY'de arttığı gösterilmiş diğer moleküller ise,

1. Prostaglandinler
2. Vazoaktif intestinal peptid
3. Endorfin
4. Kalsitonin gen-ilişkili peptid
5. Growth hormon
6. Kortizol
7. Nörokinin A
8. Substans P
9. Kallikrein - kinin sistem

### Sonuç

KY, günümüzde erişkin yaştaki en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin başındadır. Bu nedenle KY'nin fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması hem tanı hem de tedavi açısından önemlidir. KY'nin progres-yonunda, tanısında ve tedavisinde nörohormonal yanıtının önemi büyüktür. Kalbin miyokardiyal hasar sonrası periferik organların perfüzyonunu yeterince sağlayamaması özellikle beyin, böbrek ve vasküler endotel kaynaklı belirli adaptif mekanizmalarının aktive olmasına neden olur. Sempatik aktivitede artış, RAAS'nin aktivasyonu, endotelden salınan birçok biyolojik aktif molekülün etkisiyle bozulmuş dolaşım düzeltilmeye çalışılır. Ancak dolaşımı düzeltmeye yönelik bu aktivasyonunların uzun dönem etkileri istenilenin aksine daha da zararlı olmaktadır. Böylece hastalığın progresyonu hızlanmaktadır.

KY'deki nörohormonal yanıtın daha iyi anlaşılması gelecekte hastalığın tanı, takip ve tedavi aşamalarında daha etkili yaklaşımların ortaya çıkmasını sağlayacaktır. Böylece hem mortalite hem

de morbiditesi yüksek olan bu hastalık daha etkili ve güvenli şekilde tedavi edilebilecektir.

### KAYNAKLAR

1. Mehra MR, Uber PA, Francis GS. Heart Failure Therapy at a Crossroad: Are There Limits to the Neurohormonal Model? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1606-10.
2. Liang CS. Sympatholysis and Cardiac Sympathetic Nerve Function in the Treatment of Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:549-51.
3. Ferrara R, Mastrolilli F, Pasanisi G, et al. Neurohormonal modulation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002;4:D3-11.
4. Anversa P, Olivetti G, Capobasso JM. Cellular basis of ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68:7-16.
5. Roveda F, Middlekauff HR, Urbana M. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;5:854-60.
6. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724-9.
7. Anand IS. Neurohormonal modulation in chronic heart failure. *Dialogues in Cardiovasc Med* 1999;4:63-73.
8. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577-84.
9. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson PA. Clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987;57:17-22.
10. Matsumoto T, Wada A, Tsutamoto T, Ohnishi M, Isono T, Kinoshita M. Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure. *Circulation* 2003;27:2555-8.
11. Szatalowicz VL, Arnold PE, Chaimovitz C, et al. Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatraemic patients with congestive heart failure. *New Engl J Med* 1981;305:263-6.
12. Goldsmith JR, Francis GS, Cowley AW, Levine T, Cohn JN. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1385-90.
13. Nielsen S, Terris J, Andersen D, et al. Congestive heart failure in rats is associated with increased expression and targeting of aquaporin-2 water channel in collecting duct. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:5450-5.
14. Xu DL, Martin PY, Ohara M, et al. Upregulation of aquaporin-2 water channel expression in chronic heart failure rat. *J Clin Invest* 1997;99:1500-5.

15. Wong NL, Tsui JK. Upregulation of vasopressin V2 and aquaporin 2 in the inner medullary collecting duct of cardiomyopathic hamsters is attenuated by enalapril treatment. *Metabolism* 2002;51:970-5.
16. Eisenman A, Armali Z, Enat R, Bankir L, Baruch Y. Low-dose vasopressin restores diuresis both in patients with hepatorenal syndrome and in anuric patients with end-stage heart failure. *J Intern Med* 1999;246:183-90.
17. Creager MA, Faxon DP, Cutler SS, Kohlmann O, Ryan TJ, Gavras H. Contribution of vasopressin to vasoconstriction in patients with congestive heart failure: comparison with the renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:758-65.
18. Abraham WT, Oren RM, Crisman TS, et al. Effects of an oral, nonpeptide, selective V receptor vasopressin antagonist in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(Suppl. A):169A.
19. Abraham W, Suresh DP, Wagoner LE, Haas GJ, Nelson C, Bakker Arkema RG. Pharmacotherapy for hyponatraemia in heart failure: Effects of a new combined vasopressin V1A/V2 receptor antagonist, conivaptan (YM087) administered orally. *Eur Heart J* 2000; 21:345.
20. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, et al. Acute Hemodynamic Effects of Conivaptan, a Dual V1A and V2 Vasopressin Receptor Antagonist, in Patients With Advanced Heart Failure. *Circulation* 2001;104:2417-23.
21. De Bold A, Borenstein H, Veress Am Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rat. *Life Sci* 1981; 28:89-94.
22. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130:229-39.
23. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
24. Burnett Jr JC, Granger J, Opgenorth T. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984;247:F863-6.
25. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco-Saenz R. Effect of atrial peptides on aldosterone production. *J Clin Invest* 1985; 76:1807-11.
26. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986;324:473-6.
27. Dickstein K, Larsen AL, Bonarjee V, et al. Plasma proatrial natriuretic factor is predictive of clinical status in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:679-83.
28. Burnett Jr. JC, Kao PC, Hu DC, et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986;231:1145-7.
29. Hartmann F, Packer M, Coats AJS, et al. NT-proBNP in severe chronic heart failure Rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP sub-study. *Eur J Heart Fail* 2004;15:343-50.
30. Wiecezorec SJ, Bailly KR, Thomas P, et al. Clinical evaluation of the triage B-type natriuretic peptide assay for point of care testing of patients with congestive heart failure. *Clin Chem* 2000;46:A77.
31. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105:2392-7.
32. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide. A New Gold Standard in Predicting Mortality in Patients With Advanced Heart Failure. *Eur Heart J* 2003;24:1735-43.
33. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5.
34. Valdenaire O, Rohrbacher E, Mattei MG. Organization of the encoding the human endothelin converting enzyme (ECE-1). *J Biol Chem* 1995;270:29794-8.
35. Sipinarova L, Sipinar J, Vasku A, et al. Big endothelin in chronic heart failure: marker of disease severity or genetic determination? *Int J Cardiol* 2004;93:63-8.
36. Kinugawa T, Kato M, Ogino K. Plasma Endothelin-1 Levels and Clinical Correlates in Patients With Chronic Heart Failure. *J Card Fail* 2003;9:318-24.
37. Lueder TG, Kjekshus H, Edvardsen T, et al. Mechanisms of elevated plasma endothelin-1 in CHF: congestion increases pulmonary synthesis and secretion of endothelin-1. *Cardiovasc Res.* 2004; 63:41-50.
38. Galindo-Fraga A, Arrieta O, Castillo-Martinez L, Narvaez R, Oseguera-Moguel J, Orea-Tejeda A. Elevation of Plasmatic Endothelin in Patients with Heart Failure. *Arch Med Res* 2003;34:367-72.
39. Hosokawa A, Nagayama T, Yoshida M, et al. Facilitation and inhibition by endothelin-1 of adrenal catecholamine secretion in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol* 2000;397:55-61.
40. Clavell AL, Stingo AJ, Margulies KB, et al. Role of endothelin receptor subtypes in the in vivo regulation of renal function. *Am J Physiol* 1995; 268:F55-F460.
41. Rousseau M, Beneden R, Gurne O. Superiority of Big Endothelin-1 and Endothelin-1 over Natriuretic Peptides To Predict Survival in Severe Congestive Heart Failure. The 7th Annual Scientific Meeting S79.
42. Modesti PA, Cecioni I, Costoli A, Poggesi L, Galanti G, Serneri GGN. Renal endothelin in heart failure and its relation to sodium excretion. *Am Heart J* 2000;140:617-23.

43. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit H, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor alpha in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-41.
44. Anker SD, Clark AL, Kemp M, et al. Tumour necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:997-1001.
45. Sharma R, Anker SD. From tissue wasting to cachexia: changes in peripheral blood flow and skeletal musculature. *Eur Heart J* 2002;4:D12-7.
46. 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.
47. Yokohama T, Vaca L, Rosen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumour necrosis factor alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993;92:2303-12.
48. Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, et al. Beneficial Hemodynamic, Endocrine, and Renal Effects of Urocortin in Experimental Heart Failure: Comparison With Normal Sheep. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1495-505.