

TC  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK KALP YETERSİZLİĞİ VE REVASKÜLARİZASYONA UYGUN  
OLMAYAN KORONER ARTER HASTALARINDA ENHANCED  
EXTERNAL COUNTERPULSATION TEDAVİSİNİN HASTALARIN KAN  
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Dr. Mehmet Fatih AYGÜN

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Güliz KOZDAĞ

Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Dilek URAL

Kocaeli 2010  
Etik Kurul Onayının Tarih ve Karar Numarası: 26.06.2009 / İAEK – 13 / 24  
Proje No: 2009/117

## ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesinin ve Kliniğimizin kurucusu olan ve bugünlere gelmemizde büyük emeği bulunan, birlikte çalışabilme onuruna ve ayrıcalığına eriştiğim, 2008 yılında kaybettiğimiz ve eksikliğini her zaman hissettiğimiz, daima da hissedeceğimiz büyük hocamız Prof. Dr. Baki Komsuoğlu'na en içten dileklerle teşekkür eder, kendisini saygı ile anarım.

Kayıt yaptırmaya geldiğimde güler yüzü ile beni karşılayan ve beş yıl boyunca gülümsemesini eksik etmeyen, her zaman her konuda yanımda hissettiğim, aynı zamanda da tez hocam olan sevgili Doç. Dr. Güliz Kozdağ'a, uzmanlık eğitimi süresince üzerimize titreyen, eğitimimizde büyük pay sahibi olan eşsiz bilim insanı Prof. Dr. Dilek Ural'a, uzmanlık eğitimimde olduğu kadar sosyal konularda da çok faydalandığım, Prof. Dr. Ertan Ural'a, belki de Türkiye'de en iyi aritmi bilgisine sahip uzman hekimler olarak yetişmemizi sağlayan Doç. Dr. Ahmet Vural ve Doç. Dr. Ayşen Ağaçdiken Ağır'a, beni her zaman destekleyen, bildiği herşeyi öğretmeye çalışan, minnet duyduğum Doç. Dr. Göksel Kahraman'a, bizlere baba şefkati ile yaklaşan, birlikte çalışmaktan büyük haz duyduğum, Doç. Dr. Tayfun Şahin'e, bize ağabeylik yapan Yrd. Doç. Dr. Teoman Kılıç ve Yrd. Doç. Dr. Ulaş Bildirici'ye, teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca çalışmamda yoğun emekleri bulunan sevgili Ahu Kırbaş'a, çok değerli Nurşen Alkaya'ya ve laboratuvar görevlisi Mehmet Pamuk'a teşekkürlerimi sunarım.

Aynı zamanda klinikte çalışma ortamını paylaştığım tüm Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği hekimlerine, bana her zaman destek olan, çalışmaya başladığım ilk günden bu yana yardımlarını esirgemeyen Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xi
<b>1 AMAÇ VE KAPSAM.....</b>	<b>1</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1 GÜÇLENDİRİLMİŞ EKSTERNAL KONTRPULSASYON (EECP) .....	3
2.1.1 EECP'nin tarihçesi .....	4
2.1.2 EECP'nin Tekniği .....	5
2.1.3 EECP'nin etki mekanizması.....	7
2.1.4 EECP ve angina.....	13
2.1.5 Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu ve angina pektorisli olan hastalarda EECP .....	14
2.1.6 Kalp Yetersizliğinde EECP Tedavisi .....	15
2.1.7 Tekniğin sınırlandırmaları.....	19
2.2 YAĞ DOKUSU VE ADİPONEKTİN .....	22
2.2.1 Adiponektinin moleküler yapısı .....	22
2.2.2 Adiponektin reseptörleri.....	24
2.2.3 Adiponektin sentezi ve belirleyicileri .....	25
2.2.4 Obezite, metabolik sendrom, ateroskleroz ve adiponektin .....	27
<b>3 HASTALAR VE YÖNTEM .....</b>	<b>34</b>
3.1 HASTA POPÜLASYONU .....	34
3.2 YÖNTEM.....	35
3.3 BİYOKİMYASAL VE HEMATOLOJİK ANALİZ: .....	36
3.4 EKOKARDİYOGRFİK İNCELEME .....	36
3.5 İSTATİKSEL ANALİZ.....	36
<b>4 BULGULAR .....</b>	<b>38</b>
4.1 TEMEL KLİNİK ÖZELLİKLER .....	38

4.2	TEMEL FİZİK MUAYENE BULGULARI .....	40
4.3	TEMEL LABORATUVAR VE EKOKARDİYOGRAFİK BULGULAR .....	40
4.4	BULGULARIN İKİ GRUP ARASINDAKİ KİYASLAMALARI.....	43
4.5	ADİPONEKTİN DEĞERLERİNİN KORELASYON GÖSTERDİĞİ PARAMETRELER .....	46
<b>5</b>	<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>53</b>
<b>6</b>	<b>SONUÇ:.....</b>	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>ÖZET.....</b>	<b>62</b>
<b>8</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>65</b>
<b>9</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>67</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

KAH	Koroner Arter Hastalığı
KY	Kalp Yetersizliği
KV	Kardiyovasküler
EECP	Güçlendirilmiş Eksternal Kontrpulsasyon
DM	Diyabetes Mellitus
DAP	Dirençli Angina Pektoris
SV	Sol Ventrikül
NO	Nitrik Oksit
ET-1	Endotelin 1
EDRF	Endotel İlişkili Gevşetme Faktörü
NF	Nükleer Faktör
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
G CSF	Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
VO2	Oksijen Tüketimi
CCS	Kanada Kalp Skoru
HR	Kalp Hızı
PVR	Periferik Vasküler Direnç
SVFB	Sol Ventrikül Fonksiyon Bozukluğu
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
KABG	Koroner Arter Baypas Girişimi
PKG	Perkütan Koroner Girişim
ME	Miyokard Enfarktüsü
RAS	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
NYHA	New York Kalp Birliği
CETP	Kolesterol Ester Transfer Proteinini
LPL	Lipoprotein Lipaz
HSL	Hormon Duyarlı Lipaz
A-FABP 4	Adiposit Yağ Asidi Bağlayıcı Protein 4
RBP	Renitol Bağlayıcı Protein
ASP	Açılasyon Uyarıcı Protein
AT II	Anjiyotensin II
ADE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AGT	Anjiyotensinojen
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
IL-6	Interlökin-6
CRP	C-Reaktif Protein
MCP-1	Makrofaj Kemoatraktan Protein-1
ICAM-1	Hücre İçi Adezyon Molekülü-1
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
K Da	Kilo Dalton
YMA	Yüksek Molekül Ağırlıklı Form
DMA	Düşük Molekül Ağırlıklı Form
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör
AMPK	Adenozin Monofosfat Kinaz
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
Tzd	Tiazolidinedion

AMP	Adenozin Mono Fosfat
VKİ	Vücut Kitle Endeksi
Kg/m <sup>2</sup>	Kilogram/ metrekaare
ASA	Asetil Salisilik Asit
Hb A1C	Hemoglobin A1C
HDL	Yüksek Yoğunluklu Kolesterol
LDL	Az Yoğunluklu Kolesterol
VLDL	Çok Az Yoğunluklu Kolesterol
HsCRP	Yüksek Duyarlıklı C Reaktif Protein
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi
DZ	Deselerasyon Zamanı
IVGZ	İzovolümetrik Gevşeme Zamanı
SVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
BNP	Beyin Natriüretik Peptid
h	Saat
g / dl	Gram / desilitre
%	Yüzde
mm/h	Milimetre/ saat
mg/dl	Miligram/ desilitre
pg/ml	Pikogram/ mililitre
ng/dl	Nanogram/desilitre
m/s	Metre/saniye
ms	Milisaniye
µg/ml	Mikrogram/ mililitre

## TABLolar DİZİNİ

TABLO 1. KARARLI ANGINA PEKTORİSLİ HASTALARDA YAYINLANMIŞ EECP ÇALIŞMALARI.....	12
TABLO 2. EECP’NİN POTANSİYEL KULLANIM ALANLARI.....	20
TABLO 3. GÜÇLENDİRİLMİŞ EKSTERNAL KONTRPULSASYONUN YAN ETKİLERİ VE KONTRENDİKASYONLARI (21) .....	21
TABLO 4. ADİPOİTOKİNLER .....	23
TABLO 5. ADİPONEKTİN SALGILANMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER .....	27
TABLO 6. ADİPONEKTİNİN ANTIATEROJENİK ÖZELLİKLERİ .....	32
TABLO 7. ADİPONEKTİN ÇEVRE – İLAÇ ETKİLERİ .....	33
TABLO 8. MEDİKAL TEDAVİ İLE BİRLİKTE EECP TEDAVİSİ VE SADECE MEDİKAL TEDAVİ ALAN KONTROL GRUBUNUN TEMEL KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ .....	39
TABLO 9. MEDİKAL TEDAVİ İLE BİRLİKTE EECP TEDAVİSİ VE SADECE MEDİKAL TEDAVİ ALAN KONTROL GRUBUNUN BAŞVURU ESNASINDAKİ KİYASLAMALI MEDİKAL TEDAVİSİ.....	39
TABLO 10. EECP TEDAVİSİ VE MEDİKAL TEDAVİ GRUBUNUN BAŞLANGIÇ FİZİK MUAYENE BULGULARI.....	40
TABLO 11 . EECP TEDAVİSİ VE MEDİKAL TEDAVİ GRUPLARININ BAZAL LABORATUAR İNCELEMELERİ.....	41
TABLO 12. EECP TEDAVİSİ VE MEDİKAL TEDAVİ GRUPLARININ BAZAL EKOKARDİYOĞRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	42
TABLO 13. EECP TEDAVİSİ VE MEDİKAL TEDAVİ GRUPLARININ BAZAL BNP VE ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ .....	43
TABLO 14 . EECP TEDAVİSİ VE MEDİKAL TEDAVİ GRUPLARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI DEĞİŞİM.....	44
TABLO 15. EECP TEDAVİSİ GRUBUNDA ANLAMLI DEĞİŞİM GÖSTEREN PARAMETRELER.....	44
TABLO 16. EECP TEDAVİSİ VE MEDİKAL TEDAVİ GRUPLARININ BASVURU VE TAKİP NYHA VE CCS SINIFLAMA ORTALAMALARININ GRUP İÇİ VE GRUPLAR ARASI KİYASLANMASI.....	45
TABLO 17. EECP TEDAVİSİ VE MEDİKAL TEDAVİ GRUBUNDA ÖNCESİ VE SONRASI ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ .....	46
TABLO 18. MEDİKAL TEDAVİ GRUBUNDA BAZAL ADİPONEKTİN SEVİYESİ İLE KORELASYON GÖSTEREN PARAMETRELER .....	47
TABLO 19. EECP TEDAVİSİ GRUBUNDA BAZAL ADİPONEKTİN SEVİYESİ İLE KORELASYON GÖSTEREN PARAMETRELER .....	49



TABLO 20. SVEF'YE GÖRE GRUPLANDIRILDIĞINDAKİ ADİPONEKTİN- SVEF İLİŞKİSİ.....	51
TABLO 21. KAH CİDDİYETİ İLE BAZAL ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	52

## ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. EECp TEKNİĞİ: .....	6
ŞEKİL 2. EECp TEDAVİSİYLE BAĞLANTILI KLİNİK FAYDADAN SORUMLU MUHTEMEL MEKANİZMALAR: .....	8
ŞEKİL 3. HAYVAN DENEKLER ÜZERİNDE EECp SONRASI KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİNDE ARTIŞ.....	10
ŞEKİL 4. ADİPONEKTİNİN YAPISI .....	23
ŞEKİL 5. ADİPONEKTİNİN MULTİMER FORMASYONLARI.....	24
ŞEKİL 6. ADİPONEKTİN RESEPTÖRLERİ .....	25
ŞEKİL 7. ADİPONEKTİN ETKİSİ .....	26
ŞEKİL 8. OBEZİTE VE ADİPONEKTİN .....	28
ŞEKİL 9. ADİPONEKTİNİN ENFLAMATUVAR ROLÜ .....	29
ŞEKİL 10. METABOLİK SENDROM VE ADİPONEKTİN .....	30
ŞEKİL 11. ATEROSKLEROZ VE ADİPONEKTİN .....	31
ŞEKİL 12. ADİPONEKTİNİN KLİNİK ETKİLERİ.....	33

## GRAFİKLER DİZİNİ

GRAFİK 1. MEDİKAL TEDAVİ GRUBUNDA TOTAL KOLESTEROL MİKTARI İLE ADİPONEKTİN DÜZEYİ ARASINDAKİ NEGATİF KORELASYON .....	47
GRAFİK 2. MEDİKAL TEDAVİ GRUBUNDA TRİGLİSERİD MİKTARI İLE ADİPONEKTİN DÜZEYİ ARASINDAKİ NEGATİF KORELASYON .....	48
GRAFİK 3. EECp TEDAVİSİ GRUBUNDA BAZAL NYHA SINIFI İLE ADİPONEKTİN DÜZEYİ ARASINDAKİ POZİTİF KORELASYON .....	49
GRAFİK 4. EECp TEDAVİSİ GRUBUNDA NÖTROPİL DÜZEYİ İLE ADİPONEKTİN DÜZEYİ ARASINDAKİ POZİTİF KORELASYON .....	50
GRAFİK 5. EECp TEDAVİSİ GRUBUNDA SEDİMENTASYON HIZI İLE ADİPONEKTİN DÜZEYİ ARASINDAKİ NEGATİF KORELASYON .....	50
GRAFİK 6. EECp TEDAVİSİ GRUBUNDA HOMOSİSTEİN DÜZEYİ İLE ADİPONEKTİN SEVİYESİ ARASINDAKİ POZİTİF KORELASYON .....	51

## 1 AMAÇ VE KAPSAM

Koroner arter hastalığı (KAH) , kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Dünya genelinde en başta gelen ölüm nedenlerinden birisi olup, aynı zamanda da yaşam kalitesini belirgin olarak etkilemektedir. Dünya genelinde kardiyovasküler olaylarda elde edilen tüm gelişmelere rağmen, KAH halen en sık ölüm nedeni olmaya devam etmekte ve tüm ülkeler için önemli sağlık harcamalarına yol açmaktadır.

Kalp yetersizliği (KY), miyokardın sistolik ve/veya diyastolik fonksiyonlarında bozulma ve nörohormonal aktivite artışı ile karakterize klinik bir sendromdur ve etkin tedavisi yapılmazsa ilerleyici olup kardiyovasküler (KV) hastalıkların önemli bir morbitide ve mortalite nedenini oluşturmaktadır.

Her ne kadar angina ve KY 'nin tedavisi için birçok farmakolojik ve girişimsel yöntem mevcut olsa da, bazı hastalar bu tedavilerden tam olarak fayda görmemekte ve zamanla tedavilerin yan etkileri, tedaviye azalmış cevap veya revaskülarizasyona uygun olmayan koroner arter yapıları ortaya çıkabilmektedir. Bu hastaların tedavisinde kullanılacak yeni yöntemlere olan ihtiyaç, efektif, iyi tolere edilen ve noninvazif bir teknik olan güçlendirilmiş eksternal kontrpulsasyon (Enhanced external counterpulsation, EECP) geliştirilmesine neden olmuştur.

Son yıllarda diyabetes mellitus (DM), metabolik sendrom ve obezite gibi KV komplikasyonlara neden olabilecek hastalıklar ve KAH 'ın etyolojisinden yağ dokusundan salınan adipositokinler de sorumlu tutulmaktadır. Yağ dokusundan salınan adiponektinin ise, fizyolojik rolü tam ortaya konulmamış olmakla birlikte, endotelial hücreler ve makrofajlarda

antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Sigara, hipertansiyon, DM, hiperlipidemi gibi KAH için bilinen risk faktörlerine ek olarak, son yıllarda yağ dokusundan salınan adiponektinin de KAH ve risk faktörleri ile ilgili olduğu gösterilmiştir (1). Sağlıklı bireylerde serum adiponektin düzeyinin normal hatta yüksek olması KV hastalıkların ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasını engelleyebileceği düşüncesini ortaya koymuştur (2-4).

Çalışmamızda kronik KY ve revaskülarizasyona uygun olmayan KAH hastalarında, EECF tedavisinin hastaların klinik, ekokardiyografik, biyokimyasal ve hematolojik parametrelerine, fonksiyonel ve anginal sınıflamaya olan etkilerine, ayrıca serum adiponektin düzeylerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 Güçlendirilmiş eksternal kontrapulsasyon (EECP)

EECP tedavisinin, miyokardiyal fonksiyon bozukluğu ve angina pectoris üzerine olumlu etkileri bilinmektedir. Kronik KY'de ve semptomatik iskemik kalp hastalığı bulunan bir grup hasta içinde, anginal ve KY belirtilerinde uzun vadeli rahatlama, ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlamaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde tahminen 6.4 milyon hastada, semptomatik KAH bulunmakta ve tahminen her yıl 400.000 yeni vaka ortaya çıkmaktadır (5). En iyi tıbbi tedaviye, anjiyoplasti ve kardiyak baypas cerrahisi gibi invazif girişimlere rağmen, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 300.000 ile 900.000 arasındaki hastada tedaviye dirençli angina pectoris (DAP) bulunmaktadır. Her yıl yeni ortaya çıkan DAP vakası sayısı ise 25.000 ile 75.000 arasındadır (5,21). (DAP'lı hastalarda, göğüs ağrısı olmadan bir kat merdiven çıkmak gibi günlük işleri gerçekleştirmek imkânsız hale gelmektedir.) Geçtiğimiz on yıl içinde KY'nin tedavisi konusunda tıbbi tedavide yaşanan gelişmelere rağmen, özellikle orta ile şiddetli düzeyde KY bulunan hastalarda halen karşılanamamış ihtiyaçlar söz konusudur. KY, 65 yaş üstü hastalar arasında en sık konulan teşhistir ve yaklaşık 5 milyon Amerikalı hastada KY bulunmakta ve her yıl 550.000 yeni vaka bildirilmektedir. 2005 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde KY'nin toplam doğrudan ve dolaylı maliyetinin 27.9 milyar dolar'a eşit olduğu ve KY'nin tedavisi için ilaçlara yılda yaklaşık 2.9 milyar dolar harcadığı tahmin edilmektedir (5). KY'nin tıbbi olarak tedavisinin dışında, üzerinde görüş birliğine varılmış yalnızca birkaç tedavi yöntemi söz konusudur ve günümüzde birçok hasta, semptomatik

olarak yaşamaya, yaptıkları etkinliklerin kronik bir şekilde kısıtlanmasına ve düşük yaşam beklentisi içine girmeye terk edilmiş durumdadır.

Altta yatan KY bulunan veya bulunmayan DAP'lı bu hastalar için mevcut farmakolojik olmayan seçenekler arasında, nörostimülasyon (transkütanöz elektrikli sinir stimülasyonu ve omurilik stimülasyonu) (6), EECP tedavisi, sol stellat gangliyon blokajı, endoskopik sempatektomi, lazerle transmiyokardiyal veya perkütan miyokardiyal revaskülarizasyon teknikleri, gen tedavisi ve perkütanöz in situ koroner venöz arteriyelizasyon veya perkütanöz in situ koroner arter baypas gibi daha yeni müdahale işlemleri yer almaktadır (7,11). Bu yöntemler arasında, hem angina semptomlarında azalma, hem de miyokardiyal iskeminin objektif ölçümlerinde iyileşme ve sol ventrikül (SV) fonksiyonlarında düzelmelerin ortaya konduğu EECP tedavisi, noninvazif özellikte tek teknik olarak ön plana çıkmaktadır ( 8-10).

### **2.1.1 EECP'nin tarihçesi**

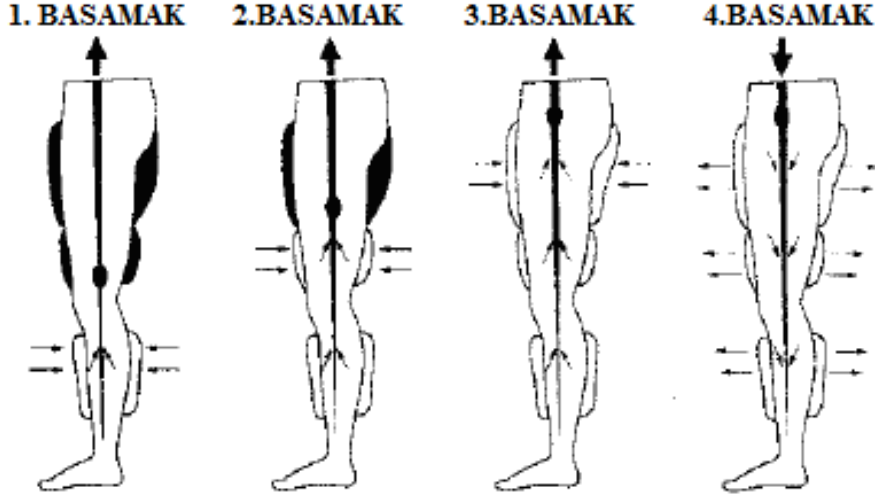
Hemen hemen yarım yüzyıl önce, Harvard Üniversitesi araştırmacıları, kontrpulsasyon ile deneyler yaparak, bu tekniğin, SV 'ün iş yükünü ve dolayısıyla SV'nin oksijen tüketimini belirgin şekilde azalttığını ortaya koymuşlardır. 1953 yılında, Kantrowitz, diyastolik augmentasyonun, koroner kan akımınının artışına yol açtığını tanımlamıştır (12). Birtwell ve ark. (13) bu tekniğin geliştirilmesi konusunda öncülük etmişler ve ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri 'nde arteriyel kontrpulsatör geliştirilmiş ve uygulanmasına başlanmıştır. Zheng ve ark.(14) 1980'lerde, ilk pnömatik kontrpulsasyon cihazını kullanarak, eksternal kontpulsasyonun faydalarını bildirme konusunda ilk olmuşlardır. Lawson ve ark. 1989 ve 1998 tarihleri arasında, New York Eyalet Üniversitesi'nde, hem objektif hem subjektif son

noktaları kullanarak, güçlendirilmiş sistem EECP ile bir dizi çalışma gerçekleştirmişlerdir (15-19). Bu çalışmalar, açık ve non-randomize olmasına rağmen, talyum-stres testiyle kanıtlandığı gibi hastalar tarafından egzersiz toleransında istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu ve radyonüklid görüntüleme çalışmalarıyla ispatlandığı gibi koroner perfüzyon kusurlarının kısmen veya tam olarak iyileştiğini ortaya koymuştur. 1999 yılında, Arora ve ark. (20) ilk çift kör randomize plasebo kontrollü çok merkezli çalışmanın [MUST-EECP (Çok Merkezli Güçlendirilmiş Eksternal Kontrpulsasyon Çalışması )] sonuçlarını bildirmiştir. O tarihten itibaren, EECP tedavisi, yalnız KAH'lılarda değil, aynı zamanda KY olan hastalar için de etkili, invazif olmayan ve dayanıklı bir terapötik seçenek olarak ortaya çıkmıştır.

### **2.1.2 EECP'nin Tekniği**

EECP tedavisi tekniği, ventriküler diyastol sırasında, alt ekstremitelerin elektrokardiyogram ile uyumlu, hızlı ve ardışık şekilde sıkıştırılmasından ve ardından sistol sırasında eş zamanlı dekompresyondan oluşur. Bu işlemler, aort içi balon pompası sırasında görülenlere benzer hemodinamik etkiler yaratır, ancak aort içi balon pompasının aksine, EECP tedavisi aynı zamanda venöz dönüşü de artırır (Şekil 1) (21).





### Şekil 1. EECp Tekniği:

Baldırlara, kalçaların alt kısmına ve kalçaların üst kısmına üç çift pnömötik kaf uygulanır. Kaf lar, diyastol sırasında distalden proksimale art arda şişirilir. Alt ekstremite vasküler yatağın sıkıştırılması, diyastolik basıncı, akışı ve venöz dönüşü artırır. Daha sonra basınç, sistolün başlangıcında serbest kalır. Şişme ve sönme zamanı, hastanın kardiyak monitörü üzerindeki R dalgasına göre ayarlanır. Uygulanan basınçlar ve şişme-sönme zamanlaması, EECp tedavi monitörü üzerindeki basınç dalga formları ve elektrokardiyogram kullanılarak değiştirilebilir. 1. 2. 3. Basamak sıralı şişme fazı, 4. basamak ise hızlı sönme fazı

Kalp siklusunun diyastol aşamasında kalçalar dahil olmak üzere baldırlarda, kalçanın alt kısımlarında ve kalçanın üst kısımlarında, büyükçe, tansiyon aleti manşonlarına benzeyen kaf lar, bilgisayar tarafından yorumlanan elektrokardiyogram sinyalleri ile, baldırlardan başlayarak yukarı, kalçalara doğru hızla ve peşpeşe şişer. Bu işlem, arteriyel sistemde güçlü bir retrograd kontrapulsasyon yaratarak, oksijenlenmiş taze kanı kalbe ve koroner arterlere doğru iterken, aynı zamanda, arttırılmış basınç altında kalbe dönen venöz kan hacmini artırır. Bir sonraki kalp atışında, ventriküler sistolden hemen önce, 3 kafın tümü aynı anda sönerek, kalbin iş yükünü önemli ölçüde azaltır. Bu durum, kaf lar söndürüldüğünde alt ekstremitelere vasküler yatakların nispeten boş olmasıyla sağlanmakta ve boşalmış damar yatağına kalp tarafından kan pompalamasına karşı olan direnci önemli ölçüde düşürerek, kalbin, oksijenlenmiş kanı vücudun geri kalan kısmına göndermesi için yapması gereken iş miktarını azaltmaktadır. Şişme – sönme etkinliği, bir parmak pletismogramı yardımıyla izlenir ve

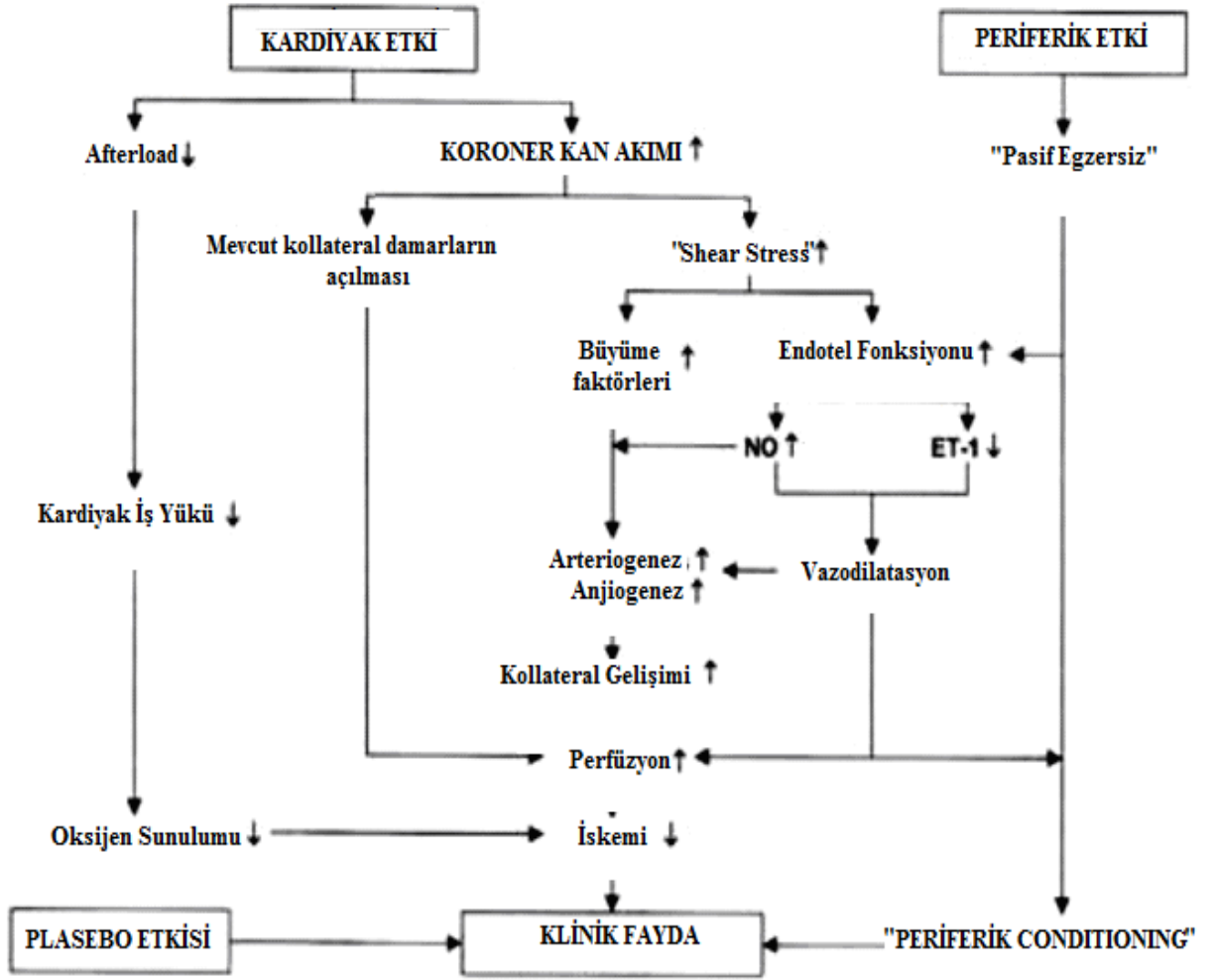
hastanın kalbinden gelen elektrokardiyogram sinyallerini yorumlayan ve şişme ile sönme döngülerini harekete geçiren bir mikro işlemci ile koordine edilir. Bacakların peşpeşe sıkılması sonucunda, zirve diyastolik basıncı önemli ölçüde artıran bir basınç dalgası oluşarak, kalp kasına ve diğer organlara giden dolaşıma fayda sağlarken, aynı zamanda sistolik basıncı ve sistemik vasküler direnci azaltır ve vasküler sisteme genel bir yarar sağlar (21). Normal bir tedavi seyri, 7 hafta boyunca günde 1 saat şeklinde uygulanan 35 seanslık ayaktan tedavi işleminden oluşur.

### **2.1.3 EECp'nin etki mekanizması**

Koroner arteriyel fizyoloji anlayışında ve EECp tedavisinde yakın zamanda kaydedilen ilerlemeler, muhtemel etki mekanizmaları konusuna bir miktar ışık tutmuş ve EECp tedavisi ile görülen faydalara açıklama getirmiştir (Şekil 2) (21). Ancak, hayvan veya insanlarla yapılan kontrolsüz çalışmalardan birçok deneyim elde edilmesine rağmen EECp ile sürdürülen antianginal fayda mekanizması tam olarak hala belirsizdir.

Önceden yapılan birçok çalışma ile nitrik oksit (NO) artırılması ve endotelin-1 (ET-1) seviyelerinin iskemik miyokardiyumda azaltılmasıyla yeni fonksiyonel kollateral damarların gelişmesi (Şekil 3) (22), EECp tedavisi için etki mekanizması olarak gösterilmiştir. Masuda ve ark.(23), fonksiyonel kollateral damarların gelişiminin, EECp tedavisinin sonuçlarından biri olduğunu amonyak pozitron emisyon tomografisi kullanarak göstermiştir. EECp tedavisinden sonra yüksek diyastolik augmentasyondan kaynaklanan artmış endotelial “shear stres” in, endotel ilişkili gevşetme faktörü (EDRF), NO üretimini artırdığı (24) ve ET-1 seviyelerinin down-regülasyonuna sebep olarak, daha fazla kollateral

damarın oluşumuna katkı sağladığını ortaya koymuştur (25-27). Akhtar ve ark. (26), EECP tedavisinin, vazodilatasyon yapan NO 'nun endotel hücrelerinde üretimini artırma ve ET-1



**Şekil 2. EECP Tedavisiyle Bağlantılı Klinik Faydadan Sorumlu Muhtemel Mekanizmalar:**

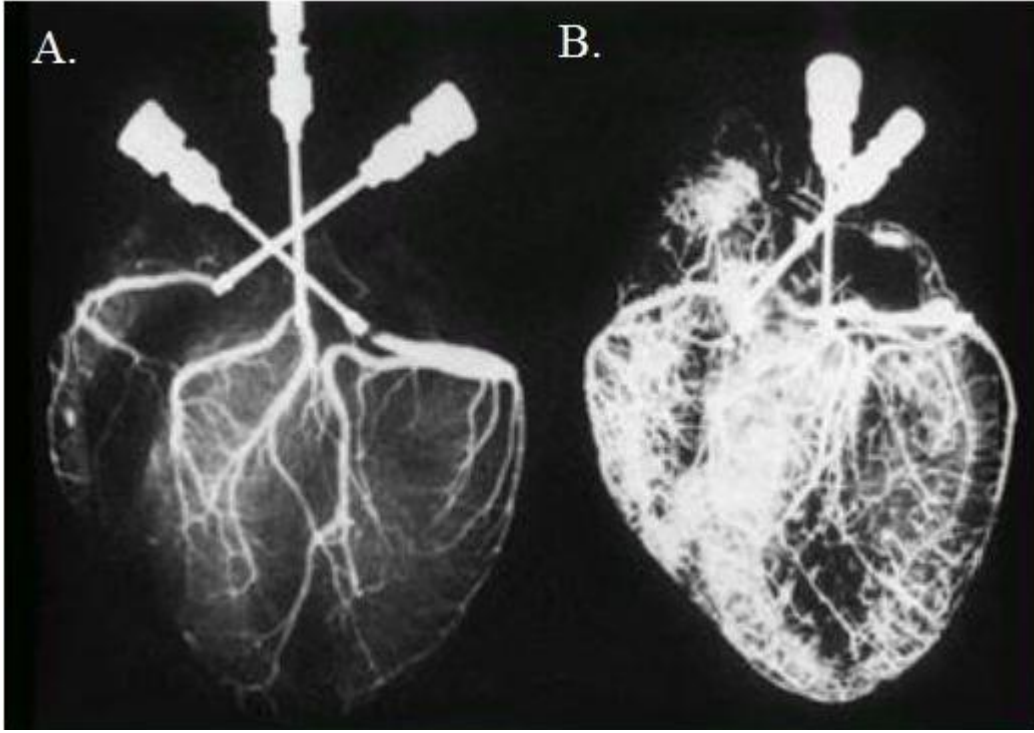
Ani ardyük azalması, miyokard oksijen gereksinimini azaltır. Güçlendirilmiş eksternal kontrpulsasyon [EECP] tedavisinin, koroner kan akışını artırarak, önceden oluşmaya başlamış kollateral damarlardan başlamak suretiyle miyokardın kollateralizasyonu, arteriyojenezi ve anjiyojenezi arttırdığı düşünülmektedir. Kan akışındaki artış ve "shear stres" de vazodilatasyon ve miyokard perfüzyona olumlu katkı sağlayarak, koroner endotel fonksiyonu geliştirebilir. Ayrıca, endotel fonksiyonundaki iyileşme, arteriyojenez ve anjiyojenez ile kollateral oluşumunu daha da arttırabilir. Periferik egzersiz etkisinin yanı sıra, küçük bir plasebo etkisinin de var olduğu; bu etkilerin de EECP tedavisinin semptomatik yararına katkı sağladığı düşünülmektedir (21).

üretimini azaltma konusunda, doz ile bağlantılı sürekli bir etkisi olduğunu ortaya koymuştur.

Ancak, miyokard perfüzyon sintigrafisinde gözlemlenen bir iyileşme, her zaman semptomlardaki düzelmeye tutarlılık göstermemektedir (Tablo 1). Yapılan çalışmalarda

EECP tedavisinin, egzersiz etkisine çok benzer bir şekilde koroner endoteli stabilize ettiği ortaya konulmuştur (28,29). Bu çalışmalar, Bonetti ve ark. (30) tarafından daha önce elde edilen sonuçları doğrulamaktadır. Bonetti ve ark. tarafından yapılan çalışmada 35 saatlik EECP tedavisinden sonra, endotel fonksiyonlarında düzelme saptanmıştır.

Zhang ve ark. (31) ayrıca, eksternal kontrpulsasyon tedavisinin metabolik etkileriyle, nükleer faktör (NF) kappa sinyal yollarında, dolayısıyla ateroskleroz sürecinde gerileme olduğunu ortaya koymuşlardır. Levenson ve ark. (32), EECP tedavisinden sonra siklik guanosin monofosfatta (cGMP) yaşanan ani bir artışın, periferel arteriyel fonksiyonun iyileşmesinden kısmen sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir. cGMP, vasküler düz kas tonusunu düzenler ve bu da, arteriyel fonksiyonu iyileştirebilir. Elli beş adet denek, 1 saat süresince kontrol ya da aktif EECP tedavisi almak üzere 2 gruba randomize edilmiştir. EECP tedavisinden hemen önce ve sonra, radyoimmünassay yoluyla plazma ve trombosit cGMP miktarları ölçülmüştür. Bir saatlik EECP tedavisi, cGMP'nin plazma konsantrasyonunu %52 oranında, trombosit içerisindeki konsantrasyonunu ise %19 oranında artırmıştır. Bu endotelial stabilizasyon teorisi, yakın geçmişte, primer etki mekanizmalarından biri olarak en çok dikkati çeken teori olmuştur, ancak bunu tam olarak anlayabilmek için daha fazla klinik çalışma yapılması gereklidir.



**Şekil 3. Hayvan denekler üzerinde EECP sonrası koroner kollateral gelişiminde artış.**  
A: EECP öncesi B:EECP sonrası (22).

Arora ve ark. (33), insanlar üzerinde uygulanan EECP tedavisinden sonra, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeylerinin artmasına yönelik bir eğilimi göstermişlerdir. VEGF, fibroblast büyüme faktörü gibi diğer büyüme faktörlerinin yanı sıra, DAP'a yönelik gen tedavisinde üzerinde en yaygın şekilde çalışılan faktördür. Chen ve ark. (34), hiperkolesterolemisi olan hayvanlarda EECP tedavisinin endotel hücreleri üzerindeki apoptozu azalttığını göstermişlerdir.

EECP tedavisi, DAP'lı hastalarda endotelial shear stresi arttıran, dolaşan inflamatuvar belirteçleri azaltan, ayrıca adezyon moleküllerini azalttığı gösterilmiş bir yöntemdir (35). Artmış endotelial shear stres dolaşan endotelial progenitor hücreleri de arttırmaktadır (36). Hayvan çalışmalarında EECP'nin endojen granülosit koloni uyarıcı faktörleri (G-CSF) arttırarak, progenitor hücrelerin mobilizasyonunu iyileştirerek

miyokarddaki anjiyojenezi kolaylaştırdığı gösterilmiştir (37). EECP, diyastolik ve ortalama koroner arter basınçlarını arttırırken santral aort ve koroner arterdeki sistolik basıncı azaltır. EECP ile diyastolik doluş iyileşirken, SV diyastol sonu basınç azalır. Diğer yandan SV zirve doluş hızını iyileştirir (38). EECP'nin domuzlarda hiperkolesterolemi aracılı endotelial hasarı azalttığı, vasküler düz kas hücreleri çoğalması ve göçünü durdurduğu, shear stresi arttırarak kronik NO salınımına yol açtığı ve böylece ateroskleroz gelişimi ile intimal hiperplaziyi durdurduğu gösterilmiştir (39). EECP kalp hızını etkilemez (36).

Ochoa ve ark. (40), EECP tedavisinin oksijen alımı üzerinde akut etkilerini bildirmiştir. Semptomatik KAH olan yetişkinlerde, istirahat halindeki oksijen tüketimi (VO<sub>2</sub>) düzeyi ile sağlıklı yetişkinlerin düzeyleri kıyaslanmıştır. Her iki grup da, EECP tedavisi sırasında, VO<sub>2</sub> düzeylerinde küçük, fakat sürekli bir artış göstermiştir. VO<sub>2</sub>, artan egzersiz kapasitesinin bağımsız bir öngördürücüsüdür. VO<sub>2</sub> 'deki bu artış DAP'lı hastalarda EECP tedavisinin egzersiz toleransını arttırmasının nedeni olabilir (21).

**Tablo 1. Kararlı angina pektorisli hastalarda yayınlanmış EECP çalışmaları**

Çalışma Tarih	Hasta sayısı ( n )	Tedavi Süresi (saat)	Anginada iyileşme ( % $\geq$ 1 CCS Sınıf ) ( % )	Nitrogliserin kullanımı	Egzersiz kapasitesi [%]	ST segment depresyonu na kadar geçen süre	Kardiyak perfüzyon (%)	Diğer bulgular
Zheng ve ark. 1983 (14)	200	12	↓ (97 )	–	–	–	–	–
Lawson ve ark.1992 (16)	18	36	↓ (100 )	↓	↑ ( 67 )	–	↑ ( 78 )	–
Lawson ve ark. 1996 (15-18)	27	35	–	–	↑ ( 81 )	–	↑ ( 78 )	EECP, egzersize PVR ve HR yanıtını azaltır
Lawson ve ark. 1998 (19)	60	35	↓	–	↑	–	↑ ( 75 )	2 yıllık takipte fayda sürdü
Arora ve ark. 1999 (20)	139	35	↓	↓	↑	↑	–	Sham kontrol kullanılan tek çift kör çalışma*
Lawson ve ark. 2000 (21)	33	35	↓ (100 )	↓	–	–	↑ ( 79 )	EECP konsorsiyumu
Masuda ve ark. 2001 (22)	11	35	–	–	↑	↑	↑	Hem başta, hem de dipiridamol Provokasyon sırasında, koroner perfüzyon artmıştır
Stys ve ark. 2001 (23)	395	35	↓ ( 88 )	–	–	–	–	EECP, erkeklerde, kadınlarda, gençlerde ve yaşlılarda eşit etkili
Barsness ve ark. 2001 (44)	978	35	↓ (81 )	↓	–	–	–	EECP, noninvazif tedavide alternatif
Stys ve ark. 2002 (45)	175	35	↓ ( 85 )	–	↑	–	↑ ( 83 )	–
Fitz-gerald ve ark. 2003 (46)	4454	35	↓	↓	–	–	↑	–
Tartaglia ve ark. 2003 (47)	25	35	↓ ( 93 )	–	↑	↑ ( 80 )	–	–
Lawson ve ark. 2006 (48)	363	35	↓ ( 72 )	↓ ( 52 )	–	–	–	2 yıl süren fayda
Lawson ve ark. 2005 (49)	746	32	↓ ( 72 )	↓	–	–	–	Hem sistolik hem de diyastolik KY' de eşit fayda.
Novo ve ark. 2006 (50)	25	35	↓ ( 84 )	–	–	–	↑ ( 36 )	Maksimum fayda sistolik disfonksiyonu olanlarda görüldü.
Lawson ve ark. 2006 (51)	1458	35	↓	↓	↑	–	–	EECP tedavisinin, şiddetli anjinal semptomlarda da hafif semptomlarla eşit derecede faydalı olduğu görüldü.
Loh ve ark. 2006 (52)	58	35	↓ ( 86 )	↓	↑	–	–	1 yıllık takipte %78 oranında sürdürülen gelişme

**CCS : Kanada Kardiyovasküler Topluluğu HR : Kalp hızı; PVR: Periferal vasküler direnç.**

**\* MUST-EECP**

#### 2.1.4 EECP ve angina

Çeşitli randomize ve randomize olmayan çalışmalar, EECP tedavisi uygulanan DAP hastaları arasında tutarlı şekilde olumlu bir klinik yanıt olduğunu ortaya koymuştur (Tablo 1). EECP tedavisi ile ilgili klinik faydalar arasında, angina ve nitrat kullanımının azaltılması, egzersiz toleransının artması, olumlu psikososyal etkiler ve yaşam kalitesinin artması, egzersiz kaynaklı ST segmenti depresyonuna kadar geçen sürenin uzaması ve bununla birlikte miyokard perfüzyon kusurlarının çözülmesi yer almaktadır. Başlangıçta şiddetli derecede kısıtlayıcı anginası olan hastaların ve sigara kullanma geçmişi olmayan hastaların, EECP tedavisinden sonra angina sınıflarının iyileşmesi ihtimalleri (CCS fonksiyonel sınıflamasına göre en az bir basamak iyileşme) daha yüksektir (53).

EECP tedavisi üzerine yapılan çalışmaların birçoğu, teknik kısıtlamalar nedeniyle çift kör olamamakta ve iyi kontrol gruplarından yoksun kalmaktadır ve bu durum, geçmişte sık sık operatör önyargısıyla ilgili soruları gündeme getirmiştir. Ancak, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan MUST-EECP çalışması, aynı zamanda, kronik kararlı anginası olan ve egzersiz stres testleri pozitif sonuç veren hastalarda EECP tedavisinin klinik faydasını da ortaya koymuştur (20). Bu çalışmada, angina pektoris (CCS I-III angina) ve belgelenmiş koroner iskemisi olan 139 hasta (ortalama yaş 63, yaş aralığı 35-81 yıl), aktif kontrpulsasyona karşı EECP ile hemodinamik olarak aktif olmayan, daha düşük basınçlı kontrpulsasyona eşit şekilde randomize edilmiştir. Aktif EECP tedavi grubunda yer alan hastalar, plasebo ve başlangıç ile karşılaştırıldığında, egzersiz kaynaklı ST segment depresyonu gelişmesi için geçen sürede istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiş, plasebo ve başlangıç ile karşılaştırıldığında, angina tekrarlarının sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bildirmiştir. Her iki grupta egzersiz süresi anlamlı şekilde artmıştır; ancak, aktif



EECP grubunda artış daha fazla olmuştur. MUST-EECP'nin bir alt çalışması, 12 aylık bir takip süresince sürdürülen aktif tedaviye ayrılan hastalarda yaşam kalitesi parametrelerinde anlamlı bir gelişme göstermiştir (54).

Uluslararası EECP Hasta Kaydından (44,45,53,55) ve EECP Klinik Konsorsiyumundan (21) alınan sonuçlar, kontrollü çalışmalarda gözlemlenen semptomatik faydanın, aynı zamanda klinik uygulamada görülen heterojen hasta popülasyonunda da geçerli olduğunu göstermektedir. Ayrıca, takip verileri, olumlu klinik yanıt gösteren hastalarda klinik faydanın 5 yıla kadar sürdürülebileceğini göstermektedir (21,41,48). Daha önce tartışılan, yayınlanmış çalışmaların birçoğu ile ilgili devam eden tartışmalardan biri de (Tablo 1), EECP tedavisinden sonra bildirilen egzersiz toleransındaki artışın en azından kısmen, egzersiz etkisine bağlanabileceğidir.

### **2.1.5 Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu ve angina pektoris olan hastalarda EECP**

KY'si olan hasta grubuna EECP tedavisi uygularken, ilk araştırmacıların öncelikli sorunu, EECP tedavisinden kaynaklanan artan venöz dönüşün, şiddetli sol ventrikül fonksiyon bozukluğu (SVFB) bulunan angina pektoris hastalarında pulmoner ödemi artırabileceği hususuydu. Soran ve ark., angina pektoris ve şiddetli SVFB bulunan hastalarda EECP tedavisinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmiştir [ejeksiyon fraksiyonu (EF) < %35] (21,55-57). EECP tedavisinin sonuçları, kronik anginası olan hastaların tedavisine yönelik olarak, EECP tedavisi konusunda uluslararası çok merkezli bir çalışma olan Uluslararası EECP Hasta Kaydına alınan 363 hastada takip edilmiştir. EECP tedavisinin, KABG veya PKG ile revaskülarizasyon için iyi adaylar oldukları düşünülmeyen, şiddetli SVFB'si bulunan hastalarda güvenli ve etkili bir angina tedavisi olduğu gözlenmiştir. Tedavi tamamlandıktan

sonra, anginanın şiddetinde anlamlı bir azalma yaşanmıştır: %72'si, şiddetli anginadan hafif veya sıfır anginaya doğru iyileşme göstermiştir. Hastaların %52'si nitrogliserin kullanımını bırakmıştır. Yaşam kalitesi, anlamlı bir artış göstermiştir. İki yıllık takipte, anginada yaşanan bu azalma, %55 olarak devam etmiş, %83'ü hayatta kalmış ve olaysız (ölüm/miyokard enfarktüsü (ME)/ PKG/ KABG) hayatta kalma oranı %70 olmuştur. Yüzde kırk üçü, kardiyak nedenlerle hastaneye kaldırılmamış; %81'inde konjestif KY olayı yaşanmamıştır (56).

Lawson ve ark.(57) ise, 35 saatlik EECP tedavisi uygulanan, SV fonksiyonu korunan ( $EF > \%35$ ) ve şiddetli SVFB ( $EF \leq \%35$ ) bulunan DAP hastalarını değerlendirmiştir. Otuz beş saatlik EECP tedavisinin ilk saatinden önce ve 35. saatinden sonra, KV fonksiyonun biyoempedans ölçümleri alınmıştır. Yirmisinin SV fonksiyonu korunan ve 5'inde şiddetli SVFB bulunan yirmi beş hasta kaydedilmiştir. Her iki grupta da angina sınıfı benzer şekilde iyileşmiştir. Tedaviyle birlikte, korunmuş SV fonksiyon grubunun aksine, şiddetli SVFB grubunun kardiyak gücünde ve endeksinde artış ile sistemik vasküler direncinde azalma görülmüştür. Bu çalışmada, EECP'nin, şiddetli SVFB ile KAH bulunan hastalara, doğrudan kardiyak gücün geliştirilmesi ve dolaylı olarak sistemik vasküler direncin azaltılması yoluyla fayda sağlayabileceği öne sürülmüştür (57).

### **2.1.6 Kalp Yetersizliğinde EECP Tedavisi**

Önceleri izole bir pompa yetersizliği olarak tanımlanan KY, günümüzde birçok adaptif ve maladaptif mekanizmalar ile komplike bir nöroendokrin sendrom olarak tanımlanmaktadır. 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 oynamaktadır.

KY'de iki karşıt nörohormonal grup ortaya çıkar: Birincisi antinatriüretik ve anti-diüretik etkili vasokonstriktör hormonlar; diğeri ise antimitojenik olan natriüretik ve diüretik etkili vazodilatör hormonlardır. Ancak, başlangıçta dolaşımın düzeltilmesi lehine gibi görünen bu hormonlar zamanla KV 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, günümüzde erişkin yaştaki en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin başındadır. KY'nin progresyonunda, 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, renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAS) 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 hastalarının sınıflandırılması New York Kalp Birliği (NYHA) tarafından geliştirilen, semptom oluşması için gereken efor miktarını değerlendiren skalayla yapılır. Subjektif şikayetlerden oluşan bir sınıflandırma olmasına rağmen NYHA fonksiyonel sınıflamasının kronik KY'nde yaşam beklentisinin güçlü bir prediktörü olduğu kanıtlanmıştır.

- **Sınıf I:** Limitasyon yok. Olağan fizik aktivitenin yorgunluk, nefes darlığı ve çarpıntı gibi şikayetlere sebep olmaz.
- **Sınıf II:** Fizik aktivitede hafif kısıtlılık var. İstirahatte semptom görülmez. Olağan fizik aktivite sonucunda minimal yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı ve göğüs ağrısı olabilir.
- **Sınıf III:** Fizik aktivitede belirgin kısıtlılık var. Hasta istirahatte normal olmasına rağmen olağan fizik aktivite dahi belirgin semptomatoloji oluşmasına neden olur.
- **Sınıf IV:** Limitasyon olmadan hiçbir fizik aktivite gerçekleştirilememesi. Konjestif KY semptomları istirahatte dahi gündeme gelir

KY'de EECP tedavisinin etkinliği ve güvenliğine ilişkin olarak bugüne kadar elde edilen verilerin birçoğu, küçük çalışmalardan elde edilmiştir (21,58). Hafif ile orta derecede KY teşhisi konmuş (NYHA fonksiyonel sınıf II veya III), SVEF'si < %35 olan, klinik olarak stabil hastalardan oluşan bir pilot çalışmada, Soran ve ark. (58), EECP tedavisinin, uygulanması sırasında beklenmedik herhangi bir advers olay yaşanmaksızın güvenli olduğunu görmüşlerdir. Soran ve ark. ayrıca, SVEF'si < %35 oranında olan stabil KY hastalarında, 7 hafta süresince 35 adet 1 seanslık EECP tedavisinin uygulandığı ve 6 ay boyunca takip edildiği, çok merkezli bir fizibilite çalışması yapmışlardır (59). İskemik kalp hastalığı ve iskemik kalp hastalığı olmayan gruplar için ortalama EF, sırasıyla  $25.6 \pm 7.1$  ve  $18.7 \pm 7.4$  olmuştur. Hafif ile orta şiddetli kalp kapak hastalığı, iskemik olmayan grupta en yaygın etyoloji idi. Çalışma sonuçları, bu hasta grubunda EECP tedavisinin güvenli olduğunu ve iyi tolere edildiğini göstermektedir (21,59). Ayrıca, EECP tedavisi, EECP tedavisinden sonra 1. haftada ve 6. haftada zirve VO<sub>2</sub> ve egzersiz süresiyle ölçüldüğü gibi, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmelerle de bağlantılıydı. Çalışmaya alınanlar, KY'nin iskemik veya iskemik olmayan etyolojileri dikkate alınmaksızın EECP tedavisinden benzer

derecede fayda görmüş olmalarına rağmen, az sayıda hasta olması nedeniyle, iskemik olmayan hastalarda EECP'nin etkinliğinin değerlendirilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Bu sonuçlara göre, stabil KY (NYHA fonksiyonel sınıflar II ve III) ve SVFB'si bulunan hastalarda daha geniş, kontrollü bir EECP tedavisi çalışması yapılmıştır. PEECH (KY'de EECP'nin Prospektif Değerlendirmesi) çalışması, semptomatik ancak stabil KY olan (NYHA fonksiyonel sınıf II ve III, iskemik ve iskemik olmayan etioloji) ve SVEF'si  $\leq$  %35 olan 187 hastadan oluşan, stabil KY bulunan hastalarda EECP tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla tasarlanmış, kontrollü, randomize, tek kör, paralel grup, çok merkezli bir çalışmadır (38). Tıbbi tedavi, Amerika KY Topluluğunun tavsiyelerine bağlı olarak, tüm hastalarda optimize edilmiş ve daha sonra, normal bakım veya EECP tedavisi olmak üzere 2 tedavi grubu arasında randomize edilmiştir. EECP tedavisi, zirve VO<sub>2</sub>'de eşlik eden bir artış olmaksızın, egzersiz toleransını, yaşam kalitesini ve NYHA fonksiyonel sınıfını iyileştirmiştir. Araştırmacılar, iskemik veya iskemik olmayan dilate kardiyomyopatiye sekonder KY bulunan hastalarda EECP tedavisine yanıtta farklılıklar bulunup bulunmadığını da değerlendirmiştir. Fakat nispeten küçük örneklem boyutunda, hastalığın etiyojisine bağlı alt grup analizi, iskemik kardiyomyopatisi bulunan hastalarda fayda gösterirken, iskemik olmayan hastalığı bulunan az sayıda hastada bu fark görülmemiştir. Hastalara uygulanan tedavi gizlenmediğinden, EECP tedavisinin bu faydaları, plasebo etkisine bağlanabilir. Ancak, EECP tedavisinin doktorlarca kullanılabilirliği, EECP tedavi verilerinin genelini değerlendirmelerine göre kişisel olarak belirlenmelidir. Yapılacak yeni çalışmalar, EECP tedavisinin hem etki mekanizmasının hem genel etkilerinin açığa kavuşturulmasına yardımcı olabilir. Bunun yanında EECP'nin KY ve DAP dışında potansiyel kullanım alanlarıyla ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur (Tablo 2)(21).

Ayrıca DAP'lı hastalarda EECP tedavisinin erkeklerde erektil disfonksiyonu NO salınımına bağlı olarak iyileştirdiği düşünülmektedir (64). EECP tedavisinin servikal spondiloza bağlı vertebral arter akım yetersizliğini iyileştirdiği gösterilmiştir (65). Öte yandan kardiyak sendrom X'in de EECP ile etkili şekilde tedavi edileceğine dair yayınlar olmakla birlikte, kontrollü daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (66).

### **2.1.7 Tekniğin sınırlandırmaları**

EECP tedavisinin bütün hastalar için en uygun seçim olmadığı aşikârdır. Bu invazif olmayan ayaktan tedavi işlemi, kafların yüksek basınçla ardışık olarak sıkıştırması nedeniyle, hastalar için bir bakıma rahatsız edici olabilir. Valvüler kalp hastalığının belirli türleri (özellikle aort yetersizliği, ileri aort ve mitral darlığı) veya yakın zamanda kardiyak kateterizasyon, düzensiz kalp ritmi, şiddetli hipertansiyon, bacak arterlerinde önemli tıkanmalar gelişmiş veya yakın dönemde derin venöz tromboz geçmişi bulunan kişiler için tavsiye edilmez (Tablo 3). Ancak, bunun dışında herkes için, bu işlem oldukça güvenli görünmektedir. Bununla birlikte mali boyutu göz önünde bulundurulmalıdır.

**Tablo 2. EECP'nin potansiyel kullanım alanları**

<b>Çalışma</b>	<b>Hasta [n]</b>	<b>Tedavi süresi (saat)</b>	<b>DAP ve KY dışındaki durumlarda EECP tedavisinin potansiyel kullanım alanları</b>	<b>Açıklamalar</b>
Werner ve ark. 2005 (60)	19	2	<b>Hepatorenal sendrom</b> Güvenlik: EECP tedavisi, sağlıklı ve sirotik hastalarda benzer şekilde tolere edildi Etkinlik: EECP tedavisi, son aşamada siroz ve hepatorenal sendromlu hastalarda üriner akış hızını artırdı	Son aşamada karaciğer hastalığı bulunan, nakil bekleyen hastalarda, diürez ve yüksek üriner akışta EECP tedavisinin potansiyel rolü
Rajaram ve ark. 2005 (61)	6	35	<b>Huzursuz bacak sendromu</b> EECP tedavisinden sonra semptomlarda iyileşme. Fayda, 6 ay boyunca sürdü.	Küçük, kontrolsüz bir vaka serisiydi
Froschmaler ve ark. 1998 (62)	13	35	Penil arter akışında %200 artış ve 13 kişiden 11'inde bildirilen <b>erektil fonksiyonda</b> olumlu gelişme	EECP tedavisine ve erektil fonksiyon bozukluğunda iyileşmeye bakan vaka serisi
Offergeld ve ark. 1998 (63)	30	5-10	<b>Ani sağırılığın ve tinnitusun</b> tedavisi [vasküler kökenli] Hastaların %47'sinde tinnitus azaldı.	Duyuma eşiği, ortalama %28 arttı.

**Tablo 3. Güçlendirilmiş eksternal kontrpulsasyonun yan etkileri ve kontrendikasyonları (21)**

<b>YAN ETKİLER:</b>	<b>KONTRENDİKASYONLAR:</b>
*Bacak veya bel ağrısı *Ciltte erozyon veya ekimoz *INR dozu ayarlanmadığında Coumadin kullanan hastalarda ekimoz *Karıncalanma hissi *Şiddetli aritmisi olan hastalarda kalp yetersizliğinin kötüye gitmesi	*INR değeri >2.5 olması veya kontrolsüz koagülopati *EECP sisteminin tetiklenmesine karışabilecek aritmiler (kontrolsüz atriyal ibrilasyon, çarpıntı ve çok sık prematüre ventriküler atım) *İleri aort yetersizliği *Şiddetli periferik arteriyel hastalık *Şiddetli hipertansiyon (>180/110 mmHg) *Aortik anevrizma (>5 cm) veya diseksiyon *Gebelik *Venöz Hastalık (halen veya daha önce yaşanmış derin ven trombozu veya pulmoner emboli) *Karotis arter hastalığı *Kalp kateterizasyonu veya arteriyel ponksiyon sonrasında kanama riski nedeniyle 2 hafta süreyle tedavinin uygulanması önerilmez. *Kronik tıkaçıcı akciğer hastalığı



## 2.2 Yağ dokusu ve adiponektin

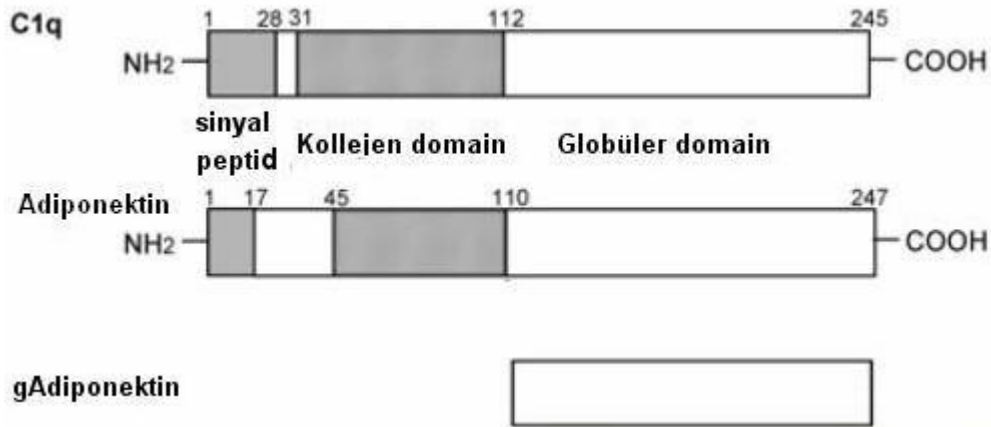
Öncesinde yağ dokusu, yağ asidi depolanan ve vücudu izole eden yer olarak bilinirken günümüzde beyaz yağ dokusu birçok biyoaktif peptid üreten bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir, bu biyoaktif peptidlere genel olarak adipositokinler adı verilmektedir (Tablo 4) (3). Yağ dokusunda adiposit ve makrofaj, fibroblast, endotel hücreleri, preadipositlerin olduğu vasküler stromal kısım mevcuttur. Preadipositler mezodermal kaynaklı multipotent kök hücreden köken alır ve yeni adipositlere dönüşebilme yeteneği vardır (3). Yağ dokusundan üretilen adipositokinler arasındaki dengenin korunması glukoz ve lipid metabolizmalarının homeostazı açısından önemli rol oynamaktadır (67). Adiponektin, insülin duyarlılığını ve enerji metabolizmasını düzenleyen yağ dokusunun salgıladığı en önemli adipokindir (4).

### 2.2.1 Adiponektinin moleküler yapısı

İnsan adiponektin geni kromozom 3q27' de olup bu alan metabolik sendrom ve Tip 2 DM ile ilişkili bulunmuştur (68). Yaklaşık 30 kDa ağırlığında 244 aminoasidlik bir polipeptid olan adiponektin; GBP28, adipoQ, ACRP 30 isimleriyle de adlandırılmaktadır. Adiponektin sinyal alanı, kollajen yapımının hakim olduğu bir N-terminal kısım, bir değişken kısım ve globüler yapının hakim olduğu C – terminal kısımdan oluşur (Şekil 4).

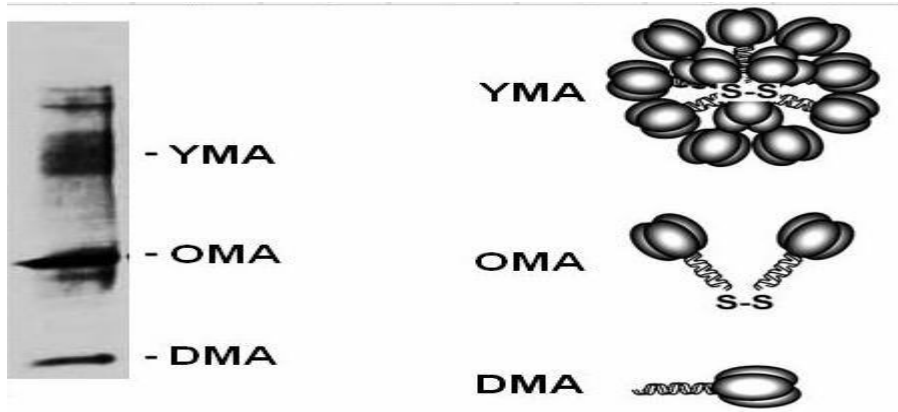
**Tablo 4. Adipositokinler**

<b>Adipositokin</b>	<b>Etkileri</b>
Leptin	Besin alımı, yağ kitlesi
Adiponektin	İnsülin direnci, inflamasyon
Resistin	İnsülin direnci, inflamasyon
Visfatin	İnsülin direnci
Omentin	İnsülin direnci
Vaspin	İnsülin direnci
Apelin	Vazodilatasyon
Kolesterol ester transfer proteini (CETP)	Lipid metabolizması
Lipoprotein lipaz (LPL)	Lipid metabolizması
Hormon duyarlı lipaz (HSL)	Lipid metabolizması
Adiposit yağ asidi bağlayıcı protein 4 (A-FABP 4) (aP2)	Lipid metabolizması
Perilipin	Lipid metabolizması
Renitol bağlayıcı protein (RBP)	Lipid metabolizması
Açılasyon uyarıcı protein (ASP)	Lipid metabolizması
Anjiyotensin II ( AT II)	Hipertansiyon
Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE)	Hipertansiyon
Anjiyotensinojen (AGT)	Hipertansiyon
Tümör nekroz faktörü- alfa (TNF- $\alpha$ )	İnflamasyon
İnterlökin-6 (IL-6)	İnflamasyon
C-Reaktif protein (CRP)	İnflamasyon
Makrofaj kemoatraktan protein-1 (MCP-1)	Makrofaj atraksiyonu
Hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1)	Makrofaj aktivasyonu
Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)	Fibrinoliz



**Şekil 4. Adiponektinin yapısı**

Adiponektin, çok düşük miktarda globüler kısım şeklinde dolaşımında bulunabilirse de bu formun biyolojik aktivitesi çok daha fazladır ve kastaki serbest yağ asidi oksidasyonunu uyarır (69). Globüler kısmın 3 boyutlu yapısı TNF-alfa ile benzerlik göstermektedir (70). İnsan plazmasında adiponektin başlıca 3 formda bulunur: trimer, hekzamer ve yüksek molekül ağırlıklı form (YMA) (71). YMA form, intrasellüler adiponektinin önemli kısmını oluştururken, dolaşımında düşük molekül ağırlıklı (DMA) form baskındır. YMA form, glikoz ve lipid metabolizmasında toplam adiponektine göre daha etkindir ve adiponektinin aktif formudur (4) (Şekil 5).

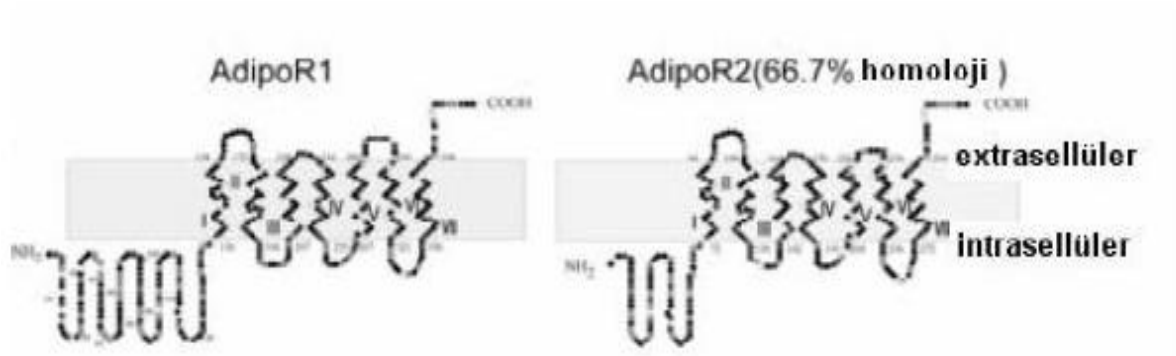


**Şekil 5. Adiponektinin Multimer Formasyonları**

### 2.2.2 Adiponektin reseptörleri

İki adiponektin reseptörü tanımlanmıştır: Adipo R1 ve Adipo R2 (3) (Şekil 6). Her ikisi de 7 transmembran alanlı reseptörlere aittir ve peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR), adenosin monofosfat kinaz (AMPK) sinyal moleküllerini aktive etmek üzere işlev gösterirler (72). Adipo R1 başlıca çizgili kasta eksprese olur ve globüler forma yüksek ilgi gösterir. Adipo R1, AMPK üzerinde aktive edici etkiye sahiptir ve bu etkisiyle lipid oksidasyonunu artırır. AdipoR2 ise başlıca karaciğerde eksprese olur ve her iki adiponektin formuna da benzer ilgiye sahiptir. AMPK aktivasyonu ve PPAR-alfa ligand aktivitesindeki artış yoluyla karaciğer yağlanmasında azalmaya neden olmaktadır.

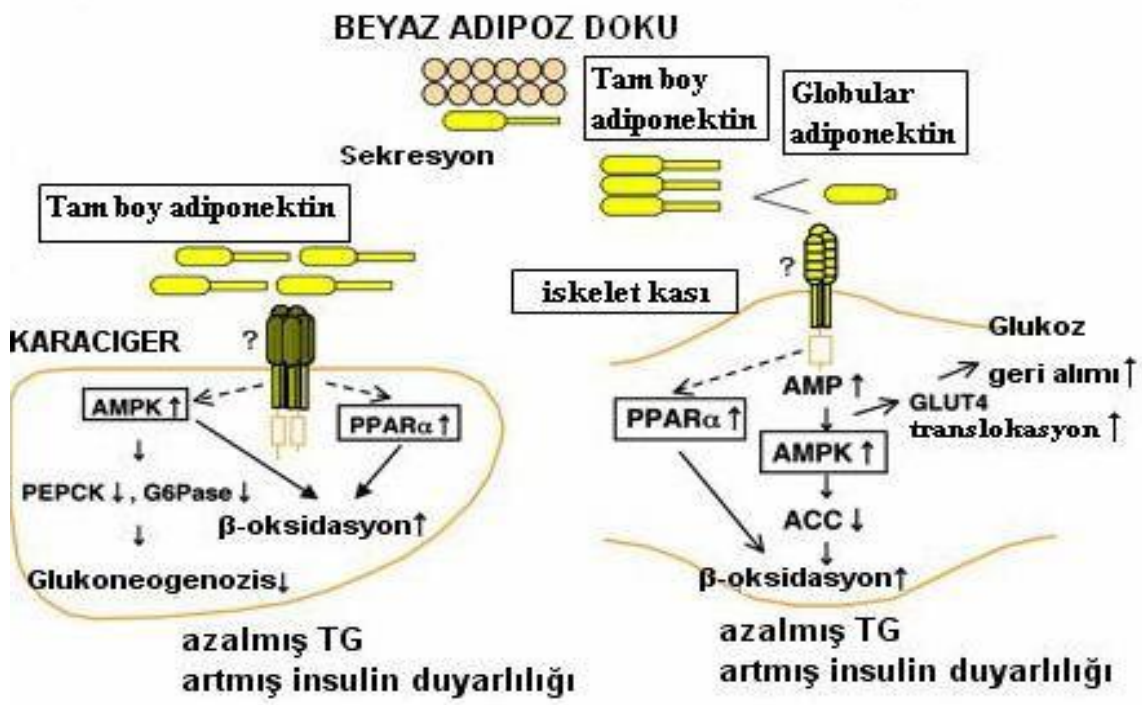
Adiponektin reseptörleri, pankreatik beta hücrelerinde, makrofajlarda ve aterosklerotik lezyonlarda gösterilmiştir (4). Adiponektin reseptörleri santral sinir sisteminde de bulunabilmektedir (73).



Şekil 6. Adiponektin reseptörleri

### 2.2.3 Adiponektin sentezi ve belirleyicileri

Adiponektinin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazladır. Globüler adiponektin trimer formda, tam uzun adiponektin 3 formda bulunur: trimer, heksamer ve YMA. C2C12 miyositlerindeki AdipoR1/R2 reseptörlerin uyarılmasıyla adiponektin PPAR-alfa, AMPK enzimlerini aktive ederek glukoz geri alımını ve yağ asidi oksidasyonunu düzenler. Karaciğer hücresinde AdipoR1/R2 reseptörlerin uyarılması AMPK ve PPAR-alfa enzimlerinin aktivasyonu ile yağ asidi oksidasyonunu düzenler (Şekil 7) (74).



**Şekil 7. Adiponektin etkisi**

Plazma adiponektin düzeyleri erkeklerde androjenlerin etkisi olarak kadınlarda belirgin olarak daha düşüktür ve adiponektin seviyesi yaşla ters orantılıdır (75). Adiponektinin salgılanmasını uyarıcı ve engelleyen faktörler bildirilmiştir. Sigara kullanımı adiponektin seviyelerini azaltmaktadır ve sigaranın bırakılması ile adiponektin seviyeleri artmıştır (76) (Tablo 5).

**Tablo 5. Adiponektin salgılanmasını etkileyen faktörler**

<b>Adiponektin salgısını uyarıcılar:</b>	<b>Adiponektin salgısını inhibe edenler:</b>
İnsülin	Beta-adrenerjik uyarılma
Yüksek yoğunluklu lipoprotein	AT II
Orta derecede alkol tüketimi	ET-1
RAS blokajı	Kortikosteroidler
Kanaboid CB1 reseptör blokajı	Leptin
Peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör	Ghrelin
Vejeteryan diyet	Oksidatif stres, sigara kullanımı
Egzersiz	TNF alfa, IL 6

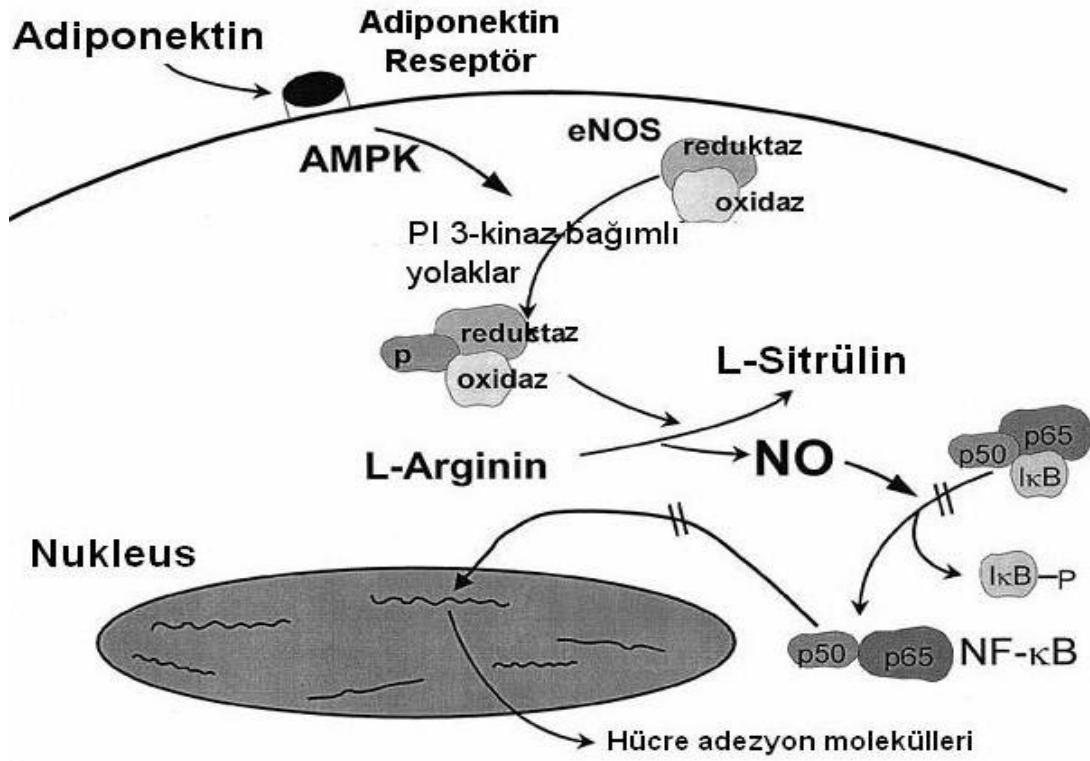
#### **2.2.4 Obezite, metabolik sendrom, ateroskleroz ve adiponektin**

Adiponektin, AMPK fosforilasyonu ve aktivasyonunu aracılığıyla vücut ağırlığının kontrolünde ve yakıt homeostazında rol oynamaktadır (3,76-80). Adiponektinin obezitede dolaşımdaki düzeyi azalırken kilo verildiğinde düzeyleri artar (3,81,82). Kilo vermeksizin yapılan egzersizin insülin direncinde iyileşmeye yol açmasına karşın adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (83). Adiponektin açlıkta daha yüksek konsantrasyonda iken yemekten sonra düzeyleri düşer (84). Tip 1 DM ve anorektik hastalarda düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (85,86). Adiponektinin diyetle ilgili obezitenin erken safhasında henüz küçük adipositler aktifken arttığı, adipositlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve tip 2 DM’de ise azaldığı bildirilmiştir (3,69,87) (Şekil 8).



**Şekil 8. Obezite ve adiponektin**

Çalışmalarda, enflamasyonun insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Adiponektinin glukoz ve enerji metabolizması üzerine etkisi kadar immün sistemini de düzenleyici rolü vardır. Adiponektin, endotelde adezyon moleküllerinin ve nükleer transkripsiyonel faktör kapp B (NF-kB) sinyal ekspresyonunu inhibe ederek enflamatuvar reaksiyonlarda yer alır. Bu şekilde TNF-alfa üretilemeyeceği gibi, adipositlerin genişlemesi önlenerek IL-6 gibi enflamasyon belirteçleri artamayacaktır (3,88) (Şekil 9).

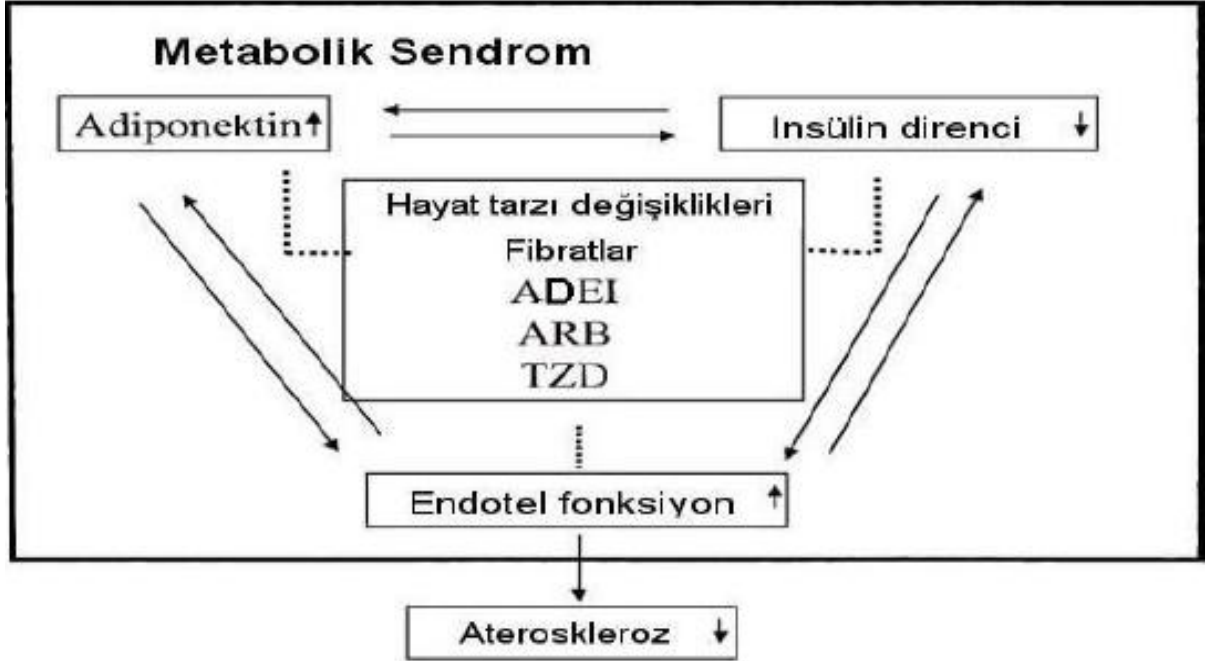


**Şekil 9. Adiponektinin enflamatuvar rolü**

İnsülin dirençli lipoatrofik sıçanlarda tek başına adiponektin veya leptinin fizyolojik dozlarda verilmesi insülin direncini kısmen düzeltirken, her iki hormonun kombine verilmesiyle insülin direnci tamamen normale döner (89). İnsanda serum adiponektin düzeyi 5-30 µg/ml aralığındadır (90). Adiponektin düzeyleri vücut yağ oranı, bel kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon gösterir (91,92). Yine adiponektin düzeyleri açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, glukoz tolerans testinin 2. saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total ve LDL kolesterol, trigliserid ve ürik asid düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL konsantrasyonlarıyla pozitif korelasyon gösterir (92-94). Karaciğerde adiponektin, insülin duyarlılığını arttırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu arttırır ve karaciğerde glukoneogenezi de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır (3,95,96). Çizgili kasta ise glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini arttırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar; insülin duyarlılığını arttırır (3,69,89). Metabolik sendrom,



ateroskleroz gelişim sürecinde önemli rol oynar, adiponektin düzeylerinin de bunda payı vardır.(Şekil 10)

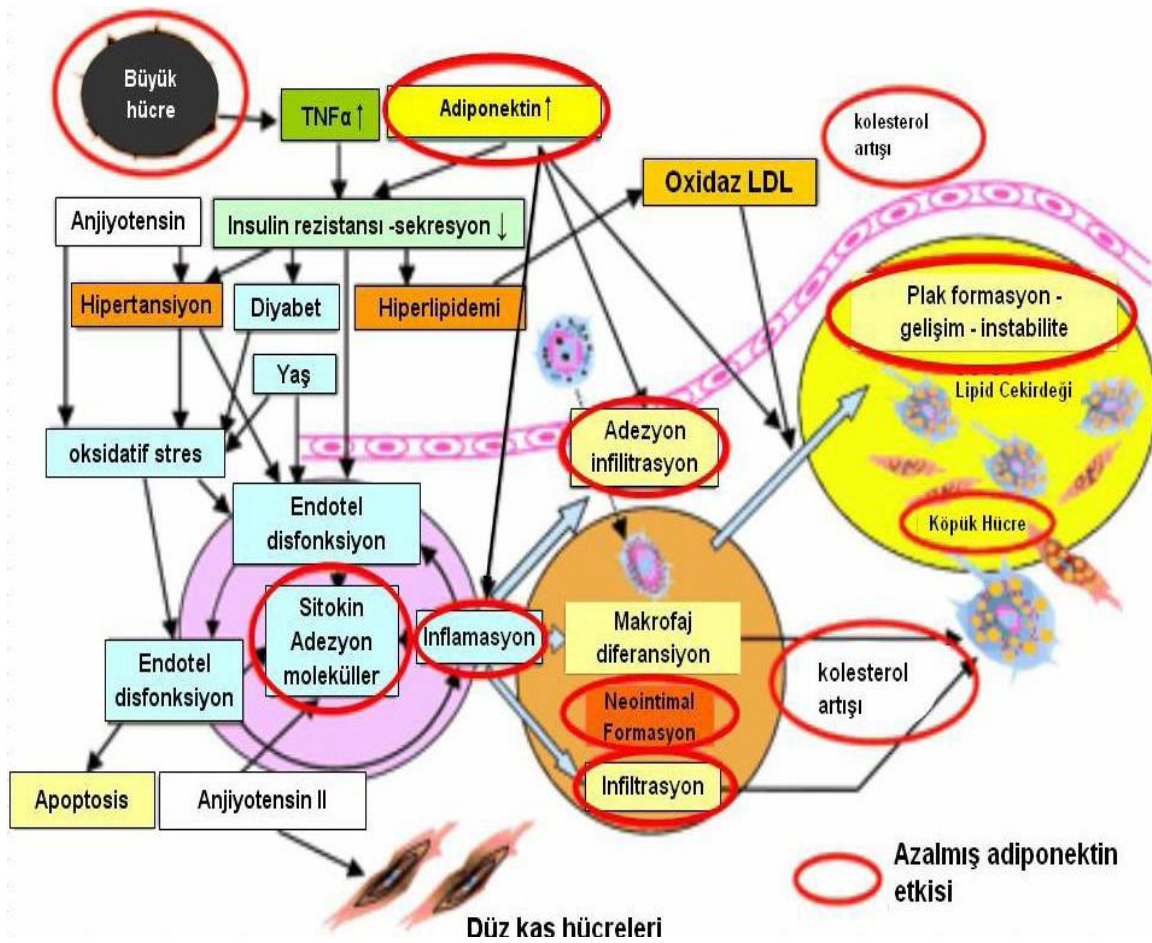


**Şekil 10. Metabolik sendrom ve adiponektin**

**Tzd:** Tiazolidinedion

Adiponektin makrofajlardan köpük hücre oluşumunu baskılamaktadır (3,97-99). Kültürdeki düz kas hücrelerinde adiponektin; trombosit türevi büyüme faktörü, heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü (HB-EGF), temel fibroblastik büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörleri ile sağlanan deoksiribo nükleik asit (DNA) sentezini yavaşlatmıştır (100). Adiponektin; endotel hücrelerinde in vitro hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1), endotel hücresi adhezyon molekülü-1 ve e-selektin ekspresyonunu da baskılamaktadır, TNF-alfa ile uyarılan insan aortik endotel hücrelerinde monositlerin yapışmasını da önlemektedir. Adiponektin, NOS ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz ekspresyonunu ve sonucunda ortaya çıkan oksidatif stresi inhibe ederek miyokardı iskemiye karşı korumaktadır (101). Adiponektinin özellikle endotel hücrelerinde ve makrofajlarda anti enflamatuar ve anti aterojenik etkileri olabileceğini düşündürmektedir (3,99,100,102-105) (Şekil 11) (Tablo 6).

Okamoto ve ark. (106), rat karotid arterinde kateterle duvar hasarı oluşturulmuş bölgede subendotelyal adiponektin birikiminin olduğunu, sağlam damar bölgelerinde ise bu birikimin olmadığını ortaya koymuşlar ve bu nedenle de, serum adiponektin düzeylerinin azaldığını rapor etmişlerdir. Adiponektinin VEGF ve adezyon molekülleri üzerinden düz kas hücre çoğalmasını ve göçünü engellediği bilindiğinden akla adiponektin kaplı stentlerin düşünülebilirliği gelmektedir (104).



Şekil 11. Ateroskleroz ve adiponektin

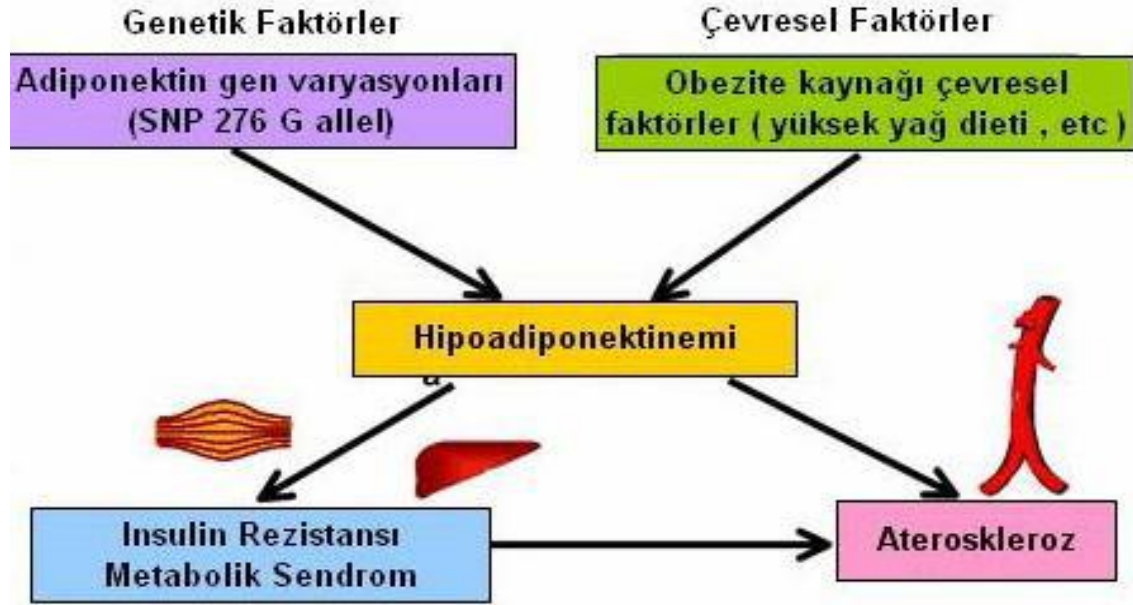
**Tablo 6. Adiponektinin antiaterojenik özellikleri**

<b>Adiponektinin antiaterojenik özellikleri:</b>
-- Adezyon moleküllerinin üretiminde azalma -- Endotel hücrelerine monosit adezyonunda azalma -- Okside LDL alımında azalma -- Köpük hücresi formasyonunda azalma -- Düz kas hücrelerinin çoğalması ve göçünde azalma

Adiponektin düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir (105). Ayrıca adiponektin endotel hücrelerinde NO üretimini artırır ve anjiyogenez uyarır (106-107). Bu etkilerine insülin reseptörlerinin fosforilasyonunda artış, adenosin mono fosfata (AMP) bağlı artan protein kinazların aktive oluşu ve NF-kB yolağının modülasyonu aracılık etmektedir (107-108). Hipoadiponektinemiyle tip 2 diyabet gelişimi arasında da bir ilişki saptanmıştır (109-111). Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını artırıcı glitazon türü (rosiglitazon, pioglitazon) ilaçların kullanımının sonucu olarak insülin duyarlılığının arttığı durumlarda adiponektin düzeylerinde yükselme gözlenir (111). Tip 2 DM’de glimepirid kullanımı da adiponektin düzeylerinde artış yapmaktadır (112). Metformin ise plazma adiponektin düzeylerini etkilememektedir (113). Adiponektin direk olarak, vücut kitlesinden bağımsız olarak, RAS blokajı yapar. Gerçekte RAS inhibitörleri ile tedavi plazma adiponektin seviyelerini artırır. Örneğin kandesartanın esansiyel hipertansiyonu olan insülin dirençli olgularda adiponektin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (114).

Son dönem KY olan hastalarda adiponektin seviyeleri artmış olarak saptanmakta, hatta kardiyak kaşeksinin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu düşünülmektedir (115,117). Akut dekompanse KY’de de mortaliteyi öngörebileceğine dair yayınlar mevcuttur (118). Öte yandan diğer bir çalışmada ise adiponektinin KY ile ilişkisi saptanmazken daha çok başka bir adipositokin olan resistin ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (116). Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda ise serum adiponektin düzeyleri, sağlıklı katılımcılara göre, diyaliz hastaları

arasında 2.5 kat daha yüksek bulunmuştur (119). Tiroid disfonksiyonu olan kişilerde yapılan çalışmada tiroid hormonlarının serum adiponektin düzeylerine belirgin bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir (120). Adiponektinin klinik etkileri Şekil 12’de, etkilendiği bazı yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaçlar ise Tablo 7’de gösterilmiştir.



Şekil 12. Adiponektinin klinik etkileri

Tablo 7. Adiponektin çevre – ilaç etkileri

<b>Adiponektin seviyesini arttıranlar</b>	Kilo kaybı Diyetle egzersiz Temokapril ve ramipril Losartan ve kandesartan Fenofibrat Tzd Glimepid Nebivolol
<b>Adiponektin seviyesine nötr etkililer</b>	Metformin Simvastatin Atorvastatin Rosuvastatin
<b>Adiponektin seviyesini azaltanlar</b>	Sigara içimi Sempatik sinir sistemi aktivasyonu

### 3 HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan 26.06.2009 tarihinde onay alınmış olup proje numarası 2009 / 117'dir.

#### 3.1 Hasta Popülasyonu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine Nisan 2009 – Mayıs 2010 tarihleri arasında başvuran, KAH saptanan ancak PKG veya KABG uygulanamayan ya da yüksek riskli saptanıp herhangi bir revaskülarizasyon işlemi yapılamayan veya hastanın işlemi kabul etmediği olgular tarandı. Bu süre içerisinde EECP tedavisini bu hastalardan yirmi tanesi kabul etti. Yirmi hastadan ikisine sadece 10 seans EECP uygulandığı için çalışma dışı bırakıldı. Bir hastanın sürekli olmayan ventriküler taşikardisi olması nedeniyle EECP tedavisi devam ettirilemedi. Bir hastanın EECP tedavisi devam ederken, hastanedeki yatışı esnasında solunum arrestine bağlı endotrakeal entübasyon yapılması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bir diğer hasta da EECP tedavisine başladıktan sonra cerrahi revaskülarizasyona gittiği için çalışma dışı bırakılarak toplam 15 hasta çalışmaya dahil edilerek, EECP tedavi kolunu oluşturdu. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda serum adiponektin düzeylerinin yükseldiği bilindiğinden, EECP tedavi grubundan bir kişinin takibi esnasında böbrek yetersizliği gelişip serum kreatin seviyeleri arttığından dolayı hasta, istatistik dışı bırakıldı. Aynı dönem içerisinde EECP tedavisine uygun olup da herhangi bir nedenle EECP işlemi yapılamayanlar veya EECP tedavi koluyla benzer klinik özelliklere sahip aynı sayıdaki hastalar, medikal tedavi grubunu oluşturdu.

Çalışmaya dahil etme kriterleri şunlardı:

- 1- KAH olup PKG ya da KABG yapılamayanlar veya yüksek riskli olanlar.
- 2- 18 yaşından büyük olanlar
- 3- İşleme gönüllü olanlar

Çalışma dışı bırakma kriterleri ise:

- 1- İleri aort yetersizliği ve/ veya kapak darlığı olması
- 2- Çalışmaya gönülsüz olması
- 3- Ciddi periferik arter hastalığı olması
- 4- Geçirilmiş veya halen süren derin ven trombozu ve pulmoner emboli olması
- 5- %80'in üzerinde darlık yaratan karotis arter hastalığı olması
- 6- %50 ve üzerinde darlığa neden olan korunmasız sol ana koroner arter lezyonu olması
- 7- Gebelik

### **3.2 Yöntem**

EECP tedavisi ve medikal tedavi grupları çalışmaya alındıktan sonra geçerli olan kılavuzlara göre tıbbi tedavileri optimal şekilde düzenlendi. EECP tedavi grubuna, seanslara başlamadan önce ve toplam 35 seans sonrasında, medikal tedavi grubuna ise çalışmaya alınınca ve yaklaşık 7 hafta sonrasında ziyaret yapılarak fizik muayeneleri ile ekokardiyografik tetkikleri yapıldı. Ayrıca öncesinde ve sonrasında iki defa olmak üzere açlık venöz kan örnekleme yapılarak biyokimyasal ve hematolojik parametreler çalışıldı.

### **3.3 Biyokimyasal ve Hematolojik Analiz:**

Çalışmaya alınanların 12 saatlik açlık venöz kanında rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkikleri yapıldı. Adiponektin için venöz kan örnekleri alınarak 4000 rpm 7 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri eksi 80 santigrad derecede laboratuvar ortamında çalışılıncaya kadar bekletildi. Elisa yöntemi ile (RayBio Human Adiponectin/Acrp30 ELISA Kit) serum adiponektin düzeyleri ölçüldü.

### **3.4 Ekokardiyografik İnceleme**

Olguların transtorasik ekokardiyografileri, sol lateral dekübitis pozisyonunda Toshiba Xario SSA-660A ekokardiyografi cihazı ile 2.5 mHz prob kullanılarak yapıldı. SVEF iki boyutlu olarak apikal 4 boşluk görüntüsünden modifiye Simpson kuralına göre hesaplandı. Doppler yöntemi kullanılarak SV diyastolik fonksiyonları belirlendi; SV diyastolik fonksiyonu yansıtan parametrelerden erken diyastolik mitral akım hızı (E dalgası), geç diyastolik mitral akım hızı (A dalgası), erken diyastolik mitral akım hızı deselerasyon zamanı (DZ) ve izovolümetrik gevşeme zamanı (IVGZ) ile pulmoner ven sistolik dalga (S), pulmoner ven diyastolik dalga (D), pulmoner ven atriyal dalga (A) hızları ölçüldü.

### **3.5 İstatiksel Analiz**

İstatiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences version 13.0 programı ( SPSS-13.0, for Windows) ile yapıldı. Hastaların bazal klinik özelliklerini içeren verilerden kategorik olanların istatistiği ki-kare testi, numerik olanlarıki de Mann Whitney testi kullanılarak gerçekleştirildi. EECP tedavi ile medikal tedavi grubunun bazal ve sonraki numerik verilerinin karşılaştırılması için nonparametrik testlerden Wilcoxon işaretli sayılar

testi kullanıldı. Adiponektinle korelasyon gösteren parametreleri belirlemek için Spearman korelasyon testi kullanıldı. KAH ciddiyeti ile bazal adiponektin düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemek için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Güven aralığı % 95, istatistiksel anlam için de p değeri  $< 0.05$  olarak kabul edildi.



## 4 BULGULAR

### 4.1 Temel klinik özellikler

EECP tedavisi ve medikal tedavi gruplarının temel özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 8’de gösterilmiştir. Buna göre kadın, erkek cinsiyet oranı, yaş ortalaması, vücut kitle endeksi (VKİ) , geçirilmiş ME, hipertansiyon, DM, dislipidemi öyküleri, sigara kullanımı, obezite bulunması ve geçirilmiş KABG açısından her iki grup arasında anlamlı farklılıklar yoktu. Diğer yandan ailede KAH öyküsü EECP tedavisi alanlarda anlamlı şekilde yüksekti. Özgeçmişte geçirilmiş PKG yine EECP tedavisi yapılanlar arasında anlamlı olarak daha fazlaydı. Her iki grupta da bazal CCS sınıfı ortalaması ile bazal NYHA sınıfı ortalaması benzer olarak saptandı.

EECP tedavisi ve medikal tedavi gruplarının başvuru esnasında aldığı medikal tedavilerin kıyaslanması Tablo 9’da gösterilmiştir. Başvuru esnasındaki her iki grup arasında asetil salisilik asit (ASA), beta blokör, nitrat, kalsiyum kanal blokörü, spirinolakton, ADE inhibitörü, AT II blokörü, statin, fibrat, trimetazidine kullanım oranları benzerdi. Klopidoğrel kullanımı ise EECP tedavi grubunda belirgin olarak daha yüksekti. İki grup arasında diüretik kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da ( $p=0.07$ ) EECP tedavi grubunda diüretik kullanımı daha fazla idi.

**Tablo 8. Medikal tedavi ile birlikte EECP tedavisi ve sadece medikal tedavi alan kontrol grubunun temel karakteristik özellikleri**

Özellikler	EECP tedavisi grubu (n = 14, %)	Medikal tedavi grubu (n = 15, %)	p
Kadın cinsiyet	1 (7)	1 (7)	AD
Erkek cinsiyet	13 (93)	14 (93)	AD
Yaş ortalaması (yıl)	63 ± 16	66 ± 9	AD
VKİ (kg/ m2)	27.08 ± 2.28	29.10 ± 3.91	AD
Geçirilmiş ME	2 (14)	3 (20)	AD
Hipertansiyon	8 (57)	8 (53)	AD
DM	9 (64)	8 (53)	AD
Dislipidemi	9 (64)	12 (80)	AD
Sigara	2 (14)	2 (13)	AD
Obezite	5 (36)	8 (53)	AD
Aile öyküsü	7 (50)	2 (13)	<b>0.04</b>
Önceki PKG	8 (57)	2 (13)	<b>0.02</b>
Önceki KABG	5 (36)	7 (47)	AD
CCS (I-IV)	2.08 ± 0.74	1.6 ± 0.74	AD
NYHA (I-IV)	2.33 ± 0.62	2.06 ± 0.59	AD

**Tablo 9. Medikal tedavi ile birlikte EECP tedavisi ve sadece medikal tedavi alan kontrol grubunun başvuru esnasındaki kıyaslamalı medikal tedavisi**

Özellikler	EECP tedavisi grubu (n = 14)	Medikal tedavi grubu (n = 15)	p
ASA	12 (86)	14 (93)	AD
Klopidogrel	7 (50)	2 (13)	<b>0.04</b>
Beta blokör	11 (79)	14 (93)	AD
Nitrat	7 (50)	8 (53)	AD
Kalsiyum kanal blokörü	5 (36)	4 (27)	AD
Spirinolakton	3 (21)	1 (7)	AD
ADE inhibitörü	9 (65)	9 (60)	AD
AT II blokörü	3 (21)	3 (20)	AD
Diüretik	12 (86)	8 (53)	<b>0.07</b>
Statin	11 (79)	11 (73)	AD
Fibrat	2 (14)	3 (20)	AD
Trimetazidine	11 (79)	9 (60)	AD

## 4.2 Temel fizik muayene bulguları

Her iki grubun başvuru esnasındaki fizik muayene bulgularının kıyaslanması Tablo 10'da gösterilmiştir. Buna göre başlangıç fizik muayenesinde sistolik ya da diyastolik üfürüm varlığı, ral veya ronkus olması, pretibial ödem bulunması açısından her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi.

**Tablo 10. EECp tedavisi ve medikal tedavi grubunun başlangıç fizik muayene bulguları**

Özellikler	EECP Tedavisi ( n = 14 )	Medikal tedavi ( n = 15 )	p
Sistolik veya diyastolik üfürüm	5 ( 36 )	3 ( 20 )	AD
Ral	4 ( 29 )	3 ( 20 )	AD
Ronkus	1 ( 7 )	2 ( 13 )	AD
Pretibial ödem	1 ( 7 )	2 ( 13 )	AD

## 4.3 Temel laboratuvar ve ekokardiyografik bulgular

Her iki grubun başvuru esnasındaki laboratuvar parametrelerinin kıyaslanması Tablo 11'de gösterilmiştir. Trombosit ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) miktarı ile Hb A1C düzeyi EECp tedavisi grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bunlar dışında bakılan diğer parametreler ise her iki grupta benzerdi.

**Tablo 11 . EECp tedavisi ve medikal tedavi gruplarının bazal laboratuvar incelemeleri**

<b>Laboratuvar parametreleri</b>	<b>EECP tedavisi grubu (n = 14)</b>	<b>Medikal tedavi grubu (n =15)</b>	<b>P</b>
Hemoglobin (g/dl)	13.41 ± 1.88	12.79 ± 1.71	AD
Hematokrit (%)	39.24 ± 5.69	38.27 ± 4.63	AD
Beyaz küre (10 <sup>3</sup> /uL)	8.42 ± 1.64	8.02 ± 2.61	AD
Nötrofil (10 <sup>3</sup> / uL)	5.55 ± 1.55	5.43 ± 2.41	AD
Trombosit (10 <sup>3</sup> / uL)	272 ± 82.6	211.67 ± 39.1	<b>0.01</b>
MPV (fL)	8.27 ± 1.4	8.89 ± 1.21	AD
Sedimentasyon (mm/h)	17.78 ± 10.37	24 ± 17.87	AD
Glukoz (mg/dl)	137.79 ± 68	122 ± 56.9	AD
HbA1C (%)	6.9 ± 1.39	6.32 ± 1.49	<b>0.049</b>
Total kolesterol (mg/dl)	155.85 ± 42.53	189.13 ± 68.21	AD
Trigliserid (mg/dl)	144 ± 69.23	154 ± 41.3	AD
HDL-K (mg/dl)	37.78 ± 9.18	43.93 ± 7.61	AD
LDL -K (mg/dl)	91.41 ± 25.95	104.6 ± 37.77	AD
VLDL -K (mg/dl)	28.8 ± 13.84	28.79 ± 16.69	AD
Üre (mg/dl)	52.19 ± 22.46	59.81 ± 23.23	AD
Kreatin (mg/dl)	1.07 ± 0.31	1.32 ± 0.51	AD
Ürik asit (mg/dl)	6.5 ± 3.19	6.8 ± 2.73	AD
Sodyum (mEq/L)	135.57 ± 5.91	138.4 ± 4.23	AD
Potasyum (mEq/L)	4.36 ± 0.57	4.39 ± 0.54	AD
Homosistein (umol/ L)	16.12 ± 5.21	17.4 ± 4.28	AD
Hs CRP (mg/dl)	0.53 ± 0.35	0.82 ± 0.56	AD
Serbest T3 (pg/ml)	2.81 ± 0.61	2.81 ± 0.4	AD
Serbest T4 (ng/dl)	1.4 ± 0.16	1.31 ± 0.24	AD
TSH (uIU/ml)	2.16 ± 1.41	1.02 ± 0.85	<b>0.02</b>

**Hb A1C:** Hemoglobin A1C**LDL:** Az yoğunluklu kolesterol**HsCRP:** Yüksek duyarlılık C reaktif protein**TSH:** Tiroid uyarıcı hormon**HDL:** Yüksek yoğunluklu kolesterol**VLDL:** Çok az yoğunluklu kolesterol**MPV:** Ortalama trombosit hacmi

EECP tedavisi ve medikal tedavi gruplarının başvuru esnasındaki ekokardiyografik özelliklerinin kıyaslanması Tablo 12’de gösterilmiştir. SV diyastolik fonksiyonu yansıtan parametrelerden E dalgası hızı ile DZ, iki grup arasında anlamlı olarak farklıydı. Bunun yanında A dalgası hızı, IVGZ, pulmoner ven S, D ve A dalga hızları ile SVEF yüzdesi her iki grupta benzerdi. Ayrıca her iki grupta diyastolik disfonksiyon dereceleri açısından anlamlı fark izlenmedi.

**Tablo 12. EECP tedavisi ve medikal tedavi gruplarının bazal ekokardiyografik özellikleri**

Özellikler	EECP tedavi grubu ( n = 14 )	Medikal tedavi grubu ( n= 15)	P
E dalgası ( m/s)	0.8 ± 0.16	0.67 ± 0.3	<b>0.03</b>
A dalgası ( m/s )	0.85 ± 0.14	0.83 ± 0.14	AD
DZ ( ms )	178.33 ± 25.26	211.31 ± 44.24	<b>0.03</b>
IVGZ ( ms )	77.5 ± 13.88	83.92 ± 22.92	AD
Pulmoner S dalgası (m/s)	45.15 ± 9.64	48.95 ± 13.28	AD
Pulmoner D dalgası (m/s)	42.3 ± 9.72	46.04 ± 17.01	AD
Pulmoner A dalgası (m/s)	23.83 ± 7.99	29.89 ± 15.31	AD
SVEF ( % )	27.03 ± 14.2	27.22 ± 8.2	AD

EECP tedavi ve medikal tedavi gruplarının başvuru esnasındaki beyin natriüretik peptid (BNP) ve adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 13’de gösterilmiştir. Her iki grupta da bazal BNP ile serum adiponektin düzeyleri benzer olarak saptandı.

**Tablo 13. EECP tedavisi ve medikal tedavi gruplarının bazal BNP ve adiponektin düzeyleri**

Özellikler	EECP Tedavi grubu ( n = 14 )	Medikal Tedavi grubu ( n = 15 )	P
BNP ( pg / ml )	694±857	868±636	AD
Adiponektin ( pg / ml)	644±573	621±422	AD

#### 4.4 Bulguların iki grup arasındaki kıyaslamaları

EECP tedavisi ile medikal tedavi grubunda bazal ve izlemdeki parametrelerin değişim olarak istatistikleri Tablo 14’te gösterilmiştir. EECP tedavisi grubunda tedavi öncesine göre BNP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlenirken ( $p=0.001$ ), medikal tedavi grubunda BNP miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Nötrofil miktarı açısından EECP tedavi grubunda anlamlı değişiklik gözlenirken ( $p=0.04$ ), medikal tedavi grubunda fark izlenmedi. Ürik asit miktarı açısından EECP tedavi grubunda anlamlı fark belirlenirken ( $p=0.03$ ), medikal tedavi grubunda istatistiksel öneme ulaşan değişim saptanmadı. SVEF, EECP tedavi grubunda bazale göre anlamlı bir artış gösterirken ( $p=0.004$ ), medikal tedavi grubunda bazal seviyeye göre ciddi fark izlenmedi. Adiponektin seviyesi açısından EECP tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenirken ( $p=0.02$ ), medikal tedavi grubundaki değişim istatistiksel açıdan anlam kazanmadı. Öte yandan bazale göre medikal tedavi grubunda TSH ve pulmoner D dalga hızı açısından anlamlı değişiklik saptanırken ( $p=0.01$ ), EECP tedavi grubunda bu değerlerin değişimi anlamlı değildi. EECP tedavisi ve sadece medikal tedavi alan grupta bakılan diğer tüm laboratuvar ve ekokardiyografik ölçütlerdeki değişim, her iki grupta anlam kazanmadı. EECP tedavi grubundaki başlangıca göre anlamlı değişim gösteren parametreler Tablo 15’te gösterilmiştir.

**Tablo 14 . EECP tedavisi ve medikal tedavi gruplarında tedavi öncesi ve sonrası değişim**

Özellikler	EECP tedavisi grubundaki değişim ( p)	Medikal tedavi grubundaki değişim ( p)
BNP	<b>0.001</b>	AD
Nötrofil	<b>0.04</b>	AD
Ürik asit	<b>0.03</b>	AD
TSH	AD	<b>0.01</b>
Pulmoner D dalgası	AD	<b>0.01</b>
SVEF	<b>0.004</b>	AD
Adiponektin	<b>0.02</b>	AD

**Tablo 15. EECP tedavisi grubunda anlamlı değişim gösteren parametreler**

EECP tedavisi grubundaki değişim			
Özellikler	Öncesi	Sonrası	P
BNP ( pg/ ml )	694 ± 857	436 ± 692	<b>0.001</b>
Nötrofil (10 <sup>3</sup> / uL)	5.55 ± 1.54	4.51 ± 0.93	<b>0.04</b>
Ürik asit (mg/dl)	6.51 ± 3.19	5.08 ± 2.28	<b>0.03</b>
SVEF ( % )	27.03 ± 14.2	31.74 ± 12.6	<b>0.004</b>
Adiponektin (pg/ml)	644 ± 572	487 ± 375.6	<b>0.02</b>

**Tablo 16. EECP tedavisi ve medikal tedavi gruplarının başvuru ve takip NYHA ve CCS sınıflama ortalamalarının grup içi ve gruplar arası kıyaslanması**

	<b>EECP tedavi grubu (n = 14)</b>	<b>Medikal tedavi grubu (n = 15)</b>	<b>Gruplar arası P</b>
Başvuru NYHA (I-IV)	2.33 ± 0.62	2.06 ± 0.59	<b>0.01</b>
Bitiş NYHA (I-IV)	1.46 ± 0.51	2.00 ± 0.38	
<b>Grup içi p</b>	<b>0.001</b>	AD	
Başvuru CCS (I-IV)	2.08 ± 0.74	1.60 ± 0.74	AD
Bitiş CCS (I-IV)	1.29 ± 0.61	1.27 ± 0.59	
<b>Grup içi p</b>	<b>0.01</b>	0.06	

EECP tedavisi ve medikal tedavi gruplarının başvuru ve takip NYHA ve CCS sınıflama ortalamalarının grup içi ve gruplar arası kıyaslanması Tablo 16’da gösterilmiştir. Buna göre EECP tedavi grubundaki başvuru ve takip esnasındaki NYHA sınıflaması değerleri istatistiksel olarak oldukça anlamlı şekilde ( $p=0.001$ ) düşmekte iken, medikal tedavi grubunda anlamlı bir düşme gözlenmedi. Her iki grup arasındaki NYHA düşüşünün kıyaslanmasında ise anlamlı fark ( $p=0.01$ ) mevcuttu. Diğer yandan yine EECP tedavi grubundaki başvuru ve takip esnasındaki CCS sınıflaması değerleri istatistiksel olarak anlamlı oranda düşmekte ( $p=0.01$ ), medikal tedavi grubundaki düşüş önemli olmakla birlikte anlamlı değildi. Her iki grup arasındaki CCS değişimi açısından ise anlamlı bir fark saptanmadı.



EECP tedavisi ve medikal tedavi gruplarındaki adiponektin değişimi Tablo 17’de gösterilmiştir. Buna göre EECP tedavi grubunda bazal adiponektin düzeyi  $644 \pm 572$  pg/ml iken, takipte  $487 \pm 375$  pg/ml düzeyine geriledi. İstatistiksel olarak bakıldığında anlamlı bir gerileme gözlemlendi. ( $p=0.02$ ) Medikal tedavi grubunda ise bazal adiponektin düzeyi  $620 \pm 422$  pg/ml iken takibinde  $486 \pm 386$  pg/ml olarak saptandı. ( $p=0.14$ )

**Tablo 17. EECP tedavisi ve medikal tedavi grubunda öncesi ve sonrası adiponektin düzeyleri**

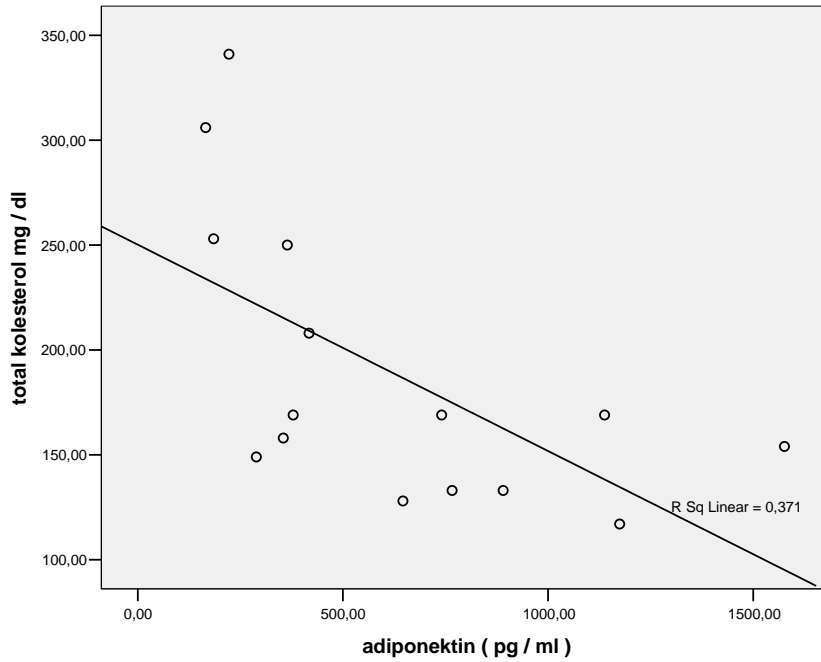
	<b>Adiponektin (öncesi) (pg/ml)</b>	<b>Adiponektin (sonrası) (pg/ml)</b>	<b>p</b>
EECP tedavisi grubu ( n = 14 )	$644 \pm 572$	$487 \pm 375$	<b>0.02</b>
Medikal tedavi grubu ( n= 15 )	$620 \pm 422$	$486 \pm 386$	AD

#### **4.5 Adiponektin değerlerinin korelasyon gösterdiği parametreler**

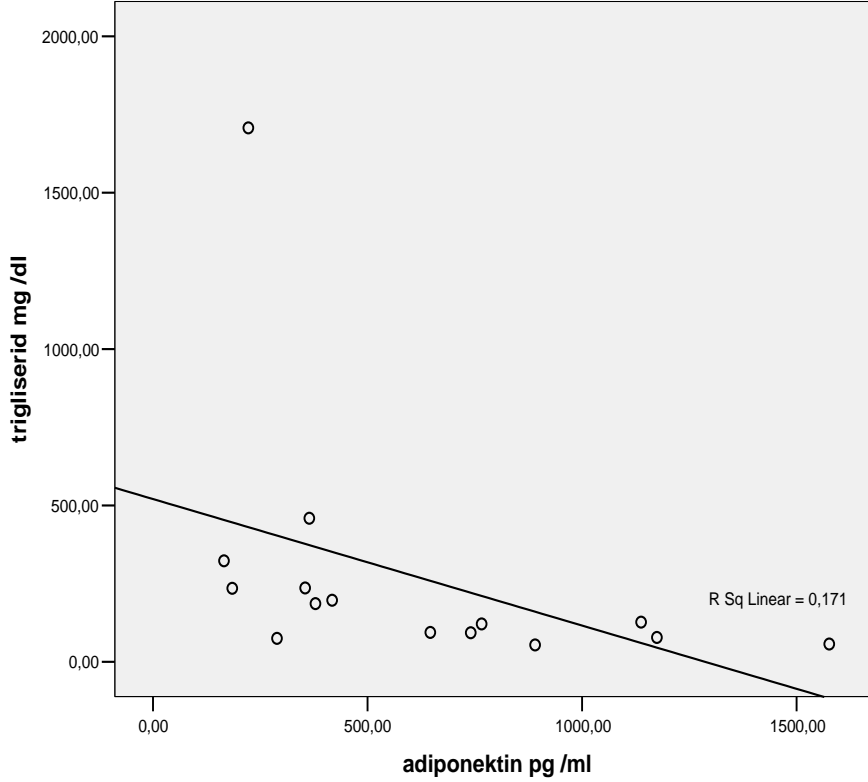
Medikal tedavi grubunda bazal adiponektin seviyesi ile korelasyon gösteren parametreler Spearman korelasyon testine göre tablo 18’de gösterilmiştir. Buna göre dislipidemi öyküsü, KABG öyküsü, statin kullanım öyküsü, total kolesterol, trigliserid, VLDL kolesterol miktarları ile bazal adiponektin düzeyi kontrol grubunda negatif korelasyon göstermiştir. Bunlardan total kolesterol ve trigliserid miktarı ile adiponektin miktarı arasındaki negatif korelasyon grafik 1 ve 2’de gösterilmiştir. DM öyküsü ve açlık glukoz düzeyi ile korelasyon negatif olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Medikal tedavi grubunda, takipte bakılan serum adiponektin seviyesi ile trigliserid arasındaki negatif korelasyon devam etti (korelasyon katsayısı= $-0.689$ ,  $p=0.004$ ).

**Tablo 18. Medikal tedavi grubunda bazal adiponektin seviyesi ile korelasyon gösteren parametreler**

<b>Medikal tedavi grubu, Adiponektin (pg/ml)</b>		
	<b>Korelasyon katsayısı</b>	<b>p</b>
Dislipidemi öyküsü	- 0.617	<b>0.01</b>
KABG öyküsü	-0.619	<b>0.01</b>
Statin kullanımı	- 0.523	<b>0.045</b>
Total kolesterol ( mg/ dl )	-0.673	<b>0.01</b>
Trigliserid ( mg/ dl )	-0.707	<b>0.003</b>
VLDL Kolesterol ( mg/ dl )	-0.682	<b>0.01</b>
DM	-0.495	0.06
Glukoz ( mg /dl )	-0.468	0.08



**Grafik 1. Medikal tedavi grubunda total kolesterol miktarı ile adiponektin düzeyi arasındaki negatif korelasyon**



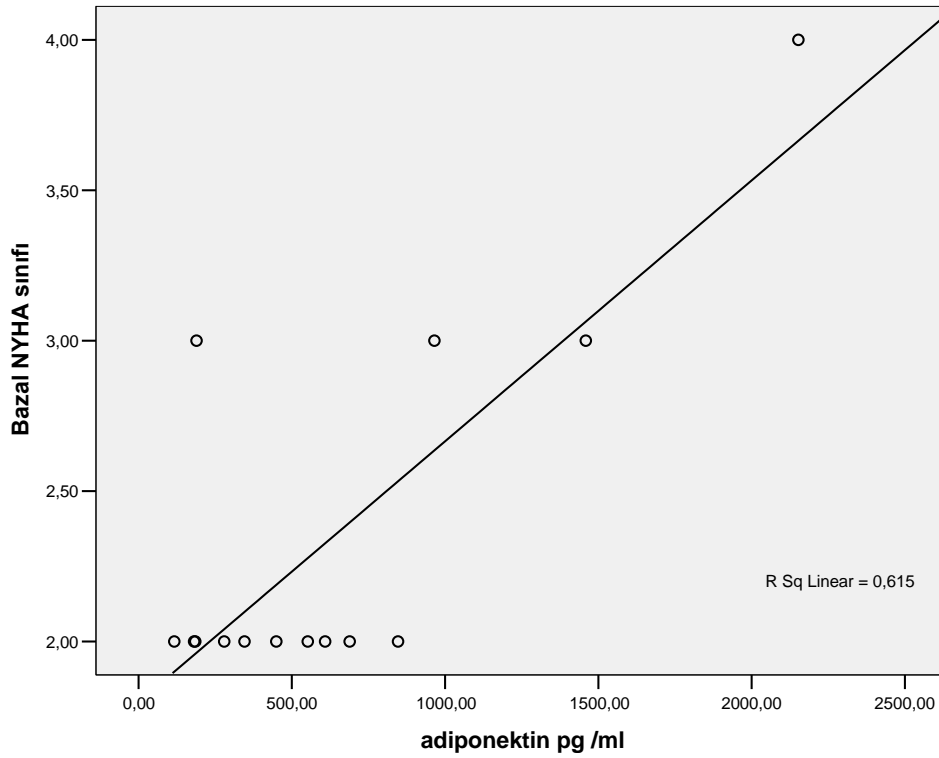
**Grafik 2. Medikal tedavi grubunda trigliserid miktarı ile adiponektin düzeyi arasındaki negatif korelasyon**

EECP tedavisi grubunda bazal adiponektin seviyesi ile korelasyon gösteren parametreler Spearman korelasyon testine göre tablo 19’da gösterilmiştir. Buna göre dislipidemi öyküsü ve statin kullanımı medikal tedavi grubunda olduğu gibi bazal adiponektin seviyesi ile negatif korelasyon göstermektedir. Ayrıca bazal sodyum miktarı ile sedimentasyon hızı da EECP tedavisi grubunda bazal adiponektin ile negatif koreledir. Öte yandan başlangıçtaki NYHA seviyesi, nötrofil miktarı, spirinolakton kullanımı ve homosistein düzeyi bazal adiponektin düzeyi ile pozitif koreledir. Bazal adiponektin düzeyi ile NYHA arasındaki pozitif korelasyon grafik 3’te gösterilmiştir. Nötrofil düzeyi ile bazal adiponektin arasındaki pozitif korelasyon grafik 4’te gösterilmiştir. Sedimentasyon hızı ile bazal adiponektin arasındaki negatif korelasyon grafik 5’de gösterilmiştir. Homosistein düzeyi ile bazal adiponektin arasındaki pozitif korelasyon grafik 6’da gösterilmiştir. EECP tedavisi kolunda kontrolde bakılan diyastolik E dalga hızı ile kontrol adiponektin miktarı arasında

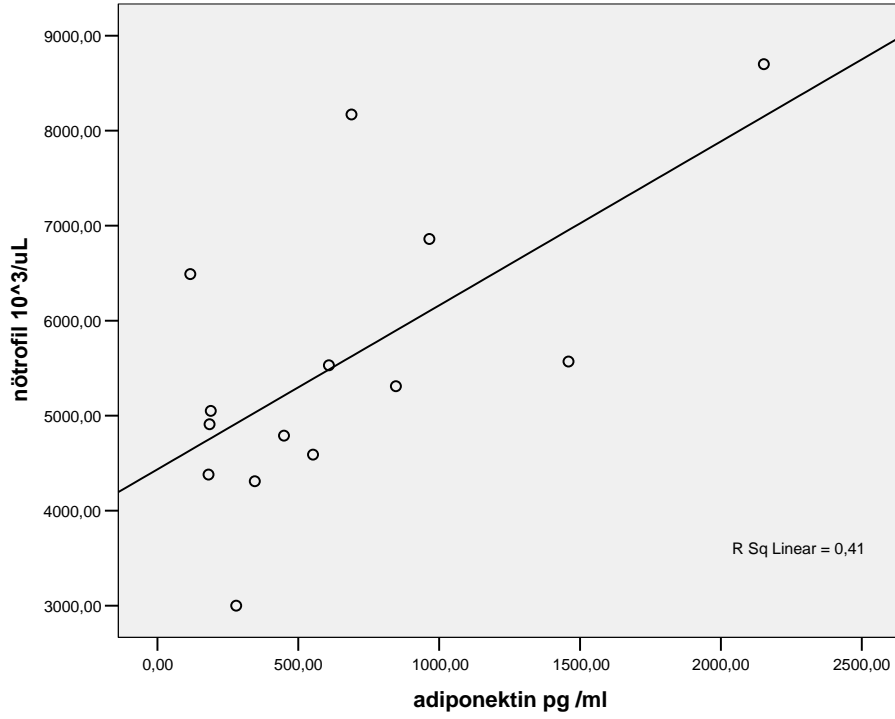
negatif korelasyon gözlenmiştir (korelasyon katsayısı= -0.711,p=0.01). EECP tedavi grubunda, takipte bakılan serum adiponektin miktarı ile SVEF arasında negatif korelasyon saptandı (korelasyon katsayısı = - 0.711, p=0.01).

**Tablo 19. EECP tedavisi grubunda bazal adiponektin seviyesi ile korelasyon gösteren parametreler**

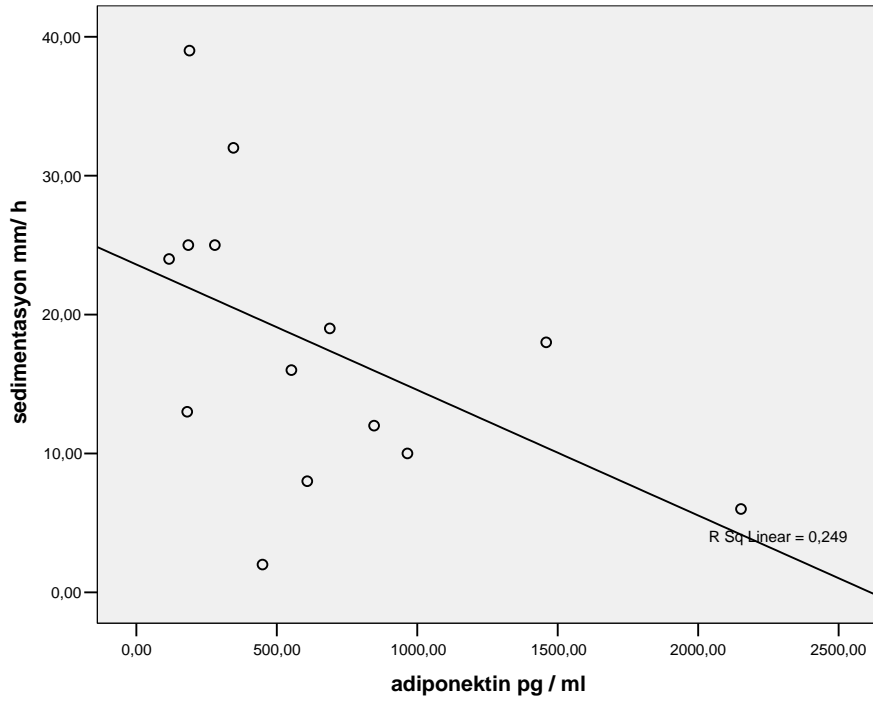
<b>EECP tedavisi grubu, Adiponektin (pg/ml)</b>		
	<b>Korelasyon katsayısı</b>	<b>P</b>
Dislipidemi öyküsü	- 0.536	<b>0.048</b>
Spirinolakton kullanımı	+ 0.583	<b>0.03</b>
Statin kullanımı	- 0.626	<b>0.02</b>
Bazal NYHA düzeyi (I-IV)	+ 0.541	<b>0.046</b>
Nötrofil (10 <sup>3</sup> / uL)	+ 0.565	<b>0.04</b>
Sedimentasyon (mm/h)	- 0.548	<b>0.04</b>
Sodyum (mEq/ L)	- 0.562	<b>0.04</b>
Homosistein (umol/ L)	+ 0.593	<b>0.03</b>



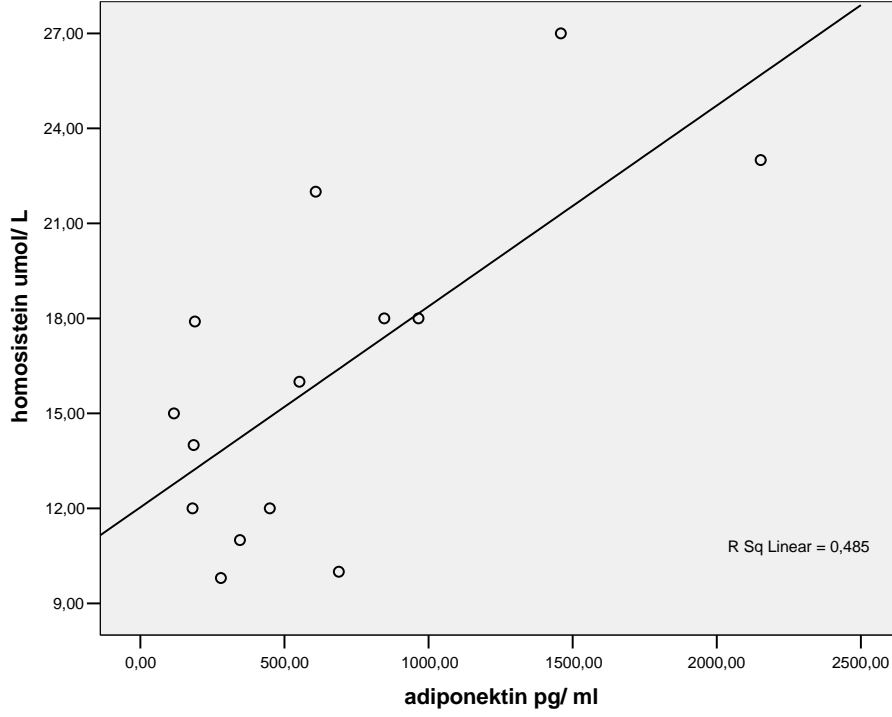
**Grafik 3. EECP tedavisi grubunda bazal NYHA sınıfı ile adiponektin düzeyi arasındaki pozitif korelasyon**



**Grafik 4. EECp tedavisi grubunda nötrofil düzeyi ile adiponektin düzeyi arasındaki pozitif korelasyon**



**Grafik 5. EECp tedavisi grubunda sedimentasyon hızı ile adiponektin düzeyi arasındaki negatif korelasyon**



**Grafik 6. EECF tedavisi grubunda homosistein düzeyi ile adiponektin seviyesi arasındaki pozitif korelasyon**

Ayrıca EECF tedavisi ve medikal tedavi grupları birleştirilip, SVEF' si %25 ve altında olanlar ile üstünde olanların bazal adiponektin seviyeleri ile SVEF arasında ilişkiye Wilcoxon işaretli sayılar testi ile bakıldı, ancak istatistiksel olarak anlam gözlenmedi (Tablo 20).

**Tablo 20. SVEF'ye göre gruplandırıldığındaki adiponektin- SVEF ilişkisi**

Gruplar	Bazal adiponektin ( pg/ml)	P
LVEF ≤ % 25 ( n = 15 )	645 ± 579	AD
LVEF > % 25 ( N = 14 )	617 ± 397	

KAH ciddiyeti ile bazal adiponektin oranları arasındaki ilişki için yapılan alt grup analizinde ise anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 21).

**Tablo 21. KAH ciddiyeti ile bazal adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki**

	<b>Bazal adiponektin ( pg / ml )</b>	<b>P</b>
Tek damar hastalığı* ( n = 2 )	1092 ± 684	AD
İki damar hastalığı * ( n = 16 )	553 ± 294	
Üç damar hastalığı* ( n = 11 )	663 ± 668	

\*Koroner anjiyografideki % 50 ve üzeri darlıklar, damar hastalığı olarak kabul edildi.

Ayrıca SV diyastolik fonksiyonu yansıtan parametrelere göre EECP tedavisi ve medikal tedavi grubundaki hastalar, relaksasyon, psodonormal ve restriktif patern olarak üç gruba ayrılarak değerlendirildi. Buna göre her iki gruptaki diyastolik disfonksiyon tipleri arasında hem öncesinde hem sonrasında, ayrıca iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi.

## 5 TARTIŞMA

Çalışmamızda medikal tedavi kullanan ve EECP tedavisi yapılan hastalarda daha bariz olmak üzere klinik, ekokardiyografik, biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde iyileşme görülmüştür. EECP grubunda SVEF’de artma ve BNP düzeyinde anlamlı azalma görülürken medikal tedavi ile izlenen grupta istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Yine EECP tedavisi uygulanan grupta fonksiyonel ve angina sınıflamasında anlamlı düzelme izlenirken medikal tedavi grubunda yalnızca CCS sınıflamasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir azalma olmuştur. Serum ürik asit düzeyi EECP grubunda anlamlı olarak azalmıştır. Adiponektin düzeyi de her iki grupta azalmakla birlikte yalnız EECP ile tedavi edilen grupta istatistiksel anlamlılık görülmüştür.

Urano ve ark.larının (8) DAP’lı hastalarda yaptıkları çalışmada EECP tedavisinin, SVEF’yi değiştirmeyen SV diyastolik fonksiyonlarını ciddi şekilde düzelttiği gözlemlendi. Arora ve ark. (33) ise EECP tedavisi ile SVEF’nin ciddi şekilde geliştiğini gözlerken SV diyastolik fonksiyonlarda değişiklik saptamadı. Yapılan başka bir çalışmada ise EECP tedavisinin kronik angina pectorisli hastalarda hem bölgesel hem de global olarak sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerinde olumlu etkisi görüldü (121). Çalışmamızda EECP tedavisi ile hastaların SVEF yüzdesi  $27.03 \pm 14.2$ ’den  $31.74 \pm 12.6$ ’ya çıktı ( $p=0.004$ ). Ancak EECP tedavisi ile SV diyastolik fonksiyonlarda anlamlı değişiklik gözlenmedi. SVEF’nin artmasında miyokardiyal oksijen sunumunun artması ve azalmış ventriküler ardyük rol oynayabileceği düşünülmüştür (122). EF’deki bu artış EECP tedavisinden yarar görecektir hastaların alınması, iskemik alanların kollateral gelişimine bağlı azalması ve her hastanın EKG ve pletismogramının dikkatli takip edilerek titizlikle ayarlanmasına bağlı olabilir.



Urano ve ark. larının (8) çalışmasında SV diyastolik doluşunda iyileşme ve BNP seviyelerinde düşme gözlenmişti. PEECH çalışmasında da (38) EECP tedavisi ile BNP düzeyleri azalmıştı. Öte yandan Japonya'dan Taguchi ve ark.larının (123) akut ME'li hastalarda yaptığı bir çalışmada bir saatlik EECP tedavisi ile atriyal natriüretik peptid seviyesi artarken, BNP seviyeleri anlamlı şekilde değişmemiştir. Çalışmamızda EECP tedavisi grubunda tedavi öncesine göre BNP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlenirken ( $p=0.001$ ), medikal tedavi grubunda BNP miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. BNP düzeyinde izlenen bu anlamlı azalma kardiyak debi artışı sonucunda meydana gelen renal kan akımı artışı ile diürezin artması neticesinde gerçekleşmiş olabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda serum ürik asit seviyesinin yüksekliğinin KV mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir (124,125). KY'de artan serbest radikallerden birisi sayılan ksantin oksidaz enziminin aktivitesinin etkinleşmesi ile ksantin ve hipoksantin metabolizasyonu sonucu ürik asit seviyelerinde yükselme olur. Böylece KY'de artmış ürik asit seviyeleri, azalmış miyokard kasılmasına ve yetersizliğin artmasına neden olur, bu da mortalitenin göstergelerinden birisidir (126,127). EECP tedavi kolunda serum ürik asit miktarı  $6.51 \pm 3.19$  mg/dl iken, sonrasında  $5.08 \pm 2.28$  mg/dl'ye düştü ( $p=0.03$ ). Tedavi kolunda böyle bir düşme gözlenmedi. Daha önce herhangi bir çalışmada EECP tedavisi ile ürik asit düzeyi arasındaki ilişki irdelenmemiştir. EECP tedavisi ile serum ürik asit miktarının azalması, serbest oksijen radikallerinin ve oksidatif stresin de bir nebze ortadan kaldırıldığının göstergesidir. Ürik asit seviyesindeki düşme EECP 'nin metabolik etkileri yanında kardiyak debide artış olmasına bağlı böbrek akımının artmasına da bağlı olabilir.

Son yıllarda, vasküler yeniden şekillenmede rol oynadığı bazı çalışmalarda gösterilmiş olan yağ dokusundan salınan, anti enflamatuvar ve anti aterojenik etkileri olduğu belirtilen adiponektin, adipositokinlerin en önemlilerinden birisidir (3). Normal kişilerde adiponektin düzeyinin düşmesinin yağ dokusu fonksiyon bozukluğunu gösterdiği, obezite, metabolik sendrom, DM, KAH gibi durumlarda serum seviyesinin azaldığı bilinmektedir ( 3,128).

Sağlıklı kişilere göre BNP ve adiponektin düzeyi KY hastalarında yüksektir. KY hastalarında artmış adiponektin seviyeleri, VO<sub>2</sub>, altı dakika yürüme mesafesi ile negatif koreledir ve düşük egzersiz kapasitesi ile ilişkilidir (129). Paradoksal olarak, KY olan hastalarda serum adiponektin düzeylerinin, KY olmayanlardan, anlamlı olarak daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuş olmakla birlikte bunun nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (130,131) KY hastalarında serum adiponektin seviyeleri düşmüşken artma eğilimine girebilmekte ve bu da kardiyak mortalitenin ve kardiyak kaşeksinin bağımsız bir öngördürücüsü olabilmektedir (132-134). Tsutamoto ve ark.nın (135) çalışmasına göre yükselmiş adiponektin, KY hastalarının yalnızca VKİ <25 kg/m<sup>2</sup> olanlarında mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olarak saptanmıştır. Bu çalışmada VKİ >25 kg/m<sup>2</sup> olanlarda N-terminal BNP ve adiponektin düzeyleri bağımlı öngördürücü olarak saptanmıştır(135). Bizim çalışmamıza bakacak olursak hem EECp tedavisi kolu hem de sadece medikal tedavi kolunda VKİ >25 kg/m<sup>2</sup> 'dir ( EECp grubunda ortalama 27.08 ± 2.28 kg/m<sup>2</sup> iken, medikal tedavi grubunda 29.10 ± 3.91 kg/m<sup>2</sup> ). EECp tedavi grubunda adiponektin miktarı öncesinde 644 ± 572 pg/ml iken 487 ± 375.6 pg/ml'ye düştü (p=0.02) Medikal tedavi grubunda ise anlamlı değişim gözlenmedi. Çalışmamızın hasta popülasyonunda SVEF %27 civarında olup, EECp tedavisi yapılan grupta medikal tedaviye göre, KY hastalarında mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olan adiponektin seviyesinde anlamlı düşme gözlenmiştir ve bu da EECp hastalarındaki fonksiyonel iyileşmeye eşlik etmektedir.

Klinik gözlemlere göre serum BNP seviyeleri ile adiponektin seviyesi arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (136). KY'nde artmış adiponektin üretiminin oksidatif stres ve inflamasyona karşı kompanzatuvar bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Artmış adiponektin seviyeleri, yetersizlik gelişen kalbin yapısal ve metabolik yeniden şekillenmesine katkıda bulunuyor olabilir (136). Adiponektin direncinin de ileri KY'nde adiponektin seviyelerinin artmasını hızlandırabileceği düşünülmektedir. Adiponektinin KY'nde olayın gelişmesi açısından seyirci mi, yoksa medyatör mü olduğu adiponektinin patofizyolojik özelliklerinin daha detaylı araştırılmasıyla açıklığa kavuşabilir (136). Öte yandan natriüretik peptidlerin insan adipositlerinde adiponektin üretimini arttırabileceğine dair çalışma mevcuttur (137). Bunun özellikle rekombinant natriüretik peptid alan KY'li hastalarda önemli olabileceği belirtilmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalarda insülin direncinin KV hastalık risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur. İnsülin direnci; dislipidemi, obezite, DM ve hipertansiyon ile ilişkilidir. Adiponektinin deneysel çalışmalarda, beta-oksidasyon ve enerji katabolizmasında rol alan genlerin üretimini artırarak, periferik dokuda insülin reseptör ve insülin reseptör substrat-1 düzeylerini artırarak ve glukoneogenezde rol alan maddelerin düzeylerini azaltarak insülin duyarlılığını arttırdığı ortaya konulmuştur (3,89). İnsanlarda da adiponektinin çizgili kaslarda insülin reseptörünün tirozin fosforilasyonunu regüle ettiği gösterilmiştir (138). İnsülin direnci; hiperinsülinemi ile birlikte bulunmaktadır. Hiperinsülinemi ise sempatik sinir sistemi aktivitesini artırmakta; artmış sempatik aktivitenin ise adiponektin gen ekspresyonunu azalttığı bildirilmektedir. Karaciğerde adiponektin, insülin duyarlılığını arttırarak, non-esterifiye yağ asidi çıkışını azaltır, yağ asidi oksidasyonunu arttırır ve glukoneogenezini de inhibe ederek glukoz üretimini azaltır. Çizgili kasta ise glukoz kullanımını ve yağ asidi

oksidasyonunu uyarır. Glukoz klirensini arttırarak plazma glukoz düzeylerinde düşmeye yol açar. Dolayısıyla adiponektin, insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye sahiptir (3,69,78,95,96).

Enflamasyonun aterosklerotik hastalığın başlangıç ve progresyonunda önemli rol aldığı bilinmesine rağmen, ateroskleroza başlatan ve ilerlemesine yol açan biyokimyasal ve hücrel olaylar tümüyle açıklanabilmiş değildir. Enflamasyonu tetikleyen mekanizmalar halen tanımlanamamıştır. Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak bilinmese de, endotel hücrelerinde ve makrofajlarda, antiaterojenik ve antienflamatuvar etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu etkileri nedeni ile de aterosklerozisin başlangıç ve progresyonunda koruyucu etkilerinin olduğu bilinmektedir (3).

Adiponektinin glukoz ve enerji metabolizması üzerine etkisi kadar immün sistemini de düzenleyici rolü vardır. Adiponektin, endotelyumda adezyon moleküllerinin ve NF-kB sinyal ekspresyonunu inhibe ederek enflamatuvar reaksiyonlarda yer alır (85). Adiponektin TNF-alfa üretimini de azaltarak immün sisteme katkıda bulunur. Adiponektinin monosit ve makrofajlarda TNF-alfa sekresyonunu azalttığı ve aynı zamanda TNF-alfa ile indüklenen biyolojik etkileri zayıflattığı gösterilmiştir. KY'nde adiponektin düzeyleri TNF-alfa'nın artan düzeylerini baskılama amacı ile artıyor olabilir.

Birçok EECP çalışmasında NYHA ve CCS sınıflamasında anlamlı şekilde gerileme izlenmektedir (21,38). Bizim çalışmamızda ise EECP tedavisi kolunda başlangıç NYHA sınıflaması değeri medikal tedavi koluna göre daha yüksekti, tedavi sonunda ise EECP tedavisi alan grupta fonksiyonel sınıflamada anlamlı düzelme olduğu ve diğer grubun tedavi sonrasındaki NYHA'sına göre de istatistiksel olarak anlamlı bir düşme olduğu saptandı. EECP tedavisi kolunda başvuru esnasındaki CCS sınıflaması diğer gruba göre daha yüksekti.

Her iki tedavi kolunda da angina sınıflamasında çalışma süresi sonunda düzelme oldu. EECp tedavisi yapılan hastalarda başlangıç ve bitiş angina sınıflamasında diğer gruptaki düzelmeye göre daha anlamlı bir düşüş oldu ( $p=0.01$ 'e karşın,  $p=0.06$ ) EECp tedavisi ile fonksiyonel sınıflamada olan düzelme; SVEF artışı ile BNP düzeyi azalmasına bağlı olabilir. Ayrıca medikal tedavi grubuna göre EECp tedavi grubundaki istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yoğun diüretik kullanımı nedeniyle de BNP seviyeleri azalmış olabilir. CCS sınıflamasında azalma olması daha önce yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi kollaterallerin gelişimine bağlı olarak iskemik alanlardaki perfüzyonun düzelmesine bağlı olabilir.

Literatüre bakıldığında serum adiponektin düzeylerinin açlık plazma insülin konsantrasyonu, açlık glukoz konsantrasyonu, glukoz tolerans testinin 2. saatindeki glukoz konsantrasyonu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total ve LDL kolesterol, trigliserid ve ürik asid düzeyleriyle negatif, insülin duyarlılığı ve HDL konsantrasyonlarıyla pozitif korelasyon gösterdiği bazı çalışmalarda ortaya konulmuştur (92-94). Adiponektin ile serum lipid konsantrasyonları arasındaki ilişkilerin incelendiği bir başka çalışmada Matsubara ve ark. (94) dislipidemili, diyabetik olmayan çok sayıda kadında plazma adiponektininin serum trigliseridi, aterojenik endeks, apo B ya da apo E ile negatif; serum HDL kolesterol ya da apo A-1 düzeyleri ile de pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Miwa Ryo ve arkadaşları da metabolik sendromlu 661 kaside (479 erkek, 182 kadın) adiponektin düzeylerini incelemiş; erkeklerde ve kadınlarda trigliserid, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, açlık plazma glukozu, insülinle negatif korelasyon, HDL ile pozitif korelasyon saptamışlar, erkeklerde ek olarak total kolesterolle de negatif korelasyon saptamışlardır (139).

Bizim çalışmamızda ise medikal tedavi grubunda bazal adiponektin değerleri dislipidemi ve KABG öyküsü ile statin kullanımı ile negatif korele idi. Ayrıca bazal serum trigliserid, LDL ve VLDL kolesterolle literatüre uygun şekilde oldukça anlamlı negatif korelasyon saptandı. Serum açlık glukoz konsantrasyonu ile arasındaki negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı olmasa da (korelasyon katsayısı = - 0.468, p=0.08), hasta sayısı daha fazla olduğunda korelasyon anlam kazanabilirdi. Ayrıca DM'nin öngördürücüsü olabilen adiponektin, hastanın DM öyküsü ile anlamlı olmasa da negatif korele idi (korelasyon katsayısı= - 0.495, p=0.06) Çalışmanın medikal tedavi kolunda adiponektin ile sistolik ya da diyastolik kan basıncı ve ürik asit miktarı arasında negatif korelasyon izlenmedi. Öte yandan HDL kolesterol düzeyi ile de muhtemelen hasta sayısının azlığından anlamlı pozitif korelasyon gözlenmedi. Medikal tedavi grubunda, takipte bakılan serum adiponektin seviyesi ile trigliserid düzeyi arasındaki negatif korelasyon devam etti.

Çalışmamızın EECP tedavisi kolunda ise dislipidemi öyküsü, statin kullanımı, sedimentasyon hızı ile sodyum miktarı arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi. EECP tedavisi kolunda lipid parametreleri ile adiponektin arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Spirinolakton kullanımı, bazal NYHA sınıfı, nötrofil ve homosistein düzeyi ile adiponektin arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Yaygın aterosklerozu ve ileri KY olan bu grupta yukarıdaki belirtilen parametreler arasında pozitif bir ilişki bulunması çok yadırganacak bir sonuç değildir. Muhtemelen NYHA sınıfı III ya da IV olanlara spirinolakton başlandığından, spirinolakton kullanımı ile pozitif ilişki gözlemlendi. Homosistein ile adiponektin arasındaki anlamlı pozitif korelasyon daha öncesinde hiçbir çalışmada gösterilmedi. Her iki grupta da literatürle paralel olarak adiponektin seviyeleri ile tiroid hormonları arasında korelasyon izlenmedi (89). EECP tedavisi grubunda, takipte bakılan serum adiponektin miktarı ile SVEF arasında beklendiği gibi negatif korelasyon saptandı.

Gensini skorlaması kullanılarak yapılan bir çalışmada KAH ciddiyeti arttıkça adiponektin seviyesinin anlamlı şekilde düştüğü, Gensini skorlaması ile adiponektin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (99). Başvuru esnasındaki KAH durumuna göre hastalar; tek, iki ve üç damar hastalığı olarak gruplandırıldığında bazal adiponektin miktarı ile KAH yaygınlığı esnasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak Gensini veya Jeopardy skoru gibi KAH ciddiyetini gösteren skorlar kullanılarak bakılsa anlamlı ilişki saptanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına gelince, EECF tedavisinin maliyeti nedeniyle hasta sayısının azlığı en önemli sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda hastaların tedavi sonrasında sadece 2 ay gözleyebilmiş olmamız önemli bir kısıtlılıktır. Ayrıca EECF tedavisi ile her ne kadar literatürde 5 yılı bulabilen fayda devamı gözlense de özellikle EECF tedavisinin adiponektin seviyesini iyileştirici etkisinin uzun süreli olup olmadığı ve bunun uzun dönemde KY hastalarının prognozunu ne kadar etkileyebileceği, kliniğe ne kadar yansiyabileceği bilinmemektedir.

EECF tedavisi, KY'nin ilerlemesi ile artan ve mortalite için bağımsız bir gösterge olan adiponektin seviyesinde azalma ile birlikte SVEF'de artış sağlamakta, BNP seviyesini azaltmaktadır. Hastaların fonksiyonel sınıflaması ve anginal sınıflaması bariz düşerek, iyileşme göstermektedir. Sayıları giderek artan bir populasyon olan KAH ve konjestif KY hastalarında EECF tedavisinin medikal ve invazif tedavilere ek olarak kullanılması yüz güldürücü sonuçlara sahiptir.

## 6 SONUÇ:

EECP tedavisi hastaların fonksiyonel kapasitelerinde iyileşme, NYHA ve CCS sınıfı değerlerinde anlamlı gerileme sağlamakta, BNP düzeylerini etkili biçimde düşürmektedir. Diğer taraftan EECP tedavisi ile SVEF anlamlı şekilde artmaktayken SV diyastolik fonksiyonlarda değişiklik gözlenmemektedir. EECP tedavisi ürik asit miktarını da azaltmaktadır.

KY hastalarında artmış mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olan serum adiponektin düzeylerinde EECP tedavisi, medikal tedavi grubuna göre anlamlı şekilde azalma sağlamaktadır. KY'nde adiponektin düzeylerinin artmasının mekanizması tam olarak açıklanamamıştır ve oldukça yeni bir bulgudur. EECP tedavisi ile serum adiponektin düzeylerindeki azalmanın klinik yansımalarının araştırılması gerekmektedir.

Medikal tedavi grubunda serum adiponektin düzeyleri ile dislipidemi, total kolesterol ve trigliserid miktarı negatif korele iken, EECP tedavisi grubunda NYHA sınıfı ile homosistein değerleri pozitif korele olarak saptanmıştır.



## 7 ÖZET

### **KRONİK KALP YETERSİZLİĞİ VE REVASKÜLARİZASYONA UYGUN OLMAYAN KORONER ARTER HASTALARINDA ENHANCED EXTERNAL COUNTERPULSATION TEDAVİSİNİN HASTALARIN KAN ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

#### **Amaç**

KY hastalarında artan adiponektin düzeyi mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsüdür. EECp tedavisinin adiponektin düzeylerine olan etkisi daha önce hiç araştırılmamıştır. Çalışmamızda kronik KY ve revaskülarizasyona uygun olmayan KAH hastalarında, EECp tedavisinin hastaların klinik, ekokardiyografik, biyokimyasal ve hematolojik parametrelere, fonksiyonel ve anginal sınıflamaya olan etkilerine, ayrıca serum adiponektin düzeylerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

#### **Hastalar ve Yöntem**

Nisan 2009 – Mayıs 2010 tarihleri arasında başvuran, KAH saptanan ancak PKG veya KABG uygulanamayan 15 hasta EECp tedavi grubuna, benzer klinik özelliklere sahip aynı sayıdaki hastalar da medikal tedavi grubuna alındı. EECp tedavi grubuna, seanslara başlamadan önce ve toplam 35 seans sonunda, medikal tedavi grubuna ise çalışmaya alınınca ve yaklaşık 7 hafta sonrasında ziyaret yapılarak fizik muayeneleri ile laboratuvar ve ekokardiyografik tetkikleri yapıldı.

## Bulgular

Grupların temel klinik özellikleri birbirine benzerdi. Sadece PKG öyküsü EECP tedavi grubunda %57 iken, medikal tedavi grubunda %13 'tü (p=0.02). Kontrollerde EECP tedavisi grubunda SVEF %27.03 ± 14.2'den %31.74 ± 12.6'ya çıktı (p=0.004). Ancak SV diyastolik fonksiyonda EECP grubunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı. Medikal tedavi grubunda hem SV sistolik, hem de SV diyastolik fonksiyonda anlamlı değişiklik izlenmedi. BNP değeri EECP tedavi grubunda 694 ± 857 pg/ml'den 436 ± 692 pg/ml'ye düştü (p=0.001) Medikal tedavi grubunda anlamlı değişiklik gözlenmedi. EECP tedavisi grubunda serum adiponektin değeri 644 ± 572 pg/ml'den 487 ± 375.6 pg/ml'ye düştü (p=0.02) Medikal tedavi grubunda anlamlı fark saptanmadı. EECP tedavi kolunda başvuru esnasındaki NYHA sınıflaması 2.33 ± 0.62 iken, tedavi sonrasında 1.46 ± 0.51 ' e düştü (p=0.001). Medikal tedavi grubunda ise başvuru esnasındaki NYHA sınıflaması 2.06 ± 0.59'dan 2.00 ± 0.38'e düştü.(p>0.05) İki grup arasındaki değişim farkı ise anlamlı saptandı (p=0.01) EECP tedavisi kolunda başvuru esnasındaki CCS sınıflaması 2.08 ± 0.74 iken 1.29 ± 0.61'e düştü (p=0.01). Medikal tedavi grubunda ise başvuru esnasındaki 1.60 ± 0.74'den 1.27 ± 0.59'a düştü. (p=0.06) İki grup arasındaki değişim anlamlı saptanmadı. Medikal tedavi grubunda adiponektin seviyesi total kolesterol ve trigliseridle negatif korelasyon göstermiştir (p değerleri sırasıyla 0.01, 0.003) EECP tedavisi grubunda ise bazal NYHA sınıflaması ve homosistein düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermiştir (p değerleri 0.046 ve 0.03)

**Sonuçlar:**

EECP tedavisi hastaların fonksiyonel kapasitelerinde iyileşme, NYHA ve CCS sınıfı değerlerinde anlamlı gerileme sağlamakta, BNP düzeylerini etkili biçimde düşürmektedir. Diğer taraftan EECP tedavisi ile SVEF anlamlı şekilde artmaktayken SV diyastolik fonksiyonlarda değişiklik gözlenmemektedir. KY hastalarında artmış mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olan serum adiponektin düzeylerinde EECP tedavisi, medikal tedavi grubuna göre anlamlı şekilde azalma sağlamaktadır. Medikal tedavi grubunda serum adiponektin düzeyleri ile total kolesterol ve trigliserid miktarı negatif korele iken, EECP tedavisi grubunda NYHA sınıfı ile homosistein değerleri pozitif korele olarak saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** EECP, adiponektin, dirençli angina pectoris, kalp yetersizliği

## **8 SUMMARY**

### **EFFECT OF ENHANCED EXTERNAL COUNTERPULSATION TREATMENT ON BLOOD ADIPONECTIN LEVEL IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND WHO ARE NOT APPROPRIATE TO REVASCULARIZATION**

#### **Background:**

Increased adiponectin level is an independent predictor of mortality in patient with heart failure. Effect of EECP treatment on adiponectin level has not been investigated previously. The aim of this study is to investigate the effect of EECP treatment on adiponectin level, NYHA class, CCS class, echocardiographic, hematological and biochemical parameters in patients with chronic heart failure and who are not appropriate to revascularization.

#### **Patients and method:**

Between April 2009 and May 2010 fifteen patients who were not appropriate to PCI and CABG were included to EECP treatment group and 15 patients with similar clinical properties included to medical treatment group. Baseline physical examination, hematological, biochemical and echocardiographic parameters of all patients were evaluated at the beginning and re-evaluated after 35 sessions in EECP group, approximately after 7 weeks in medical treatment group.

#### **Results:**

Baseline clinical, hematological, biochemical and echocardiographic characteristics of the groups were similar. Only prior PCI history rate was 57% in EECP group and 13% in medical treatment group ( $p=0.02$ ). In EECP group LVEF increased from  $27.03\% \pm 14.2\%$  to

31.74% ± 12.6% (p=0.004), but statistically significant improvement was not detected in LV diastolic functions. In medical treatment group both LV systolic and diastolic functions did not improve. In EECP group, BNP levels decreased from 694 ± 857 pg/ml to 436 ± 692 pg/ml (p=0.001) and adiponectin level decreased from 644 ± 572 pg/ml to 487 ± 375.6 pg/ml (p=0.02). However in medical treatment group significant decrease was not detected in BNP and adiponectin levels. Average baseline NYHA classification of EECP group was 2.33 ± 0.62 and decreased to 1.46 ± 0.51 after 35 sessions (p=0.001). Average baseline NYHA classification of medical treatment group was 2.06 ± 0.59 and decreased to 2.00 ± 0.38 (p>0.05). Difference of change between two groups were found to statistically significant (p=0.01). Average CCS classification decreased from 2.08 ± 0.74 to 1.29 ± 0.61 (p=0.01) in EECP group and decreased from 1.60 ± 0.74 to 1.27 ± 0.59 in medical treatment group (p=0.06). Difference of change between two groups were not found to statistically significant. Adiponectin level showed negative correlation with total cholesterol and triglyceride (p values 0.01 and 0.003) in medical treatment group. In EECP group it showed a positive correlation with basal NYHA class and homocysteine levels (p values 0.046 and 0.03).

### **Conclusion:**

EECP treatment supplies improvement in functional capacity of the patients, downgrades NYHA, CCS class and effectively decreases BNP levels. On the other hand EECP treatment increases LVEF but does not improve LV diastolic functions. EECP also significantly decreases adiponectin level which is independent predictor of mortality in patient with heart failure, when compared with medical treatment. Serum adiponectin levels show negative correlation with total and VLDL cholesterol, triglyceride in medical treatment group and show positive correlation with NYHA class and homocysteine levels. in EECP group.

**Key words:** EECP, adiponectin, resistant angina pectoris, heart failure

## 9 KAYNAKLAR

1- Giannessi D, Maltinti M, Del Ry S. Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 2007; **56**:459-67.

2- Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kamawato T, et al. Coronary artery disease association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;**23**: 85–89.

3- Gideon R. Hajer, Timon W. van Haeften, and Frank L.J. Visseren. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *European Heart Journal* 2008 **29**; 2959–2971

4- Han SH, Quon MJ, Kim J, Koh KK. Adiponectin and Cardiovascular Disease. *JACC* 2007; **49**: 531-538.

5- American Heart Association. Heart disease and stroke statistics. Dallas, TX: *American Heart Association*, 2005

6- P Andréll, W Yu, P Gersbach, L Gillberg. Long-term effects of spinal cord stimulation on angina symptoms and quality of life in patients with refractory angina pectoris—results from the European Angina Registry Link Study (EARL) *Heart* doi:**10.1136/hrt.2009**.

7- Kim MC, Kini A, Sharma SK. Refractory angina pectoris: mechanism and therapeutic options. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:923-34.

8- Urano H, Ikeda H. Enhanced external counter pulsation improves exercise tolerance, reduces exercise-induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**: 93-9

9- Cohen J, Grossman W, Michaels AD. Portable enhanced external counterpulsation for acute coronary syndrome and cardiogenic shock: A pilot study. *Clin Cardiol* 2007;**30**: 223-8

10- Lawson WE, Silver MA, Hui Jc, Kennard ED, et al. Angina patient with diastolic versus systolic heart failure demonstrate comparable immediate and one-year benefit from enhanced external counterpulsation. *J Card Fail* 2005;**11**:61-6

11- McKenna, McDaid, S Suekarran, N Hawkins. Enhanced external counterpulsation for the treatment of stable angina and heart failure: a systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment* 2009; Vol. **13**: No. 24

12- Kantrowitz A, Experimental augmentation of coronary flow by retardation of coronary artery pressure pulse. *Surgery* 1953;**34**:678-87

13- Birtwell WC, Ruiz, Soroff HS, DesMarais D, et al. Technical consideration in the design of a clinical system for external left ventricular assist. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1968;**14**:304-10

14- Zheng ZS, Li TM, Kambic H, et al. Sequential external counterpulsation (SECP) in China. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983;**29**:599-603

15- Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS, et al. Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation : cardiac or peripheral effect *Cardiology* 1996;**87**:271-5

16- Lawson WE, Hui JCK, Soroff HS, et al. Efficacy of external enhanced counterpulsation in the treatment of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992;**70**:859-62

17- Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS ,et al. Can angiographic findings predict which coronary patient will benefit from enhanced external counterpulsation *Am J Cardiol* 1996;**77**:1107-9

18- Lawson WE, Hui JCK, Zheng ZS ,et al. Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation : cardiac or peripheral effect. *Cardiology* 1996;**87**:271-5

19- Lawson WE, Hui JCK, Guo T, Burger L, et al. Prior revascularization increases the effectiveness of enhanced external counterpulsation . *Clin Cardiol* 1998;**21**:841-4

20- Arora R, Chou TM, Jain D, et al. The Multicenter Study of Enhanced External counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise –induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1993 ;**33**:1833-40

21- Manchanda A, Soran O. Enhanced External Counterpulsation and Future Directions *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 16; **50**:1523-31.

22- Jacobey JA, Taylor WJ, Smith GT, et al. A new therapeutic approach to acute coronary occlusion, II. Opening dormant coronary collateral channels by counterpulsation. *Am J Cardiol* 1963;**11**:218 –27.

23- Masuda D, Nohara R, Irada H, et al. Improvement of regional myocardial and coronary blood flow reserve in a patient treated with enhanced external counterpulsation : evaluation by nitrogen -13 ammonia PET. *Jpn Circ J* 1996;**63**:407-11

24- Tseng H, Peterson TE, Berk BC. Fluid shear stress stimulates mitogen-activated protein kinase in endothelial cells. *Circ Res* 1995;**77**:869-78

25- Garlich CD, Zhang H, Werner , John A ,et al. Reduction of serum endothelin -1 levels by pneumatic external counterpulsation. *Can J Cardiol* 1998;**14** Suppl:87F (Abst.)

26- Akhtar M, Wu GF, Du ZM, Zheng ZS, et al. Effect of external counterpulsation on plasma nitric oxide and endothelin-1 levels. *Am J Cardiol* 2006;**98**:28-30

27- Alex R. Campbell, Daniel Satran, Andrey G. Zenovich, Kayla M. Campbell. Enhanced external counterpulsation improves systolic blood pressure in patients with refractory angina. *Am Heart J* 2008;**156**:1217-22

28- Tao J, Tu C, Yang Z, Zhang Y, et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelium –dependent vasorelaxation in the carotid arteries of hypercholesterlemic pigs. *Int J Cardiol* 2006 ;**112**:269-74



29- Sessa WC , Pritchard K, Seyedi N,Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994;**74**: 349-53

30- Bonetti PO, Barnes GW , Keelan PC,et al .Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patient with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:1761-8

31- Zhang Y, Chen XL, He XH ,et al. Effect of enhanced external counterpulsation in atherosclerosis and NF-kappa B expression : a pig model with hypercholesterolemia. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2006;**35**:159-64 (Abst.)

32-Levenson J, Pernollet MG, İliou MC, Devynck MA, et al. Cyclic GMP release by acute enhanced external counterpulsation. *Am J Hypertens* 2006;**19**:867-72

33- Arora R, Chen HJ, Rabbani L. Effect of enhanced counterpulsation on vascular cell release of coagulation factors, *Heart Lung* 2005;**34**:252-6

34- Chen XL, He XH, Zhang, et al. Effect of chronic enhanced external counterpulsation on arterial endothelial cells of porcine with hypercholesterolemia. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2005;**25**:1491-3 (Abst.)

35- Casey DP, Conti CR, Nichols WW, Choi CY,et al. Effect of enhanced external counterpulsation on inflammatory cytokines and adhesion molecules in patients with angina pectoris and angiographic coronary artery disease *Am J Cardiol* 2008;**101**:300 –302

36- Alex R. Campbell, Daniel Satran, a Andrey G. Zenovich, Kayla M. Campbell, et al. Enhanced external counterpulsation improves systolic blood pressure in patients with refractory angina *Am Heart J* 2008;**156**:1217-22.

37- Luo JY, Wu GF, Xiong Y, Chen GW, et al. Enhanced external counterpulsation promotes growth cytokines-mediated myocardial angiogenesis in a porcine model of hypercholesterolemia. *Chin Med J* 2009 May 20;**122(10)**:1188-94.

- 38- Feldman AM, Silver MA, Francis GS, et al, for the PEECH Investigators. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance in patient with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1198-205
- 39- Zhang Y, He X , Chen X, Ma H, et al. Enhanced external counterpulsation inhibits intimal hyperplasia by modifying shear stress responsive gene expression in hypercholesterolemic pigs *Circulation* 2007;**116**:526-534
- 40- Ochoa AB, Dejong, Grayson D, Franklin B, et al. Effect of enhanced external counterpulsation on resting oxygen uptake in patients having previous coronary revascularization and in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2006;**98**:613-5
- 41- Lawson WE, Hui JCK, Chon PF. Long –term prognosis of patients with angina treated with enhanced external counterpulsation five year follow-up study. *Clin Cardiol* 2000;**23**:254-8
- 42- Masuda D, Nohara R, Hirai T ,et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2001;**22**:1451-8
- 43- Stys T, Lawson WE, Hui JCK, lang G, et al. Acute hemodynamic effects and angina improvement with enhanced external counterpulsation. *Angiology* 2001;**52**:653-8
- 44- Barsness G, Feldman AM, Homkes DR, Holubkov, et al. The international EECPC Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol* 2001;**24**:435-42
- 45- Stys TP, Lawson WE, Hui JCK, et al. Effect of enhanced external counterpulsation on stress radionuclide coronary perfusion and exercise capacity in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;**89**:822-82
- 46- Fitzgerald CP, Lawson WE, Hui JC, Kennard ED, IEPR Investigators. Enhanced external counterpulsation as initial revascularization treatment for angina refractory to medical therapy. *Cardiology* 2003;**100**:129-35

47- Tartaglia J, Stenerson J Jr , Charney R, Ramasamy S, et al. Exercise capability and myocardial perfusion in chronic angina patients treated with enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol* 2003;**26**:287-90

48- Lawson WE, Hui JC, Kennard ED, Kelsey SF, et al. Two-year outcomes in patients with mild refractory angina treated with enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol* 2006;**29**:69-73

49- Lawson WE, Silver MA, Hui JC, Kennard ED, et al. Angina patient with diastolic versus systolic heart failure demonstrate comparable immediate and one-year benefit from enhanced external counterpulsation. *J Card fail* 2005;**11**:61-6 39

50- Novo G, Bagger JP, Carta R, Koutroulis G, et al. Enhanced external counterpulsation for treatment of refractory angina pectoris. *J Cardiovasc Med* 2006;**7**:335-9

51- Lawson WE, Hui JC, Kennard ED , Kelsey SF, et al. IEPR Investigators. Two-year outcomes in patient with mild refractory angina treated with enhanced external counterpulsation. *Clin Cardiol* 2006;**29**:69-73

52- Loh PH, Louis AA, Windram J, et al. The immediate and long-term outcome of enhanced external counterpulsation in treatment of chronic stable refractory angina. *J Intern Med* 2006;**259**:276-84

53- Lawson WE, Kennard ED, Hui JC, Holubkov R, et al. IEPR Investigators. Analysis of baseline factors associated with reduction in chest pain in patients with angina pectoris treated by enhanced external counterpulsation. *Am J Cardiol* 2003;**92**:439-43

54- Arora RR, Chou TM, Jain D, et al Effect of enhanced external counterpulsation on health related quality of life continue 12 months after treatment a substudy of multicenter study of enhanced external counterpulsation . *J Investig Med* 2002;**50**:25-32.

55- Soran OZ, Kennard ED, Kelsey SF, Holubkov R, et al. Enhanced external counterpulsation as treatment for chronic angina in patient with left ventricular dysfunction:a report from the International EECPP Patient Registry (IEPR).*Congest Heart Fail* 2002;**297-302**

56- Soran OZ, Kennard ED, Kfoury AG, Kelsey SF, IEPR investigators. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris ventricular dysfunction (report from the international EECPP patient registry) *Am J Cardiol* 2006;**97:17-20**

57- Lawson WE, Kennard ED, Holubkov R, et al. Benefit and safety of enhanced external counterpulsation in treating coronary disease patient with a history of congestive heart failure. *Cardiology* 2001;**96-78-84**

58- Soran OZ, Efficacy and safety of enhanced external counterpulsation in mild to moderate heart failure a preliminary report. *J Card Fail* 1999;**3 suppl 1:195 (Abst.)**

59- Soran OZ, Enhanced external counterpulsation in patient with heart failure: Multicenter feasibility study. *Congest Heart Fail* 2002;**8:204-8**

60- Werner D, Tragner P, Wawer A, Ports H, et al. Enhanced external counterpulsation: a new technique to augment renal function in liver cirrhosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;**20:920-6**

61- Rajaram SS, Shanahan J, Ash C, Walters AS, et al. Enhanced external counterpulsation (EECP) for restless legs syndrome (RLS): preliminary negative results in a parallel double-blind study. *Sleep Med* 2006;**7:390-1**

62- Froschermaier SE, Werner D, Leike S, Schneider M, Waltenberger J, et al. Enhanced external counterpulsation as a new treatment modality for patients with erectile dysfunction. *Urol Int* 1998;**61:168-71**

63- Offergeld C, Werner D, Schneider M, Daniel WG, et al. Pneumatic external counterpulsation (PECCP): a new treatment option in therapy of refractory inner ear disorders. *Laryngorhinotologie* 2000;**79:503-9**

64- Lawson WE, Hui JCK, Kennard ED, Soran O Effect of enhanced external counterpulsation on medically refractory angina patients with erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 2007; **61**;5, 757-62

65- Xin W, Fangjian G, Hua W, Jiangtao X, et al. Enhanced external counterpulsation and traction therapy ameliorates rotational vertebral artery flow insufficiency resulting from cervical spondylosis. *Spine*, (Phila Pa 1976). 2010 Jan 21. [Epub ahead of print]

66- Kitsou V, Xanthos T, Roberts R, Karlis GM, Padadimitriou L. Enhanced external counterpulsation: mechanisms of action and clinical applications. *Acta Cardiol*. 2010 ;**65**:239-47.

67- Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, Daghrri NA, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004;**53**: 430-434.

68- Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene* 1999;**229**: 67-73.

69- Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;**98**: 2005-2010.

70- Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998;**8**: 335-338.

71- Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003;**278**: 9073- 9085.

72- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;**423**: 762-769.

73- Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR , Berg AH, Pajvani UP, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004 ;**10**: 524-529.

74- Kadowaki T, Yamauchi Y, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest* 2006;**116**(7): 1784-1792.

75- Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte- derived protein. *Diabetes* 2002;**51**: 2734-2741.

76- Otsuka F, Kojima S, Maruyoshi H, Matsuzawa Y, et al. H. Smoking cessation is associated with increased plasma adiponectin levels in men. *J Cardiol.* 2009; **53**: 219-25

77- Dyck JRB. The Ischemic Heart: Starving to Stimulate the Adiponectin-AMPK Signaling Axis. *Circulation* 2007; **116**: 2779 – 2781

78- Yamuchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty – acid oxidation by activating AMP – activated protein kinase. *Nat Med* 2002 ; **8**: 1288-1295.

79- Mora S, Pessin JE. An adipocentric view of signaling and intracellular trafficking. *Diabetes Metab Res Rev* 2002 ; **18** : 345-346.

80- Heilbronn LK, Smith SR, Ravussin E. The insulin-sensitizing role of the fat derived hormone adiponectin. *Curr Pharm Des* 2003; **9**: 1411-1418.

81- Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, Skogstrand K, et al. Weight loss larger than 10 % is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3 year weight loss study. *Eur J Endocrinol* 2008; **158**: 179–187.

82- Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin T, et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes* 2004;**53**(3): 585-590.

83- Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;**283**: 861-865.

84- Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;**13**: 84-89.

85- Brichard SM, Delporte ML, Lambert M. Adipocytokines in anorexia nervosa: A review focusing on leptin and adiponectin. *Horm Metab Res* 2003; **35**:337-42.

86- Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, Moriwaki, et al. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;**25**: 1665-1666.

87- Li J, Yu X, Pan W, Unger RH. Gene expression profile of rat adipose tissue at the onset of high-fat-diet obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;**282**:E1334- 41.

88- Kunihiro M, Hiroshi Y, Koji T, Keiko W, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;**26**: 871-876.

89- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;**7**: 941-946.

90- Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; **148**: 293-300.

91- Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003;**46**: 459-469.

92- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:1930-1935.

93- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;**20**: 1595-1599.

94- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;**107**: 671-674.

95- Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003;**112**: 91-100.

96- Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002;**277**: 19521-19529.

97- Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T & Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than that with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 2002; **25**: 971-976.

98- Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, Dermitzaki E, et al. Adiponectin induces TNF-alpha and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;**335**(4): 1254-1263.

99- Göksoy H, Dursunoğlu, Ozturk M, Rota S. Serum adiponektin düzeyleri ile anjiyogramda koroner lezyon ciddiyeti arasındaki ilişki. *Arch Turk Soc Cardiol* 2009;**37**:241-245

100- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A. Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger



receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;**103**: 1057-1063.

101- Tao L, Gao E, Jiao X, Yuan Y, Li S, Christopher TA, Lopez BL, Koch W, Chan L, Goldstein BJ, Ma XL. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation* 2007; **115**: 1408–1416.

102- Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;**353**: 1471-2

103- Frühbeck G, J Gomez-Ambrosi, FJ Muruzabal, MA Burrell. The adipocyte : a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrine Metal* 2001;**280**: 827-884.

104- Despres JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Annals of Medicine* 2006;**38**:52-63

105- Jansson PA, Pellme F, Hammarstedt A, Sandovist M, Berekke H, Caidahl K, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J* 2003;**17**: 1434-1440.

106- Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;**32**: 47-50.

107- Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003;**278**: 45021-45026.

108- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin , an adipocyte – derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa B signaling through a cAMP – dependent pathway. *Circulation* 2000;**102**: 1296-1301.

- 109- Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;**360**: 57-58.
- 110- Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;**361**: 226- 228.
- 111- Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001;**50**: 1126-1133.
- 112- Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y, Matsui-Hirai H, Kano H, Fukatsu A, et al. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;**26**: 285-289.
- 113- Phillips SA, Ciaraldi TP, Kong AP, Bandukwala R, Aroda V, Carter L, et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. *Diabetes* 2003;**52**: 667-674.
- 114- Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa, N, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003;**42**: 76-81.
- 115- McEntegart MB, Awede B, Petrie MC, Sattar N, Dunn FG, MacFarlane NG, McMurray JJ. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J* 2007; **28**: 829–835.
- 116- Frankel DS, Vasan RS, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ, Levy D, Wang TJ, Meigs JB. Resistin, adiponectin, and risk of heart failure the Framingham offspring study. *J Am Coll Cardiol* 2009 ;**53**:754-62

117- Celik T, Yaman H. Elevated adiponectin levels in patients with chronic heart failure: An independent predictor of mortality or a marker of cardiac cachexia? *Int J Cardiol* 2009 Mar 21 [Epub ahead of print]

118- Benjamin Dieplinger, Alfons Gegenhuber, Werner Poelz, Meinhard Haltmayer, et al. Prognostic value of increased adiponectin plasma concentrations in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Biochem* 2009: 10.1016

119- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002;**13**: 134-141.

120- Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**: 2714-2718.

121- Esmaeilzadeh M, Khaledifar A, Maleki M, Sadeghpour A. Evaluation of left ventricular systolic and diastolic regional function after enhanced external counter pulsation therapy using strain rate imaging *Eur J Echocardiogr.* 2009 **10**, 120–126

122- Campbell AR, Satran D, Zenovich A, Campbell KM, et al. Enhanced external counterpulsation improves systolic blood pressure in patients with refractory angina *Am Heart J* 2008;**156**:1217-22.

123- Taguchi I, Ogawa K, Kanaya T, Matsuda R, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on hemodynamics and its mechanism relation to neurohumoral factors. *Circ J* 2004; **68**: 1030 –1034

124- Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure. *Circulation* 2003; **107**: 1991– 1997.

125- Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992: National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000; **283**: 2404–2410.

126- Sakai H, Tsutamoto T, Tsutsui T, Tanaka T, et al. Serum level of uric acid, partly secreted from the failing heart, is a prognostic marker in patients with congestive heart failure *Circ J* 2006; 70. 1006-11

127- Hare JM, Johnson RJ. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology *Circulation* 2003;**107**; 1951-1953

128-Makoto Nishida, Tohru Funahashi, Iichiro Shimomura. Pathophysiological significance of adiponectin *Med Mol Morphol* 2007 **40**:55–67

129- Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamaki J, Vauhkonen I, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome, *Circulation* 2004;**110**: 3842–3848.

130- Kirstop C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystk J, Hildebrandt P. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;**112**: 1756-74

131- George J, Patal S, Wexler D, Sharabi Y, Kamari Y, Grossmann E, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006;**92**:1420-1424.

132- Kirstop C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystk J, Hildebrandt P. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;**112**: 1756-74

133- George J, Patal S, Wexler D, Sharabi Y, Kamari Y, Grossmann E, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006;**92**:1420-1424.

134- Mehmet Öztürk, Dursun Dursunoğlu, Hidayet Göksoy, Simin Rota, et al. Kalp yetersizliği olan hastalarda serum adiponektin düzeylerinin değerlendirilmesi ve fonksiyonel kapasite ile ilişkisi *Arch Turk Soc Cardiol* 2009;**37(6)**:384-390

135- Tsutamoto T, Tanaka T, Sakai H, Ishikawa C, et al. Total and high molecular weight adiponectin, haemodynamics, and mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2007 Jul;28(**14**):1723-30

136- Shinmura K. Is adiponectin a bystander or a mediator in heart failure? The tangled read of a good-natured adipokine in aging and cardiovascular disease. *Heart Fail Rev*. 2010 Mar 5. [Epub ahead of print]

137- Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, et al. Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 2;53 (**22**):2070-7.

138- Stefan N, Vojarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;**51**: 1884–1888.

139- Miwa Ryo, Tadashi Nakamura, Shinji Kihara, Masahiro Kumada, et al. Adiponectin as a Biomarker of the Metabolic Syndrome *Circ J* 2004; **68**: 975 –981