

Kanıtı Dayalı KALP YETERSİZLİĞİ

Konjestif & Düşük Debl Sendromları

Prof. Dr. Rasim Enar

Görüşler, Deneyimler ve Pratik Uygulamalar

Ema Tıp Kitabevi



Kanıtı Dayalı KALP YETERSİZLİĞİ

Konjestif & Düşük Debi Sendromları
Görüşler, Deneyimler ve Pratik Uygulamalar
Tümüyle Yenilenmiş 2. Baskı

EMA TIP KİTABEVİ



© 2022 EMA Tıp Kitabevi Yayıncılık Tic. Ltd. Şti.

KANITA DAYALI KALP YETERSİZLİĞİ-Konjestif ve Düşük Debi Sendromları

Yazar: Prof. Dr. Rasim ENAR

Editörler: Dr. Damla Koca, Dr. Hasan Ali Barman

ISBN: 978-625-7849-45-6

5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince yazarların ve yayıncısının yazılı izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz; resim, şekil, şema, grafik, vb. şekilde kopya edilemez. Her hakkı EMA Tıp Kitabevi Yayıncılık Tic. Ltd. Şti'ne aittir.



EMA Tıp Kitabevi Yayıncılık Tic. Ltd. Şti.

Şehremini Mah. Deniz Abdal Cami Sok. No: 4 Fatih - İstanbul

Tel: 0212 532 09 41

www.ematip.com

e-mail: bilgi@ematip.com

Genel Yayın Yönetmeni: Adnan ASLAN

Yayıncı: EMA Tıp Kitabevi Yayıncılık Tic. Ltd. Şti. Şehremini Mah. Deniz Abdal Cami Sok. No: 4 Fatih/İSTANBUL

Yayıncı Sertifika No: 43060

Baskı / Cilt: Neyir Matbaacılık Tanıtım Hizmetleri

Matbaacılar Sitesi 1341. Cd. No: 62 İvedik OSB/ANKARA

Tel: (0312) 395 53 00

Matbaa Sertifika No: 49891

Sayfa Tasarımı ve Mizanpaj: Ema - Grafik Ekibi

Kapak Tasarımı: Ema - Grafik Ekibi

Redaktör: Murat NARSAP

Baskı Tarihi: 2022

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

Kanıtla Dayalı KALP YETERSİZLİĞİ

Konjestif & Düşük Debi Sendromları
Görüşler, Deneyimler ve Pratik Uygulamalar
Tümüyle Yenilenmiş 2. Baskı

Yazar

Prof. Dr. Rasim Enar

Editörler

Dr. Damla Koca, Dr. Hasan Ali Barman

Hazırlayanlar

Uzm. Dr. Berna Stavileci, Prof. Dr. Sait Mesut Doğan,
Prof. Dr. Rasim Enar



EMA TIP KİTABEVİ

ÖNSÖZ

2010 yılında yayınlanmış Kalp yetersizliği kitabımdan bugüne kadar geçen 10 yılda hastalığın başta elektriksel ve son yıllarda ise özellikle sistolik KY'nin 'ayaktan' farmakolojik tedavisinde çok önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Bu gelişmeler 2016-2021 yıllarında yayınlanmış ağırlıklı olarak yeni ilaçlar, özbakım, korunma stratejileri ve çok yeni evrensel KY tanımını kapsayan ilgili kılavuzlar, durum raporları ve uzman uzlaşısı karar yolu raporlarında vurgulanmıştır.*

Ancak kitabımızın ana teması bu hastalığın ayaktan tedavi ve takibinde klinisyenler için hasta başı "Teşhisten-Tedaviye gerekli modern pratik bilgileri (Akut Dörtlü Tedavi gibi)" sağlamaktır.

Ek olarak, hastalığın başlıca kompleks zorlukları, standart tedaviye dirençli konjestif ve düşük debi sendromları ve yoğun dekonjesyon tedavilerin komplikasyonları, özellikle hastane mortalite, yatış süresi ve non-kardiyak komorbidleri tetikleyen, karşılaşılan engellerin atlatılmasına katkı sağlayacak ve çoğu ilgili kanıta dayalı kılavuzlarda bahsedilmeyen veya olmayan, genellikle kişiye özel bu durumların hastanede uyguladığımız kendi tedavi yaklaşımları ve stratejilerine (ozmotik, hipertonic, ultrafiltrasyon ve zorlama sıvı tedavileri gibi) dayanan uzman görüş ve yorumlarımız ilgili literatür ile tartışılarak sunulmuştur.

Kitapta, klinisyenlerin gelişmiş tanısal yöntemlere düşkünlüğünden bugün gözardı ettiği veya zaman kaybı atfederek ihmal ettiği, hasta daha sahada iken (en gerekli olduğu yerde!) pek hatırlanmayan, çoğu klinisyenin doğrudan bilgi becerisine dayanan pratik fizik muayene teknikleri ve bilgilerine de geniş olarak değinilmiştir.

Yaklaşık 4 yılımızı alan bu kitabın yazımında beni teşvik eden, destekleyen başta Prof. Dr. Hüsniye Yüksel'e ve 2015-2021 klinik ve kalp yetersizliği polikliniğinde (kuruluşu 2002) birlikte çalıştığım Kardiyoloji ve İç Hastalıkları ABD'leri asistanları, stajyer-öğrenci tıp doktorları ve başhemşire Gülistan Karagöze teşekkür ederim.

Prof. Dr. Rasim Enar
(Emekli Öğretim Üyesi)
04.05.2021
Lefke- KKTC.

*-Kitapta geniş olarak yer verilen primer kaynaklar:

1. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure
2. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure
3. 2020 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Heart Failure
4. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction
5. 2020 Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction JACC Scientific Expert Panel
6. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control.
7. The position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology
8. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes Universal Definition and Classification of Heart Failure A Report of the Heart Failure
9. 2019 SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock
10. 2021 Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure
11. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2020
12. Self-care of heart failure patients: practical management recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology
13. 2021 CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

www.rasimenarkardiyoloji.com

"2021 ESC kalp yetersizliği kılavuzu dahil, kalp yetersizliği ile ilgili tüm gelişmeler yukarıdaki adresten yayınlanmaya devam edilerek kitabın 3. baskısına kadar kitabın güncel kalması sağlanacaktır. Buradan okuyucuların sorularına cevap vermeye çalışacağız."

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM I.

TEMEL KALP YETERSİZLİĞİ..... 1

1.1.	Kalp Yetersizliği	3
1.2.A	Nörohormonal Mekanizmalar.....	83
1.2.B	Kalp Yetersizliğinde Nörohormonal İnhibitörler ile Tedavinin Etkileri	101
1.3.	Kronik Kalp Yetersizliği Tedavisi.....	117
1.4.A	Düzelmiş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği	225
1.4.B	İyileşmiş SVEF 'li Kalp Yetersizliğine Genel Bakış.....	241

BÖLÜM II.

KONJESTİF SENDROM..... 263

2.1.	Kalp Yetersizliğinde Sistemik Venöz Konjesyonun Etkisi.....	265
2.2.	KY'de Sistemik Venöz Konjesyonun Gelişimi	281
2.3.	Konjestif Sendrom ve Dekonjesyonu Anlamak	295
2.4.A	Kalp Yetersizliği Hastasında Klinik Muayenenin Rolü.....	313
2.4.B	Kalp Yetersizliği Pratiği: Konjestif KY'de 10 Adımda Volüm Durumunu Değerlendirmek.....	341
2.4.C	Kalp Yetersizliğinde Dekompansasyonunun Bir Markeri Torasik İmpedans.....	367
2.5.	Kalp Yetersizliğinde Aşırı Volüm Yüklenmesi ve Konjesyon Patofizyolojisini Yeniden Değerlendirme Zamanı	383

BÖLÜM III.

DÜŞÜK DEBİ SENDROMU.....399

3.1.A	Etkin Dolaşım ile Doku Perfüzyonu.....	401
3.1.B	Perfüzyon İndeksleri.....	413
3.2.	Periferik Perfüzyonu Fizik Muayene ile Klinik Değerlendirme.....	427
3.3.	Arteriyel Nabızlar.....	439
3.4.	Doku Perfüzyonunun Yatakbaşı Pratik Markeri-Oksijen Saturasyonları.....	457
3.5.	Venöz Oksijen Saturasyonlarının Klinik Kullanımı.....	475
3.6.	Düşük Kalp Debisi Sendromu.....	489

BÖLÜM IV.

DEKONJESYON TEDAVİLERİ.....539

4.1.	Kalp Yetersizliğinde Konjestif Sendromda Diüretikler.....	541
4.2.	İleri Kalp Yetersizliğinde Konjesyon Tedavisinin Zorlukları.....	573
4.3.	Diüretikler ve Renal Tübüler Fonksiyon.....	611
4.4.	Konjesyonlu Kalp Yetersizliğinde Diüretik Kullanımı.....	625
4.5.	Kalp Yetersizliğinde Diüretik Direnci.....	651
4.6.A	Hipertonik Salın Solüsyonu.....	673
4.6.B	Osmotik Diüretik Mannitol.....	693

BÖLÜM V.

SIVI TEDAVİLERİ.....711

5.1.A.	Hiponatremi-Konjestif Kalp Yetersizliğinde Mortalite ve Tedavi Hedefinin Markeri.....	713
5.1.B	Kalp Yetersizliği ve Hiponatremi.....	727
5.2.A	Hiponatremi.....	733
5.2.B	Acil Bölümde-Hiponatremi.....	781
5.2.C	Osmolarite, Osmolalite ve Tonisite Arasındaki Fark.....	803
5.3.A	İntravenöz Sıvı Tedavisi.....	807
5.3.B	Erişkinlerde İdame ve Replasman (Yerine Koyma) Sıvı Tedavisi.....	813
5.3.C	Sıvı Zorlama Uygulaması.....	829
5.3.D	Yoğun Bakımda Kişiselleştirilmiş Sıvı Resüsitasyonu.....	845
5.3.E	NICE Kılavuzlarında-Hastanede Erişkinlerde İntravenöz Sıvı Tedavisi.....	873

BÖLÜM VI.

KY'DE YENİ TEDAVİLER	887
6.1. Kronik Düşük EF'li KY'de Yeni Tedavi Ajanları ve Zeminde Olması Gereken Önceki Tedavi Tavsiyeleri ile Modern Tedavi Stratejisi.....	889
6.2. Kalp Yetersizliği Tedavisinin Baştan-Sona “Mihenk Taşları” Nörohormonal İnhibitörler.....	901
6.3. Kalp Yetersizliğinde İlaç Tedavisi ile İlişkili Böbrek Fonksiyonu Değişikliği.....	913
6.4. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kronik Kalp Yetersizliğinin Modern Tedavi Felsefesini Oluşturmak.....	931
6.5. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kronik Kalp Yetersizliğinde Dörtlü Tedavi.....	949
6.6. Kalp Yetersizliğinde Glisemik Kontrolün Ötesinde Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri.....	957
6.7.A 2020-CCS/CHFS KY Kılavuzu ve KY Tedavisinin Optimizasyonu için 2021-ACC Uzlaşma Karar Yolu.....	971
6.7.B KY Tedavisinin Optimizasyonu İçin 2017-ACC Uzman Uzlaşma Karar Yolunun 2021 Güncellemesi.....	973
6.8. Ayaktan Hasta Takibinde Klinisyenin Sık Karşılaştığı Zorluklar.....	1027
AKUT VE KRONİK KALP YETERSİZLİĞİNİN TANI ve TEDAVİSİ İÇİN 2021 ESC KILAVUZLARI & (EK VERİLER)®	1067
İndeks.....	1253

EMA TIP KİTABEVİ

BÖLÜM I

Temel Kalp Yetersizliği

- 1.1 Kalp Yetersizliği
- 1.2.A Nörohormonal Mekanizmalar
- 1.2.B Kalp Yetersizliğinde Nörohormonal İnhibitörler ile Tedavinin Etkileri
- 1.3. Kronik Kalp Yetersizliği Tedavisi
- 1.4.A Düzelmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
- 1.4. B İyileşmiş SVEF'li Kalp Yetersizliğine Genel Bakış

EMA TIP KİTABEVİ

1.1.

Kalp Yetersizliği

KONJESTİF ve DÜŞÜK DEBİ SENDROMLARI

Kalp yetersizliği (KY) 60 yaş üzerindeki kişilerde tüm dünyada hastane yatışlarının en sık sebebidir. Son otuz yılda Tıp'ta KY tedavisi kadar dikkate değer derecede çok az sayıda alanda gelişme ve ilerleme kaydedilmiştir; ancak ilerlemeler sadece düşük ejeksiyon fraksiyonlu (KYdEF) kronik KY (KKY) ile sınırlı kalmıştır. Buna karşılık KY'nin diğer şekilleri akut dekompanse KY (ADKY) ve korunmuş EF'li KY'de (KYkEF), bugüne kadar test edilen tedavilerden sağkalımı düzelttiği kesin kanıtlanmış olan yoktur, bu hastalarda sağkalımı düzelten bir tedavi yoktur. Kalp yetersizliği gelişimini (histobiyolojik patolojik sürecin durdurulması, engellenmesi ile) geciktirmek veya önlemek, KY'ne yatkınlığı olan hastalarda giderek daha önemli bir strateji haline gelmiştir. KKY'nin kötüleşmesi ve akut dekompanseasyon için hastaneye yatışların önlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Kalp yetersizliğinin popülasyonunun yaşlanması, risk faktörlerinin iyi kontrol edilememesi (örneğin hipertansiyon, diyabet ve obezite) ve kanıta dayalı faydalı tedavilerin uygulanmasına bağlı sağkalımın uzaması sonucunda prevalansı dünya çapında artmaktadır.

Kalp yetersizliği klinik pratikte sol (veya global) ventriküler disfonksiyon ve sıklıkla konjesyonun yol açtığı semptom ve bulgular ile ortaya çıkar; yorgunluk, bitkinlik ve dispne ile karakterize klinik bir sendromdur. Bu semptomların ciddiyetini, hastanın günlük yaşam fonksiyonlarını ne kadar kısıtladığını tarif etmek için NYHA (*The New York Heart Association*) sınıflamaları kullanılır (**Tablo 1**).

- Genel olarak yaş, cinsiyet, etiyoloji ve tipinden bağımsız olarak kalp yetersizliğinin prognozu kötüdür: Sebebi ne olursa olsun 30 günde yeniden hastaneye yatış oranı %19 olarak bildirilmiştir. AKY hastalarında; 1 yıllık tüm nedenli mortalite %17, stabil veya ambulatuvar %7, ve 12 aylık hastanede yatış oranları hastaneye başvuran hastalar için %44 ve ayaktan bakım alan hastalar için %32 idi (ABD ve Avrupa gözlemsel verileri).

Tablo 1. New York Kalp Cemiyetinin (NYHA) Sınıflama Sistemi**“I’den-IV’e” NYHA Skalasında kalp yetersizliğini sınıflandırma:**

- **Sınıf I:** Fiziksel aktivitede kısıtlanma yok.
- **Sınıf II:** Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma, günlük olağan eforun üstündeki aktivite ile oluşan semptomlar ile kısıtlanır.
- **Sınıf III:** Fiziksel günlük aktivitede belirgin kısıtlanma var, günlük olağan aktivitede oluşan semptomlar ile kısıtlanmıştır.
- **Sınıf IV:** Semptomlar dinlenimde dahi meydana gelir, semptomsuz hiçbir aktiviteyi yapamaz.

(The New York Heart Association [NYHA] classification system): Bu sınıflama; kalp yetersizliğinde nefes darlığı, yorgunluk, göğüste baskı ve palpasyon gibi şikayetlerin hastanın günlük aktivitesini (fonksiyonel kapasite) ne kadar kısıtladığını kantitatif olarak değerlendirir. Semptomlar ve bunları kıskırtan efor miktarı arasındaki ilişkiye dayanır.

FİZYOLOJİ

Kalp Kası ve Kasılması

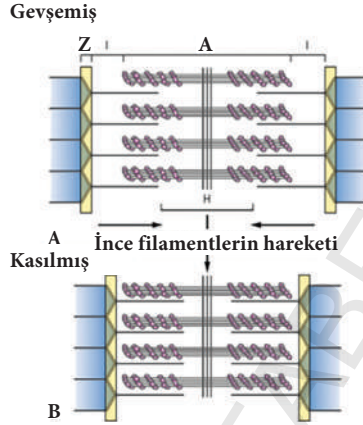
A. Kalp Kasının Sitoskeleton (“kas-iskeleti”) Yapısı ve Kasılma

Kas kasılması sarkomerde birbirine göre nispeten kalın ve ince filamentlerin kaymasını içerir. Aktin (ince) ve miyozin (kalın) filamentlerin kayması sarkomer biriminin içinden geçmiştir. Bu ölçümler, tek tek filamentlerin uzunluklarının kas kasıldıkça değişmediğini göstermiştir. Yine de bitişik iki Z diski arasındaki mesafe; kasılan kasta, gevşemiş kaslara göre kısalır. Kasılmış kasta sarkomerin uzunluğu azaldığında, I bandı bölgesi kısalırken, A bandının uzunluğu değişmeden kalır (**Şekil 1**).

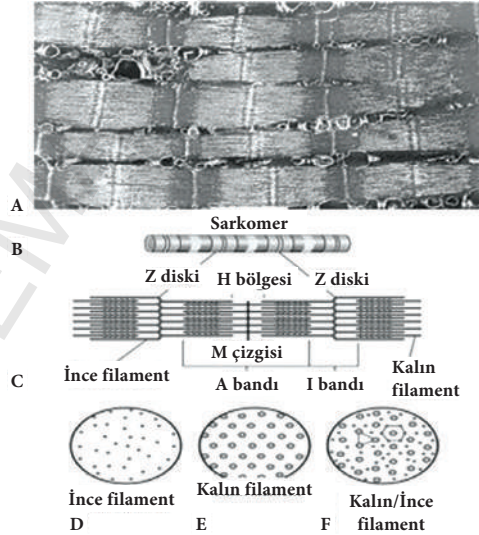
Kalın ve ince filamentlerin uzunlukları değişmediği için, I bandının uzunluğundaki değişiklik ancak ince filamentler kalın filamentleri kayıp geçecekse meydana gelebilir. Bu nedenle, kalın ve ince filamentlerin sarkomerin merkez hattına göre ters polaritesi (M hattı ile tanımlanır) kasılma sırasında Z diskine bağlı ince filamentlerin sarkomerin merkezine doğru kalın filamentleri geçerek kayması ile sarkomerin kısalmasına neden olacaktır.

Sarkomerler: Sarkomer, bir kas lifinin fonksiyonel birimidir (kasılma birimi). **Şekil 2**’de gösterildiği gibi, her sarkomer iki tip miyofilament içerir: kontraktıl protein miyozinden oluşan kalın filamentler ve kontraktıl protein aktinden oluşan ince filamentler. İnce filamentler ayrıca düzenleyici proteinler, troponin ve tropomiyosini de içerir. Miyofilamentler bir elektron mikroskobu altında görüntülendiğinde, düzenleri açık ve koyu çizgilerden oluşan alternatif bantların görünümünü verir. Işık bantları I

bantları olarak adlandırılır ve sadece ince filamentler içerir. Koyu bantlara A bantları denir ve kalın ve ince filamentler içerir, kalın filamentler A bandının tüm uzunluğu boyunca çalışır. Böylece, kalın filamentin uzunluğu A bandının uzunluğunu belirler.



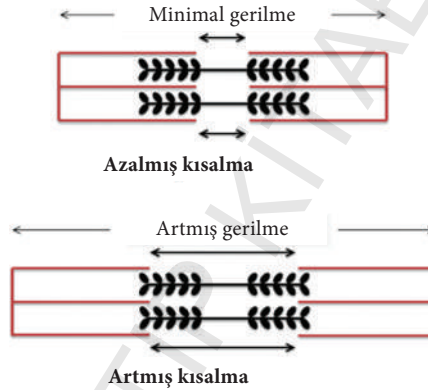
Şekil 1. Kalp kası kasılmasının kayan filaman modeli. Kas kasılması: Miyofilamentlerin sarkomerde birbirine göre kayması ile oluşur. A: Gevşemiş kasta, ince filamentler kalın filamentlerle tamamen örtüşmez ve belirgin bir I bandı bulunur. B: Kasılma ile ince filamanların sarkomerin merkezine doğru hareketi meydana gelir ve ince filamentler Z disklerine tutturulduğundan, hareketleri sarkomerin kısalmasına neden olur. İnce filamentlerin kayması, bipolar kalın filamentlerin küresel baş alanlarıyla temas yoluyla kolaylaştırılır.



Şekil 2. Miyofilamentlerin bir sarkomerdeki düzeni: A- Sarkomerlerin mikrofrafisi. B- Sarkomerlerin modeli. C- Kalın ve ince filamentler arasındaki ilişki. D- İnce filamentlerin kesit görünüşü. E- Kalın filamentlerin kesit görünüşü. F- Kalın ve ince filamentlerin kesit görünüşü.

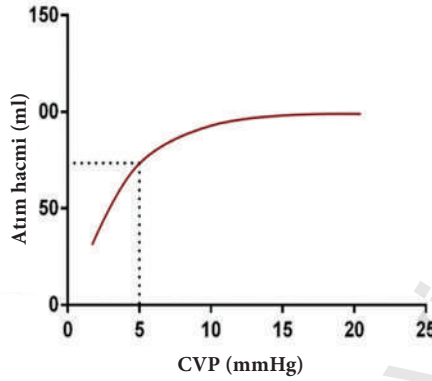
B. Frank-Starling Prensibi, Basınç-Volüm İlişkisi, Laplace Kanunu ve Remodeling

Frank-Starling ilişkisi: Frank-Starling ilişkisi (Frank-Starling mekanizması veya kalbin Starling kanunu), kalp kası uzunluğunun gerginlik ilişkisinin önemli bir özelliğini anlatır. Normal, yaklaşık 5 mmHg'lık bir dinlenme venöz basıncında, kalp kası hala en uygun uzunluğa gerilmez. Çizgili kasın kılma derecesi, kayan filamanların gerilme derecesine bağlıdır. Eğer kalp kası hücreleri (miyositler) daha fazla gerilirse, daha fazla kısalırlar. Bunun pratik sonucu, ventrikülleri kalbe geri dönen kanla ne kadar çok gererseniz, daha güçlü bir şekilde kasılır. Öte yandan, santral venöz basınç (CVP) (veya kalbin diğer tarafını düşünürsek pulmoner venöz basınç) daha düşükse ve ventriküler miyositleri germezse atım hacmi azalacaktır.

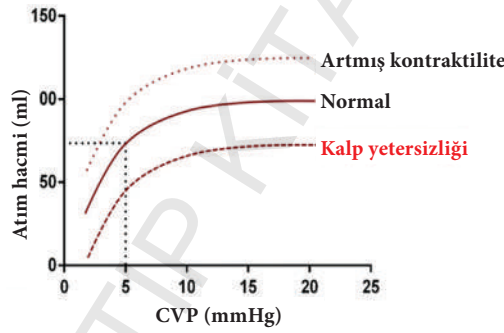


Şekil 3. Kas kasılması: Aktin filamentleri (kırmızı) ile etkileşen miyozinin (siyah) aktivitesine bağlıdır. Miyositler gerilirse, üst üste binme derecesi artar ve büzülme başına daha fazla miktarda kısaltmaya neden olur. Eğer Miyozin kasılma üretmek için aktine “yürür” ve Miyositler gerilirse, üst üste binme derecesi artar ve büzülme başına daha fazla miktarda kısaltmaya neden olur. Normal santral venöz basınçta kardiyak miyositler “rezervi kısaltmak” olarak adlandırdığımız şeye sahiptir (Şekil 4). Yani, optimum şekilde gerilmezler ve daha fazla gerilirse kısaltma kapasitelerini artıracaklardır (Şekil 3, Şekil 4). Kalbin Frank-Starling’in tüm ilişkileri budur: Gerili ventriküller daha fazla kasılacaktır. Kardiyak miyositleri daha fazla gererseniz kasılabilirliği tehlikeye girer (Şekil 5).

Kontraktilite Değişiklikleri: Frank-Starling ilişkisine ek olarak, kalp adrenaline yanıt olarak da kasılmayı artırabilir. Bu, miyositlerin kasılmasının oluşumundan sorumlu hücre içi Ca^{2+} iyonlarının yükselmesini destekleyen ve yükselten hücre içi sinyalleşmeyi içeren farklı bir fenomendir. Muhtemelen bu farkı düşünmenin en iyi yolu, “normal” Frank-Starling ilişkisini güçlendirerek dinlenimin her gerilme uzunluğunda daha fazla kasılmayı mümkün kılmaktır. Aksine, kalp başarısız olduğunda (iskemik kalp hastalığındaki gibi) her gerilme derecesinde kasılma daha az mümkündür (Şekil 2).



Şekil 4. Kalp kasının gerilme derecesi (burada CVP olarak ifade edilir) ve kalbin atım hacmi arasındaki ilişki. Ventriküllere ne kadar çok kan sıkıştırırsanız, her kasılma ile o kadar fazla kan pompalanır. Tipik olarak, dinlenimde CVP atım hacmi; kalbin artan taleple başa çıkmak için bir miktar rezervi olduğunu gösterir. Unutmayın, bu sadece kalp kasının bir özelliğidir.



Şekil 5. Kalp kası kasılmasındaki değişikliklerin Frank-Starling ilişkisini ve dolayısıyla atım hacmini nasıl etkilediği. Normal ilişki, artmış gerilmenin (artmış santral venöz basınç şeklinde) artmış atım hacmine nasıl yol açtığını gösterir, çünkü gerilmiş miyositler daha fazla kısaltabilir (yukarıya bakınız). Miyositlerin kasılma performansı artarsa (örneğin adrenalin; noktalı çizgi), bu ilişki sonra basitçe güçlendirilir: her bir gerilme derecesi için daha güçlü bir kasılma meydana gelir, ventrikülleri daha iyi boşaltır ve inme hacmini artırır. KY'de kontraktilite tehlikeye girdiğinde "hangi nedenle olursa olsun" karşı etki gözlenir (kesik çizgi). Her bir esneme derecesinde, sadece daha az kasılma mümkündür. Bu KY'nin tanımını kapsayan azalmış kardiyak performansa yol açar.

Frank-Starling'i Anlamak İçin Bütün Bunlar Neden Önemli?

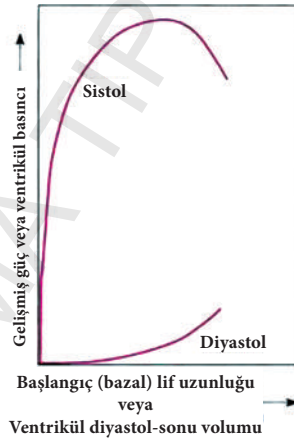
Atım hacmi kalp debisinin ve dolayısıyla kan basıncının önemli bir belirleyicisidir. Santral venöz basınç sepsis, anafilaksi veya hemorajide olduğu gibi düşerse, kan basıncı da düşecek ve organ perfüzyonu tehlikeye girecektir. Bu gibi durumlarda tedavi stratejileri olarak, kan hacmini arttırmak için yatağın bacak ucunu (yerçekimine yardımcı olarak) yükselterek venöz dönüşü arttırmak veya sıvı resüsitasyonu ile kan hacmini arttırmak amaçlanacaktır.

C. Ventriküler Basınç-Volüm İlişkileri

Alta yatan Kas Kuvveti-Hız ve Kuvvet Uzunluğu İlişkileri: Kalp kası bantları sistolik kontraktıl kuvvetin uzunluğuna bağlı olduğunu gösterir (Şekil 4).

Gevşemiş kalp kası parçası gerildikçe, pasif gerginlik artar, ama çok değil. Yani, gevşemiş diyastolik kas parçası çok kompliyandır. Bir elektriksel stimülasyon ile kasılma meydana geldiğinde kas çok daha sertleşir, bu nedenle gerginlik (alan başına kuvvet) maksimum sistolik değere yükselir. Kasılma daha büyük bir başlangıç uzunluğunda meydana geldiğinde, maksimum sistolik kuvvet önemli ölçüde artar (Starling'in kalbin yasaasının tanımıdır).

Bu kuvvet-uzunluk ilişkisi oldukça doğrusaldır; ancak aşırı kas uzunluklarında, maksimum gerilimle ilişki platolaşır; çünkü artan gerilmeye, aktin ve miyozin filamentleri arasındaki örtüşme maksimuma ulaşır ve sonra azalır. Maksimum çakışma, maksimum sayıda aktin-miyozin çapraz köprüsüne ve dolayısıyla maksimum kuvvete karşılık gelir. Bu kuvvet-uzunluk karakteristik eğrisi, bir kasılma durumunda doğal kalp kası özelliklerini tanımlar. İlk stimülasyondan (potansiyel kasılma) kısa bir süre sonra kalp kası parçasının stimülasyonu tekrarlanınca, sarkoplazmik retikulumdan sarkoplazmaya daha fazla kalsiyum salınmasına neden olarak aktin ve miyozinin artan kontraktilite ile sonuçlanmasına neden olur (Şekil 6).



Şekil 6. Miyokardiyal dinlenimde lif uzunluğu (sarkomer uzunluğu) ve ventriküler kontraksiyon sırasında gelişmiş ventriküler güç veya basınç arasındaki ilişki.

Potansiyel kuvvet-uzunluk ilişkisinin eğimi artar. Böylece, bir kalp kası şeridinin doğal kontraktilitesindeki bir artış, öncelikle eğimdeki bir artış ile karakterize edilen kuvvet-uzunluk ilişkisinin (ESPVR- endsistolik pressure-volume relationship) yukarı ve solunda bir kaymaya neden olur.

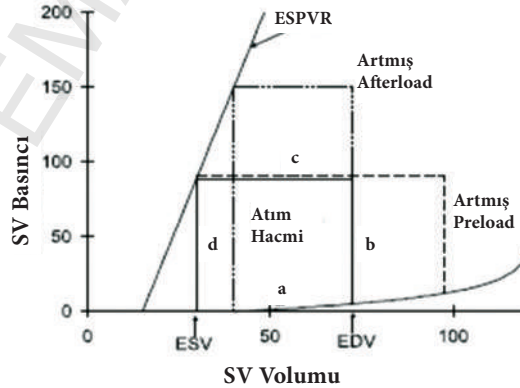
Üç boyutlu, biraz küresel bir yapıya yerleştirilmiş kalp kası parçası, daha sonra kalp kası kuvveti ile altta yatan kas parçası uzunluğu ile ilgili ventriküler oda hacminde basınç oluşturur. Bu nedenle, kalp kası kuvvet-uzunluk ilişkisi, ventriküler basınç-hacim ilişkilerinin temelini oluşturur.

Ventriküler Basınç-Volüm Kulpları: Preload ve afterload değişikliklerinin etkisini kaldırmak ve kontrol etmek için, Starling ilk çalışmalarında, atım hacminin artan sistolik basınç ile lineer olarak azaldığını, diyastol sonu basınç ve volümünün artmasının atım hacmini arttırdığını gösterildi.

- Atım hacmi, artan sistol-sonu basıncı ile lineer olarak azaldı. Bu kavramlar ventriküler basınç-volüm diyagramında bir araya getirildiğinde (Şekil 7)'de örneklendiği gibi: Bu ilişki, kalp siklusu boyunca sol ventrikülün basınç-volüm yörüngesini ve özellikle de değiştirilmiş preload ve değiştirilmiş afterload etkisini gösterir.

Temel özellik: “aynı kasılma durumunda, tüm kasılmalar aynı son sistolik basınç-volüm ilişkisi (ESPVR) ile biter.

- (Şekil 7), diyastol sırasında ventrikülün, normal olarak kompliyans diyastolik basınç-volüm ilişkisi (“a” olarak etiketlenmiştir) boyunca oldukça düşük basınçlarda dolduğunu gösterir.
- İzovolemik sistolün başlamasıyla ventrikül kasılır, intraventriküler basıncı sabit volümde yükselir (regürjitan valvüler kalp hastalığı yokken (Regürjitan kapak hastalıkları); “b” olarak etiketlenir).
- Ventriküler basınç aort basıncını aştığında aort kapağı açılır ve ejeksiyon meydana gelir (‘c’) ve ESPVR’de bulunan endsistolik basınç-volüm-hacim noktasında devam eder.



Şekil 7. Sol Ventrikülün Basınç-Volüm kulpları ve sistol-sonu Basınç-Volüm ilişkisi (ESPVR).

- İzovolemik gevşeme fazında (“d” etiketli) intraventriküler basınç düşer; kardiyak siklus (‘d’) ve kalp döngüsü tekrar başlar.
- Diyastolik dolum “a” : Diyastolik basınç-volüm ilişkisi oldukça kompliyandır, böylece ventrikül düşük diyastolik dolum basınçlarında kolayca dolar. İlişki eğriseldir (curvilinear), üstel bir ilişki ile iyi oturur; böylece artan volümlerde ventrikül giderek sertleşir.

Laplace Kanunu: Ventriküller tarafından kanın atılmasına yönelik empedans; kan viskozitesi, vasküler direnç, vasküler distensibilite ve miyokardiyal duvar gerginliğini içerir.

Afterload, kasılma sırasında kalbin ona karşı çalışması için gereken toplam yüküdür. Son yükün çoğu ventriküler miyokardiyal duvar geriliminden oluşur. Ventrikülde, intraventriküler basınç sabit kalsa bile ventriküler oda hacmi arttıkça duvarlardaki gerilim artar. Ventrikül boşaldığında, basınç artsa bile gerginlik azalır. Miyokardiyal duvar gerilimi hesaplamaları Laplace denklemi ile tanımlanır ve kesit alanı birimi başına santimetre başına gerilim (T, dynes [dyn/cm]) cinsinden ifade edilir.

Bir silindir içinde Laplace yasası; duvar geriliminin, silindir içindeki duvarın eğrilik yarıçapı içindeki basınca eşit olduğunu belirtir:

$$T = P R$$

Burada T duvar gerilimi (dyn/cm), P basınçtır (dyn/cm²) ve R yarıçaptır (cm). Temel olarak, duvar gerilimi yarıçap ile orantılıdır. Kalbin kalın ventriküler duvarları olduğundan, duvar gerginliği çok sayıda kas lifi üzerine dağıtılır, böylece her biri üzerindeki gerginlik azalır. Kalp gibi kalın duvarlı bir silindirin denklemi:

$$T = (P \times R)/h$$

Burada h duvar kalınlığıdır.

Ventriküllerin geometrisi bir silindirin geometrisinden daha karmaşık olduğundan, ventriküler duvar gerilimi hassas bir şekilde ölçülemez. Ventriküler boşluğun geometrisi ile kas duvarlarındaki gerilim arasındaki ilişkiden iki temel ilke kaynaklanır:

1. Ventriküllerin dilatasyonu doğrudan her kas lifi üzerindeki gerilimin artmasına yol açar.
2. Duvar kalınlığındaki artış, herhangi bir kas lifi üzerindeki gerilimi azaltır. Bu nedenle, ventriküler hipertrofi, daha fazla kas lifi arasındaki gerilimi dağıtarak yükü azaltır.

Kalbin dilatasyonu, hipertrofi duvar stresini normalleştirmek için yeterli olmadıkça kalp verimliliğini azaltır. Kalp yetmezliğinde duvar gerginliği (veya stres) yüksektir ve bu nedenle yük artmıştır. Laplace yasasının enerjik sonuçları, başarısız kalpte enerji açığı olan kardiyak miyositlerin giderek kötüleşmesinde rol oynayabilir.

Ventriküler dilatasyon, başlangıçta SV'yi sürdürme girişimi olarak uyarlanabilir olmasına rağmen, nihayetinde önemli bir dezavantaj haline gelir ve bozulmuş miyokard performansına önemli katkıda bulunur. Sol ve sağ ventriküller genişlerken, dolaşım konjesyonuna ek olarak fonksiyonel mitral ve triküspit yetmezliği meydana gelebilir. Gerilmiş miyokardiyal hücreler programlanmış hücre ölümünü (apoptoz) indükleyebilir ve böylece hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilir. (ACE) inhibitörleri veya β -adrenerjik blokerler gibi kalbin ilerleyen dilatasyonunu yavaşlatan herhangi bir tedavinin muhtemelen HF tedavisinde güçlü bir rolü olacaktır.

Progresif dilatasyonun plastisitesi artık daha belirgindir: ACE inhibitörleri ve β -adrenerjik blokerlere yanıt olarak gözlenen dilatasyonun tersine çevrilmesi, alkolik KMP'li hastalarda alkol kullanımının kesilmesi ve enflamatuvar miyokarditli hastalarda spontan iyileşme.

PATOFİZYOLOJİ

Kalp yetersizliği progresyonunu sürdüren yaygın patofizyolojik durum, presipite eden olaylardan bağımsız olup oldukça komplekstir; biyosimik ve moleküler gibi subselelerden organlar arası etkileşimlere kadar bu sürecin her düzeyindeki çeşitli ve kompleks kompensatuvar mekanizmaları (SSS, RAAS aktivasyonları ile su ve tuz tutulumu, taşikardi ve periferik vazokonstriksiyon gibi) ihtiva eder. Kalp yetersizliği sadece bu adaptasyon mekanizmaları alt edildiğinde meydana gelir.⁸⁻¹²

Altta Yatan Mekanistik Dinamik Süreç

Kalp yetersizliğinde, “altta yatan yapısal bozukluk olsun/olmasın” kalp fonksiyonlarında mutlak veya nispi bir anormallik (tespit edilebilir/edilemez) gelişir. Esasen; kalbin oksijenlenmiş kanı, metabolize eden dokuların ihtiyacı ile uyumlu oranda pompalayamaması veya bunu karşılayabilmesi için sadece sol ventrikülün dolum basıncının kritik düzeyde yükselmesi (!) ile (rezerv Starling prensibinin işlemesi) yapabilmektedir (*Yukarıda Frank-Starling ilişkisi*).

- Kalbin pompa fonksiyonunu idame ettirebilmesi için devreye giren kompensatuvar mekanizmalar sonucunda kan volümü, kalbin dolum basınçları, kalp hızı ve adale kitlesi artar (**Şekil 8**). Ancak başlangıçta hemodinamiyi geçici olsa da toparlayan bu mekanizmalara rağmen özellikle nörohormonal aktivasyon ve miyokardiyal dinamik histobiyolojik süreci hedefleyen uygun tedavilerin (RAAS inhibitörleri, beta-bloker, bireysel revaskülarizasyon gibi) etkin kullanılmaması durumunda kalbin fonksiyonları progresif azalmaya devam eder (**Şekil 9**) ve sonuçta KY kötüleşir (remodeling).

- Miyokardiyal yetersizlik KY'nin ilk sıradaki etiyolojik sebebidir, fakat yüksek talebe (dokuların artmış oksijen ihtiyacı) bağlı koşullarda hemen hemen normal kalp fonksiyonunda da KY konjesyonunun semptom ve bulguları ortaya çıkabilir.
- Kalp yetersizliği hemen her zaman dolaşım yetersizliği, hipotansiyon, yorgunluk ve bitkinlik ile sistemik hipoperfüzyona sebep olur, fakat tersi böyle değildir. Çeşitli non-kardiyak durumlar (hipovolemik şok veya septik şok gibi); normal, hafifçe veya bozulmuş veya hatta supranormal kalp fonksiyonu varlığında (artmış doku oksijen ihtiyacı ile genişlemiş periferik dolaşım yatağı) bile dolaşım yetersizliği meydana getirebilir.
- Kalp debisinin iki elemanı atım hacmi ve (X) kalp hızıdır. Sistolik disfonksiyonda; artmış nörohormonal aktivasyonun etkisi ile henüz fazla miyopatik olmadan artan miyosit hipertrofisi ve fonksiyonel adale kitlesi, pozitif inotropizm ile (normal Starling ve Laplace prensiplerinin işlemesi ile) primer olarak atım hacmini arttırarak sempatik sinir sisteminin aktivitesi ve beta-mimetik etki sonucunda (atım hacminin kontraktıl rezerv varlığında başlangıçta nispeten artışı ile perifere öne-akım kısmen korunduğundan alfa-mimetik etki dengelenerek bastırılır, kompensatuvar süreci olumsuz etkileyecek vazokonstriksiyon ve yüksek sistemik direnç engellenir) kalp hızının da makul artışı ile kalp debisini uzun süre optimum düzeyde idame ettirir, korur (Bakınız Laplace kanunu).

Diyastolik disfonksiyonda ise yüksek kalp hızı, kısalmış diyastolik dolum süresi ile rölatif azalmış SV volümüne uyumsuz volüm yüklenmesi, hızlı basınç artışı ile SV performansını daha da kötüleştirir.

Bununla birlikte, bu mekanizmalara rağmen, kalbin kasılması ve gevşemesi (kontraksiyon ve dilatasyon) KY'nin kötüleşmesi ile sonuçlanarak progresif düşer. “Sol ventrikülün mekanik disfonksiyonu, pompa yetersizliği” optimal düzeyde dolamayan-boşalamayan bir sol ventrikül yaratır.

Dolayısı ile **“KY Yapısal ve/veya fonksiyonel kardiyak anormallik sonucunda, dinlenimde ve streste kalp debisinin düşmesi ve/veya intrakardiyak basınçların yükselmesi ile ortaya çıkan Pulmoner ve sistemik konjesyonun tipik semptom ve bulguları”** ile karakterize klinik bir sendromdur.

Kalp yetersizliğinin semptom ve bulguları venöz konjesyon (nefes darlığı, ödem gibi) ve düşük kalp debisinin (taşikardi, yorgunluk gibi) sonucundadır. Nefes darlığı sol ventrikül yetersizliğinin başlıca semptomu olup ciddiyeti ve şiddeti progresif olarak artar. Kalp yetersizliği çoğunlukla çeşitli klinik faktörlere göre sınıflandırılır (örneğin KY kriterleri, sınıflama ve evrelemesi): Konjesyonun semptom ve bulgularının klinik pratikte ortaya çıkarak belli olması (*klinik konjesyon*)

ile anlaşılır. Kalp yetersizliği semptomlarının ciddiyeti ve kalbin azalan sistolik fonksiyonunun derecesi, ciddiyeti gittikçe artan klasik evreler ile sınıflandırılabilir: (NYHA '*fonksiyonel*' sınıflaması ve AHA/ACC '*klonikopatolojik*' evrelemesi).

- Klinik bu evreleme ve sınıflamaların önemi: Mevcut tüm tıbbi tedavi araçlarının (farmakolojik, cerrahi, elektriksel) kanıtı dayalı faydalarına rağmen Uzun dönemde yayılan klinikopatolojik KY sendromunun (tek yönlü işleyen geri dönüşsüz yapısal ve fonksiyonel histopatoloji Evreleri ve başarı dekonjesyon tedavisi ile en fazla bir adım geri döndürülebilen semptomatik fonksiyonel Sınıfların) dramatik sürecini yansıtmaktadır.
 - Uzun dönemde hastalığın ulaştığı evredeki fiziksel fonksiyonel kapasite sınıfı ve buna eşlik eden yapısal anormalliğin kantite ve evresi geriletelemeyeceğinden, kanıtlanmış tıbbi tedavi ve korunma önlemleri sendromu sadece bulunduğu evrede durdurulabilir, daha kötü bir sonrakine geçişi önlenemez.

Progresif KY sürecinde, başlangıçta klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce, hastada altta yapısal ve/veya fonksiyonel kardiyak anormallikler (yani, Evre B de denen asemptomatik KY) ile 'öncü' asemptomatik konjesyon bulunabilir. Kalp yetersizliğinde, çoğunlukla konjesyonun klinik semptom ve bulguları ortaya çıkmadan önce, uzun süre asemptomatik ve subklinik konjesyonun hemodinamik bulguları bulunabilir (hemodinamik konjesyon).

Kalp yetersizliğinin semptom ve bulguları; pulmoner/sistemik venöz konjesyon ve düşük kalp debisine bağlı sistemik hipoperfüzyonun manifestasyonlarını ihtiva eder: Nefes darlığı ve onun eşdeğeri halsizlik, yorgunluk ve bitkinlik sol ventrikül yetersizliğinin, özellikle karakteristik olarak kronik kalp yetersizliği ile özdeşleşmiş başlıca semptomlarıdır; mevcut fonksiyon bozukluğunun ciddiyetinin progresif olarak artışı ile ortaya çıkabilir.

Kompansatuvar mekanizmalar; patolojik sürecin en başında, subklinik evrede enflamatuvar aracılı ve sonra da hipoperfüzyonun tetikleme ile önce sempatik sinir sistemi (SSS) ve renin anjiyotensin sistemlerinin (RAS) aktivasyonu ile optimum sistemik doku perfüzyonunu korumak ve idame ettirmek için; dengeli/fizyolojik vazokonstriksiyon ve hafif artmış sistemik direnç ile dolaşan kan volümünü, kalbin dolmuş basınçlarını, kalp hızını ve de kalp kası kitlesini artırır.

Ancak bu mekanizmalar; SV remodelingine bağlı veya altta yatan yapısal bozuklukların üstesinden gelemeyeceğinden ve uzamış süreçte önceleri fizyolojik gibi görünen kompansatuvar bu mekanizmaların özellikle katekolaminlerin kardiyomiyositler üzerindeki direkt toksik etkisinden (miyositolizis, otofajik hücre ölümü gibi), bir taraftan miyosit kaybı diğer taraftan enflamatuvar sürecin tetiklenmesi sonucunda interstisyel ödem ve fibroz doku oluşumu sonucunda kalbin sito-skeleton matriksinin global olarak bozulması sonucunda kalbin kasılma ve gevşeme yetenekleri (sistolik ve diyastolik fonksiyonları) bütünüyle daha da azalır ve sonuçta kalp yetersizliği daha da kötüleşir.

- Dolayısı ile KY'ye zemin hazırlayan risk faktörlerinin (hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı ve kardiyotoksik ilaç kullanımı) varlığında, erişkin kişilerde asemptomatik subklinik bulguları bulunanlarda (örneğin hipertansiyonla sol ventrikül hipertrofisi, kardiyotoksik ilaçlar ile kardiyak troponinlerin normal referans düzeyinin hafifçe üstünde seyretmesi ve diyabetiklerde, asemptomatik KAH'da hafif yükselmiş NT-proBNP düzeyleri gibi); etkin RAS ve SSS blokajı ile düzenli egzersiz programı uygulanmalıdır.
- Özellikle hipertansiflerde, hipertansif kalp hastalığının kanıtlarından hangisi önce bulunursa bulunsun (en önce ortaya çıkan fizik muayenede S4 sesi, derin inspiryumla kaybolan paradoks S2 çiftleşmesi, sonra da ekokardiyografik ve elektrokardiyografik SV hipertrofisi) bunun her zaman patolojik bir bulgu olarak alınması doğru olacaktır.

Adaptasyon ve Kompansatuvar Mekanizmalar

KY'nin ilerlemesini sürdüren ortak patofizyolojik durum, presipite eden olaydan bağımsız olarak son derece karmaşıktır. Subselülerden organlar arası etkileşimlere kadar her organizasyon seviyesinde kompansatuvar mekanizmalar vardır. Sadece bu adaptasyon sisteminin üstesinden geldiğinde KY ortaya çıkar.⁷⁻¹¹

En Önemli Adaptasyon Mekanizmaları¹²

- Preload artışında devreye giren Frank-Starling mekanizması kalp performansını sürdürmeye yardımcı olur.
- Miyosit rejenerasyonu ve ölümündeki değişiklikler.
- Kalp boşluklarının, özellikle SV dilatasyonu ile birlikte olsun olmasın fonksiyonel miyokard hipertrofisi ile kalbin kontraktilesinin artışı.
- Nörohumoral sistemlerin aktivasyonu. Kardiyak adrenerjik sinirler ile salınan endojen Epinefrin ve Norepinefrin miyokardiyal kontraktileti artırır. Ve RAAS, SSS aktivasyonu dahil arteriyel basınç ve vital organ perfüzyonunu idame ettiren diğer nörohumoral düzenlemeler.
- Akut kalp yetersizliğinde; birdenbire azalan kalbin genel kasılma performansını nispeten normal seviyelerde tutmaya yetebilecek sınırlı adaptif mekanizmalar, yeterli kardiyak performansı sürdürmeye çalışırken maladaptif hale gelir.¹⁴
 - Yeni başlayan (de novo) Akut KY' de (AMİ, mitral kapak prolapsusunda korda rüptürü ile akut MR veya enfektif endokarditte AR gibi) adaptasyon mekanizmaları; kronik KY zemininde gelişenin aksine "sol kalp boşlukları volümü ile adale kitlesinin dengeli artışı için indeks miyokardiyal olaydan yeterli zaman olmaması ve kompansasyon-dekompansasyon SV dolum basınçlarının (SV

diyastol-sonu basıncı) dar aralığında"; başta kritik düzeye kadar artamayan SV volümünün (optimum düzeyin çok aza üzerine volüm artışı ile) işlettiği rezerv Frank-Starling mekanizması devreye giremez, kalp debisi düşen atım hacmi kalp hızının artışı ile toparlanamaz. Ayrıca bunların; dekonjestif ve hemodinamiği stabilize eden geleneksel tedavilere yanıtları da beklendiği gibi olmayıp, hastane prognozları da daha kötüdür: Diüretik, vazoaaktif ve inotropik tedavilerin etkinlik-zarar aralığı son derece az olup, şayet kullanılacaklarsa hemodinamileri yakından izlenmelidir. Diüretik tedavi ile dekonjesyon sırasında SV dolum basıncının normale göre hafif düşürülmesi rezerv Starling'i devre dışı bırakacağından atım hacmi daha da düşer, bunun tersi normale göre hafif yükselen dolum basıncı sol kalp boşlukları dilate olmadığından rezerv Starling'i işletmeden taşkına, pulmoner konjesyona sebep olabilir.

Kronik artmış duvar stresine (artmış miyokardiyal iş ve oksijen tüketimi ile) primer miyokardiyal cevap miyosit hipertrofisi, ölümü/apoptozisi ve rejenerasyonudur.¹⁵ Bu süreç en sonunda genellikle eksantrik tipte sol ventrikül remodelingine gider; eksantrik hipertrofi kalan miyositlerde yüklenme durumlarını daha fazla kötüleştirir ve bu zararlı patolojik döngüyü sürdürür (global sistolik disfonksiyon ve boşluk dilatasyonu ile).

- KY hastalarının tedavisinde remodelingi yavaşlatmak için bir an önce, özellikle akut kardiyak olay sonrasında (örneğin akut MI'nin ilk 24 saatinde), duvar stresini azaltma fikri (hipotez-teorem) uzun süredir savunulmaktadır.¹⁶ Bu görüş günümüzde kabul edilen ve tavsiye edilen etkin bir tedavi (RAAS inhibitörleri ile) stratejisidir (Evre B asemptomatik KY).

Miyokard hasarı sonrası kardiyak debinin azalması, en başta yukarıda belirtilen Adrenerjik ve RAA sistemleri olmak üzere nöroendokrin sistemlerin aktivasyonunu tetikleyen hemodinamik ve nörohormonal dengesizlik kaskadını harekete geçirir.¹⁷

Epinefrin (EP) ve Norepinefrinin salınması, vazoaaktif maddeler endotelin (ET-1) ve vazopressin ile, kalsiyum afterload'unu arttıran ve vazokonstriksiyona neden olan siklik-adenozin monofosfat (cAMP)'de artışla sitosolik kalsiyum girişinde artışa yol açar. Miyositlere artan kalsiyum girişi miyokardiyal kontraktiletiyi artırır ve miyokardiyal gevşemeyi (lusitropi) bozar.

Kalsiyum yükü aritmileri uyurabilir ve ani ölüme neden olur. Afterload ve miyokardiyal kontraktiletinin artışı (inotropi) ve miyokardiyal lusitropide bozulma, miyokardiyal enerji tüketimini artırır ve kalp debisini daha da düşürür. Miyokardiyal enerji tüketiminin artışı kalp yetersizliği ve kalp debisinin daha fazla düşmesi ile sonuçlanan miyokardiyal hücre ölümü/apoptozisine gider; nörohumoral uyarılmanın daha fazla artışı, daha fazla hemodinamik ve miyokardiyal olumsuz cevaplar siklusunu sürdürür.

Endotelin-1 (ET-1) ve Vazopressin gibi vazoaaktif maddeler ile birlikte epinefrin ve norepinefrin salımı, yüksek kalsiyum afterload'u ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) artışı; sitozolik kalsiyum girişi ile vazokonstriksiyona sebep olur. Miyositlere artan kalsiyum girişi, miyokard kontraktilesini artırırken (inotropi), miyokard gevşemesini bozar (*Lusitropi*).

- Aşırı Kalsiyum yükü ani ölüme neden olan aritmileri indükleyebilir. Afterload ve miyokardiyal kontraktilete artışı (inotropi) ve miyokardiyal Lusitropik bozulma ile hücre ölümü/apoptozise yol açan miyokard enerji tüketiminde artış; kalp debisinde daha fazla düşüşe, nörohormonal uyarılmayı daha fazla arttıran döngünün devamına ve daha fazla olumsuz hemodinamik ve miyokardiyal yanıtı neden olur.

Ek olarak, RAAS aktivasyonu preload ve miyokardiyal enerji tüketiminde daha fazla artışa yol açan tuz ve su retansiyonuna neden olur:

- KY'de sistemik hipoperfüzyona bağlı glomerüler afferent arteriollerin azalan gerilmesi aracılığı ile artan Renin düzeyi makula densa'ya klorid ulaşımını azaltır ve düşük kalp debisine cevap olarak beta-1 adrenerjik aktiviteyi artırır. Bunun sonucunda Anjiyotensin II düzeyleri yükselir ve sırayla Aldosteron salımının uyarılması ile Aldosteron düzeylerinde artışa sebep olur. Anjiyotensin II, Endotelin-1 ile vazokonstriksiyon ve aldosteronun neden olduğu su ve tuz retansiyonu aracılığı ile etkin intravasküler hemostazisin sürdürülmesinde önemlidir.

“*Kendi kendini yenileyici*” bir organ olarak kalp kavramı nispeten yeni bir gelişmedir.¹⁷ Miyosit biyolojisi için bu yeni paradigma, doğrudan miyokard rejenerasyonunu arttırmayı amaçlayan bir araştırma alanıdır. Miyosit devir (çoğalma) hızı, patolojik stres zamanları sırasında artar.¹⁴ Kalp yetersizliğinde, bu yerine koyma mekanizması daha hızlı miyosit kaybında bile daha fazla artarak kaybın üstesinden gelir. Rejenerasyon sürecinde kardiyomiyosit hipertrofisi ve de ölümündeki dengesizlik, remodeling ve KY'nin hücresele düzeyde son ortak yoludur.

Anjiyotensin II: Lokal anjiyotensin II (Anj-II) oluşumu miyokardiyal lusitropiyi azaltır, inotropiyi ve afterload'u artırır, böylece miyokardiyal enerji tüketimi artar. Anj-II ayrıca miyosit apoptozisini de hızlandırır.¹⁸ Bu şekilde Anj-II; kalp yetersizliğinde kronik süreçte otofajik ve otositolizis ile hücre kaybı gibi norepinefrine benzer etkiler gösterir.

Anj-II ayrıca, miyokardiyal hücresele hipertrofiye aracılık eder ve progresif miyokardiyal fonksiyon kaybına destek olur. Yukarıdaki nörohumoral faktörler miyosit hipertrofisine ve interstisyel fibrozise neden olur; bu da miyokardiyum

volümünün (kalan büyük miyositler ile) artışına rağmen sonuçta fonksiyonel miyokardiyum kütlesi ve miyosit kaybında artışa neden olur. En sonunda, kalp mimari yapısı değişir; bu da miyokard volümü ve kitlesinde daha fazla artışa yol açar.

Miyosit Hasarı ve Miyokardiyal Remodeling

Yetersizlik kalbinde; artan miyokardiyal volüm, yaşam döngülerinin sonuna yaklaşan daha büyük miyositlerle karakterizedir.²⁰ Daha fazla miyosit kaybolurken, kalan miyokardiyumun üzerine binen yük artar ve oluşan bu olumsuz ortam kayıp miyositlerin değiştirilmesinden sorumlu ‘Progenitor’ hücrelere iletilir (Bir ‘progenitor hücre’, bir kök hücre gibi, belirli bir hücre tipine farklılaşma eğiliminde olan; ancak zaten bir kök hücreden daha spesifik olan ve “hedef” hücresine farklılaşmaya itilen biyolojik bir hücredir).

- Altta yatan patolojik süreç kötüleştikçe ve miyokardiyal yetersizlik hızlandıkça progenitor hücreler daha az etkili duruma gelir. Bu özellikler, yani net miyosit kaybı yanı sıra miyokardiyal volüm ve kitle artışı; ‘miyokardiyal remodeling’ in ayırt edici özelliğidir. Remodeling süreci; atım hacminin artışı (*Frank-Starling mekanizması*) ve duvar stresinin azalması (*Laplace kanunu*) gibi erken adaptif mekanizmalara ve sonra da artan miyokardiyal oksijen ihtiyacı artışı ile miyokardiyal iskemi, kontraktilete bozulmasına yol açan ve aritmogenezisi tetikleyen ‘maladaptif’ mekanizmalara yol açar.
- Kalp yetersizliği ilerlediğinde; nitrik oksit, prostaglandinler, bradikinin ve natriüretik peptidler (NP: atriyal ve B-tip natriüretik peptidler; ANP, BNP) gibi ‘karşı-düzenleyici’ endojen vazodilatörlerin etkilerinde rölafif düşüş olur. Bu düşüş vazokonstriksiyon ve böylece preload ve afterload’un daha fazla artışını teşvik eden RAAS ve adrenerjik sistemden vazokonstriktör maddelerin salımı ile eşzamanlı artışla meydana gelir.
- Sonuçta afterload ve preload vazokonstriksiyon ile daha fazla artar. Bu; hücresele proliferasyon, zararlı miyokardiyal remodeling, antinatriürezis ile vücut sıvılarında total volüm artışı ve KY semptomlarında kötüleşme ile sonuçlanır.

Sistolik ve Diyastolik Yetersizlik

Sistolik ve diyastolik KY’nin her biri de atım hacminde düşüşe neden olur.^{21,22} Bu, sempatik sinir trafiğinde belirgin artışlar sağlayabilen periferik ve santral baroreflekslerin ve kemoreflekslerin aktivasyonuna yol açar.

- Plazma norepinefrin düzeyinde ortaya çıkan artış, kalp disfonksiyonunun derecesi ile doğrudan ilişkili olup önemli prognostik etkilere sahiptir. Bilindiği gibi

başta fizyolojik kompensatuvar faydası (optimal kan basıncı ve kalp debisini koruyan kontraktilite, kalp hızı artışı, periferik vazokonstriksiyon ile) olsa dahi uzun dönemde kardiyak miyositler için doğrudan toksikken; beta-1 adrenerjik reseptörlerin indirgenerek-regülasyonu, beta-2 adrenerjik reseptörlerin ayrılması ve inhibitör G-proteininin artmış aktivitesi gibi çeşitli sinyal transdüksiyon anomalliklerinden de sorumludur. Beta-1 adrenerjik reseptörlerdeki değişiklikler aşırı ekspresyona neden olur ve miyokardiyal hipertrofiyi teşvik eder.

Natriüretik Peptidler (ANP ve BNP)

ANP ve BNP, atriyal ve ventriküler volüm genişlemesi/basınç artışına yanıt olarak aktive edilen, endojen üretilen peptidlerdir. Atriyum ve ventriküllerden salınırlar; her ikisi de vazodilatasyon ve natriürezis artışına destek olur.

Hemodinamik etkileri, kardiyak preload ve afterload'daki azalmalar nedeniyle kalbin dolum basınçlarında düşüşe aracılık eder.

- BNP, özellikle glomerüler selektif efferent arterioler vazodilatasyon meydana getirir ve proksimal kıvrık tübülüste sodyum reabsorbsiyonunu inhibe eder. Ayrıca, renin ve aldosteron salımını ve dolayısı ile adrenerjik aktivasyonu da inhibe eder.
- Kronik KY'de kalp; düşük atım hacmi ile her siklusta kalp boşluklarının yeterli boşaltılamamalarına bağlı olarak genişleyerek büyür (basınç ve volüm artışı ile) ve neticede kalpte üretilip salınan ANP ve BNP'lerin plazma düzeyleri artar. Özellikle BNP'nin; tanısal, tedavi edici ve prognostik kanıtlanmış potansiyel önemli etkileri vardır.

Diğer Vazoaktif Sistemler

Endotelin (ET) reseptör sistemi, adenozin reseptör sistemi, Vazopressin ve Tümör Nekroz Faktör-alfa reseptör (TNF-alfa) dahil diğer vazoaktif sistemler de çeşitli kompleks enflamatuvar ve vazoaktif mekanizmalara aracılık ederek KY'nin patogenezinde rol oynarlar.²³ Örneğin Endotelin, damar endotelinde meydana getirilen bir maddedir; KY'de miyokardiyal fonksiyonun, vasküler tonus ve periferik direncin düzenlenmesine katkıda bulunabilir. Yükselmiş ET-1 düzeyleri KY'nin ciddiyeti ile yakından koreledir. ET-1 güçlü bir vazokonstriktördür, böbrek damarlarında aşırı vazokonstriktör etkileri vardır; renal kan akımını, GFR'yi ve sodyum atılımını düşürür.

- TNF-alfa, çeşitli enfeksiyöz ve enflamatuvar durumlara cevaba karışır. TNF-alfa düzeylerinde artış kalp yetersizliğinde uygun olarak saptanır, miyokardiyal

disfonksiyonun derecesi ile korele görünür. Lokal TNF-alfa üretiminin miyokard üzerinde toksik etkileri olabilir, bu nedenle miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyonlar kötüleşir. Dolayısıyla sistolik disfonksiyonu olan bireylerde, düşük atım hacmine nörohormonal cevaplar sonucunda, başlangıçta sistolik kan basıncı ve doku perfüzyonu geçici olarak düzelir; ancak her koşulda nörohormonal bu cevaplar, uzun dönemde miyokard disfonksiyonunun ilerleyerek kötüleşmesine katkıda bulunur.

Kardiyak Remodeling

“Tek yön Yolun sonu.”

Kardiyak remodeling (REM), çoğunlukla (AMI) olmak üzere kalp hasarına yanıt olarak yarı genişlemesine yol açan, genellikle olumsuz bir süreçtir. REM, zamanında PCI'ye ve ilaç kullanımına, yani (ACEI) veya (ARB'ler), beta blokerler, aldosteron inhibitörleri ve statinlere, rağmen ön enfarktın yaklaşık %30'unda görülür. REM tanısı koymak için birçok görüntüleme yöntemi (ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans, sintigrafi), mikroRNA'lar da dahil olmak üzere artan sayıda serum biyomarkerleri ile kullanılır. REM'in en yaygın olarak kullanılan tanımı, sol ve SVEDSV'de (sol ventrikül diyastol sonu volumu) $>20\%$ 'lik bir artıştır. Ayrıca REM regresyonunun meydana gelebileceğine dair kanıtlar vardır, yani ters REM. İkincisi, LVESV'de $\geq 10\%$ azalma olarak tanımlanır ve daha olumlu bir sonuç verir. Primer tedavi sırasında ve uzun vadede birçok terapötik madde kullanılabilir; ancak çok azı önemli faydalar göstermiştir. Revaskülarizasyon, anti-REM cerrahisi ve belirtildiği yerlerde kardiyak resenkronizasyon tedavisi faydalı olabilir.

REM terimi, karmaşık biyolojik ve moleküler değişikliklerle birlikte kalbin normal yapılarının geometrik olarak yeniden düzenlenmesini sağlayan değişiklikleri tanımlamak için kullanılır. REM kalbi; kardiyomiyosit, kan damarları ve hücre dışı matris düzeyinde etkiler. İkincisinin çoğalması, fibroz ile sonuçlanır; patolojik REM'in ayırt edici özelliklerinden biridir. REM, KY'nin yanı sıra kardiyak morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenini temsil eder.

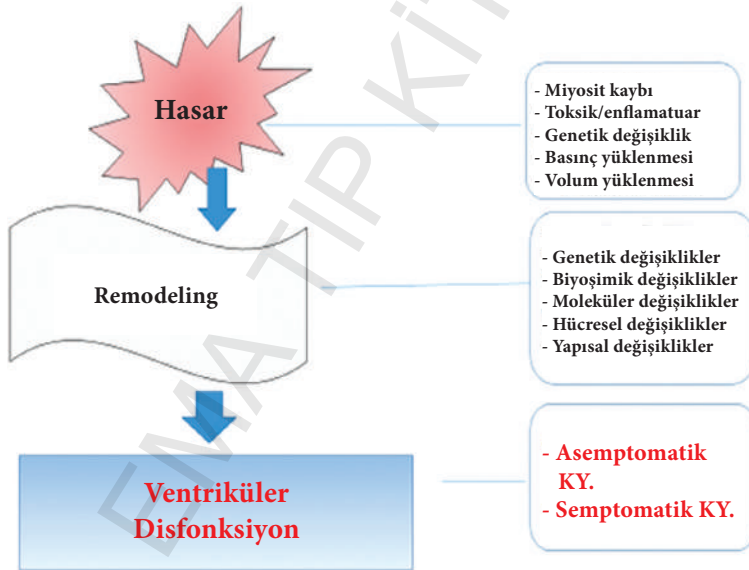
REM evrensel bir fenomen olarak kabul edilebilir. Başlangıçta adaptif ve fizyolojik bir süreç olarak kabul edilir; ancak yakında uyumsuz ve patolojik hale gelir (**Şekil 9**).

REM hipertansiyonun sonucu olabilir; dilate veya “yanmış” (yok edilmiş veya çok hasar görmüş) hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati olan kardiyomiyopatiler; valvulopatiler (kronik MR, AR), özellikle aşırı hacim yüklenmesine neden olanlar; doksorubisin gibi antineoplastik ilaçlar, diyabet ve kardiyak fibroblastların yaşlanması. Taşikardiyomiyopati terimi, yaklaşık 30 yıl önce, kronik taşikardiye sekonder sol ventrikül (LV) fonksiyonundaki bozulmayı tanımlamak için kullanılmıştır. Taşi-

kardiyomiyopati, kalp hızının normalleşmesinden sonra kısmen veya tamamen geri dönüşümlüdür. Bu durum öncelikle atriyal fibrilasyon veya flutter, atriyoventriküler taşikardi, atriyoventriküler nodal taşikardi ve çoklu prematür ventriküler kasılmalar dahil taşikardi ile karakterize edilen diğer aritmilerden kaynaklanır. LBBB ayrıca paradoksal septal hareket yoluyla miyokardı da olumsuz yönde etkileyebilir. Bu gözlem, REM’de aritmi ablasyonu veya kardiyak resenkronizasyon tedavisinin uygulanmasına yol açmıştır. Bununla birlikte, REM’in en yaygın nedeni anterior AMI’dır.

PPCI kullanımına ve optimal standart farmakoterapiye rağmen, REM sonuçta ön AMI’lerin %30’unda görülür. Anterior olmayan enfarktler daha küçük miyokardiyal kitle içerir, bu nedenle bu vakalarda REM’in altında yatan en iyi anlaşılmış mekanizma; duvar stresinden etkilenen enfarktüs genişlemesidir, yaklaşık %17’sinde görülür.

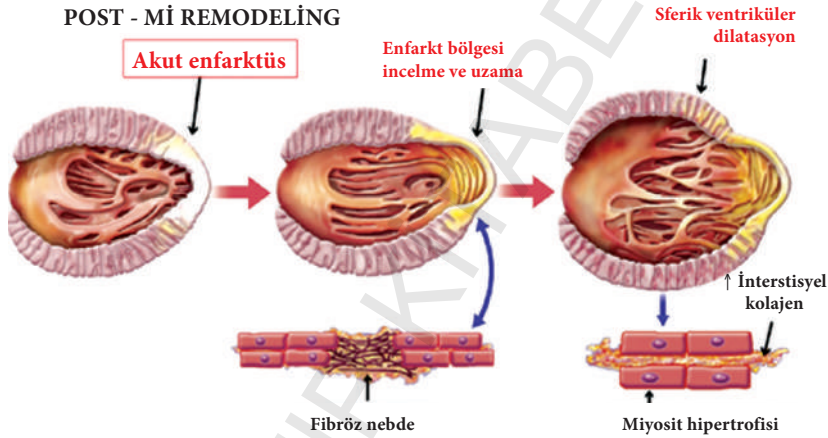
GUSTO 1 çalışması sonuçlarına göre; SV sistol-sonu volümü (SVSSV) erken ve geç mortalite için güçlü bir prognostik göstergedir. Ayrıca sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), SV diyastol-sonu volümü veya SVSSV mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.



Şekil 8. Kardiyak hasardan kardiyak disfonksiyona kadar olan olaylar dizisi

Patofizyoloji: Ventriküler genişleme için ilk uyarın, miyokard kaybindan kaynaklanan miyokardiyal gerilmedir ve akinetik veya diskinetik bir alan oluşturur. Kardiyak fonksiyondaki düşüşü kompanse etmek için kalan normal miyokardın aşırı fonksiyonudur. Ventriküler kitlenin ardından gelen artış, Laplace yasasına göre miyokardiyal duvar stresini azaltırken; LV dilatasyonu, atım hacminin korunmasına katkıda bulunur (Starling yasası). MI’dan uzak bölgede, başlangıçta fizyolojik ve

uyarlanabilir olan LV hipertrofisi gelişir. Bununla birlikte, bu hızla patolojik ve uyumsuz hale gelir (**Şekil 9**). Bir AMI sonrası REM, aşırı volüm yüklenmesine bağlı eksantrik hipertrofiyi temsil eder ve sarkomerlerin seri olarak eklenmesi ve kardiyomiyosit uzaması ile karakterizedir. Subselüler remodeling moleküler değişikliklerle ilgilidir: hücre dışı matris, sarkolemma, sarkoplazmik retikulum, miyofibriller, mitokondri, çekirdek ve ayrıca protein içeriği, gen ekspresyonu ve enzim aktivitelerindeki anormallikler; Miyosit biyolojisi açısından en önemli değişiklik, fetal gen programının aktivasyonudur. Miyozin gen ekspresyonundaki bu değişiklik; embriyonik beta-miyozin ağır zincirinin (beta-MHC) artmasını ve alfa-miyozin ağır zincirinin azalmasını içerir.



Şekil 9. Ventriküler Remodeling: Brüt ve Mikroskopik Mimari, Mİ sonrası LV yeniden şekillenmesinin şematik gösterimi. Erken faz, enfarktüs bölgesindeki lifli nebe dokusunun incelmeye ve uzaması ile karakterizedir. Daha sonra eliptikten daha küresel bir konfigürasyona geçişle birlikte LV dilatasyonu, esas olarak artan apoptoz ile ilişkili diffüz miyozit hipertrofisi tarafından yönlendirilir (*JAmColl Cardiol Img 2011;4:98*).

KLİNİK KARDİYOLOJİ

Semptom ve Bulgular

“Kalp yetersizliğinin tanısal yaklaşımında, hasta başında, en başta konjesyonun tipik semptom ve spesifik bulguları araştırılmalıdır”...

(*European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200*)

Kalp yetersizliği; kalbin dinlenme ve egzersizde sistemik dokulara ihtiyaç duyulan yeterli miktarda oksijenlenmiş kanı gönderememesi sonucunda, boşalamaması ve her kalp siklusunda kalbe dönen kan volümünün de katkısı ile kalp içi basınçların giderek yükselmesine bağlı oluşan geriye taşkınının semptom ve bulguları ile ortaya çıkan bir sendromdur. Klinikte çoğunlukla sistemik hipoperfüzyondan ziyade pulmoner ve/veya sistemik konjesyonun semptom ve bulguları ile ortaya çıkar.

Kalp Yetersizliğinin Başlıca semptom ve Bulguları

Belirtiler genellikle spesifik değildir; bu nedenle kalp yetersizliğinin diğer kardiyak (non-kardiyak bozukluklar) durumlardan ayırım yapılmasına yardımcı olmaz.⁴²⁻⁴⁶ Sıvı tutulmasına bağlı konjestif KY semptom ve belirtileri, diüretik tedavisi ile hızla çözülebilir. Juguler venöz basıncı ve apikal vurunun yer değiştirmesi gibi işaretler daha spesifik olabilir. Özellikle KY'nin semptom ve bulgularını obez bireyde, yaşlılarda ve kronik akciğer hastalığı olan hastalarda tanımlanması ve yorumlanması zor olabilir.⁴⁸⁻⁵⁰ KY'li genç hastalar ise genellikle yaşlı hastalara göre farklı etiyoloji, klinik tablo ve sonuçlara sahiptir.

- Her hasta vizitinde KY'nin semptom ve bulguları, özellikle konjesyonun kanıtlarına dikkat edilerek değerlendirilmelidir.⁵¹⁻⁵² Semptom ve bulguların seyri, değişimi; hastanın tedaviye yanıtını ve zaman içindeki stabilitesini izlemeye önemlidir.
- Kalp yetersizliğinin semptom ve bulguları değerlendirilirken, bunların kesin çizgiler ile sol ve sağ kalp diye ayırım yapılması doğru değildir. Sağ ve sol kalbin semptom ve bulguları, Her zaman birlikte olası kalp yetersizliği tablosu düşünülüp yaklaşılmalıdır.
- **Tipik Semptomlar:** Bunlar Ağırlıklı olarak sol tarafın konjesyonu sonucunda ortaya çıkan semptomlardır:
 - Nefes darlığı, egzersiz dispnesi, paroksizmal nokturnal dispne ve ortopne.
 - Halsizlik, yorgunluk; azalmış egzersiz toleransı, egzersiz sonrası toparlanmanın uzaması.
 - Özellikle dinlenimde halsizlik ve sabah yorgun, bitkin uyanmak.
 - Akut KY'de bilateral, sadece ayak bileklerinde ödem.
- **Daha Az Tipik Semptomlar:** Ağırlıklı olarak sol kalbin konjesyonuna sistemik hipoperfüzyonun da eşlik etmesi ile ortaya çıkarlar:
 - Gece öksürüğü, wheezing,
 - Mental konfüzyon, depresyon (özellikle yaşlılarda)
 - Palpitasyon
 - Göz kararması, baş dönmesi, senkop
 - Bendopne, klinik dispne şikâyeti ortaya çıkmadan önce
 - Nokturnal öksürük, wheezing, şişkinlik hissi.
 - İştahsızlık.
- **Çok Spesifik Bulgular:** Ağırlıklı olarak sağ kalbin konjesyonu ile ortaya çıkarlar:
 - Yüksek JVB, pulsatil juguler ven dolgunluğu ve JV dolgunluğu yokluğunda HJR.
 - S3 kalp sesi (galo ritmi).
 - Kronik olgularda Laterale kaymış apikal vuru.
 - Kronik KY'de S3 kalp sesi ile sola aşağıya kaymış apikal vuru ve koltuk

altına (romatizmal ve Mİ hikâyesi ile) veya prekordiyuma (dilate kardiyomiyopati ile) yayılan pansistolik üfürüm.

- **Az Spesifik Bulgular:** Ağırlıklı olarak Sağ tarafın ağır konjesyonu ve sol tarafın ciddi hipoperfüzyonu ile ortaya çıkar.
 - Konjestif hepatomegali (ağrılı, pulsatil ve yumuşak), asit.
 - Triküspit yetersizliğinde ayak bileği ödemi asitten önce gelişir.
 - Bilateral alt ekstremiteler, yatan hastalarda sakral skrotal çukurlaşan ödem, anazarka.
 - Akciğerlerde ince krepatasyonlar, plevral efüzyon (hava girişinin azalması ile akciğer kaidelerinde perküsyon ile matite)
 - Kilo artışı (>2 kg/hafta), oligüri
 - İştahsızlık ile zayıflama (ileri KY bulgusu)
 - İştahın iyi olmasına rağmen doku [yağsız iskelet adalesi ve osteoporoz dahil tüm vücut kitlesinin] kaybı (Kaşeksi).
 - Kalpte üfürüm (ileri KY'de dilate kalp boşlukları ve ciddi pulmoner hipertansiyona bağlı triküspit ve mitral regürjitasyonları ile).
 - Taşikardi, Düzensiz nabız
 - Taşipne, Cheyne-Stokes solunumu (stupor, mental konfüzyon ile)
 - Ekstremitelerde Soğuma, dar nabız basıncı (brakiyal nabız tepesi palpe eden parmağa kalem ucu gibi dokunup kaybolur).

2016-ESC Kılavuzunda KY Teşhisinde Tavsiyeler

(2016ESC kılavuzu: *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw128)

Semptomlar ve Bulgular

Kalp yetersizliği ile ilişkili olduğundan şüphelenilen semptomların yorumlanmasında, en başta detaylı hasta hikâyesi her zaman alınmalıdır.

- Genel olarak, KY ile ilgili tıbbi bir hikâyesi (kalp hasarının olası sebepleri, hikâyesi ve risk faktörleri gibi) olmayan erişkinlerde KY bulunması olağan değildir. Oysa hikâyesinde, özellikle geçirilmiş miyokard enfarktüsü varlığı; uygun semptom ve bulguları bulunan hastada KY olasılığını büyük ölçüde artırır. Hasta başında, özellikle konjesyonun bulguları “*kılı kırk yarararak*” dikkatle aranarak, ortaya çıkarılan mevcut semptom ve bulgular bu doğrultuda değerlendirilmelidir. Semptom ve bulgular; hastaların tedavi stratejisinin seçimi, yönlendirilmesi ve cevabının ve klinik stabilitenin izlenmesinde önemlidir.

- Tedaviye rağmen semptomların devam etmesi veya birdenbire kötüleşmesi genellikle ek tedavilerin gerektiğini gösterir, semptomların kötüleşmesi ise ölüm riski yüksek ciddi bir gelişme olduğundan (hasta acil hastane yatışı ve gerekirse ileri ve destek tedavileri için) hastaya acil tıbbi yardım sağlanmalıdır.

Tanı ve tedavinin doğru ve güvenilir yönlendirilmesi için ilk sıradaki temel araştırmalar: Natriüretik peptidler, elektrokardiyogram ve ekokardiyografidir:

- Natriüretik peptidlerin (NP) plazma konsantrasyonları, özellikle ekokardiyografinin acilen temin edilemediği akut olmayan durumda ilk tanısal test olarak kullanılabilir. Yüksek NP düzeyleri, daha fazla kardiyak araştırma yapılması gereken hastaları bulmaya yardımcı olan ilk tanı yöntemidir; buna göre “başlangıç çalışma teşhisinin” oluşturulmasına yardımcı olur:
 - Önemli kardiyak disfonksiyonun dışlanması için NP konsantrasyonu “sınır değerinin altında” olan hastalarda ekokardiyografi gerekli değildir.
 - Plazma NP konsantrasyonu normal düzeylerde bulunan hastalarda KY bulunması olası değildir.
 - Akut olmayan durumda BNP için normalin üst sınırı 35 pg/ml ve NT-proBNP için 125 pg/ml kabul edilir. Ancak akut durumda daha yüksek değerler kullanılmalıdır: BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml ve mid-regional pro A-tip natriüretik peptid (MR-proANP) 120 pmol/L (2016 ESC kılavuzu. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw128).

Uygulanan tanısal değerler KYdEF ve KYkEF’de aynıdır; ancak NP düzeyleri ortalamada, KYkEF’de KYdEF’ye göre daha düşüktür.

- Söz konusu dışlayıcı kesim noktalarında; negatif öngörücü değerler akut olmayan ve akut durumların her ikisinde çok benzer ve yüksektir (0.94-0.98), fakat pozitif öngörücü değerler akut olmayan (0.44-0.57) ve akut (0.66-0.67) durumların her ikisinde de düşüktür.
 - Bu nedenle NP’lerin; kalp yetersizliğinin teşhis edilmesi için değil, dışlanması için kullanımı tavsiye edilir.

KY’de NP’lerin tanısal yararlarını zayıflatabilecek, yüksek NP düzeylerine sebep olan birçok kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan durumlar vardır. Örneğin: AF, yaş ve böbrek yetersizliği NP ölçümlerinin yorumlanmasını etkileyen ve güçleştiren en önemli faktörlerdir. Diğer taraftan NP’ler obez hastalarda orantısız düşüktür.⁶²

- 12 derivasyonlu EKG anormallikleri dinlenimde bulunmuş olsa dahi KY olasılığını artırır, fakat spesifitesi düşüktür. EKG'deki bazı anormallikler etiyoloji hakkında bazı bilgiler sağlayabilir (eski miyokard enfarktüsü bulguları gibi). EKG bulguları bazı tedaviler için endikasyonları gösterebilir (örneğin AF için antikoagülasyon, bradikardi için antibradi elektrik uyarı verme-pacing; komplet sol dal bloğunda geniş QRS kompleksi)
 - Tamamen normal EKG ile bulunan hastalarda KY olası değildir (sensivitesi %89). Bu nedenle EKG'nin rutin kullanımı da NP'ler gibi ağırlıklı olarak KY'nin dışlanmasında tavsiye edilmektedir (2016-ESC kılavuzu).
- Ekokardiyografi, KY şüphesi olan hastalarda tanı konması için en yaygın kullanılan ve en faydalı noninvaziv tanı yöntemidir. Kalp boşluklarının volümleri, sistolik ve diyastolik ventrikül fonksiyonları, duvar kalınlıkları, kapak fonksiyonları ve pulmoner hipertansiyon hakkında anında doğru bilgiler temin eder. Bu bilgilerin yönlendirmesi ile KY teşhisinin, ilgili ventriküler disfonksiyonun tipinin (sistolik/diyastolik) ve farklı tedavi seçeneği olan mekanik (kapak anormallikleri gibi) etiyolojilerin saptanması uygun tedavinin belirlenmesinde önemlidir.

Kalp Yetersizliğinin Tanımı

Kalp yetersizliği; yapısal ve/veya fonksiyonel kardiyak anormalliklerin neden olduğu belirtilerin (yüksek juguler venöz basınç, pulmoner raller ve periferik ödem) eşlik edebileceği tipik semptomlar (nefes darlığı, ayak bileği şişmesi ve halsizlik) ile karakterize edilebilen, istirahatte veya stres sırasında yüksek kalp debisi ve/veya yüksek intrakardiyak basınçlara neden olan klinik bir sendromdur (2016-ESC kılavuzu).

Kalp Yetersizliği Sendromu Tanımının 4 Mutlak Anahtarı: Dinlenme veya stres sırasında (1); düşük kalp debisi ve/veya yükselmiş kalp içi basınçları (2), ile sonuçlanan yapısal ve fonksiyonel kardiyak anormalliğin (3); sebep olduğu tipik semptomlara eşlik eden bulgular (4); ile karakterize klinik sendromdur.

Kalp yetersizliğinin mevcut güncel tanımı, “klinik semptomların belirgin olduğu, ortaya çıktığı ve bulunduğu aşamalarla sınırlı” kalmaktadır.

Klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce KY'nin öncüleri olan bu asemptomatik hastalar, yapısal veya fonksiyonel kalp anomalileri (sistolik veya diyastolik SV disfonksiyonu) ile bulunabilir. Prognozu kötü bu öncülerin tanınması önemlidir ve öncü evresinde tedavinin başlanması asemptomatik SV sistolik disfonksiyonlu hastalarda mortaliteyi düşürebilir.^{4,5}

Alta yatan bir kardiyak nedenin gösterilmesi, KY'nin tanısai yaklaşımının merkezindedir. Bu genellikle sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyona sebep olan miyokardiyal anormalliktir. Ancak kalp kapakları, perikardiyum, endokardiyum ve iletim anormallikleri gibi diğer kalp yapılarının tutulduğu anormallikler de KY'ye sebep olabilir (sıklıkla birden fazla anormallik birlikte bulunur). Alta yatan kalp sorunun tanımlanması; belirlenen kesin patolojiye spesifik tedaviler çok önemlidir (örneğin; kapak hastalığında kapak tamiri veya değişimi ve düşük EF'li KY için farmakolojik tedavi, taşikardiyomiyopatide kalp hızının düşürülmesi).

Kalp Yetersizliğine Sebep Olan Başlıca Etiyolojiler

A. Miyokardiyum hastalığı

- *İskemik kalp hastalığı: Koroner arter [epikardiyal, küçük damar] hastalığı (nekroz, hibernasyon, stunning).*
- *Toksik hasar: (Alkol, amfetamin, kokain; ağır metaller, radyasyon; antiaritmikler, sitostatikler, NSAİ ilaçlar).*
- *İmmün aracılı ve enflamatuvar hasar: (Miyokarditler, HIV/AIDS, romatoid artrit, SLE gibi kolajenozlar).*
- *İnfiltrasyon: (Malignite metastazları, sarkoidoz, hemokromatozis).*
- *Metabolik bozukluklar: (Hormonal: Tiroid, paratiroid, akromegali, Addison, diyabet, METs)*
- *Genetik anormallikler (DKMP, HKMP, ARSĞVD, non-kompaksiyon).*

B. Anormal Yüklenme Durumları:

- *Hipertansiyon*
- *Kapak ve miyokardiyal yapısal defektler: (Kapak hastalıkları; ASD, VSD).*
- *Perikardiyal sebepler: (Perikardiyal efüzyon, restriktif perikardit).*
- *Perikard ve endomiyokardiyal patoloji: (Perikardiyal efüzyon, EMF).*
- *Yüksek debi durumları: (Tirotoksikoz, ağır anemi, gebelik, sepsis). Aşırı volüm yüklenmesi (iyatrojenik sıvı yüklemesi, böbrek yetersizliği)*

C. Aritmiler

- *Atriyal, ventriküler aritmiler; Sinüs düğümü disfonksiyonu, ileti bozuklukları.*

KY'de Terminoloji

Kalp yetersizliğini tanımlamak için kullanılan ana terminoloji tarihidir ve sol ventrikülün ejeksiyon fraksiyonunun (SVEF) ölçümüne dayanmaktadır. Normal EF tipik olarak $\geq\%50$ kabul edilir, bu EF'de KY korunmuş EF [KYkEF]); düşük SVEF tipik olarak $<\%40$ kabul edilir, KY ile düşük EF [KYdEF]). SVEF'nin $\%40-49$ aralığı "gri bölge" olup bu aralıktaki KY hastaları KYmrEF (midrange SVEF ile KY) olarak tanımlanmıştır (Tablo 2).

- KYkEF'nin teşhisi KYdEF'den daha zordur. KYkEF'li hastalarda genellikle dilate SV bulunmaz; yerine yükselmiş SV dolum basınçlarının (basınç yüklenmesi) bulgusu artmış SV duvar kalınlığı, hipertrofi ve/veya büyümüş sol atriyum bulunur. Çoğunun ek olarak KY'nin olası fizyopatolojik nedeni diyastolik disfonksiyon olarak sınıflandırılan bozuk pasif SV dolumu veya emme kapasitesinin (*suction capacity*) bulgusu bulunur.
- KYkEF'li hastalarda diyastolik disfonksiyon ile anlaşılması zor, eşlik eden sistolik fonksiyon anormalliği de gösterilmiştir. Bununla birlikte, KYdEF'li (daha önce 'sistolik KY' olarak adlandırılan) hastaların çoğunda diyastolik disfonksiyon da vardır ve KYkEF hastalarında sistolik fonksiyonda anlaşılması zor hafif anormallikler gösterilmiştir. Bu nedenle, korunmuş veya azalmış "sistolik fonksiyon" yerine korunmuş veya azaltılmış LVEF şeklinde ifade edilmesi tercih edilir.

Tablo 2. Korunmuş (KYkEF), Ara (KYmrEF) ve Düşük (KYdEF) Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinin Tanımı

KRİTER	KYdEF	KYmrEF	KYkEF
1) Klinik tablo	Semptom ve Bulguları	Semptom ve bulguları	Semptom ve bulguları
2) Dinlenimde SVEF	SVEF $<\%40$	SVEF $\%40-49$	SVEF $\geq\%50$
3) Ekokardiyografik özellikler	-	1. Yüksek NP düzeyleri 2. Aşağıdaki en az 1 ek kriter: a. İlgili yapısal kalp hastalığı: b. SVH ve/veya sol atriyal büyüme... 3. Eko'da Diastolik disfonksiyon	1. Yüksek NP düzeyleri 2. Aşağıdaki en az 1 ek kriter: a. İlgili yapısal kalp hastalığı: b. SVH ve/veya sol atriyal büyüme... 3. Eko'da Diastolik disfonksiyon

Klinik bulgular; HFpEF, diüretik kullananlarda ve KY'nin erken (akut) evresinde bulunmayabilir. BNP: >35 pg/ml, proBNP: >125 pg/ml.

- Tespit edilebilir SV miyokard hastalığı olmayan hastalarda KY'nin diğer kardiyovasküler nedenleri olabilir (pulmoner hipertansiyon, kalp kapak hastalığı gibi). Kardiyovasküler olmayan patolojiye sahip hastalar (anemi, pulmoner, karaciğer ve böbrek hastalığı) kalp yetersizliğine benzer veya aynı semptomları gösterebilirler ve her biri KY sendromu ile komplike olabilir veya onu şiddetlendirebilir.

Kalp Yetersizliğinin Zaman Süreci ile İlgili Terminoloji: Pratikte Kalp yetersizliği terimi, NYHA (*the New York Heart Association*) fonksiyonel sınıflamasına göre derecelendirilen semptomatik (genellikle konjestif) sendromu tanımlamak için kullanılır.

Hasta düşük EF ile KY'nin tipik semptomlar ve/veya bulgularını hiç göstermemiş olabilir, "**asemptomatik SV sistolik disfonksiyonu**" olarak tanımlanır. Bir süredir KY olan hastaların sıklıkla "**kronik KY**"ye sahip oldukları söylenir. Bununla birlikte Bir hasta tedavi ile asemptomatik hale getirilebilir. Semptom ve bulguları tedavi edilmiş ve genellikle en az bir ay değişmeden kalmış bir hastanın "**stabil KY**" olduğu söylenir.

Eğer kronik stabil KY kötüleşirse, hasta "**dekompanse**" olarak tanımlanabilir ve bu aniden veya yavaşça meydana gelebilir, sıklıkla hastaneye gidişe yol açar; akut kardiyovasküler olay gelişiminin kayda değer prognostik önemi vardır. Örneğin, yeni başlayan ('de novo') KY AMİ'de akut olarak veya dilate kardiyomiyopati'deki gibi tanı konmadan önce haftalar veya aylar boyunca semptomlu kişilerde subakut meydana gelebilir.

Bazen kullanılan "konjestif KY" terimi, volüm yüklenmesinin bulguları bulunan akut veya kronik KY'yi tanımlar. Bu tanımların birçoğu veya tamamı aynı hastada, hastalığın evresine bağlı olarak farklı zamanlarda doğru olarak kullanılabilir. Semptomları ciddi, tekrarlayan dekompensasyon ve ciddi kardiyak disfonksiyonlu hastaları karakterize etmek için "ileri KY" terimi kullanılır.

Kalp Yetersizliğinin Semptomatik Ciddiyeti ile İlgili Terminoloji: Kalp yetersizliği (HF) terimi NYHA fonksiyonel sınıflandırmasına göre derecelendirilen semptomatik sendromu tanımlamak için kullanılır (**Tablo 1**). Ancak hasta tedavi ile asemptomatik hale getirilebilir.

Bu sınıflama hastanın mevcut semptomlarının ve egzersiz intoleransının ciddiyetini, yani günlük yaşamını ve fonksiyonel kapasitesini etkileyerek ne derece kısıtladığını tanımlamak için kullanılır. Ancak semptomların ciddiyeti, SV fonksiyonunun birçok ölçütü ile zayıf korelasyon gösterse de, semptomların ciddiyeti ve sağkalım arasında açık ve net bir ilişki vardır; fakat yine de hafif semptomlu hastaların halen daha yüksek hastane yatış ve ölüm riskleri bulunabilir.⁸⁻¹⁰

Bazen, ACCF/AHA (*The American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*) sınıflaması yapısal değişikliklere ve semptomlara göre KY gelişiminin aşamalarını tanımlar (**Tablo 2**).¹² Killip sınıflandırması, miyokard enfarktüsü sonrası akut ortamda hastanın durumunun şiddetini tanımlamak için kullanılabilir.

2017-NICE Kılavuzunda KY Teşhisi Tavsiyeleri

(*Clinical guideline Published: 8 October 2014 nice.org.uk/guidance/cg187*):

KY Teşhisinde Semptomlar, Bulgular ve Araştırmalar

Hastanın dikkatli ve detaylı hikâyesi alınır ve KY hikâyesini kanıtlamak için klinik muayene ve testler yapılır.

Kalp yetersizliği şüphesi olan kişilerde NT-pro-B-tip natriüretik peptid (NT-proBNP) ölçülür:

- Çok yüksek NT-proBNP seviyeleri kötü prognoz taşıdığından kalp yetersizliğinden şüphelenilen kişilere atfedilir, KY teşhisinden bahsedilir ve 2.000 ng/litre (236 pmol/ litre) üzerinde bir NT-proBNP seviyesinde hasta acilen uzman değerlendirmesine ve 2 hafta içinde transtorasik ekokardi-yografi (TTE) ile değerlendirmeye gönderilir.
- Kalp yetmezliği şüphesi olan kişilerde 400 ile 2.000 ng/litre (47 ila 236 pmol/ litre) arasında bir NT-proBNP seviyesinde, hasta 6 hafta içinde uzman değerlendirme ve TTE için gönderilmelidir.
- Tedavi edilmemiş bir kişide 400 ng/litreden (47 pmol/litre) daha düşük bir NT-proBNP seviyesi KY tanısını daha az olası kılar.

2018-NICE Kılavuzunun NP Düzeylerinin Yorumlanmasında Farkında Olunmasını Tavsiye Ettiği Uyarılar

- Serum natriüretik peptid düzeyi; düşük ve korunmuş EF'li kalp yetersizliğini birbirinden ayırt edemez.
- NT-proBNP seviyelerinin 400 mg/litrenin altında olduğu kişilerde, kalp yetersizliği semptomlarının alternatif nedenleri gözden geçirilmelidir ve eğer semptomların KY ile ilgili olabileceğine dair hala bir endişe veya kuvvetli şüphe varsa, KY konusunda uzmanlık eğitimi almış bir doktora danışılır.

- Obezite, Diüretikler, ACEİ'ler, Beta-blokerler, ARB'ler veya MRA'lar ve de ARNI ile tedavi serum NT düzeylerini düşürebilir.
- Yüksek NP düzeylerinin KY dışındaki sebepleri: 70 yaş ve üzeri hastalar, SV hipertrofisi, iskemi, taşikardi, sağ ventrikül yüklenmesi, hipoksemi (pulmoner embolizm dahil), renal disfonksiyon (GFR <60 ml/dk/1.73 m2), kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet, karaciğer sirozu.

Transtorasik ekokardiyografi kapak hastalığının dışlanması ve SV'nin sistolik (ve diyastolik) fonksiyonunun değerlendirilmesi ve intrakardiyak şantların bulunmasında önemlidir. Transtorasik ekokardiyografi, ilgili profesyonel standartlarda eğitim almış deneyimli operatörler tarafından yüksek çözünürlüklü cihazlarda yapılmalıdır. Bu ekokardiyografiyi rapor edenlerin de tecrübeli olmaları sağlanmalıdır.

- Eğer transtorasik ekokardiyografi ile kötü bir görüntü alınıyorsa kalbin alternatif görüntüleme metodları düşünülür: Radyonüklid anjiyografi (radio-nuclide angiograph/ventrikülografi [multigated acquisition scanning]), kardiyak MRI, transözefajyal ekokardiyografi.

EKG çekilir ve olası ağırlaştırıcı faktörler ve/veya alternatif tanıları değerlendirmek için aşağıdaki testler düşünülmelidir:

Göğüs radyografisi,

Kan testleri:

- Böbrek fonksiyon testleri
 - Tiroid fonksiyon testleri
 - Karaciğer fonksiyon testleri
 - Lipit profili
 - HbA1c (glycosylated haemoglobin)
 - Tam kan sayımı
 - İdrar analizi
 - Zirve akım veya spirometri.
- Benzer şekilde bulunabilecek diğer bozukluklar dışlamaya çalışılır.
 - Kalp yetersizliği teşhisi konulduğunda ciddiyeti, etiyolojisi, presipite eden faktörleri, kardiyak disfonksiyonun tipi ve düzeltilen sebepleri değerlendirilir.

2017-(ACC/AHA/HFSA) ve 2016-ESC Kılavuzlarına Yorumlar

(*Circulation*. 2017;136:e137–e161. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw128).

- 2017-AHA kılavuzu: Kalp yetersizliğinin başlangıçta ilk ve seri değerlendirilmesi için tavsiyeleri:
 - Günümüz Kılavuzları; hastanın hikâye ve fizik muayenesine dayanan geleneksel yaklaşımın ötesinde, daha çok natriüretik peptidler (NP) ve troponin ağırlıklı biyomarkerlerin öne çıkarıldığı somut tavsiyelerde bulunmuştur:

Biyomarkerler: Kronik ambulatuvar KY veya dekompanse KY’de akut tedavi durumunda Semptomlar (dispne, vücut ağırlığı artışı) sebebi ile KY’nin teşhis ve dışlanmasında, özellikle dispnenin sebebi açık olmadığında, NP biyomarkerlerin kullanımını destekleyen önemli kanıtlar vardır.²²⁻³⁰ Plazma NP biyomarker düzeylerinin yükselmesine sebep olan çeşitli kardiyak ve non-kardiyak durumlar.³⁸(**Tablo 3**)

Tablo 3. Yüksek Natriüretik Peptid (BNP, NT-proBNP) Seviyelerinin Seçilmiş Potansiyel Nedenleri

KARDİYAK	<ul style="list-style-type: none"> • Kalp yetersizliği • Akut koroner sendrom • Miyokardit • Kardiyomiyopati (obstrüktif, restriktif) • Valvular, konjenital kalp hastalığı • Atriyal ve ventriküler taşiaritmiler . • Kalp kontüzyonu • Kardiyoversiyon, ICD-şoku, • Kalbi de içine alan cerrahi girişim • Pulmoner hipertansiyon
NONKARDİYAK	<ul style="list-style-type: none"> • İleri yaş • İskemik inme, subaraknoidal kanama • Böbrek disfonksiyonu, karaciğer disfonksiyonu (asit, sarılık), KOAH • Paraneoplastik sendrom • Ciddi enfeksiyon (pnömoni sepsis) • Yanıklar • Anemi • Ciddi metabolik ve hormonal anormalkler (tirotoksikoz, diabetik ketoasidoz)

(*Circulation*. 2017;136:e137–e161.)

Kardiyak troponinler ise kronik veya akut dekompanse KY’de yükselebilir; miyosit hasarı ve nekrozu işaret eder.⁶³ NP’ler ve troponinlere ek olarak birçok diğer biyomarkerler; KY’de enflamasyon, oksidatif stres, vasküler disfonksiyon, miyokardiyal ve matrix remodelingini kapsayan biyomarkerler dahil edilmiştir.

Biyomarkerlerin klinik pratikte KY’de kullanımlarının kanıta dayalı amaçlarını netleştirmek için korunma, teşhis, prognoz ve risk tabakalandırması üzerindeki rolü:

2017-AHA/ACC/HFSA Kılavuzlarında Kalp Yetersizliğinde Biyomarkerlerin Kullanımı için Tavsiyeler

(2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure).

- 1) *Evre A/B KY riskindeki hastalarda:* Korunma amacı ile BNP (veya NT-proBNP (COR-sınıf IIa)).
- 2) *Evre C/D KY:(a) Yeni başlayan dispne ile ambulatuvar hastalarda KY teşhisi (COR sınıf I), (b) NYHA II- IV hastalarda; prognoz ve risk tabakalandırmasına ek BNP, NT-proBNP (COR sınıf I) ve de miyokardiyal hasar ve fibrozun diğer biyomarkerleri (COR IIb).*
- 3) *Akut/Hastaneye yatırılan KY (COR I). (a) Acil bölümde akut dispne; teşhis amaçlı BNP/NT-proBNP; prognoz ve risk tabakalanmasına ek BNP, NT-proBNP ve Troponin. (b) Hastaneye yatırılan ADKY; BNP, NT-proBNP ve troponin; hastane çıkışı öncesi BNP, NT-proBNP (COR IIa) ve de miyokardiyal hasar ve fibrozun diğer biyomarkerleri (COR IIb).*

A. Kalp Yetersizliği Gelişiminde Korunma için Biyomarker Kullanımı Tavsiyesi

- KY gelişme riski olan hastalar için, natriüretik peptid biyomarker tabanlı tarama ve ardından KYTT’yi optimize eden bir kardiyovasküler uzmanı da bulunan ekip temelli bakım, sol ventrikül disfonksiyonunun (sistolik veya diyastolik) veya yeni başlayan KY’nin gelişmesini önlemek için yararlı olabilir (Sınıf IIa, B-R).

KY riski; hastada hipertansiyon, diyabet veya bilinen kardiyovasküler hastalık varlığında (Tip A); başlangıçta SV sistolik disfonksiyonu veya semptomatik KY olmaması olarak tanımlanır. Başlangıçta kalp hastalığı bulunmayan NT-proBNP düzeyi yüksek diyabetiklerde; RAAS antagonistleri ve beta-blokerlerin hızlandırılmış

olarak artırılarak titrasyonu ile kardiyak olaylar ve yeni teşhis edilen KY olsun olmasın semptomatik SV disfonksiyonu (sistolik veya diyastolik) gelişimi azalmıştır.

B. Kalp Yetersizliği Teşhisi için Biyomarker Kullanımı Tavsiyesi

- Dispne bulunan hastalarda NP ölçümü; KY'nin teşhisi veya dışlanması destekleyen yararlı bir markerdir (COR I, A). 2013 kılavuzunun Akut ve kronik KY tavsiyeleri birleştirilmiştir.

Kronik ambulatuvar KY'de, özellikle dispnenin etiyojisi açık olmadığında, klinik karar vermede artımlı tanısal değer sağlar. Acil durumlarda, NP biyomarker düzeylerinin özgüllük ve duyarlılığı yüksektir; dolayısı ile Natriüretik peptidler KY'nin dışlanmasında, KY varlığına karar vermeden daha yararlı olabilir.

C. Prognoz veya Ekstra Risk Tabakalandırması (Prognoz) için Biyomarkerler

- Kronik KY'de NT-proBNP veya BNP ölçümü; hastanın prognozunun ve hastalığın ciddiyetinin saptanmasında faydalıdır (COR I, A).
- Akut olarak dekompanse KY'de; NP biyomarkerin ve/veya Troponin bazal düzeylerinin hastaneye yatışta ölçümü prognozun saptanmasında yararlıdır (COR I, A).
- Hastanede yatış sırasında, çıkış öncesi NP düzeyi; çıkış sonrası prognozun saptanmasında yararlı olabilir (COR IIa, B-NR).
- Kronik KY hastasında, klinik olarak temin edilebilen miyokardiyal hasar veya fibroz gibi diğer testlerin ölçümü ekstra risk tabakalandırması için düşünülebilir (COR IIb, B-NR).
 - Başvuru sırasında daha yüksek NP biyomarker seviyeleri; genellikle dekompanse KY hastalarında farklı zaman aralıklarında tüm nedenler ve kardiyovasküler mortalite, morbidite ve kompozit sonuçlar dahil olmak üzere klinik sonuçlar için daha büyük riskle ilişkilidir. Benzer şekilde ADHF hastalarında, dolaşımda belirgin (miyokard iskemisi veya altta yatan CAD bulunmayan) anormal kardiyak troponin seviyeleri yaygın olarak bulunur ve bu daha kötü klinik sonuçlar ve daha yüksek ölüm riski ile ilişkilidir. Kardiyovasküler hastalık riski değerlendirmesinin standart yaklaşımları bu biyomarkerlerin artımlı prognostik değerini göstermiştir.
 - Bununla birlikte; risk tahmini modellerinde, test kesme noktalarında ve takip uzunluklarında farklılıklar vardı. Ayrıca tüm hastalar prognoz için BM ölçümüne ihtiyaç duymayabilir; özellikle prognozu zaten kötü veya biyomarker seviyeleri sürekli yüksek seyreden ileri KY hastaları biyomarker ölçümüne ihtiyaç duymayabilir.

- Çıkış öncesi NP biyomarker seviyelerinde ve hastane tedavisi sırasındaki seviyelerde görelî değişiklik; hastanın ölüm veya HF için hastaneye yeniden kabul riskinin güçlü belirleyicisidir.
- Daha yüksek çıkış öncesi düzeyleri olan hastalar ve hastanede yatış sırasında NP biyomarker düzeylerinde azalma olmayan hastalar daha kötü sonuçlara sahiptir. NP biyomarker azalması olan hastaların, herhangi bir değişiklik veya biyomarker artışı olmayanlara göre daha iyi sonuçlara sahip olduğu ima edilmiştir.
- Miyokardiyal fibrozun biyomarkerleri; örneğin: Suda çözünür ST2 reseptör, galektin-3, yüksek duyarlı kardiyak troponin (*high-sensitivity cardiac troponin*) ve diğerleri. KY hastalarında hastanede yatış ve ölümü öngörür ve ayrıca prognostik değerleri de NP seviyelerine katkı sağlar. Biyomarkerlerin bir kombinasyonu, en sonunda tek bir biyobelirteçten daha bilgilendirici olabilir

2016-ESC Tavsiyeleri ile Kalp Yetersizliği Teşhisi Algoritması

(*European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw128*)

Kalp Yetersizliği Teşhisinde Algoritma

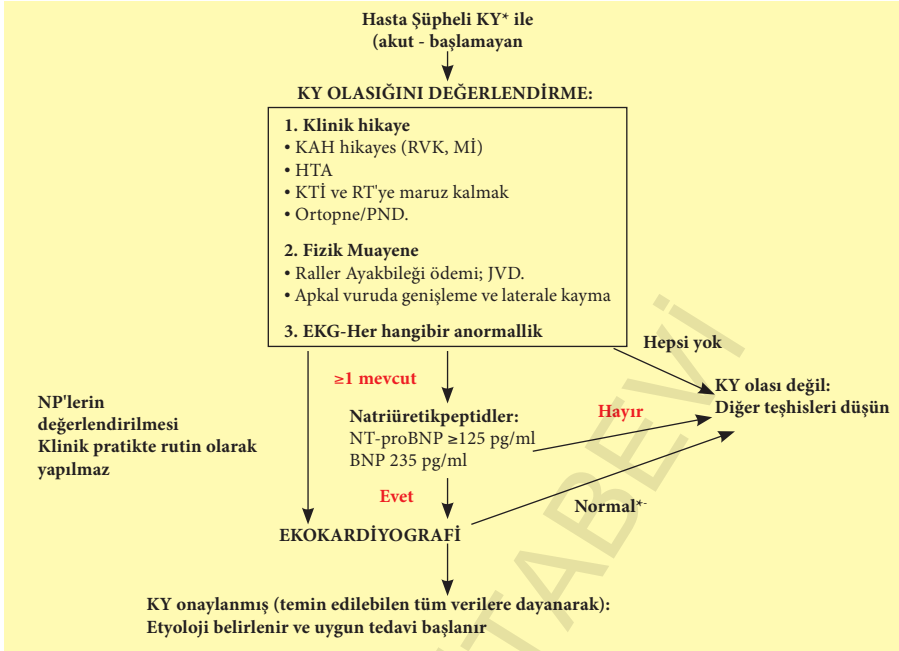
Tablo 4'deki Kalp yetersizliğinin tipik semptom ve bulguları dikkate alınır.

Akut Olmayan/Başlamayan Durumda KY Teşhisi Algoritması:

Akut olmayan durumda KY teşhisi için izlenmesi gereken algoritma **Şekil 4.1**'de sunulmuştur.

- Akut ortamda KY'nin teşhisinde ise tanının zamanında yapılması ve uygun tedavinin başlatılması için teşhis çalışmasının hastane öncesi ortamda başlatılması ve AB (acil bölüm)'de sürdürülmesi gerekmektedir.

Erken tedavinin daha büyük yararı akut koroner sendromda iyi bilinmektedir, bu günümüzde de AKY koşullarında dikkate alınmalıdır. Eş zamanlı olarak, yaşamı tehdit eden klinik durumların ve/veya acil tedavi/düzeltilme gerektiren presipitanların derhal tanımlanması ve tedavisi gerekir. Tipik olarak AKY'nin tanınması çalışmasında ilk adım, hastanın semptomları ve belirtileri için alternatif nedenleri dışlamaktır (pulmoner enfeksiyon, ciddi anemi, akut böbrek yetersizliği gibi). AKY doğrulandığında, daha ileri tedavinin seçilmesi için klinik değerlendirme zorunludur.



Şekil 10. Kardiyak hasardan kardiyak disfonksiyona kadar olan olaylar dizisi

*- Bildirilen Tipik kalp yetersizliği semptomları. °- Normal atriyal ve ventriküler fonksiyon; °- Diğer yüksek NP sebeplerini düşün.

Kısaltmalar: KY- Kalp yetersizliği; RVK- Revaskülarizasyon; KAH- Koroner arter hastalığı; HTA- Hipertansiyon; KTİ- Kardiyotoksik ilaçlar; RT- Radyoterapi; JVD- Juguler venöz dolgunluk; PND- Paroksizmal nokturnal dispne. (European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw128)

İlk defa semptom ve bulguları bulunan (Tablo 4) hastada, acil olmayan birinci basamakta veya bir hastane polikliniğinde;

- KY olasılığını değerlendirmek için: Önce (A) hastanın geçmiş klinik hikâyesi; örneğin koroner arter hastalığı, arteriyel hipertansiyon, diüretik kullanımı, mevcut semptomları (örneğin ortopne/paroksizmal nokturnal dispne), (B) fizik muayene bulguları (örneğin bilateral ödem, yüksek juguler ven basıncı, yer değiştirmiş apikal vuru) ve (C) dinlenim EKG'si değerlendirilmelidir.

1. Eğer tüm tanı elemanları normal ise KY olasılığı çok düşüktür, hatta pek olası değildir ve diğer tanılar dikkate alınması gerekir.
2. Bir veya daha fazla tanı elemanı anormalse; Natriüretik peptidler bakılır: NT-proBNP ≥125 pg/ml, BNP ≥35 pg/ml bulunanlarda ekokardiyografiye gidilir.
3. Tanısal elemanlar bulunduğu anda: NP'ler klinik pratikte rutin olarak yapılmaz, temin edilemediğinde ve ölçülen düzeyleri KY tanısı ve dışlama kriterlerinin dışında ise KY tanısı ve tipinin tayin edilmesi için Ekokardiyografiye gidilir.

4. Ölçülen NP düzeyi dışlama eşiğinin üstünde ise veya dolaşımdaki ölçülen NP düzeyleri değerlendirilemiyorsa: ekokardiyogram endikedir. Ekokardiyografi tanıyı ve tipini belirlemek için uygulanır.

Kalp Yetersizliği Şüphesinde Pratik Tanısal Yaklaşım

Kalp Yetersizliğinden şüphelenilen hasta (akut başlamamış):

A. Kalp Yetersizliği olasılığı; hasta hikâyesi ve Fizik Muayene bulguları ile değerlendirilir:

1. **Klinik hikâye ve fizik muayene:** KAH (MI, revaskülarizasyon); arteriyel hipertansiyon hikâyesi (düzenli antihipertansif ilaç alımı). Kardiyotoksik ilaç kullanımı/radyasyona maruz kalma. Diüretik kullanımı ve ortopne, paroksizmal nokturnal dispne şikayetleri.
2. **Klinik fizik muayene:** Akciğer oskültasyonunda bilateral raller, bilateral *çukurlaşan ayak* bileği ödem ile pulsatil juguler venöz dolgunluk; kronik olgularda apikal sistolik üfürümler ve sol lateral- aşağıya kayan apikal vuru.
3. **Dinlenimde Elektrokardiyografi:** (12- Derivasyonlu EKG): Her anormallik.

B. Eğer yukarıdaki bulgu

- NT-proBNP ≥ 125 pg/ml. BNP ≥ 35 pg/ml. Klinik pratikte NP'lerin değerlendirmesi rutin olarak yapılmaz.

C. Eğer NP düzeyleri yukarıdaki kriterler ile örtüşüyorsa **Ekokardiyografiye gidilir**; burada temin edilebilen tüm verilere dayanarak KY etiyojisi belirlenir ve uygun tedavi başlanır.

D. Eğer (a) KY olasılığı değerlendirildiğinde hiçbir klinik hikâye, muayene ve EKG bulgusu yok; (b) NP düzeyleri ve (c) ekokardiyografi normal ise bu 3 koşulda da KY olası değildir, **diğer teşhisler düşünölmelidir**.

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (KYkef)

KYkef hastasının teşhisi zordur. SVEF normaldir, KY'nin semptom ve bulguları sıklıkla spesifik değildir (**Tablo 4**), KY ve diğer klinik durumlardan ayırt edilemez. KYkef hastasının klinik pratikte doğru teşhis edilebilmesi için gerekli pratik tavsiyeler aşağıda özetlenmiştir:

Tablo 4. Kalp Yetersizliğinin Tipik Semptom ve Spesifik Bulguları

SEMPTOMLAR	BULGULAR
TİPİK : <ul style="list-style-type: none"> • Nefes darlığı, Ortopne, PND • Halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrası toparlanmanın uzaması ----- • Akut KY’de ayak bileklerinde ödem 	ÇOK SPESİFİK: <ul style="list-style-type: none"> • Yüksek JVB, HJR ----- • S3 sesi • Kronik olgularda S3 ile Apikal vuru laterale kaymış
AZ TİPİK: <ul style="list-style-type: none"> • Konfüzyon, depresyon • Palpitasyon • Göz karaması, Senkop • Bendopne • Nokturnal oksürük, wheezing • İştah kaybı 	AZ SPESİFİK: <ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegali • Periferik ödem • Akciğerlerde krepatasyonlar • Plevral efüzyon • Kilo artışı (2 kg/hafta) • Doku kaybı (kaseksi) ----- • Kalpte üfürüm. • Taşikardi, Düzensiz nabız • Taşipne, Cheyne stokes solunumu • Ekstrmitelerde Soğuma • Dar nabız basıncı • Oligüri

Kısaltmalar: JVB- Juguler ven basıncı; HGR- Hepatojuguler reflü; PND- Paroksizmal nokturnal dispne.

Kronik KYKEF’nin teşhisi: bu hastalar tipik olarak komorbidleri olan, yaşlı hastalardır ve santral sıvı yüklenmesinin aşikâr bulguları yoktur, tanısında ağırlığı olan onaylanmış bir altın standart kriter eksiktir. KYKEF teşhisinin özgülüğünü düzeltmek için, kardiyak fonksiyon bozukluğunun istirahat veya egzersiz sırasındaki objektif ölçütleri ile klinik teşhisin desteklenmesi gerekir.

KYKEF’nin teşhisi için aşağıdakilerin yerine getirilmesi gerekir:

- KY’nin tipik ve spesifik semptom ve/veya bulgularının bulunması,
- SVEF \geq %50 (korunmuş EF) veya %40-49 (KYmrEF),
- Yüksek NP düzeyleri: BNP >35 pg/ml ve/veya NT-proBNP 125 pg/ml.
- KY’nin altında yatan diğer kardiyak fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin objektif bulguları,
- Belirsizlik durumunda, tanıyı doğrulamak için bir stres testi veya invaziv olarak ölçülmüş yüksek SV dolmuş basıncı gerekebilir.

İlk Değerlendirme; yukarıda sunulan algoritma ile uyumlu olarak klinik tanı ve ekokardiyografi ile SVEF'nin değerlendirilmesinden oluşur.

- KYkEF teşhisi için SVEF %50 sınırı keyfi olup, isteğe bağlıdır. SVEF %40 ve 49 arasında hastalar klinik çalışmalarda sıklıkla KYkEF olarak sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte, 2016-ESC kılavuzu kEF'yi SVEF \geq %50 olarak tanımlar ve SVEF %40 ila 49 arasında "gri bir alan" olarak kabul etmiştir, bu hastalar KYmrEF olarak gösterilebilir. Klinik semptom ve bulgular KYdEF, KYkEF ve KYmrEF'de benzerdir. Tipik demografik özellikler ve ko-morbidler (**Tablo 5**)'te sunulmuştur.

Tablo 5. Korunmuş EF'li Kalp Yetersizliği ile İlişkili Tipik Demografik Özellikler ve Komorbidler

- İleri yaş
- Arteriyel hipertansiyon
- Kadın cinsiyet
- Böbrek disfonksiyonu
- Metabolik sendrom
- Obezite
- Fiziksel kondisyonsuzluk
- Pulmoner hastalık (KOA)
- Pulmoner hipertansiyon
- Uyku apnesi

- Dinlenme EKG'si: AF, SV hipertrofisi ve repolarizasyon gibi anormallikleri ortaya çıkarır.
 - Normal EKG ve/veya NP'lerin plazma konsantrasyonları: BNP < 35 pg/ml ve/veya NT-proBNP < 125 pg/ml ile klinikte kalp yetersizliği (KYdEF, KYkEF ve KYmrEF) teşhisini koyma olasılığı düşüktür, mümkün değildir.

Sonraki Adım: KYkEF / KYmrEF'in ilk kanıtı olması durumunda gelişmiş tanısal çalışmaları *içerir*: klinik prezantasyonun altında yatan neden olarak kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel değişikliklerinin objektif olarak gösterilmesinden oluşur:

- *Anahtar yapısal değişiklikler*: Sol atriyal volüm indeksi >34 ml/m² veya SV kitle indeksi erkeklerde ≥ 115 g/m², kadınlar ≥ 95 g/m².
- *Anahtar fonksiyonel değişiklikler*: E/e' ≥ 13 ve ortalama e' septal ve lateral duvar <9 cm/s.
- Ekokardiyografi ile ölçülen diğer ölçütler (indirekt): 'longitudinal strain' veya Triküspit regürjitasyon 'velositesidir' (TRV).

Testler

Aşağıdaki testler, kalp yetersizliği şüphesinde ilk değerlendirmede faydalı olabilir:

- Tam kan sayımı
- Tam idrar tahlili
- Elektrolit düzeyleri (sodyum, potasyum, kronik diüretik kullanımında özellikle hipopotasemi varlığında magnezyum)
- Böbrek (kardiyo-renal sendrom ve konjestif renal venöz hipertansiyon/disfonksiyon: seri kreatinin, elektrolit ve idrarda sodyum atılımı takibi) ve karaciğer fonksiyon çalışmaları (iskemik ve konjestif hepatik sendrom tanımında: enzimler, bilirubinler, alkali fosfataz, INR)
- Açlık kan şekeri
- Lipit profili
- Tiroid stimulan hormon düzeyleri (TSH)
- NT-ProBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*).
- 12-D Elektrokardiyografi
- Göğüs radyografisi (pulmoner konjesyon)
- 2- boyutlu (2-D) transtorasik ekokardiyografi
- Nükleer görüntüleme
- Maksimal egzersiz testi (dekompanyasyonda stabilize olmuş hastalarda hastane çıkışında)
- Pulse oksimetri veya arteriyel (sadece pulse oksimetride O_2 sat \leq %85 olduğunda) ve venöz kan gazları (venöz sat ve laktik asit düzeyi).

The Canadian Cardiovascular Society, 2017 KY Güncellemesi Tavsiyeleri

(*Canadian Journal of Cardiology* 33 (2017) 1342-1433)

Hasta kalp yetersizliği mi, ne yapmalıyım

Standart Değerlendirme

A. Şüpheli Kalp Yetersizliği

Kalp Yetersizliği şüphesinde hastaya ilk yaklaşımda (**Şekil 11**); Yatak başı Fizik muayene ve hasta hikâyesinde risk faktörleri sorgulanıp, semptom ve bulguları değerlendirilmelidir (**Tablo 6**). Tanısal ilk tetkik elemanları; kolaylıkla temin edilebilen geleneksel EKG ve Göğüs radyografisidir.



Şekil 11. Ayaktan tedavi ortamında KY tanısı için algoritma. KY'li hastalar hikâye, fizik muayene ve ilk araştırmalar, natriüretik peptidler ve/veya görüntüleme testleri ile desteklenmelidir. Kısaltmalar: on.k- Fonksiyonel; RF-Risk faktörleri; TKS- Tam kan sayımı; PEGZ- Pulmooner egzersiz testi; CMR- cardiac magnetic resonance; CT- computed tomography; MIBI- myocardial perfusion scan; MUGA- multigated acquisition scan. (Canadian Journal of Cardiology Volume 33 2017)

Tablo 6. Kalp Yetersizliğinin Fizik Muayene (Risk Faktörleri, Semptom ve Bulgular) ve Yatak Başı (EKG, Tele Radyografi) Klinik Değerlendirilmesi (2017 CCS KY Kılavuzu Güncellemesine Göre)

Risk Faktörleri	Semptomlar	Klinik Bulgular
<ul style="list-style-type: none"> Hipertansiyon İskemik kalp hastalığı Kalp kapak hastalığı Diabetes mellitus Ağır alkol veya madde kullanımı Kemo terapi veya radyoterapi Kardiyomiopatinin aile hikayesi Sigara içmek Hiperlipidemi 	<ul style="list-style-type: none"> Nefes darlığı Yorgunluk Bacak şişmesi Konfüzyon (Özellikle yaşlılarda) Ortopne, Paroksisimal noktürmal dispne 	<ul style="list-style-type: none"> Akciğerlerde rallerde Yükselmiş juguler venöz basınç Pozitif abdomino-juguler reflü Periferik ödem Yer değiştirmiş apikal vuru Üçüncü, dördüncü kalp sesi (S3, S4) Kalp üfürümü Düşük kan basıncı Kalp hızı >100/dk.
Anahtar EKG Bulguları		Göğüs radyografisi (Tele):
<ul style="list-style-type: none"> VQ dalgaları Sol dal bloğu Sol ventrikül hipertrofisi Taşikardi Atriyal fibrilasyon 		<ul style="list-style-type: none"> Kardiyomegali Pulmoner venoz yeniden dağıtım Pulmoner ödem Plevral efüzyon

B. Kalp Yetersizliğinden Şüpheleniliyorsa

“Hala kalp yetersizliğinden şüpheleniliyorsa”

1. Natriüretik peptidler:

- NT-proBNP >125 pg/ml.
- BNP >50 pg/ml (temin edilebiliyorsa)

2. Ventrikül fonksiyonları:

- Ekokardiyogram: Hem sistolik hem de diyastolik parametreler içerir (örneğin, sayısal SVEF, transmitral ve pulmoner venöz akış paternleri veya mitral annulus hızları); rutin bir ekokardiyogramda korunmuş bir EF, KY'nin klinik sendromunu ekarte etmez ve bu nedenle diğer göstergeler tanı olarak KY'yi gösteriyorsa klinik yargılama gerekir.
- Kalp yetersizliği olası ise, hasta bu olasılığa göre tedavi edilir.

3. Ek tanısal araştırmalar:

- Kalp kateterizasyonu
- Kardiyopulmoner egzersiz testi
- Diğerleri: Kardiyak Manyetik Rezonans, MIBI (myocardial perfusion scan), MUGA (multigated acquisition scan).

+ Temin edilebiliyorsa Natriüretik Peptidler (BNP, NT-proBNP) ölçülür:

BNP (Değerler dekompanse KY'ye tekabül eder ve stabil KY'nin teşhisi için geçerli değildir):

- <100 pg/ml-KY olası değil.
- =100-400 pg/ml-KY mümkün, ancak diğer tanımlar da dikkate alınmalıdır.
- >400 pg/ml-KY olası.

NT-proBNP (Değerler dekompanse KY'ye tekabül eder ve stabil KY'nin teşhisi için geçerli değildir):

- <300 pg/ml-KY olası değil.
- =300-900 pg/ml-KY olası fakat diğer tanımların da gözden geçirilmesi gerekir (yaş 50-75).
- =300-1800 pg/ml-KY olası fakat diğer tanımların da gözden geçirilmesi gerekir (yaş>75).

- >900 pg/ml. KY olası (yaş 50-75).
- >1800 pg/ml.- KY olası (Yaş >75).

Ekokardiyogram

- SV Ejeksiyon Fraksiyonu düşük
- SV'nin sistol-sonu ve diyastol-sonu çaplarında artış
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Duvar hareket bozukluğu ve diyastolik disfonksiyon
- Artmış sağ ventrikül büyüklüğü ve/veya sağ ventrikül disfonksiyonu
- Kapak disfonksiyonu
- Yükselmiş pulmoner arter basıncı

C. Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisi

+ Ekokardiyogram, EKG ve ayrıca tüm hastalar için önerilen laboratuvar testleri (Tam kan sayımı, kreatinin, ferritin, TSH, troponin, BNP)

Dilate kardiyomyopatinin aile hikâyesi: Herediter/ailesel.

- Detaylı bir tıbbi ve aile hikâyesi araştırmaları yönlendirebilir ve tüm hastalarda tamamlanmalıdır. Genetik başvuru.

Toksik ajanlar:

- Alkol, katekolaminler, kokain, steroid, kemoterapi, ağır metaller, radyasyon tedavisi. Gerektiğinde hastadan daha fazla hikâye sağlanır.
- Test öncesi olasılık, kullanılabilirlik ve uzmanlığa dayalı doğrudan test yapılır.

Gebelik hikâyesi:

- Peripartum kardiyomyopati, preeklampsi, gebelik diyabeti (gestasyonel diyabet)

Enflamatuvar, enfeksiyon, immün:

- Miyokardit, Sarkoidoz, enfeksiyöz, hipereozinofili. Dev hücreli lenfositik. Otoimmün hastalık.

Metabolik:

- Diyabet, tiroid hastalđı, sürrenal yetersizliği, Feokromasitoma, Cushing hastalđı.

Beslenme:

- Tiamin eksikliği, Selenyum eksikliği, malnutrisyon, obezite.

İnfiltratif hastalıklar:

- Amiloidoz, Glikojen depo hastalđı, Fabry hastalđı.

Genetik veya herediter:

- Hipertrofik kardiyomiyopati, Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi, Non-kompaksiyon, Hemokromatozis.
- Genetik başvuru

Tüm etiyolojik sebeplere spesifik tanısıl yaklaşımda:

Hasta hikâyesi, fizik muayene ve diğer bulgulara göre uygun kan veya idrar testi ve/veya Kardiyak Manyetik Rezonans.

D. Kalp Yetersizliğinin Ayaktan Teşhis Algoritması

Kalp yetersizliği Şüphesinde, aşığıdaki hasta hikayesi klinik fizik muayene bulguları ile çoğuna hasta başında ulaşılabilen tetkikler ile araştırmalar süratle yapılır (**Bakınız Şekil CCS**).

Kalp Yetersizliği Hastasının İlk Başvuru ve Takip Sıklığı

KY'nin Tedavi ve Bakımı için İlk Sevk ve Durumsal bekleme süresi kriterleri aşığıda sunulmuştur (**Tablo 7**):

Kalp yetersizliği tedavisi alan hastaların olay riskine (düşük, intermediyer ve yüksek) göre takibi; Olay riski düşük ve yüksek hastaların özellikleri aşığıda tabloda (**Tablo 8**) belirtilmiştir:

Tablo 7. Kalp Yetersizliği Hastalarının Tedavisi İçin İlk Sevk ve Durumsal Bekleme Süreleri (2017 CCS KY Kılavuzu Güncellemesine Göre)

I. RUTİN- Elektif Sevk <ul style="list-style-type: none"> Kronik KY hastalığı Tedavi, NYHA II NYHA I- semptom yok. <p>*12 hafta içinde ideal 6 haftada görülür</p>	II. YARI-ACİL- İntermediyer Risk <ul style="list-style-type: none"> Yeni teşhis edilen KY stabil, kompanse NYHA II/III Tedavi ile kötüleşen KY Kapak veya böbrek hastalığı veya hipotansiyon ile hafif semptomlar <p>*6 hafta içinde ideal 4 haftada görülür</p>
III. HEMEN, ACELE - Zorunlu <ul style="list-style-type: none"> Yeni teşhis edilen KY, tedavi ile düzelmeyen (stabil olmayan, dekompanse) NYHA IV KY'ye progresyon Hastane yatışı sonrası veya KY için Acil Bolüm viziti Kapak veya böbrek hastalığı veya hipotansiyon ile ciddi KY Postinfarktüs KY <p>*2 hafta içinde görülür</p>	IV. ACİL <ul style="list-style-type: none"> Akut ciddi miyokardit Hızlı progressif KY/ kardiyojenik şok Akut koroner sendrom ile KY Stabil olmayan hastalarda transplant ve cihaz değerlendirmesi Yeni başlayan akut pulmoner odem. <p>*24 saat içinde görülür</p>

Tablo 8. Düşük ve Yüksek Riskli Hastaların Özellikleri

DÜŞÜK RİSKLİ BİREYLER:	YÜKSEK RİSKLİ BİREYLER
<ul style="list-style-type: none"> NYHA I veya II Geçmiş yılda hastane yatışı yok. İlaçlarda yeni değişiklik yok. Optimal ilaç/cihaz tedavisi alan <p>*Her 6-12 ayda bir takip.</p>	<ul style="list-style-type: none"> NYHA IIIB veya IV semptomlar Yeni KY için hastane yatışı KY için ilaçların titrasyonu sırasında Yeni başlayan KYsi KY tedavisinin komplikasyonları (kreatinin yükselmesi, hipotansiyon) Beta-bloker veya ACEI/ARB'lerin azaltarak titre edilme veya kesilme gerekmesi. Ciddi, eşlik eden ve aktif hastalık (KOA, frailite). Sık ICD ateşlemeleri/DC elektrikli şoklar (1 ay). Sık ICD ateşlemeleri/DC elektrikli şoklar (1 ay). <p>*Klinik olarak indike oldukça her 1-4 haftada bir takip</p> <p><i>(bazı titrasyonlar için uzaktan izleme mümkündür).</i></p>

İntermediyer Riskli Bireyler:

- Yüksek veya düşük riskli net özellik yok
- Her 1-6 ayda bir takip.
- Aşağıdaki özelliklerden en az 2 tanesi mevcutsa, inaktif olun veya KY kliniğinden taburcu olmayı düşünün:
- 6-12 ay için NYHA I veya II.
- Optimal tedavileri alan
- KY'nin geri dönüşlü sebepleri tam olarak kontrol edilmiş.
- Aile hekimi ile KY tedavisinde uzmana erişimi olan
- Optimal tedaviye bağlılık, uyum.
- >1 yıl hastane yatışı yok.
- SVEF <%35 (>1 EF ölçümü ile uyumlu)
- Birinci basamak tıp merkezi, acil uzmanın yeniden değerlendirmesine erişime sahip.

Kronik Kalp Yetersizliği Tedavisinin Prensipleri**Patofizyolojik Nörohormonal Anahtarını Açmak****I. Kronik Kalp Yetersizliğinin Tedavi Seçenekleri:**

A. Farmakolojik olmayan tedavi: Nazal Oksijen desteği ve invaziv olmayan pozitif basınçlı ventilasyon (CPAP); diyetle sodyum ve sıvıyı kısıtlamak, uygun olduğunda fiziksel aktiviteyi teşvik etmek; vücut ağırlığı, kilo artışına dikkat etmek; Elektriksel tedaviler.

B. Farmakolojik tedavi: Diüretikler, vazodilatörler, inotropik ajanlar, antikoagülanlar, Renin-anjiyotensin-aldosteron (RAAS) inhibitörleri, beta-blokerler ve seçilmiş hastalarda anjiyotensin reseptör blokeri-nepirilizin inhibitörü (ARNİ), İvabradin ve digoxin.

C. Cerrahi seçenekler:

- Elektrofizyolojik girişimler, elektriksel tedaviler (ICD, CRT, CRT-D).
- Koroner revaskülarizasyon prosedürleri
- Kapak replasmanı/tamiri
- Ventriküler restorasyon
- Mekanik dolaşım desteği: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO); Ventriküler yardımcı cihazlar (VAD'lar).

- Kalp transplantasyonu
- Total yapay kalp

II. Akut Kalp Yetersizliğinde Tedavi Yaklaşımı:

- 1) Hastanın klinik durumunu acilen stabilize etmek.
- 2) Teşhisi doğrulamak, etiyoloji ve presipite eden faktörleri saptamak.
- 3) Konjesyon semptomlarının varlığında konjesyonu hızla azaltmak (dekonjesyon) ve uzun dönemde sağkalımı arttırarak fayda sağlayan tedavileri daha hastaneden çıkmadan önce başlayıp kesintisiz kullanımını sağlamak.

- Farmakolojik tedavinin hedefleri sağkalımı arttırmak ve komplikasyonları önlemektir; geri dönüşlü etiyolojileri saptayarak dışlanması ve presipite eden veya tetikleyici faktörlerin engellenmesidir.
- Akut tedavide Oksijen desteği ile semptomların hızla azalmasına yardımcı olan ve zorunlu intravenöz kullanılması gereken ilaçlar; genel olarak diüretikler, nitrodilatörler ve digoksin, dikkatle seçilmiş hastalarda inotropolar ve morfindir.
- Kalp yetersizliğini kötüleştiren ilaçların (siklooksijenaz 2 [COX-2] inhibitörleri dahil nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem), glitazon grubu (empaglitazonlar hariç) oral anti-diyabetikler, amiodaron hariç antiaritmik ilaçların çoğu gibi) kullanımı engellenmelidir.
- Akut kalp yetersizliği ciddi bir hemodinamik karmaşadır, bundan dolayı erken mortalitesi kronik konjestif KY'den (%4-8) daha yüksektir, akut akciğer ödemi ile bulunan hastada %35-80'dir. Bundan dolayı gerektiğinde mekanik dolaşım ve solunum desteği verebilecek, aritmilerin doğru takip, teşhis ve tedavilerinin yapılabileceği kritik/yoğun bakım imkânı bulunan hastanelerde, deneyimli uzmanlar tarafından tedavi edilmelidir.
- Hastaya başlangıçta yaklaşımın esası fizik muayene ile hemodinamik durumunun değerlendirilmesidir; buna göre:

AKUT KY'Lİ HASTA: Yatak başı değerlendirme ve hemodinamik profiller: belirlenir.

A. Konjesyonlu hasta- (ISLAK)

Tüm AKY hastalarının %95'i

- 1) **Periferik perfüzyonu normal:** "Islak ve sıcak" hastalar; sistolik KB tipik olarak yüksek veya normaldir.

a. Vasküler tip: tekrar sıvı dağılımında “Hipertansiyon” ağırlıktadır.

- Vazodilatör
- Diüretik

b. Kardiyak tip: tekrar sıvı dağılımında “Konjesyon” ağırlıktadır.

- Diüretik
- Vazodilatör
- Diüreteğe dirençli ise UF düşünülür.

2) **Periferik hipoperfüzyon:** “Islak ve soğuk” hasta.

a. **Sistolik KB <90 mmHg.**

- İnotropik ajan
- Refrakter olgularda vazopresör düşün
- Perfüzyon düzeltildiğinde Diüretik
- İlaçlara yanıt olmadığında Mekanik dolaşım desteği düşün.

b. **Sistolik KB \geq 90 mmHg.**

- Vazodilatörler
- Diüretikler

CR refrakter olgularda inotropik ajan düşün.

B. Konjesyonu olmayan hasta (KURU)

Tüm AKY hastalarının %5’i

1) **Periferik perfüzyonu normal:** “Kuru ve sıcak”. Yeterli perfüzyon, kompanse olmuş

- Oral tedavi düzenlenir.

2) **Periferik hipoperfüzyon:** “Kuru ve soğuk” hipoperfüze ve hipovolemik.

- Sıvı sorununu düşün
- Halen hipoperfüze ise inotropik ajan düşün.

Normal Ejeksiyon Fraksiyonu ile Kalp Yetersizliği

Diyastolik KY’de (normal ejeksiyon fraksiyonlu KY); sistolik KY’de kardiyak debinin azalmasına neden olan aynı patofizyolojik süreçler ortaya çıkar ancak bunu,

kalp debisini azaltan farklı hemodinamik ve dolaşımsal çevresel faktörler dizisine cevap olarak yapar²⁴.

- Normal EF'li kalp yetersizliğinde (NEFKY) yüksek ventrikül afterload'una cevap olarak; ventrikülün miyokardiyal gevşemesinde değişme ve sertliğinde artış (miyosit sarkoplazmik retikulumunun geciken kalsiyum alımı ve miyositten geç kalsiyum çıkışı ile) ve ventriküler afterload (aşırı basınç yükü) artışı ortaya çıkar. Ventrikülün bozulan relaksasyonu, SV'de diyastolik doluşun bozulmasına yol açar.
- Ekokardiyografide sağ ventrikülden '*strain rate görüntüleme*' ile saptanan subendokardiyal sistolik disfonksiyon ve diyastolik disfonksiyon NEFKY'de yaygındır. Bu disfonksiyon potansiyel olarak SV'nin subendokardiyal tabakasını tutan ve sağ ventrikülü de basınç yükü ile daha az derecede etkileyen aynı fibrotik süreç ile ilişkilidir. Bu patoloji NEFKY'li hastaların semptomolojisinde de rol oynayabilir.²⁵

SV Boşluğu Sertliği (Kompliyansı)

SV boşluğunun sertliğinin artması, aşağıdaki 3 mekanizmadan herhangi birine veya herhangi bir kombinasyona sekonder olarak meydana gelebilir:

- Dolum basıncında yükselme
- Daha dik bir ventriküler basınç-volüm eğrisine geçiş
- Ventrikülün şişebilirlik, gerilebilirliğinde azalma.

Enfektif endokardit ve AMİ komplikasyonu akut kapak regürjitasyonu veya miyokardite bağlı akut SV yetersizliğine sekonder aşırı volüm yükünde; dolum basıncında yükselme, ventrikülün basınç-volüm eğrisi boyunca yukarı daha dik bölüme doğru hareket eder. Anlamı normale göre daha az volüm artışına, ani ve daha abartılı basınç yanıtıdır.

Dik ventriküler basınç-volüm eğrisine değişim (Basınç-volüm ilişkisi) sadece ventrikül kitlesi ve duvar kalınlığının artmasına bağlı değildir (aort darlığı ve uzun süre devam eden hipertansiyondaki gibi), fakat miyokardiyumun infiltratif bozuklukları (amiloidoz), endomiyokardiyal fibroz ve iskemide de görülür. Diyastolik basınç-volüm eğrisinin paralel yukarı doğru yer değiştirmesi genellikle ventrikülün azalmış şişebilirliğine, gerilebilirliğine atfedilir. Bu genellikle ventriküllerin ekstrensek kompresyonundan (perikardiyal tamponad, konstriktif perikardit) kaynaklanır.

Konsantrik SV Hipertrofisi

- Aort stenozu, Hipertansiyon ve Hipertrofik kardiyomiyopatideki gibi konsantrik hipertrofiye giden basınç yüklenmesi; diyastolik basınç-volüm eğrisini vo-

lüm eksenini boyunca sola kaydırır. Sonuçta boşluk sertliği değişmiş veya değişmemiş olsa da ventriküler diyastolik basınç anormal yükselir.

- Diyastolik basınçta yükselme; miyokardın oksijen tüketiminin artmasına, ventrikül remodelingine, miyokardiyal oksijen ihtiyacının artmasına, miyokardiyal iskemi ve son olarak da dekompanse KY'ye giden kalbin maladaptif mekanizmalarının progresyonuna neden olur.

Aritmiler

İskemik kardiyomyopatiye hayati tehlikesi olan ritimler daha yaygın görülmesine rağmen aritmiler, tüm kalp yetersizliği formlarında sağ kalımı etkileyen ve özel tedavi yaklaşımları gerektiren önemli bir yük oluşturur; hatta bazı aritmiler kalp yetersizliğini presipite ederek ve SV fonksiyonlarının daha fazla bozulmasına yol açarak kalp yetersizliğini aralıksız sürdürür (hızlı ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyon gibi). KY ile ilişkili tüm aritmilerden en anlamlıları hayati tehlikesi olan, akut kardiyak arrest ile ani kalp ölümüne neden olan ventriküler taşiaritmilerdir. Kalp yetersizliğinde ventriküler taşiaritmilerin kaynağı (substrat) yaygın olarak yapısaldir. Altta yatan sebep ne olursa olsun başlıca yapısal patolojiler, ventriküler remodelinginin histopatolojik komponentleri; ventriküler dilatasyon, miyokardiyal hipertrofi ve fibrozdur.

Hücresele düzeyde miyositler; artmış hücre gerginliği, duvar gerilimi, katekolaminler, iskemi ve elektrolit dengesizliği gibi mekanik, biyoşimik ve nörohormonal faktörlere maruz kalabilir ve bunların kombinasyonu KY'li hastalarda aritmojenik ani kalp ölümü insidansının artmasına katkı sağlar (*Bakınız remodeling*).

Etiyoloji

Yeterli kalp debisi sağlanamadığından, bu durumda hastaların çoğu klinikte anlamlı kalp yetersizliği ile bulunur. Bu tablo sıklıkla anormal miyokardiyum zemininde aşağıdaki sebeplerin kombinasyonu ile meydana gelir. Kalp yetersizliğinin alevlenmesinden sorumlu sebepler oldukça fazla ve çeşitlidir (**Tablo 9**), dolayısı ile pratikte tedavi girişimlerini optimize etmek için öncelikle en yakın veya hemen hemen olası sebeplerin araştırılması önemlidir. Klinik açıdan kalp yetersizliğinin sebeplerini 4 büyük grupta sınıflamak yararlıdır:

1. **Altta yatan sebepler:** Periferik ve koroner arter dolaşımı, perikardiyum, miyokardiyum veya kalp kapaklarını etkileyen yapısal anormallikler (konjenital veya edinsel) dahil altta yatan sebepler. Bunlar hemodinamik yükün artmasına (basınç ve volüm yüklenmesi ile) veya miyokardiyal (sistolik veya diyastolik disfonksiyon ile) veya koroner yetmezliğe (miyokardiyal oksijen talep-sunum uyumsuzluğu ile) yol açar.

2. **Temel sebepler:** Temel sebepler miyokardiyal kontraksiyonların bozulması ile sonuçlanan ya hemodinamik yükün artışı ya da miyokardiyuma oksijen sunumunu azaltan biyokimyasal ve fizyolojik mekanizmaları ihtiva eder.
3. **Presipite eden sebepler:** Klinikte semptom ve bulgular ile ortaya çıkmış KY, (a) altta yatan kalp hastalığının progresyonu (örneğin, stenotik aort veya mitral kapağın daha fazla daralması) veya (b) hemodinamik dengeyi bozan çeşitli durumlar (örneğin, ateş, anemi, enfeksiyona bağlı hiperkinetik dolaşım), veya (c) hemostazisi değiştiren ilaçlar (örneğin, kardiyotoksik ilaçlar, kemoterapi ve NSAİİ'ler, glitazon oral antidiyabetikler gibi miyokardiyal disfonksiyon ve aşırı su-N+ tutulumu) ile presipite edilebilir.
4. **Genetik kardiyomiyopatiler:** Aritmojenik sağ ventrikülün aritmojenik displazisi, hipertrofik, dilate ve restriktif kardiyomiyopatiler ve de 'non-compaction' KY.

Tablo 9. Kalp Yetersizliğinin Başlıca Primer Etiyolojileri**A. Miyokardiyum Hastalığı**

- İskemik kalp hastalığı: (nekroz, hibernasyon).
- Toksik hasar: (Alkol, amfetamin, kokayın; ağır metaller, ilaçlar, radyasyon).
- İmmun aracılı ve enflamatuvar hasar (Miyokarditler, HIV/AIDS, romatoid artrit, SLE gibi kollajenozlar),
- İnfiltrasyon (malinite metastazlan, sarkoidoz, hemokromatozis).
- Metabolik bozukluklar (Hormonal: Tiroid, paratiroid, akromegali, Addison, diyabet, METS)
- Genetik anormallikler (DKMP, HKMP, ARSGVD, non-kompaksiyon).

B. Anormal Yüklenme Durumları

- Hipertansiyon
- Kapak ve miyokardiyal yapısal defektler (Kapak hastalıkları; ASD, VSD).
- Perikard ve endomyokardiyal patoloji (Perikardiyal efüzyon, EMF).
- Yüksek debi durumları (anemi, gebelik).

C. Aritmiler

- Atriyal, ventriküler aritmiler, SDD, ileti bozuklukları.

Kısaltmalar: METS- Metabolik sendrom; DKMP-Dilate kardiyomiyopati; HKMP- Hipertrofik kardiyomiyopati; ARSGVD- Aritmojenik sağ ventrikül displazisi; eMF-endomyokardiyal fibroelastozis; SDD-Hasta sinüs sendromu.

Kalp Yetersizliğinin Tipine Göre Altta Yatan Spesifik Sebepler

Altta yatan spesifik faktörler; sistolik KY (yaygın olarak SV sistolik disfonksiyonu), korunmuş EF ile KY (**Tablo 10**); akut KY, yüksek debili KY ve sağ KY gibi kalp yetersizliğinin çeşitli formlarına sebep olur (**Tablo 11**):

Tablo 10. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliğinin Spesifik sebepleri

SİSTOLİK KALP YETERSİZLİĞİ	DIYASTOLİK KALP YETERSİZLİĞİ
<ul style="list-style-type: none"> • Koroner arter hastalığı • Diabetes mellitus • Hipertansiyon • Valvüler kalp hastalığı (darlık veya regürjitasyon lezyonları) • Aritmi (supraventriküler veya ventriküler) Enfeksiyonlar ve enflamasyon (miyokardit) • Postpartum kardiyomiyopati • Konjenital kalp hastalığı ilaçlar (hem alkol ve kokain gibi keyif vericiler veya doxorubicin, adriamisin gibi kemoterapetik ilaçlar). • İdiyopatik kardiyomiyopati • Nadir durumlar (endokrin anormallikleri, hematolojik hastalık, nöromusküler durumlar), 	<ul style="list-style-type: none"> • Koroner arter hastalığı • Diabetes mellitus • Hipertansiyon • Valvüler kalp hastalığı (aort darlığı) • Hipertrofik kardiyomiyopati • Restriktif kardiyomiyopati (amiloidoz, sarkoidoz)

Tablo 11. Akut, Yüksek debi ve sağ Kalp Yetersizliğinin Spesifik Sebepleri

AKUT KALP YETERSİZLİĞİ	YÜKSEK DEBİLİ KALP YETERSİZLİĞİ	SAĞ KALP YETERSİZLİĞİ
<ul style="list-style-type: none"> • Akut kapak (mitral veya aort) regürjitasyonu • Miyokard infarktüsü • Miyokardit • Aritmi • İlaçlar: Kokain ve keyif verici semisentetik türevleri; IV veya ORAL Yüksek doz oral nondihidropirdin (verapamil, diltiazem) kalsiyum kanal blokerleri, veya yüksek doz beta blokerler. • Sepsis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemi • Sistemik arterio-venöz fistüller • Hipertiroidizm • Beriberi kalp hastalığı • Kemiklerin Paget hastalığı • Albright sendromu (fibroz displazisi) • Multipl myeloma • Gebelik • Glomerulonefrit • Polisitemia vera • Karsinoid sendrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Sol ventrikül yetersizliği • Koroner arter hastalığı (iskemi) • Pulmoner hipertansiyon • Pulmoner kapak stenozu • Pulmoner embolizm • Kronik akciğer hastalığı • Noromusküler hastalık

Kalp Yetersizliğinin Presipite Eden Sebepleri

Geçmişte hemodinamiği stabil ve kliniği kompanse hastalar; örneğin stenotik aort veya mitral kapakların daha fazla daralması gibi intrensek patolojik sürecin kritik bir noktaya ulaşması durumunda, ilk kez belirginleşen kliniği ile kalp yetersizliği gelişir ve ortaya çıkar (**Tablo 12**).

Tablo 12. Kronik Kalp Yetersizliğini Presipite Eden, Kötüleştiren Faktörler

A. KALP YETERSİZLİĞİNİN PRESIPITE EDEN FAKTÖRLER
<p>I. İlaç ve diyet tedavisine uyumsuzluk.</p> <p>II. Kardiyak komorbidler:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● İskemi (akut ve/veya kronik iskemik miyokardiyum). ● Aritmi (ventrikül hızı yüksek AF/SVT). ● Kontrolsüz hipertansiyon. <p>III. Non-kardiyak komorbidler:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Enfeksiyonlar (hipoksi ile olsun/olmasın pnömoni). ● Vital komorbidlerin şiddetlenmesi/kötüleşmesi (KOA, KBD). ● Pulmoner emboli ● Toksinler (Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar). ● Gebelik, tiroid hastalıkları, Anemi.
B. NYHA -II-IV KADEFLİ HASTALARDA ZARARLI OLABİLEN FAKTÖRLER
<ul style="list-style-type: none"> ● Tiyazolidinidionlar (empaglitazonlar hariç diğer glitazonlar) ● NSAİ ilaçlar veya COX-2 inhibitörleri ● Diltiazem veya Verapamil ● ACEİ ve AA kombinasyonuna ARB eklenmesi ● Anabolizan steroidler ● Efedrin, Psödoefedrin, Dekonjestanlar. ● Anorektikler amfetamin/ metamphetamine

Kalıcı, ciddi basınç veya volüm yükü olan hastalarda; kalp üzerindeki yükte herhangi bir değişiklik olmadan dekompanse, kompanse mekanizmaların yetersizliği veya tükenmesi sonucunda ortaya çıkabilir. Bu hastalarda özellikle, altta yatan koroner arter hastalığı veya kalp kapak hastalığı olup olmadığı düşünmelidir.

- Geçmişte kompanse KY hastasında akut dekompanse olmanın en yaygın sebepleri; diyetle tuz ve su kısıtlanması, fiziksel aktivitenin azaltılması gibi kanıtlanmış tavsiyelere ve farmakolojik tedavi kombinasyonlarında uygunsuz azaltma yani tıbbi tedaviye ara verilmesi dahil tedaviye uyumsuzluktur.

- Kontrolsüz hipertansiyon, dekompanseasyonun ikinci en yaygın sebebidir; bunu aritmiler (yaygın olarak hızlı ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyon ile) yakından izler. Özellikle ventriküler aritmilerin hayati tehlikesi olabilir.
- Ayrıca, iyi kompanse edilebilen altta yatan bir kalp hastalığının üzerine sonradan ikinci bir kalp hastalığı formu eklendiğinde KY gelişebilir. Örneğin; kronik hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi olan bir hasta, miyokardiyal enfarktüs gelişinceye ve KY presipite oluncaya kadar asemptomatik kalabilir veya asemptomatik SV hipertrofisinde gelişen hızlı ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyon, KY'nin konjesyonun semptom ve bulguları ile ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir.

Sistemik enfeksiyon veya altta yatan kalp hastalığı ile ilgisiz hastalıklar da kalp yetersizliğine yol açabilir. Sistemik enfeksiyonlar, ateş, genel rahatsızlık hali ve öksürük sonucunda artan total metabolizma (katekolamin salınımının aracılık ettiği hiperkinetik durum ile) kalp üzerindeki hemodinamik yüklenmeyi artırır.

Septik şok, özellikle KY'de miyokardiyal kontraktiletiye deprese eden endotoksin-indükleyen faktörlerin salımı ile KY'ni presipite edebilir (birlikte yükselen kardiyak troponin ve natriüretik peptid marker düzeyleri ile). Kalbin kendi enfeksiyon ve enflamasyonları da kalp için tehlikeli olabilir: Miyokardit veya enfektif endokardit, miyokardiyal fonksiyonu direkt bozabilir ve mevcut kalp hastalığını kötüleştirir. Bu sürece sıklıkla eşlik eden anemi, ateş ve taşikardi de hemodinami için zararlıdır. Ayrıca enfektif endokardit durumunda ortaya çıkan ilave valvüler hasarlar; kalp dekompanseasyonunu presipite edebilir veya akut rüptür gibi özellikle aort ve mitral regürjitasyonu ile yeni (naif) bir akut kalp yetersizliği ortaya çıkarabilirler.

- Kalp yetersizliği hastası yatağa bağlandığında, sağ ventrikül üzerindeki hemodinamik yükü arttırabilen pulmoner emboli riski artar; muhtemelen ateş, taşipne ve taşikardi ile sağ ventrikül (RV) sistolik basıncını daha da yükseltir.
- Yoğun ve uzamış seyahat veya emosyonel kriz sonucunda olduğu gibi; yoğun uzamış fiziksel egzersiz veya ciddi yorgunluk dekompanseasyonun rölatif yaygın presipitan olabilir. Aynı durum şiddetli iklim değişikliğine maruz kalma ile de görülür (bireyin sıcak, nemli veya acıtan soğuk ortamlarla temas etmesi gibi). Fazla su ve/veya tuz alımı ve kardiyak depresanlar veya tuz retansiyonuna sebep olan diğer ilaçlar (COX-2 inhibitörleri dahil NSAİİ ve empaglitazonlar hariç tiyozalidinodionlar) KY'ye neden olan faktörlerdir.
- Kritik düzeyin ötesinde artmış miyokardiyal oksijen tüketimi ve isteği nedeniyle; aşağıdaki yüksek debi durumları KY'nin klinik prezantasyonunu presipite edebilir:
 - Şiddetli anemi
 - Tirotoksikoz
 - Miksödem
 - Kemiğin Paget hastalığı

- Albright sendromu
- Multipl miyeloma
- Glomerülo nefrit
- Kor pulmonale
- Polisitemia vera
- Karsinoid sendrom
- Gebelik
- Beslenme eksiklikleri (tiyamin eksikliği, beriberi).
 - Önceden subklinik sol ventrikül sistolik veya diyastolik disfonksiyonu bulunması, artmış kalp yetersizliği insidansı ile ilişkilidir (Framingham kalp çalışması); bu bulgu KY'nin her zaman progresif bir sendrom olduğunun kanıtıdır.^{26,27} Ayaktan ekokardiyografi yapılan hastalarda, hafif diyastolik disfonksiyon hariç orta ve ciddi derece diyastolik disfonksiyon mortalitenin bağımsız öngörünü bulunmuştur.²⁸

Kardiyomiopatinin Genetiği

- Dilate kardiyomiopati ve Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiopatisinde “otozomal dominant” kalıtım gösterilmiştir.
- Restriktif kardiyomiopati ise genellikle sporadik olup, Troponin I geni ile ilişkilidir.

Kalp yetersizliğine neden olan kardiyomiopati teşhis edilen ailelerin birinci derece akrabalarında; riskteki hasta aşağıdaki gibi taranmalı ve izlenmelidir.²⁹ Tavsiye edilen tarama elektrokardiyogram ve ekokardiyogramı kapsar. Eğer hastanın semptomatik SV disfonksiyonu bulunuyorsa tedavi edilmelidir.²⁹

Kardiyomiopatinin genetik değerlendirmesi için HFSA (The Heart Failure Society of America) tavsiyeleri:⁵⁴

Kardiyomiopati tüm hastalarda en az 3 jenerasyon aile hikâyesi alınmalıdır (hipertrofik kardiyomiopati, dilate kardiyomiopati, aritmojenik sağ ventrikül displazisi, sol ventriküler non-kompaksiyon, restriktif kardiyomiopati ve ekstra kardiyak manifestasyonlar ile ilişkili kardiyomiopatiler)

- Hastaların tıbbi hikâyesi, özellikle asemptomatik birinci derece akrabalar; KY semptomları, aritmiler, presenkop ve senkopa odaklanarak dikkatle değerlendirilir.
- Kardiyomiopatilerin (hipertrofik kardiyomiopati, dilate kardiyomiopati, aritmojenik sağ ventrikül displazisi, sol ventriküler non-kompaksiyon, restriktif kardiyomiopati ve ekstra kardiyak manifestasyonlar ile ilişkili kardiyomiopatiler) asemptomatik birinci derece akrabaları taranmalı.

- Hastalığa neden olan mutasyonları taşıdığı bilinen asemptomatik risk altındaki akrabalarda aralıklarla kardiyomiyopati taranmalı.
- Asemptomatik risk altındaki birinci derece akrabalarda genetik teste gitmeyen veya hastalığa neden olan bir mutasyon tespit edilmeyenlerde kardiyomiyopati taraması.

Not: Kardiyomiyopatili hastaların genetik değerlendirme, test etme ve danışma karmaşıklığı nedeniyle; hastaların bu konularda uzmanlığa sahip merkezlere yönlendirilmesi önerilir.⁵⁴

Epidemiyoloji

Uluslararası istatistikler: Kalp yetersizliği dünya genelinde yaygın bir sorundur. Endüstriyel ülkelerde en yaygın sebep iskemik kardiyomiyopatidir.

Bununla birlikte, daha kentleşmiş ve daha zenginleşmiş gelişmekte olan ülkelerde, daha işlenmiş yiyecekleri yemek ve daha sedanter yaşam tarzı sonucunda artan diyabet ve hipertansiyon oranları ile kalp yetersizliği oranı da yükselmiştir.^{40,41,42}

Gelişmekte olan ülkelerle ilişkin veriler, Batı toplumunun çalışmaları kadar sağlam olmasa da gelişmekte olan ülkelerde aşağıdaki eğilimler belirgindir:

- Sebepleri büyük ölçüde iskemiktir,
- Hastalar çoğunlukla genç yaşlarda bulunur,
- Sağlık kaynaklarının sınırlı olduğu yerlerde sonuçlar büyük ölçüde daha kötüdür,
- İzole sağ kalp yetersizliği, tüberküloz, perikardiyal hastalıktan akciğer hastalığına ve hava kirliliğine kadar öne sürülen çeşitli nedenlerle daha belirgin olma eğilimindedir.

Prognoz

Genel olarak, tıbbi ve cihaz tedavilerindeki gelişmeye rağmen, KY ile hastane yatışını takiben mortalite 30 günde %10,4, 1 yılda %22, ve 5 yılda %42,5'tir.^{30,43-47}

- Hastaneye her yeniden yatış mortaliteyi yaklaşık %20-22'ye kadar yükseltir.³⁰
- Mortalite; NYHA sınıfı IV, ACC/AHA evre D kalp yetersizliğinde %50'den büyüktür.
- Akut Mİ ile ilişkili KY'de, hastanede yatan hastaların hastane mortalitesi %20-40'tır; hipotansif (kardiyojenik şok gibi) olan hastalarda mortalite %80'e yaklaşır.
- Sistolik disfonksiyon ile ilgili KY'nin mortalitesi 5 yıl sonra %50 ile ilişkilidir.²¹

Kalp yetersizliği olan hastalarda birçok demografik (yaş, geçmiş MI hikâyesi gibi), klinik (NYHA sınıfı) ve biyokimyasal değişkenlerin (kreatinin, sodyum, hemoglobin düzeyleri, BNP, pro-BNP gibi) önemli prognostik değerler sağladığı bildirilmiştir.⁴⁸

KY veya AF hastalarının koroner arter hastalığı olanlara göre kardiyak olmayan postoperatif mortalite riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir, bu hastalarda küçük bir girişim planlanmış olsa bile bu risk göz önünde bulundurulmalıdır.⁴⁹

- Kalp yetersizliği hastalarında Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen pulmoner arter sistolik basıncı ölümü kuvvetle öngörmüştür ve bilinen sonuç, öngörücülerinden bağımsız olarak artımlı ve klinik olarak anlamlı prognostik bilgi sağlayabilir.⁵⁰
- Yükselmiş Galectin-3 konsantrasyonları, kardiyak fibrozun markeridir ve artmış KY riski ile ilişkilendirilmiştir. Galectin-3 ayrıca sebebi ne olursa olsun yüksek mortalite riski ile de ilişkilendirilmiştir.⁵¹

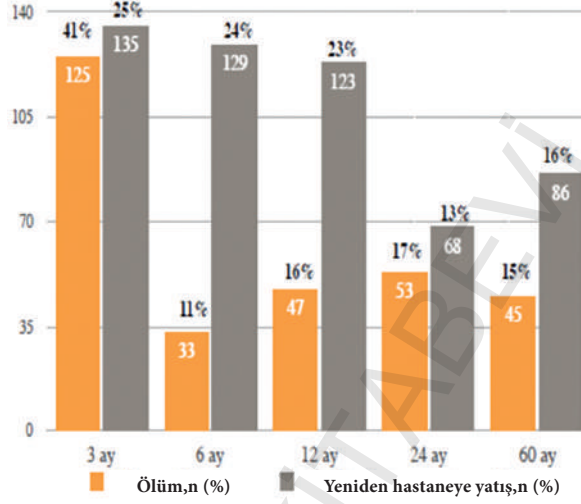
Klinik Çalışmamız: İÜ. Cerrahpaşa CTF Kardiyoloji ABD-KY Polikliniği Düşük EF'li KY Hastalarının Uzun Dönem Sonuçları

2008-2015 yılları arasında akut dekompanasyon için hastaneye başvuran ve tedavi ile hayatta kalarak taburcu olan, 5 yıl boyunca takip edilen ve LVEF \leq 35 olan toplam 767 kronik KY hastası alındı. Çalışmanın primer sonlanım noktaları; indeks hastaneye yatıştan sonra kardiyovasküler (KV) ölüm ve KY'nin kötüleşmesi için hastaneye tekrar kabul edilmesinden oluşuyordu. KV ölüm şeklinde olguların %40'ında primer son noktalara ulaşıldı ve olguların %71'i KY'nin kötüleşmesi nedeniyle tekrar hastaneye yatırıldı.

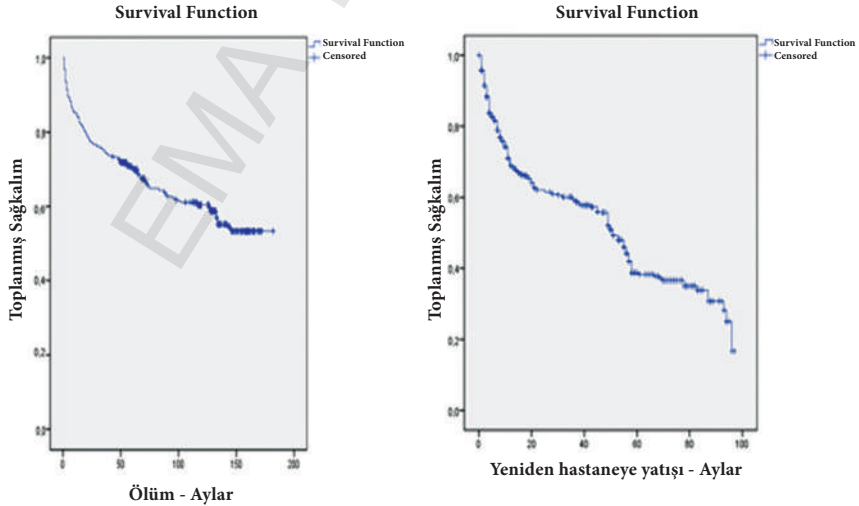
5 yılda kardiyovasküler ölüm %40 (n = 303), KY ile yeniden hastane yatışı %71 (n = 541) sıklıkta gerçekleşti. Primer sonlanım noktalarının uzun dönem takipte zaman içinde dağılımına bakıldığında ölümlerin %41'i taburculuk sonrası ilk 3 ayda izlenmiştir. 3. aydan itibaren ölüm sıklığı azaldı ve kalp yetersizliğine bağlı yeniden hastaneye yatış oranları zamansal benzer seyir izlemiştir (**Tablo 13 ve Şekil 12**).

Hastane sonrası sonlanım noktalarının birinci yılın içine yığılma özelliği benzer çalışmalarda da bildirilmiş olup dikkat çekmiştir. Hastane sonrası takipte yüksek erken olay riskinin öne sürülen muhtemel sebepleri: Hastanede hayatta kalan hastaların klinik konjesyon bulguları tam düzelmeden erken çıkarılması, diüretik tedavi ile kontrol altına alınan ve azalan klinik konjesyona rağmen hastaların %24-31'inin vücut ağırlığı azalmadan ve konjesyonun fizik muayene

Tablo 13. 5 Yıllık Takipte Ölüm ve KY ile Yeniden Hastane Yatışların Zamansal Dağılımı:



	3. Ay	6. Ay	12. Ay	26. Ay	60. Ay
Ölüm, n	125	33	47	53	45
Yeniden hastaneye yatış, n	135	129	123	68	86



Şekil 12. Kaplan Meier eğrisinde 5 yıllık mortalite (solda) ve yeniden hastane yatışının (sağda) dağılımı.

bulguları devam ederken, yani hemodinamik konjesyon sürerken erken taburcu olması ve çıkıştan hemen sonra artan hasta aktivitesi ile normal yaşam koşullarına bağlı konjesyonun hızla, özellikle yaşlı ve KBD bulunanlarda kötüleştiği bildirilmiştir.

- Cox-regresyon analizinde çok değişkenli analizden (**Tablo 14**) sonra, NYHA sınıfı ($p < 0.001$), LVEF ($p = 0.005$), koroner arter hastalığı varlığı ($p = 0.001$), bazal sodyum seviyesi ($p = 0.008$), orta şiddetli mitral regürjitasyonu ($p < 0.001$), hastanede yüksek doz İV furosemid kullanımı ($p = 0.002$), inotrop infüzyonu ($p = 0.030$), koroner yoğun bakım ünitesi geçmişi ($p = 0.01$), mekanik ventilasyon ($p < 0.001$) ve kardiyorenal sendrom gelişimi ($p = 0.003$) kardiyovasküler mortalitenin bağımsız öngörünleri olarak bulundu. İlk yatıştan sağ çıkmayı başaran ileri KY hastalarında taburcu olduktan sonra CV olayların yılın ilk 3-6 ayına kadar kümelenmesi; ilk 6 ayın ikincil korunma önlemlerinin uygulanması için kritik “savunmasız dönem” olarak önemini gösterir.

Tablo 14. Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi-Kalp Yetersizliği Hastalarında Kardiyovasküler Mortalite ve Yeniden Hastane Yatışın Bağımsız Öngörünleri:

Variable	Ölüm Belirteçleri			Rehospitasyon Belirteçleri		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
NYHA III-IV	3.882	1.832-8.226	<0.001	4.098	2.222-7.575	<0.001
Ejeksiyon fraksiyonu	0.055	0.007-0.411	0.005	0.020	0.002-0.156	<0.001
İskemik kalp hastalığı	1.308	1.119-1.529	0.001	1.195	0.948-1.507	0.131
Sodyum	0.968	0.944-0.991	0.008	0.956	0.934-0.979	<0.001
Mitral yetersizliği (3 ve 4)	1.477	1.244-1.753	<0.001	1.456	1.240-1.710	<0.001
Furosemid dozu	1.002	1.001-1.003	0.002	1.002	1.001-1.003	0.004
Dopamin	1.234	1.020-1.494	0.030	1.269	1.068-1.483	0.006
Koroner yoğun bakım yatışı	1.267	1.059-1.560	0.010	1.721	1.335-2.217	<0.001
Mekanik ventilasyon	1.818	1.508-2.262	<0.001	2.125	1.546-2.922	<0.001
Kardiyorenal sendrom	1.248	1.077-1.449	0.003	1.223	1.037-1.445	0.017
Atriyum fibrilasyonu	0.792	0.543-1.155	0.226	1.358	1.133-1.628	0.001
Kreatinin	0.986	0.863-1.127	0.838	1.249	1.090-1.430	0.001

- Yukarıda düşük EF’li KY hastalarında yaklaşık 5 yıllık takip sonuçlarımız; ileri evre dekompanse KY’de uzun dönem sağkalımda çıkış sonrası kardiyovasküler olayların birinci yılda ilk 3-6 ay içine yığılması, bu hastaların sekonder korunmasında kritik “hassas dönem” olan ilk 90 gün ve 6 ayın önemini vurgulamıştır. Bu bağlamda; indeks yatış hikâyesinde saptanan dekompanseasyon öncesi aydaki NYHA sınıfı -III veya -IV, kardiyorenal sendrom gelişimi,

ejeksiyon fraksiyonu, sodyum düzeyi, orta-ileri mitral regürjitasyonu, inotrop alanlar, yüksek doz furosemid kullanımı, koroner yoğun bakım yatış öyküsü ve mekanik ventilasyon ihtiyacı hastane sonrası olay riski yüksek hastaları anlamlı öngörmüştür. Bunlar “kötü geç prognozun kalıcı ve değiştirilemeyen markerleridir”.

- Son Kılavuzların “hasta eğitimi ile ikili veya üçlü kombinasyonlarda kullanımını tavsiye ettiği altı tedavi (ACEİ/ARB, Beta-bloker, Aldosteron antagonistleri, atriyal fibrilasyon için antikoagülasyon, ICD ve CRT)”; elverişli hastalara daha hastanede planlanmalı, verilmeli ve bir an önce titre edilmeli ve uygulanmalıdır. Özellikle kötü prognostik markerleri bulunanlar ilk 3-6 ay daha sık takip edilmeli, yakından izlenmelidir.

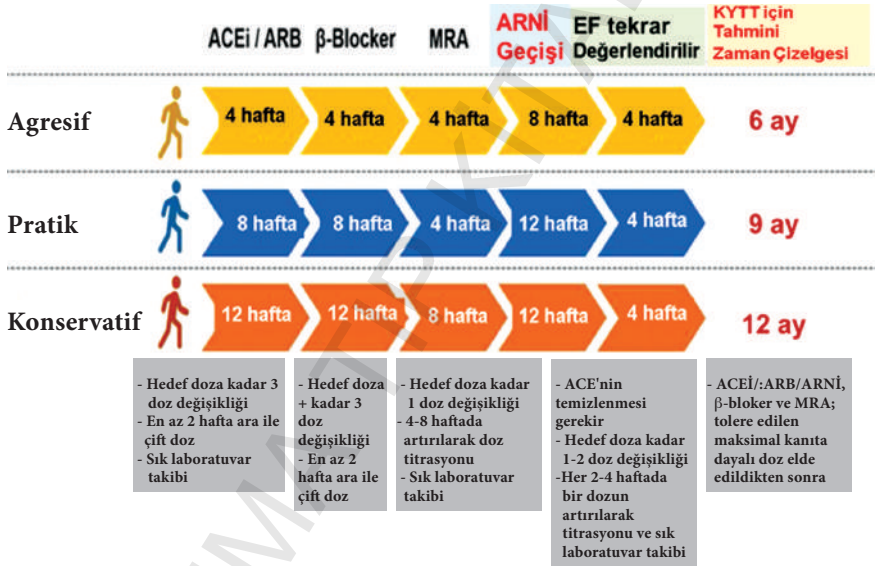
YENİ BAŞLAYAN KY’NİN ZAMANINDA TEDAVİSİ

Diğer Hassas Faz

KY ile hastane yatışından sonra taburculuk sonrası erken dönem; hastaların yeniden kabul ve mortalite için yüksek risk altında olduğu iyi bilinen bir fazdır. Geri kabullerin önlenmesine verilen önem göz önüne alındığında mevcut KY tedavi stratejileri; “hassas evre” olarak bilinen yüksek riskli döneme ve taburculuk sonrası yakın poliklinik takibi oluşturulmasına odaklanmaktadır. Bununla birlikte, yeni teşhis edilen HF’nin başlangıcında, ilaçların başlatılması ve titrasyonunun yaygın olarak göz ardı edilebileceği veya gecikebileceği hayati bir dönem vardır. Bu süre, uygun tedavideki gecikmelerin’ önlenebilir’ önemli hastalık ilerlemesine yol açabileceği KY tedavisinin bir başka “hassas” fazını temsil eder. Yeni teşhis edilen KY’nin yönetimi yaygın olarak semptomlar tarafından yönlendirilir. Aksine kanıtlara ve kılavuz tavsiyelerine rağmen, hastalar klinisyenler tarafından stabil olarak algılandığında yetersiz tedavi alırlar ve ilaçlar semptomlar kötüleştikten sonra artırılarak titre edilir veya cihazlar implante edilir.

Yeni başlayan KYdEF’li 11 064 hastayı değerlendiren yakın tarihli bir çalışma, hastaların %17’sinin başlangıçtaki KY tanısından ortalama 1,5 yıl sonra kötüleşen KY geliştirdiğini gösterdi. Kılavuz tavsiyesi olan 3 majör sınıf; RASi (renin anjiyotensin sistem inhibitörü), BB (beta bloker) ve MRA (mineralokortikoid reseptör antagonisti) değerlendirildi; araştırmacılar, kötüleşen KY’nin başlangıcında, hastaların %42,4’ünün sadece monoterapi aldığını ve sadece %14,1’inin **üçlü tedavide** olduğunu belirtti. RASi, BB ve MRA ile tedaviyi sırası ile %48, %61 ve %98 hasta almakta idi ve bunların >%50’si hedef dozda tedavi almakta idi. Hastaların 2 yıllık mortalite oranı %22,5 idi ve hastaların %56’sı kötüleşen KY olayından sonraki 30 gün içinde yeniden hastaneye yatırıldı.¹

KY tanısından sonraki süre, hastalığın ilerlemesini önlemek için kaçırılmış bir fırsatı temsil eder. Dolayısı ile KY tanısı konduktan sonra, kanıtlanmış tedaviyi agresif bir şekilde uygulamak zorunlu hale gelir. Tedaviyi başlatmak ve dozları yeni başlayan KY tanısından hemen sonra daha da kötüleşmeden önce optimize etmek, KYTT'nin daha iyi başarılmasını sağlayabilir ve klinik durumun bozulmasını önleyebilir. Genel olarak bu süreç, daha düşük dozlarla başlar ve zamanla kademeli olarak arttırılır. Çoğu tedavi; 1 ile 3 doz değişikliği yoluyla, 1 ile 4 haftalık sikluslarla, 2 ile 4 aylık bir titrasyon periyodu boyunca hedef doza ulaşır. Agresif titrasyon ve yakın izleme ile 6 ay içinde optimal doz elde edilebilir; ancak 9 aya kadar sürdürülebilir.² (Şekil 13) Bireyselleştirilmiş yaklaşım ile, sağlık hizmetlerine değişen erişimi veya ilaç dozu ayarlamalarına toleransı olan hastalar için tedavinin optimizasyonuna yardımcı olabilir. KYTT'nin geciktirilmesi, altta yatan kötüleşen KY progresyonu potansiyeline sahiptir ve dolayısıyla hastaları daha kötü sonuçlara yatkın hale getirebilir.



Şekil 13. Kaplan Meier eğrisinde 5 yıllık mortalite (solda) ve yeniden hastane yatışının (sağda) dağılımı (Circulation. 2019;140:621–623. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035452)

Tedavide gecikmeleri değerlendiren 70 klinik çalışmanın meta-analizi, bir yıl kadar kısa bir süre tedavinin ertelendiğini gösterdi; hastalar %12 kötüleşen sağkalıma yatkın hale gelebilir ve bu da ayda %1'e dönüşür.³ %90 1 yıllık sağkalımı olan optimal tedavi gören hastalarla karşılaştırıldığında, MRA'yı erteleyenlerin mortalitesi %2,8 arttı; 1 yıl içindeki ölümlerin %23'ü buna atfedildi. Hem MRA hem de BB ertelendiğinde, ölümlerin %44'ü erteleme ile ilişkilendirildi ve ay-

rica; RASi ertelendiğinde, ölümlerin %55'i erteleme ile ilişkilendirildi.³ Her üç sınıfın da ertelenmesiyle, 1 yılda ölüm riski 8'de 1 kadar yüksekti. Buna rağmen poliklinik ortamında KYTT'nin başlatılması düşüktür. En son çağdaş ayaktan hasta kayıt verilerinde, HFrEF'li 3.518 ayaktan hastaya; 150 birinci basamak sağlık ve kardiyoloji uygulamalarında, sırasıyla %27, %33 ve %67; RASi, BB ve MRA tedavisi verilmemiştir.⁴ KYTT, kılavuzun önerdiği dozları hedeflemeyi gerektirir.

Toleranstan organ disfonksiyonuna kadar çeşitli faktörler nedeniyle KYTT'ye ulaşmada birçok engelle karşılaşılabılır ve bu durum uygun doz titrasyonunu önler. Önerilen dozlarda RASi (HR 1.72) ve BB (HR 1.70) sağlanamaması, daha yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Önerilen dozların %50'sinden azını alan hastalarda sağkalım daha kötüdür.⁵

Yeni başlayan HF hastalarında tıbbi tedavinin başlatılmasında ve optimizasyonunda gecikmenin birden fazla nedeni vardır. Bunlar arasında; yakından takip edememe, kişisel bakım etkinliği ve sigorta ile ilgili endişeler gibi hasta ile ilgili konular yer alır; optimal terapi sağlamakla ilgili bilgi ve rahatlık gibi doktorla ilgili konular veya önceden yetkilendirme ihtiyacı veya klinik kullanılabilirliğinin olmaması gibi sağlık sistemiyle ilgili sorunlarla; sağlık tedarikçileri ve hastalar arasında sık karşılaşmaların sağlanmasındaki zorluklar yer alır. KYTT'ye ulaşmada başka bir engel olarak da hareket etmekteki zorluklar, zaman kısıtlamaları, taşıma sınırlamaları veya hasta ve bakıcılar üzerindeki mali yükler ve klinisyenler tarafından sık sık ziyaret edilecek altyapıya sahip olmadaki zorluklar yer alır. Özel HF hemşirelik kliniği randevuları ve telefonla karşılaşmalar gibi kaynaklardan yararlanmak, KYTT'ye ulaşmak için çabalarırken kısıtlılığı olan hastaların sık izlenmelerini sürdürmeye yardımcı olabilir. 205 doktorun prosedürler için yazılı onam alması üzerine yaptığı bir araştırmada, advers olay riski 1.000'de 1 kadar düşük olduğunda %53'ünün onay alacağını bulmuştur.³ Bununla birlikte, KY tedavisini erteleme riski %12 kadar yüksektir.³ Çalışma; hasta eğitiminin, ertelemeye karşı tedavinin yararları ve risklerine izin vermek için KYTT'nin uygulanmasına ilişkin karar verme sürecine "aydınlatılmış onamı" dahil etmeyi önerdi.

Bu aynı zamanda hastanın uyumsuzluk sorunlarını da ele alabilir. Bilgilendirilmiş yazılı onam hekimler için hasta özerkliğini korurken, yetersizlik ve fayda arasında bir denge sağlar. Şu anda, taburcu olduktan sonra hastaları optimize etmek ve yakından takip etmek için bir fırsat olarak kullanılan, tahliye sonrası "hassas fazda" artan odak ve kaynaklar vardır. Etkili tedavilerin daha erken uygulanması ile tanı anında hassasiyetin ele alınması, genellikle gözden kaçan bir başka hassas fazı temsil eder. Hassasiyetin teşhis sırasında başladığı ve kötüleşen KY'den hemen sonra değil, hastalığın tüm süreci boyunca devam ettiğini kabul ederek daha fazla beklemeden agresif tıbbi optimizasyon sağlanabilir.

Kaynaklar

1. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T, Givertz MM. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:935–944. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.049
2. DeFilippis EM, Butler J, Vaduganathan M. Waiting period before implantable cardioverter-defibrillator implantation in newly diagnosed heart failure with reduced ejection fraction: a window of opportunity. *Circ Heart Fail.* 2017;10:e004478. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004478.
3. Zaman S, Zaman SS, Scholtes T, Shun-Shin MJ, Plymen CM, Francis DP, Cole GD. The mortality risk of deferring optimal medical therapy in heart failure: a systematic comparison against norms for surgical consent and patient information leaflets. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1401–1409. doi:10.1002/ejhf.838
4. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, Hill CL, McCague K, Mi X, Patterson JH, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:351–366. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.070
5. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, van der Harst P, Hillegge HL, Lang CC, Ter Maaten JM, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J.* 2017;38:1883–1890. doi: 10.1093/eurheartj/ehx026

KLİNİK KONJESYON ile SEMPTOMATİK KALP YETERSİZLİĞİ

Semptom ve NYHA Sınıflaması ve AHA Evrelemesinin Anlamı

- Kalp yetersizliğinin NYHA (The New York Heart Association) sınıflaması; KY'nin prognozunun öngörülmesinde, tedavisinin yönlendirilmesinde ve klinik kantitatif değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılır.
- Nefes darlığı SV yetersizliğinin başlıca semptomudur; semptomun ciddiyeti aşağıdaki gibi progresif artarak ortaya çıkabilir:
 - Egzersiz dispnesi
 - Ortopne
 - Paroksizmal nokturnal dispne
 - Dinlenimde dispne
 - Akut pulmoner ödem

Kalp yetersizliğinin diğer kardiyak semptomları göğüste ağrı/baskı ve palpitasyonları ihtiva eder. Kalp yetersizliğinin yaygın nonkardiyak semptom ve bulguları; anoreksi, bulantı, zayıflama, şişkinlik, yorgunluk ve halsizlik, oligüri, nokturi ve anksiyeteden, hafıza bozukluğu ve konfüzyona kadar ciddiyeti değişen serebral semptomları ihtiva eder.

- Framingham Kalp çalışmasının (Framingham Heart Study) bulgularına göre; subklinik kardiyak disfonksiyon ve kardiyak olmayan komorbidler, artmış KYHF insidansı ile ilişkilidir; bu KY'nin progresif ilerleyici bir sendrom olduğu ve kardiyak olmayan faktörlerin son derece önemli olduğu fikrini desteklemiştir.^{26,27,55}

Kalp Yetersizliğinin Tipik Semptomları ve Karakteristikleri

Egzersiz Dispnesi: Egzersiz dispnesinin tanımı ve hasta hikâyesinin sorgulanmasında sağlıklı kişiler ve KY'li hastalar arasındaki temel fark:

- Semptoma neden olan aktivitenin derecesidir: KY'de dispne gittikçe daha düşük aktivitelerde oluşur, toparlanma süresi uzar. Kalp yetersizliği ilk geliştiğinde, efor dispnesi basitçe, aktivite sırasında sağlıklı kişilerde oluşan nefes darlığının şiddetlenmesi gibi görünebilir.

KY ilerledikçe dispneye neden olan egzersizin derecesi progresif olarak düşer. Fakat KY'li hastalarda subjektif egzersiz kapasitesi ve dinlenme SV performansının objektif ölçütleri birbiri ile yakından ilişkili değildir. Egzersiz dispnesi aslında, sedanter hastalarda bulunmayabilir; kronik KY hastaları tipik olarak dispneyi kompanse etmek için (egzersiz sırasında ortaya çıkışını geciktirmek için) egzersizin şiddetini ve hızını düşürür, süresini uzatırlar. Bu, hastanın sorgulanmasında dikkate alınmalıdır.

Ortopne: Ortopne kalp yetersizliğinin erken semptomudur. Hastanın sırtüstü yatma pozisyonunda hemen gelişen, başının yastık sayısının artırılarak yükseltilmesi ve oturmak, ayağa kalkmakla hızla rahatlayan dispne olarak tanımlanabilir.

Egzersiz dispnesinde olduğu gibi hastanın yastık sayısında değişme, arttırma ihtiyacı önemlidir. Sırtüstü yatar pozisyonunda; sağ kalbe dönüşün azalan yerçekimi kuvveti ile artmasına (preload artışı) bağlı alt ekstremiteler ve batında toplanan kan miktarında (venöz rezervuarlar) azalma meydana gelir ve kan toraks dışından intratorasik bölüme doğru yer değiştirir.

Yetersizliğe düşmüş SV kontraktilitesinin mekaniği Frank-Starling eğrisinin yatay bölümünde çalışılır (Bakınız Frank-Starling prensibi); ve SV dilate olmadan, kendisine gelen ilave, fazla kan volümünü kabul edemez ve dışarıya pompalayamaz; sonuçta pulmoner venöz ve kapiller uç basınçlar daha fazla yükselerek interstisyel pulmoner ödeme sebep olabilir, pulmoner kompliyans azalır, havayolu direnci artar ve dispne gelişir. Ortopnenin ayırt edici karakteristikleri:

- Ortopne sıklıkla bir dakika içinde veya sırtüstü yatınca iki dakikada hızla meydana gelir; hasta uyanık olduğunda gelişir.

Ortopne vital kapasitenin düşük olduğu her durumda meydana gelebilir. Asitler, etiolojisi ne olursa olsun, ortopeninin önemli bir nedenidir.

- İleri SV yetersizliğinde, ortopeni çok şiddetli olabilir; o kadar ki hasta uzanamaz, sırtüstü yatamaz ve bir sandalyede oturarak ya da masaya yığılmış olarak uyumak zorunda kalır.
- Öksürük özellikle yatar pozisyonda olur, “ortopeneye eşdeğerdir”. Çıkarıtırsız bu öksürüğe pulmoner konjesyon sebep olabilir ve KY'nin tedavisi olan ekstra diüretik ve nitrat kullanımı ile rahatlar.

Paroksizmal nokturnal dispne: Paroksizmal nokturnal dispne genellikle gece meydana gelir ve hastanın uykuya daldıktan saatler sonra ani uyanışı olarak tanımlanır. Hasta birkaç saat uyuduktan sonra; şiddetli anksiyete, nefes darlığı ve boğulma hissi ile aniden uyanır. Hasta “*yatakta veya genellikle yatağın kenarına ayaklarını yere basarak dik olarak oturur*” veya “*ayağa kalkarak pencereyi açarak, iç çeker gibi zorlukla soluyarak*” nefes alabilir.

Bronkospazm; ventilasyon zorluğunu ve solunum işini artırır, paroksizmal nokturnal dispneyi komplike eden yaygın bir faktördür. Göğüs oskültasyonunda, KY ile ilişkili bronkospazmı akut Astım alevlenmesinden ayırt etmek güç olabilir. Ancak dikkatle yapılan kardiyovasküler muayenede bulunan diğer klinik ipuçları (hikâyede geçirilmiş Mİ, S₃ kalp sesi, sistolik üfürüm, apikal vurunun lokalizasyonu ve periferik konjesyonun bulguları gibi) klinisyeni doğru tanıya yönlendirmelidir. Her iki tip bronkospazm da aynı bireyde bulunabilir.

- Yatağın içinde hemen dik oturmakla hızla rahatlayabilen ortopeninin aksine, paroksizmal nokturnal dispnenin rahatlaması için hastanın bu pozisyonda 30 dakika veya daha uzun bir süre kalması gerekir (hasta ıstırap ve sıkıntı ile yatakta kalmaz, yatağın kenarına oturur veya ayağa kalkar). Epizotlar o kadar korkutucu olabilir ki, semptomlar azaldıktan sonra bile hasta uykuya devam etmekten korkabilir

Dinlenimde Dispne: Kalp yetersizliğinde dinlenimde dispne aşağıdaki mekanizmaların sonucunda gelişir:

- Azalmış akciğer kompliyansı ve artmış havayolu direncine sekonder azalmış akciğer fonksiyonu.
- Artmış PKUB nedeniyle hipoksemiye sekonder artmış ventilatuar dürtü; artan PKUB ve düşük kalp debisi nedeniyle ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu ve artan karbondioksit üretimi.

- Solunum kas gücünün, dayanıklılığının azalması ve iskemi ile solunum kası fonksiyon bozukluğu.

Pulmoner Ödem: Akut pulmoner ödem; akut ve fulminant SV yetersizliği sonucunda PKUB'nin hızlı yükselişi (>25 mmHg) ile tanımlanır. Tıbbi acil bir durum olup çok dramatik klinik bir tabloya sahiptir.

- Hasta oldukça hasta görünür; perfüzyonu kötü, huzursuz, terli, taşikardik ve hipoksiktir.
- Solunum işi artmıştır, aksesuar solunum kaslarını kullanmaktadır ve öksürük, bazen kanın karıştığı köpüklü balgam vardır.

Göğüste ağrı/baskı ve Palpitasyonlar: Göğüsteki ağrı veya baskı hissi; koroner arter hastalığında *primer miyokardiyal iskemi* veya yükselen dolum basıncı, düşük kalp debisi (bu nedenle düşük koroner diyastolik dolumu ile), hipotansiyon, hipoksemi ve hipotansiyona sekonder *miyokardiyal iskemi* sonucundadır.⁵⁶

- Palpitasyonlar, hastanın “yarıştığındaki gibi” kalbinde hissettiği histir. Dekompansasyon KY'ye bağlı sinüs taşikardisine sekonder olabilir veya daha yaygın olarak atriyal veya ventriküler taşiaritmilere bağlıdır.

Halsizlik ve yorgunluk: Halsizlik ve yorgunluğa sıklıkla hastanın “bacaklarında ağırlık hissi” eşlik eder ve düşük debili hastalarda iskelet adalelerinin azalmış perfüzyonu ile ilgilidir ve KY'nin önemli manifestasyonu, sistemik doku perfüzyonunun hayati bir bulgusudur.

- Genellikle ileri KY'nin sürekli ve değişmez özelliğidir; KY'nin daha erken evrelerinde epizodik gelen halsizlik ve yorgunluk şikâyetleri de yaygındır.
- Genel bir şikâyet olarak halsizlik ve yorgunluğun; özellikle dinlenimde ve sabah uandıktan sonra görülmesi kalp yetersizliğine özgün bir özelliktir.

Nokturi ve Oligüri: Nokturi KY'nin seyri sırasında rölatif olarak erken evrelerde meydana gelebilir. Uzanıp yatmakla, sistemik dokuların oksijen talebine (ayaktan, egzersizde artan, dinlenimde düşen) bağlı olarak kalp debisi (talep-sunum) açığı düşer, renal vazokonstriksiyonun ciddiyeti azalır ve idrar oluşumu artar.

- Nokturi; KY hastalarında çok ihtiyaç duyulan dinlenmeyi engelleyebildiğinden sıkıntılı olabilir, yaşam kalitesi ve uyku düzenini bozabilir, özellikle yaşlılarda gece kalkışları postural postmiksiyoner senkoplara neden olabilir.
 - Oligüri; KY'nin geç ortaya çıkan bulgusudur, sebebi ileri derecede azalmış SV fonksiyonuna bağlı belirgin düşmüş kalp debisidir.

Serebral Semptomlar: İleri kalp yetersizliği olan yaşlı hastalarda, düşük kalp debisinin katkısı ile de özellikle serebrovasküler aterosklerozu olanlarda aşağıdaki şikayetler ortaya çıkabilir:

- Konfüzyon
- Hafıza kaybı
- Anksiyete
- Baş ağrıları
- Uykusuzluk
- Kötü rüyalar veya kabuslar
- Nadiren psikoz ile oryantasyon bozukluğu, deliryum veya halüsinasyonlar.

KALP YETERSİZLİĞİNİN FİZİK MUAYENE BULGULARI

Hafif kalp yetersizliği hastası birkaç dakika dinlenimden sonra rahatlar ve herhangi bir sıkıntı hissetmez, fakat orta derecede aktivite sırasında ve hemen sonrasında açıkça dispneik olabilir.

SV yetersizliği hastası; yastık sayısını artırıp başını yükseltmeden, birkaç dakikadan fazla sırtüstü uzanıp düz yatınca dispneik olabilir. Ciddi kalp yetersizliği hastaları endişeli görünür, hastalar bu pozisyonda hava açlığı belirtileri gösterebilirler. Hastaya soyunması söylendiğinde elbiselerini rahatlıkla çıkardığı, fakat çoraplarını giymek veya yatağın altındaki terliklerini almak için eğilip doğrulduğunda nefes nefese kaldığı gözlemlenebilir; solunum sayısı ve derinliği artar ve boyunadaki yardımcı interkostal solunum kaslarının belirginleştiği rahatlıkla gözlemlenebilir (interkostal çekilme ile aralıkların açılması, göğsün yükselip inmesi gibi).

- Yeni başlamış KY'de, hastalar genellikle iyi beslenmiş görünür; ancak kronik ileri kalp yetersizliğinde hastalar genellikle yetersiz ve kötü beslendiklerinden bazen kaşektik olabilirler.
- Sistemik venöz basıncın kronik ve belirgin yükselmiş olması ekzoftalmus meydana getirebilir; Kronik ciddi triküspit regürjitasyonu, gözlerin ve boyun venlerinin görülebilir pulsasyonlarına neden olabilir. Kulak memesine kadar şişmiş fakat pulsatil olmayan juguler venler; konstriktif perikardit ve perikardiyal tamponad ekarte edildikten sonra, ileri derece şişmiş ve sistolik fonksiyonu bozuk sağ ventrikül yetersizliğini işaret edebilir. Bunlarda ciddi pulmoner hipertansiyona sistemik arteriyel hipotansiyon ve yükselmiş kreatinin düzeyi eşlik eder. Bu hastalarda kontrollü dekonjesyonun kılavuzu; diürez miktarı artarken, pulsatil venlerin pulsasyonunun ortaya çıkması ile sistemik kan basıncının yükselmesi hedef alınmalıdır.

- İleri ağır KY'de; aşırı volüm artışına bağlı sistemik ağır konjesyon ile santral siyanoz, ikter ve yanaklarda kızarma belirgin olabilir.
- Cildin esmer renk değişikliği, ileri KY'de kronik düşük atım hacminin yansımasıdır.
- Hafif ve orta derece KY'de, atım hacmi dinlenimde nispeten normal iken; ciddi KY'de belirgin düşer ve sonucunda, periferik arteriyel nabız basıncı ve dolgunluğu düşer, hatta filiform nabız görülür; böylece tüm kalp vurularının nabza ulaşmaması sonucunda 'defisit' meydana gelir (oskültasyon ile apikal vuru sayısı ve periferik nabız vuru sayısı arasında fark).
 - Pratik Not: Brakiyal nabızda, sadece nabız vurusu tepesi palpe eden parmağın pulpasına dokunup kaybolur. Sırtüstü yatan ve kolu gövdesinin yanına, yatak üzerine uzatılmış bir hastada brakiyal nabız palpe edilirken; kolun sol atriyum düzeyi (orta koltuk altı çizgisi) üzerine yükseltilmesi ile bazı nabız vuruları kaybolur, palpe edilemez. Çok ciddi KY'de, periferik nabız hızlı, ince ve zayıf hissedilir (vuru parmağa hızla dokunup kaybolur); yani vurunun zirvesi hemen düşer ve kaybolur; vurunun tepe noktası "kurşun kalemin sivri ucunun palpe eden parmağın pulpasına dokunup kaybolması" gibi çok incedir.
- Çok ciddi kalp yetmezliğinde, özellikle kardiyak output akut olarak düşüyse, sistolik arteriyel basınç düşebilir. Nabız hızlı ve zayıf olabilir.
 - Orantısal nabız basıncı (nabız basıncı [sistolik-diyastolik basınçlar]: sistolik basınç) belirgin düşmüştür, kardiyak debi ile makul derecede iyi korelasyon gösterir.
 - Orantısal nabız basıncının %25'ten düşük olması genellikle $<2.2L/dk/m^2$ kardiyak indeksi yansıtır.

Asit: Hepatik venlerde ve periton boşluğu içine boşalan venlerde, periferik venöz basıncın artışında görülür; genellikle uzun süredir devam eden sistemik venöz hipertansiyonu yansıtır.

- Sağ kalp yetersizliği ile triküspit regürjitasyonunun, özellikle eş zamanlı pulsatil juguler venöz dolgunluk varlığında, spesifik ayırt edici bulgusudur.
- Sağ kalp yetersizliğine eşlik eden Triküspit yetersizliğinde bilateral pretibial ödem; asit gelişiminden önce, konstriktif perikardit ve kor-pulmonaleden sonra gelişir.

Ateş: Ciddi kalp yetersizliğinde, cilt ile ilgili vazokonstriksiyon ve vücudun ısı kaybının bozulmasında bulunabilir.

Yüksek adrenerejik aktivite taşikardi, soğuk terleme ve periferik siyanoz ile ekstremelerde solukluk, soğukluk ve venokonstriksiyona sekonder periferik venlerde şişme ile ortaya çıkar. Arteriyel diyastolik basınç da düşük atım hacmine rağmen hafifçe yükselmiş olabilir.

Akciğer kaidelerinde rallerin duyulması en azından orta şiddetteki KY'nin karakteristik fizik muayene bulgusudur.

Akut pulmoner ödem ile raller sıklıkla 'wheezing' ve köpüklü, kanlı balgam çıkarmaya eşlik eder. Rallerin bulunmaması SV yetersizliğine bağlı yükselmiş PKU-B'yi kesinlikle ekarte etmez.

- Uzun süre yatan kronik ve yaşlı hastalarda, statik postural yaş rallerin ayırılması güçtür. Oskültasyon öncesi hastanın sırtının (inter-skapüler bölgenin 1/3 alt bölümünün) kaba perküsyonla dövülmesi ile veya öksürtmekle rallerin değişmemesi, kaybolmaması pulmoner konjesyonun lehinedir.

Sistemik venöz hipertansiyon: Kalp yetersizliğinde aşırı volüm yüklenmesine bağlı Sistemik venöz hipertansiyon, juguler venlerde şişme ile ortaya çıkar.

- Normalde juguler venöz basınç, solunum ve nefes alma ile düşer; ancak KY'li hastalarda yükselir. Bu bulgu "Kussmaul bulgusu" olarak bilinir ve triküspit regürjitasyonu ile sağ kalp yetersizliğinden başka konstriktif perikarditte de bulunur. Kalp yetersizliğinde sol tarafın hemodinamik bozukluğu eşlik etsin/etmesin neticede sağ kalp boşluklarının tümüyle büyümesini, triküspit regürjitasyonu ile ilişkili yükselen sağ atriyum basıncını ve buna bağlı sağ kalp yetersizliğini yansıtır.
- *Hepatojuguler reflü (HJR)*- 45 derecede sırtüstü yatan hastanın karaciğeri üzerine (veya sağ hipokondriuma veya göbeğin yukarısına epigastriuma) elle 5-10 saniye bastırmakla juguler venlerin şişmesidir.
 - HJR sol kalbin dolum basınçlarının yükselmesi ile oluşur; yükselmiş PKUB ve sol kalp yetersizliğini yansıtır.
 - Periferik ödem; kalp yetersizliğinin önemli bir bulgusu olmasına rağmen, sistemik venöz basınç düzeyi ile iyi korelasyon göstermez.
- Kronik SV yetersizliği ve düşük kalp debili hastalarda; hücre dışı (ekstraselüler, interstisyel) sıvı volümü, sistemik venöz basıncın çok az yükselmesinde bile ödem oluşmaya yetecek kadar genişleyebilir. Bunun en karakteristik örneği; akut kalp yetersizliğinde birdenbire yükselen pulmoner ve venöz (kapasitan) basıncın yetersiz kalması sonucunda, intravasküler volümün yeniden dağılımına (hızla yükselen intravasküler hidrostatik basınç ile kapasitan volümün daha fazla genişleyememesi veya dekompanse olması) bağlı olarak gelişen, aşırı sıvı volümünün artışı olmaksızın, ekstraselüler volüm artışıdır.
 - Genel olarak, periferik ödem gelişmeden önce hücre dışı sıvı hacminde önemli miktarda bir artış (yani yetişkinlerde en az 5 L) meydana gelmesi beklenmelidir.
 - Dispne veya SV veya sağ ventrikül yetersizliğinin diğer bulgularının yokluğunda ödem tek başına kalp yetersizliğini göstermez. Kronik venöz ye-

tersizlik; nefrotik sendrom, hipoproteinemi veya diğer osmotik dengesizlik sendromları dahil birçok durumda gözlemlenebilir.

- Hepatomegali: kronik sağ KY'li hastaların belirgin ve önde gelen bulgusudur; ancak akut KY'de juguler ven dolgunluğu ile öncelikle büyümüş sol lobda ağrılı, yumuşak ve pulsatil konjestif hepatomegali; akut sol kalp yetersizliğinde dahi hafif bilateral pretibial ödem ve hipotansiflerde avuç içlerinde çukurlaşan metakarpal ödem ile meydana gelebilir.
 - Anlamli triküspit regürjitasyonu bulunan hastalarda karaciğer pulsatil juguler ven dolgunluğu ile genellikle yumuşak, ağrılı, künt kenarlı olup; sıklıkla büyük sağ atriyal V dalgalarına bağlanabilen pulsatildir. Karaciğerin presistolik pulsasyonu ise büyümüş sağ atriyal A dalgasına atfedilir. Triküspit stenozu, konstriktif perikardit, sağ ventrikülü tutan restriktif kardiyomyopati ve primer veya sekonder pulmoner hipertansiyonda da meydana gelebilir.
- Hidrotoraks: En yaygın olarak sistemik ve pulmoner venöz dolaşımın ikisinin de basınçlarının artışı ve eşitlenmesi ile bulunur. Kronik pulmoner venöz konjesyonda hidrotoraksa genellikle orta derece perikardiyal efüzyon eşlik edebilir, sistemik venöz konjesyonun gelişimi ile asit bu hastaların karakteristik bulgusudur (pulmoner ve sistemik venöz basınçların eşitlendiği durumlarda seröz boşlukların, özellikle düşük debi sendromunda böbrek fonksiyon bozukluğunun ve RAAS aktivasyonunun katkısı ile sıvı volümünün toplanması ve artışı kaçınılmazdır).
 - Genellikle bilateraldir, unilateral olduğunda göğsün sağ tarafı ile sınırlıdır. Hidrotoraks geliştiğinde, vital kapasitenin daha fazla azalmasıyla dispne genellikle şiddetlenir.
 - Özellikle kronik KY'de periferik ve sistemik venöz basınçların yükselecek eşitlenmesi sonucunda; seröz boşluklara plazmanın ekstrasvazasyonu ile seröz boşluklarda (plevra, perikard ve periton) sıvı toplanması kaçınılmazdır.

Kardiyak Bulgular

- Protodiyastolik (S3) galo ciddi mitral veya triküspit regürjitasyonu veya soldan-sağa şant yokluğunda dekompanse KY'nin en erken fizik muayene bulgusudur; sol ventrikülün volüm yüklenmesinin bulgusudur. Kronik olgularda bu bulguya dilate olmuş sol kalp boşlukları eşlik eder, buna bağlı olarak apikal vuru sol-aşağıya kayar ve büyümüş mitral anulusa bağlı prekordiyumun sol-ön yüzüne yayılan pansistolik fonksiyonel mitral regürjitasyonu üfürümü duyulur. Dolayısı ile erişkinde anlamlı KY hastasının kardiyak oskültasyonunda S3 galo bulunması önemli, patolojik ve sıklıkla en belirgin bulgudur.

- Kardiyomegali: kronik KY'li hastaların çoğunda meydana gelmesine rağmen yine de nonspesifik bir bulgudur.
 - Önemli istisnalar: Yeni akut KY hastaları (akut Mİ ile gelişen akut KY dahil); konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati, obstrüktif/nonobstrüktif hipertrofi veya hipertrofik kardiyomiyopati, korunmuş EF'li diyastolik KY; kapak veya korda tendinea rüptüründe gelişen akut KY; taşı veya bradiaritmilere bağlı KY, dikkate değer kardiyomegali bulunmayan KY.
- Pulsus alternans: (Nabız palpasyonunda siklus uzunluğu değişmeden nabız vurusunun bir güçlü, bir zayıf palpe edilmesi); en yaygın olarak hipertansiyon, aort stenozu, koroner ateroskleroz ve dilate kardiyomiyopati gibi SV ejeksiyonuna karşı direncin arttığı KY durumlarında meydana gelir.
 - Pulsus alternans genellikle S3 galo ile ilişkilidir, ileri miyokard hastalığını işaret eder ve KY tedavisi ile kaybolabilir (optimum etkin dolaşım volümü ve diyastolik doluş süresinin sağlanması ile işleyen rezerv Starling mekanizmasının korunduğunu işaret eder).
- P2 kalp sesinin şiddetlenmesi: yükselen pulmoner arter sistolik basıncının (pulmoner arteriyel hipertansiyon) başlıca bulgusudur ("olmazsa olmaz"); KY'nin etkin tedavisinden sonra düzelir veya kaybolur.
- Dekompanse KY'li hastalarda yaygın olarak ventriküler dilatasyondan mitral veya triküspit regürjitasyonunun üfürümleri duyulur. Bu üfürümler dekompanasyon düzeldiğinde sıklıkla hafifler veya kaybolur.
 - Önemli not: KY'li hastada Mitral regürjitasyon üfürümünün şiddeti ve regürjitasyonun anlamı arasındaki korelasyon zayıftır; ciddi mitral regürjitasyonuna etkileyici olmayan yumuşak üfürüm eşlik edebilir. Bunun olası nedenleri; bu hastalarda mitral regürjitasyonunun genişlemiş mitral halkası ile yapısal olarak normal kapak yaprakçıklarının fonksiyonel yetersizliğinden kaynaklanmasıdır. Dilate SV EF'si ve atım hacmi de düşükçe boşalmayan, basınçları düşmeyen şiş kalan sol atriyum ve pulmoner venlere bağlı geriye regürjitasyon volümünün de azalması ile üfürüm şiddetinin yanında S1 kalp sesinin de şiddeti azalır.
 - *Kardiyak kaşeksi*: uzun süredir devam eden ileri KY'de özellikle sağ ventrikülün uzamış kronik hepatik, intestinal konjesyonuna ve bazen de kullananlarda dijital toksisitesine bağlı bulunur. Bazen, yağın bozulan intestinal absorpsiyonu ve nadiren protein kaybettiren enteropati meydana gelir. Fiziopatolojinin altında yatan; düşük kalp debisine bağlı dokuların kendi enerji kaynaklarını (dokuların yapı taşları olan proteinlerin yıkımı) tüketmesi sonucunda anabolizmanın inhibisyonu ve katabolizmanın artışıdır. Hastanın vücudunun tüm bölümleri (kemik, çizgili kaslar ve iç organlar dahil) kitlesel olarak azalır.

Sağ Kalp Yetersizliğinin Ağır Basması

Asit, konjestif hepatomegali ve anazarka; yükselmiş sağ kalp basınçlarının geriye, portal ven dolaşımı içerisine doğru iletilmesine bağlıdır. Hepatik ve gastrointestinal venöz konjesyonun sebep olduğu diğer gastrointestinal semptomlar; bulantı, anoreksi, şişkinlik, hazımsızlık ve batında huzursuzluk hissi, sağ hipokondriumda epigastriuma yayılan muhtemel karaciğer sol lobunun büyümesine bağlı ağrı; konjestif hepatik sendrom (alkali fosfataz, direkt ağırlıklı total bilirubin, karaciğer enzimleri ve INR düzeyi yükselir; iskemik hepatitte (hipoperfüzyona bağlı) karaciğer yetersizliğinden farklı olarak karaciğer enzimleri hafif yükselmiştir) ve asit gelişiminin hemen öncesi ve başlangıcında bulunabilir. Özellikle düşük debili konjestif ileri KY hastalarında bulantı ve dispepsi, düşük dopaminerjik dozda (2-4 mcg/kg/dk) dopamin infüzyonuna hızla yanıt verir. Asit gelişimi ile artan karın çevresi ve batında epigastrik ve sağ üst kadran karın ağrısı bulunabilir.

- Özellikle yaşlı ve ileri KY hastalarında; düşük debiyeye bağlı ve inotropik dozda dopamin desteği ile düzelen, hipotansiyon ve mezenter iskemisi ile bulantı, şişkinlik hissi ve hatta kusma bulunabilir.
- Preterminal KY'de, yetersiz bağırsak perfüzyonu (intestinal hipoperfüzyon); abdominal ağrı, şişkinlik ve kanlı dışkıya sebep olabilir.
- Özellikle aort kapak hastalığına (çoğunlukla aort stenozu) bağlı kronik konjestif KY'de, uzun süren yüksek sistemik venöz basınç sonucunda gelişen alt gastrointestinal arteriyovenöz damar anomalilerine bağlı kırmızı renkli alt intestinal kanamaları görülebilir (Heyde sendromu). Klinik olarak, sağ KY'nin karaciğer yetersizliğinden ayırt edilmesi genellikle zordur.¹
 - Dispne, SV yetersizliğinde daha belirgindir, en tipik semptomudur. Buna karşı pulmoner konjesyonun olmadığı izole sağ KY'de dispne daha az belirgindir; bu durumda pulmoner hipoperfüzyon ve tekrarlayan pulmoner embolizm atakları dispnenin olası sebebidir.
 - Diğer taraftan terminal sağ KY hastalarında kalp debisi (SV hipodiyastoli sendromu karakteristiği: düşük pulmoner kapiller uç basınç ile) belirgin düştüğünde (izole sağ ventrikül enfarktüsü, primer pulmoner hipertansiyon ve pulmoner tromboembolik hastalığın geç evrelerindeki gibi); düşük kalp debisi, solunum adalelerinin kötü perfüzyonu, hipoksemi (pulmoner vasküler vazokonstriksiyon ile) ve metabolik asidoz sonucunda (respiratuvar kompenzasyon ile) ciddi dispne meydana gelebilir.

ACC/AHA KLİNİKOPATOLOJİK EVRELERİ ve ÖNEMİ

AHA/ACC evrelendirme sistemi (The American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) staging system): Bu evreleme NYHA fonksiyonel sınıflamasını tamamlar ve hastalığın klinikopatolojik progresyonunu ve çoğunlukla eşlik eden sistolik disfonksiyonun derecesini yansıtır. 4 evre ile tanımlanmıştır:

- *Evre A:* Kalp yetersizliğinin majör etiyolojisinin aterosklerotik kalp hastalığı olduğu farz edilerek bu evrede sadece aterosklerotik risk faktörleri bulunur (hipertansiyon, diyabet, obezite, sedanter yaşam, sigara gibi) ve buna göre kişinin KY riski yüksektir; fakat altta yatan herhangi bir yapısal kalp hastalığı veya patolojisi bulunmaz ve KY ile ilişkili semptomlar yoktur.
- *Evre B:* Kalbin fonksiyonlarının bozulmamasına (sistolik ve diyastolik) rağmen; yapısal kalp hastalığı veya patolojisi bulunur (sol ventrikül hipertrofisi, fonksiyonel dejeneratif kalsifik aort veya mitral kapak, geçirilmiş inferior gibi küçük MI); fakat KY semptomları yoktur.
- *Evre C:* Disfonksiyonel (EF <%40) yapısal kalp hastalığı ve KY semptomları bulunur; hastada KY ile geçmiş ve 1 yıl içerisinde hastaneye yatış hikâyesi vardır.
- *Evre D:* Sol ventrikül fonksiyonları ileri derecede bozuk olup (EF <0.30-0.35), geçmiş 2 yılda iki veya daha fazla defa hastaneye yatmış ve/veya hastane acil bölümlerine acilen sık müracaat etmiş, semptomları tıbbi tedaviye ‘refrakter’ olup tedavisi için KY’de uzmanlaşmış özel girişimler gerektirir (MDD, devamlı İV inotropik infüzyon, ultrafiltrasyon ile sıvı atılımının desteklenmesi gibi). Özetle bu evredeki hasta “yaşamını evinden ziyade hastanede geçirmektedir”; düşünler evinde (darülaceze gibi) bakım gerekir.

Evre A- ACC/AHA evre A hastalar, KY riski yüksek fakat yapısal kalp hastalığı ve KY semptomları bulunmayan hastalardır. Bu hastalarda tedavi yaklaşımı aşağıdaki risk faktörlerinin azaltılması yolu ile onlardan korunmaya odaklanır.⁵⁸

- Hipertansiyon tedavisi
- Sigara bırakmayı teşvik etmek
- Lipit bozukluklarının tedavisi
- Düzenli egzersizin teşvik edilmesi
- Alkol alımı ve yasadışı uyuşturucu kullanımından vazgeçirmek.

Dilate kardiyomyopati hikâyesi bulunan hastalar; her 2-5 yılda bir transtorasik ekokardiyografi ile kapsamlı bir öykü ve fizik muayene ile taranmalıdır.⁵

Evre B- ACC/AHA evre B hastalar; geçirilmiş Mİ'den SV disfonksiyonu, SV hipertrofisi ve asemptomatik kapak disfonksiyonundan NYHA sınıf I KY hastalarını kapsayan; SV remodelingi olan hastalardır ve asemptomatiklerdir.³ Kalp yetersizliği eğitimi ve evre A için kullanılan agresif risk faktörlerinin modifikasyonuna ek olarak, bir ACEİ/ARB ve/veya beta bloker ile tedavi endikedir.

Perkütan veya cerrahi olarak koroner revaskülarizasyon ve de kapak anormalliklerinin tamiri veya düzeltilmesi için değerlendirme endike olabilir.³ SVEF <%30, Mİ'den 40 gün sonra ve beklenen sağkalım >1 yıl olan hastalarda ani kalp ölümünden primer korunmada İCD implantasyonu endikedir. İskemik olmayan kardiyomiyopatili, SVEF <%30 ve KY semptomları olmayan hastalarda ICD implantasyonu için daha az kanıt vardır. Bu hastalarda digoksin kullanımı için kanıt yoktur.⁵⁹ PostMİ SV disfonksiyonunda eplerenon ile aldosteron reseptör blokajı endikedir.

Evre C- ACC/AHA evre C, yapısal kalp hastalığı ve halen veya geçmişte KY semptomları bulunan hastalardır; bu evredeki hastalar NYHA sınıf II ve III KY hastalarının karşılığıdır. A evresi hastalığı için kullanılan diyet, sodyum kısıtlaması gibi koruyucu önlemler kullanılır.

Bu hastalarda rutin olarak kullanılan ilaçlar ACEİ/ARB, beta-blokerler “olmazsa olmaz” tedavilerdir; sıvı retansiyonu ve semptomatik konjesyon için kulp-diüretikleri, seçilmiş hastalarda aldosteron reseptör blokerleri, CRT ve/veya CRT-D implantasyonunu içerir.⁵⁸

Beta blokerler ile tedavinin sağkalım faydası; kronik böbrek hastalığı ve sistolik KY'li hastalara yayıldığı bilinmelidir.⁶⁰

Evre D- ACC/AHA evre D hastalarda özel girişim gereken refrakter KY (NYHA sınıf IV) bulunur. Tedavi evre A, B, C'de kullanılan tüm yaklaşımları içerir. Kalp transplantasyonu veya uygun hastalarda SV yardımcı cihazların yerleştirilmesi; pulmoner arter kateterizasyonu ve yaşam sonu bakım seçeneği dahil tedavilerdir.³ Semptomların hafifletilmesi için, pozitif bir inotropun sürekli intravenöz infüzyonu düşünülebilir.

KALP YETERSİZLİĞİNİN AYIRICI TANILARI

Kardiyojenik ve Kardiyojenik Olmayan Pulmoner Ödemin Atipik Prezantasyonunda Tanısal Yaklaşımlar

Birçok hastalık sınıfı; artan kalp talebine veya bozulmuş kalp fonksiyonuna neden olabilir.

- Kardiyak sebepler: aritmileri (taşikardi veya bradikardi), yapısal kalp hastalığını, sistolik veya diyastolik miyokardiyal disfonksiyonu ihtiva eder.

- Nonkardiyak sebepler: Preload (volüm yüklenmesi) ve afterload (hipertansiyon) artışları; kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması (anemi) veya sepsisteki gibi sistemik oksijen ihtiyacı artışıdır. Örneğin böbrek yetersizliği, sıvı retansiyonu ve anemiye bağlı KY ile sonuçlanabilir.
- Lenfatik obstrüksiyon ve venöz obstrüksiyon sendromları da ödem oluşturabilen durumlara ve obezite hipoventilasyon sendromu, sağ ventrikül hipertrofisi ile sağ kalp yetersizliğine gidebilir.

Diyastolik KY; kalp yetersizliğinin en yaygın sebebi olabilir.²² Ventriküler-arteriyel eşleşmedeki (Bakınız Bölüm 1.1) değişiklikler, egzersize hemodinamik cevabın bozulmasında anahtar rol oynar.

- Ancak, diyastolik KY tanısı istirahatte normal diyastolik fonksiyon varlığında bile göz ardı edilmemelidir.²²

Kalp yetersizliği; farklı etiyojilerin (nonkardiyojenik pulmoner ödem, ARDS gibi) sebep olduğu alveola-kapiller membran hasarı ile ilişkili pulmoner ödemden de ayırt edilmelidir. Artmış kapiller permeabilite; travma, hemorajik şok, sepsis, solunum yolu enfeksiyonları, çeşitli ilaçların alımı ve toksinlerin yutulması (eroin, kokain, toksik gazlar) ile gözlenir.

- Natriüretik peptid testinin kullanımı; kardiyak pulmoner ödemin kardiyak-olmayan ayırt edilmesine katkı sağlar.^{61,62}
- Birçok klinik özellik kardiyojenik-nonkardiyojenik pulmoner ödemi ayırt edebilir:
 - Kalp yetersizliğinde akut kardiyak olay hikâyesi veya KY'nin geçmişten gelen ve zaman zaman şiddeti artıp azalan progresif semptomları bulunabilir.
 - Hastanın bu tablo sırasındaki fizik muayenesi akut KY ile ilgili klinik ipuçları sağlayabilir; özellikle taşikardi ile S3 kalp sesi (gallop), yükselmiş pulsatil juguler ven dolgunluğu ile venöz basınç ve de yeni ortaya çıkan apikal sistolik üfürüm akut KY için oldukça spesifiktir; ancak bunların duyarlılıklarının (spesifite) düşük olması, onları ideal tarama araçlarından daha az ideal yapar.^{63,64}
 - Non-kardiyojenik pulmoner ödemli hastalarda kardiyojenik pulmoner ödemliler ile benzer klinik özellikler bulunabilir; ancak non-kardiyojenik pulmoner ödemde sıklıkla S3 galo ve juguler venöz dolgunluk olmayacaktır.
 - Ayırım sıklıkla pulmoner arter kateterizasyonu (Swan-Ganz balonlu kateteri) ile invaziv hemodinamik monitörizasyonda pulmoner kapiller uç basınç (PKUB) ölçümü ile yapılır. PKUB ile ölçülen SV dolun basıncı; akut KY'li

hastada fatal sonucu öngören en doğru ve güvenilir tek hemodinamik parametredir: PKUB KY'de genellikle 18 mmHg'dan yüksek, non-kardiyojenik pulmoner ödemde ise 18 mmHg'dan düşüktür. Ancak kronik pulmoner vasküler hastalığın alttaki primer kardiyak patoloji ile üst üste binmesi, bu ayrımının anlaşılmasını zorlaştırabilir.

- Kalp yetersizliği, özellikle sağ kalp yetersizliğinde; bulantı, kusma, sağ-üst karın ağrısı (karaciğer konjesyonunun bulgusu), şişkinlik, dispeptik şikayetler, anoreksi ve anlamlı zayıflama ile "Abdominal sendrom" olarak bulunabilir.
 - Sarılık: İleri KY olgularında; çok düşük kalp debisi ile iskemik hepatite (enfeksiyöz hepatitteki gibi çok yükselmiş [normal değer $> \times 10$ katı] karaciğer enzimleri ile); veya konjestif hepatik sendroma (karaciğer enzimlerinde normal veya hafif yükselme, artmış alkali fosfataz ve yüksek bilirubinemi ile) ve de kardiyak siroza bağlı sarılık görülebilir.
 - Konstipasyon kalp yetersizliği hastaları arasında yaygın bir şikayettir; kötü intestinal perfüzyona sekonder intestinal geçişin azalması ve yavaşlaması ile ortaya çıkabilir.
- Çok ağır kardiyojenik şok olgularında birey; ağır intestinal iskemi ve muhtemel enfarktüsünün bir manifestasyonu olarak bağırsak obstrüksiyonu, perforasyonu, akut batın sendromu ve peritoniti taklit eden karın ağrısı ile bulunabilir.
- Yaşlı hastalarda, bazen kalp yetersizliğinin düşük kalp debisi ile ilgili olarak yorgunluk ve konfüzyon ilk semptomlar olabilir.

Ayrırcı Tanılar:

- Akut böbrek hasarı
- Akut solunum distressi (Acute Respiratory Distress Syndrome [ARDS]).
- Pnömoniler (bakteriyel, viral)
- Non-kardiyojenik pulmoner ödem
- Obstrüktif akciğer hastalığı, Amfizem
- Goodpasture Sendromu
- İdiyopatik, nonidiyopatik (interstisyel) pulmoner fibroz
- Miyokart enfarktüsü
- Nefrotik sendrom
- Siroz
- Nörojenik pulmoner ödem
- Pnömotoraksın görüntülemesinde akciğer görüntüsü
- Venöz yetersizlik ve Pulmoner embolizm ile akut solunum yetersizliği

Kaynaklar

1. Framingham Classification: Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct. 22(4 Suppl A):6A-13A.
2. American Heart Association. Classes of heart failure. Available at http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328. Accessed: September 6, 2011.
3. [Guideline] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al, and the American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 14. 53(15):e1-e90. [Medline].
4. [Guideline] Hunt SA, for the Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep 20. 46(6):e1-82. [Medline].
5. [Guideline] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008 Oct. 29(19):2388-442. [Medline].
6. [Guideline] Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al, for the Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail*. 2010 Jun. 16(6):e1-194.
7. Stiles S. FDA Approves Heart Sympathetic Activity Imaging Agent for HF Evaluation. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/781309>. Accessed: April 5, 2013.
8. Braunwald E. The pathogenesis of heart failure: Then and now. *Medicine*. 1991. 70:68.
9. Braunwald E, Ross J Jr, Sonnenblick EH. 2 ed. *Mechanisms of Contraction of the Normal and Failing Heart*. Boston: Little Brown & Co; 1976. 417.
10. Clifford R Greyson, MD. Pathophysiology of right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2008. 36(suppl):S57-65.
11. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008 Apr 1. 117(13):1717-31.
12. Onwuanyi A, Taylor M. Acute decompensated heart failure: pathophysiology and treatment. *Am J Cardiol*. 2007 Mar 26. 99(6B):25D-30D.
13. Ross J Jr, Braunwald E. Studies on Starling's law of the heart. The effects of impeding venous return on performance of the normal and failing human left ventricle. *Circulation*. 1954. 30:719.
14. Gheorghide M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 17. 53(7):557-73.
15. Kajstura J, Leri A, Finato N, Di Loreto C, Beltrami CA, Anversa P. Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jul 21. 95(15):8801-5.
16. Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation*. 1995 May 15. 91(10):2504-7.
17. Cody RJ. Hormonal alterations in heart failure. Hosenpud JB, Greenberg BH, eds. *Congestive Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Comprehensive Approach to Management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 199-212.
18. Anversa P, Nadal-Ginard B. Myocyte renewal and ventricular remodeling. *Nature*. 2002 Jan 10. 415(6868):240-3.
19. Leri A, Claudio PP, Li Q, Wang X, Reiss K, Wang S, et al. Stretch-mediated release of angiotensin II induces myocyte apoptosis by activating p53 that enhances the local renin-angiotensin system and decreases the Bcl-2-to-Bax protein ratio in the cell. *J Clin Invest*. 1998 Apr 1. 101(7):1326-42.

20. Kajstura J, Leri A, Castaldo C, Nadal-Ginard B, Anversa P. Myocyte growth in the failing heart. *Surg Clin North Am*. 2004 Feb. 84(1):161-77.
21. Henes J, Rosenberger P. Systolic heart failure: diagnosis and therapy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016 Feb. 29 (1):55-60.
22. Nicoara A, Jones-Haywood M. Diastolic heart failure: diagnosis and therapy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016 Feb. 29 (1):61-7.
23. Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar 1. 35(3):537-44.
24. Rebecca Gary, RN, PhD, Leslie Davis, MSN, RN, et al. Diastolic heart failure. *Heart & Lung*. 2007. 37(6):405-16.
25. Morris DA, Gailani M, Vaz Perez A, et al. Right ventricular myocardial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Aug. 24(8):886-97.
26. Lam CS, Lyass A, Kraigher-Krainer E, et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation*. 2011 Jul 5. 124(1):24-30.
27. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993 Jul. 88(1):107-15.
28. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med*. 2011 Jun 27. 171(12):1082-7.
29. Murphy RT, Starling RC. Genetics and cardiomyopathy: where are we now?. *Cleve Clin J Med*. 2005 Jun. 72(6):465-6, 469-70, 472-3 passim.
30. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al, for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Feb 1. 123(4):e18-e209.
31. Fonarow GC. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J*. 2008 Feb. 155(2):200-7.
32. Gottlieb SS, Khatta M, Friedmann E, Einbinder L, Katzen S, Baker B, et al. The influence of age, gender, and race on the prevalence of depression in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 5. 43(9):1542-9.
33. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001 Apr 9. 161(7):996-1002.
34. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordin DL, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 15. 41(2):217-23.
35. Ni H, Xu J. Recent trends in heart failure-related mortality: United States, 2000–2014. Centers for Disease Control and Prevention. Available at <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db231.htm>. December 31, 2015; Accessed: January 5, 2016.
36. Brauser D. CDC: Heart-failure-related mortality rate climbs after decade-long decrease. Heartwire from Medscape. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/856704>. January 4, 2016; Accessed: January 5, 2016.
37. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA*. 2011 Oct 19. 306(15):1669-78.
38. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2. 360(14):1418-28.
39. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Feb 23. 121(7):948-54.
40. Stewart S, Wilkinson D, Hansen C, Vaghela V, Mvungi R, McMurray J, et al. Predominance of heart failure in the Heart of Soweto Study cohort: emerging challenges for urban African communities. *Circulation*. 2008 Dec 2. 118(23):2360-7.
41. Damasceno A, Cotter G, Dzudie A, Sliwa K, Mayosi BM. Heart failure in sub-Saharan Africa: time for action. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 23. 50(17):1688-93.
42. Cardiovascular Diseases. Dean T, Jamison, Richard G. Feachem, Eduard R. Bos, Malegapuru W. Makgoba, Florence K. Baingana, Karen J. Hofman, Kahma O. Rogo. *Disease and mortality in Sub-Saharan Africa*. Washington D.C: World Bank Publications; 2006. 2: 21.

43. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar 1. 35(3):681-9.
44. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005 Feb 2. 293(5):572-80.
45. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Oct 31. 347(18):1397-402.
46. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, Fonarow GC, Woo MA, Flavell CM, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J*. 2000 Dec. 140(6):840-7.
47. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*. 2000 Sep 5. 102(10):1126-31.
48. Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multifactor approach. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011 Sep-Oct. 54(2):86-96.
49. van Diepen S, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation*. 2011 Jul 19. 124(3):289-96.
50. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure a community study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 17. 59(3):222-31.
51. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 2. 60(14):1249-56.
52. Dunlay SM, Eveleth JM, Shah ND, McNallan SM, Roger VL. Medication adherence among community-dwelling patients with heart failure. *Mayo Clin Proc*. 2011 Apr. 86(4):273-81.
53. Dewalt DA, Schillinger D, Ruo B, Bibbins-Domingo K, Baker DW, Holmes GM, et al. A Multisite Randomized Trial of a Single- versus Multi-Session Literacy Sensitive Self-Care Intervention for Patients with Heart Failure. *Circulation*. 2012 May 9.
54. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2010 Jun. 16(6):e1-194.
55. Lainscak M, Cleland JG, Lenzen MJ, Follath F, Komajda M, Swedberg K. International variations in the treatment and co-morbidity of left ventricular systolic dysfunction: data from the EuroHeart Failure Survey. *Eur J Heart Fail*. 2007 Mar. 9(3):292-9.
56. [Guideline] Peacock WF, Fonarow GC, Ander DS, Maisel A, Hollander JE, Januzzi JL Jr, et al. Society of Chest Pain Centers Recommendations for the evaluation and management of the observation stay acute heart failure patient: a report from the Society of Chest Pain Centers Acute Heart Failure Committee. *Crit Pathw Cardiol*. 2008 Jun. 7(2):83-6.
57. Steinhart B, Thorpe KE, Bayoumi AM, Moe G, Januzzi JL Jr, Mazer CD. Improving the diagnosis of acute heart failure using a validated prediction model. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 13. 54(16):1515-21. [Medline].
58. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009 Apr 14. 119(14):1977-2016.
59. Rich MW, McSherry F, Williford WO, Yusuf S. Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: the DIG study. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Sep. 38(3):806-13. [Medline].
60. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, et al. Effects of Beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 6. 58(11):1152-61. [Medline].
61. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jul 18. 347(3):161-7.
62. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005 Apr 15. 95(8):948-54.

63. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA*. 2005 Oct 19. 294(15):1944-56.
64. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA*. 1989 Feb 10. 261(6):884-8.
65. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. Heart Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Sep. 22(3):808-15.
66. Temporelli PL, Scapellato F, Eleuteri E, Imparato A, Giannuzzi P. Doppler echocardiography in advanced systolic heart failure: a noninvasive alternative to Swan-Ganz catheter. *Circ Heart Fail*. 2010 May. 3(3):387-94.
67. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 4. 41(11):2010-7.
68. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006 Feb. 27(3):330-7.
69. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 1998 May. 135(5 Pt 1):825-32.
70. Fisher C, Berry C, Blue L, Morton JJ, McMurray J. N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart*. 2003 Aug. 89(8):879-81.
71. Hall C, Rouleau JL, Moya L, et al. N-terminal proatrial natriuretic factor. An independent predictor of long-term prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1994 May. 89(5):1934-42.

YENİ SINIFLANDIRMALAR ve EVRELEME ile KALP YETMEZLİĞİ YENİDEN TANIMLANDI

Eur J Heart Fail. 2021 Mar;23(3):352-380. doi: 10.1002/ehfj.2115. Epub 2021 Mar 3)

KY'nin Evrensel Tanımı ve Sınıflandırılması Amerika KY Cemiyeti, ESC KY Cemiyeti, Japon KY Cemiyeti ve KY'nin Evrensel Tanımı Yazım Komitesi Raporu

(Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, the Cardiac Society of Australia and New Zealand, and the Chinese Heart Failure Association)

KY için terminoloji ve sınıflandırma şeması, uzmanların hasta sonuçlarını doğrudan etkileyeceğini umduğu şekillerde değişiyor.

Yeni bir uzlaşılı bildirisinde, çok toplumlu uzmanlardan oluşan bir grup, KY'nin yeni bir evrensel tanımını önerdi ve hastalığın evreleme ve sınıflandırılma biçiminde önemli revizyonlar yaptı. Yazım komitesi liderliğindeki yazarların açıklaması, çabalarının terminolojinin standardizasyonunu düzeltmek için çok ileri gideceğini umuyor, ancak daha da önemlisi, mevcut bilgi ve bu sahadaki gelişmelere ayak uyduran yollarla hastalığın daha iyi tedavisini kolaylaştıracaktır.

“Toplumlar ve farklı paydaşlar arasında terminolojinin yeniden çerçevesine ve standartlaştırılmasına büyük ihtiyaç var daha da önemlisi, kullandığımız birçok terminoloji akademisyenler tarafından anlaşılıyordu, ancak hastaların uygun şekilde tedavi edilmesini sağlamak için önemli şekillerde tercüme edilmiyordu.

Bu, son 10 yılda meydana gelen ve şimdi hastalar için yapabileceğimizden daha fazlasını yapmamızı sağlayan, sahada önemli değişikliklerden yararlandıkları için klinisyenler için yararlı olacağını düşündüğümüz önceden yapabileceğimizden çok kapsamlı ve çok dikkatli yazılmış bir belgedir.

Yeni Bir Evrensel Tanım

“[Kalp Yetersizliği], yapısal ve/veya fonksiyonel bir kardiyak anormalliğin neden olduğu ve yüksek natriüretik peptid seviyeleri ve/veya pulmoner veya sistemik konjesyonun objektif kanıtıyla desteklenen semptom ve/veya belirtilere sahip bir klinik sendromdur.

Yazarlar, önerilen bu tanımın çağdaş ve basit olacak şekilde tasarlandığını söyledi “ancak kavramsal olarak kapsamlı, neredeyse evrensel uygulanabilirliğe, prognostik ve terapötik canlılık ve kabul edilebilir duyarlılık ve özgülüğe sahiptir”.

Hem sol hem de sağ KY, bu tanım kapsamına girer, ancak KY'nin bulgu ve semptomları ile ortaya çıkabilen kronik böbrek hastalığı gibi belirgin aşırı volüm yüklenmesine neden olan durumlar geçerli değildir.

Bu hastaların bazılarında eşzamanlı KY olabilir de bu hastalarda KY için olanın ötesinde spesifik bir tedavi gerektirebilecek primer bir anormallik vardır.”

KY Sürekliliğinin Önerilen Yenilenmiş Evreleri

Genel olarak KY evrelerinde, biyomarkerlerin gelişen rolünün anlaşılmasını ve gelişmekte olan rolünü ele almayı amaçlayan “ince ayarlarla” minimal değişiklikler yapılmıştır.

Yazarlar, KY'nin evrelemesine önerdikleri bir yaklaşım:

- KY için riskli (**evre A**), KY riski taşıyan, ancak şimdiki veya önceki KY semptomları veya bulguları olmayan ve yapısal veya biyolojik biyomarkerler ile kalp hastalığı kanıtı olmayan hastalar için
- Ön HF (**evre B**), mevcut veya önceden KY semptomları veya bulguları olmayan hastalar için, ancak yapısal kalp hastalığı veya anormal kardiyak fonksiyon kanıtı veya yüksek natriüretik peptid seviyeleri.

- KY (*evre C*), yapısal ve/veya fonksiyonel bir kardiyak anormalliğin neden olduğu mevcut veya önceden KY semptomları ve/veya bulguları olan hastalar.
- İleri KY(*evre D*), istirahatte ciddi KY semptomları ve/veya belirtileri olan, KYTT'ye rağmen tekrarlayan hastaneye yatışlar, KYTT'ye dirençli veya tolere edemeyen, kalp transplantasyonu, mekanik dolaşım desteği veya palyatif bakım gibi gelişmiş tedaviler gerektiren hastalar.

Evreleme şemasında dikkate değer bir değişiklik, yazarların “kalp yetersizlik öncesi” olarak yeniden çerçevelediği evre B'dir.

Ön kanser, yaygın olarak anlaşılan ve eyleme geçirilebilir olduğu düşünülen bir terimdir ve bu başarılı mesajlaşmadan yararlanmak ve ön-KY konsepti tedavi edilebilir ve önlenabilir bir şey olarak benimsenmek istendi. Hastaların ve klinisyenlerin, KY'yi önlemek için yapabileceğimiz şeyler olduğunu, KY riski taşıyan diyabetli hastalarda SGLT2 inhibitörleri gibi daha önce sahip olmadığımız stratejileri anlamaları istendi.

Revizyon ayrıca semptomlar ortaya çıkmadan önce KY'nin damgalanmasını önler.

"Evre Aşama A ve evre B KY HF dememek, anlam ile ilgili (semantik) diyebilirsiniz". "Bir hasta veya bir akrabasıyla konuşurken ve onlara evre A KY'si olduğunu söylediğinde (anlam olarak), bu onları gereksiz yere korkutur. Onlar evre A veya B kısmını duymazlar, sadece kalp yetmezliği kısmını duyarlar.

SVEF'ye Göre Yeni Sınıflandırmalar

Son olarak, bazılarının en çok ihtiyaç duyulan değişiklik olduğunu düşündüğü durumda, belge, SVEF'ye göre yeni ve revize edilmiş bir HF sınıflandırması önermektedir. Çoğu KYdEF ve KYkEF ile nasıl sınıflandırılacağı konusunda hemfikirlerdir, ancak "orta aralığın" (midrange) klinik olarak önemli olduğu uzun zamandır anlaşılması olsa da özel bir adı veya açık bir tanımı yoktur.

Uygulama kılavuzlarında standardizasyon için, KY'deki klinik yörüngeleri tanımlamak ve farklı KY varlıklarının tedaviye rehberlik edebilecek hassas ve spesifik bir şekilde tanınmasını kolaylaştırmak için KY kategorilerini EF'ye göre resmileştirmek istendi.

Bu amaçla, yazarlar aşağıdaki dört EF sınıflandırmasını önermektedir:

- Düşmüş EF'li KY (KYdEF): %40'a kadar SVEF.
- Hafifçe düşmüş EF (KYhdEF) ile KY: %41-49 SVEF.

- En az %50 SVEF ile korunmuş EF'ye sahip KY(KYkEF).
- Gelişmiş EF'li KY (KYdz [improved] EF): Başlangıç SVEF'si %40 veya daha az olan KY, başlangıçtaki SVEF'den en az 10 puanlık bir artış ve %40'ın üzerinde ikinci bir LVEF ölçümü.

Bu aralıktaki AF'si olan hastalar, EF'nin zaman içinde artması veya azalması muhtemel bir popülasyonu temsil edebilir ve bu gidişatın farkında olmak önemlidir. Hastanın nereye gittiğini anlamak, prognoz ve kılavuzların yönlendirdiği tedavinin optimizasyonu için çok önemlidir.

Düzelmiş İyileşmemiş KY

Düzelmiş ejeksiyon fraksiyonu (KYdzEF) ile kalp yetersizliğinin son sınıflandırması, mevcut sınıflandırma şemasında önemli bir değişikliği temsil etmektedir. Hangi terimlerin kullanılacağı ve hangilerinin kullanılmayacağını açıklığa kavuşturulmak istendi. Örneğin, kısmen ilacın durdurulmasını istemediğimiz için, insanların iyileşmiş KY veya remisyonunda KY'nin kullanması istemiyor.

TRED-HF denemesinde görüldüğü gibi, sonraki ölçümlerde %50'nin üzerinde normal bir aralığa düzeliş düzelmediğine bakılmaksızın, düzelmiş EF'ye sahip KYT'li hastalarda KYTT'ye devam edilmelidir.

KY'yi tek yönlü [kaçınılmaz] bir progresyondan ziyade bir süreklilik olarak vurgulanması çok önemlidir.

Çünkü EF'de düzelmeler ve doğru şeyleri yaparsak KY'nin önlenemediği görülüyor, KYdzEF yalnızca EF 40'ın üzerine çıkarsa kullanılır. EF'de %10-%20'den bir hareket, hastanın KYdEF'e olarak sınıflandırılmaya devam eder, ancak EF'si %30'dan %45'e yükselen bir hasta KYdzEF olarak sınıflandırılır. Bunun nedeni yine, EF'den %10-%20'lik bir geçişin tedaviyi değiştirmemesidir, ancak özellikle cihaz tedavilerine yönelik kararlarda %40'ın üzerinde bir artış olabilir, bu nedenle gidişat ve mutlak EF önemlidir.

Özellikle erken evrelerde, insanlar tedaviye duyarlıdır ve bazı olgularda KY'yi tersine çevirmek mümkündür, bu yüzden bu değişikliğin ne zaman gerçekleştiğini anlamamıza yardımcı olduğunu düşünüyoruz.

1.2.A

Nörohormonal Mekanizmalar

Nörohormonal Aktivasyondan Düşük EF'li Kalp Yetersizliğine

"Kalbin Yapısal ve Fonksiyonel Bozukluğu-Sol Ventrikül Remodelingi"

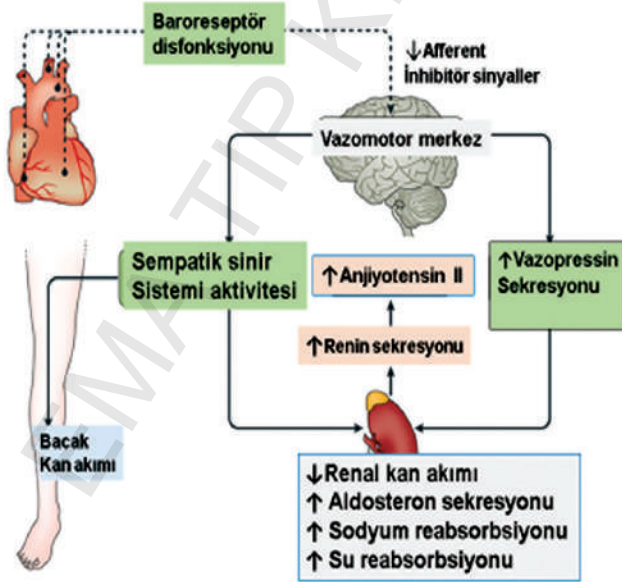
Başlarken

Düşük EF'li Kalp Yetersizliği (KYdEF) kardiyak hasar gelişimi sonucunda kalp debisinin düşüşü ile meydana gelir. Kardiyak debideki düşüşe karşı kompensatuvar hemostatik cevapların en iyi bilinenleri sempatik sinir sisteminin ve RAAS'ın aktivasyonudur. Kısa sürede, bu nörohormonal (NH) sistemleri, kalp, böbrek ve damar sistemlerinde araba kardiyovasküler homeostazını korumak için tasarlanmış bir dizi değişikliğe neden olur. Bununla birlikte, kronik aktivasyonla, bu cevaplar hemodinamik strese neden olur ve kalp ve dolaşım üzerinde zararlı etkiler yaratır. Dolayısı ile Nörohormonal aktivasyonunun KY'nin ilerlemesinin altında yatan en önemli mekanizmalardan biri olduğu bilinmektedir ve NH sistemlerinin tedavi ile antagonize edilmesi KY için çağdaş ilaç tedavisinin temel taşı haline gelmiştir.

KYdEF klasik olarak kalbin pompa fonksiyonunu azaltan bir 'indeks olayından' sonra gelişir. İndeks olayı, çoğunlukla miyokart enfarktüsü (Mİ) gibi kalbin akut hasar görmesi ile olabilir veya uzun süredir hemodinamik aşırı yüklenmede olduğu gibi yavaşça gelişebilir veya kasılma fonksiyonunu bozan veya sarkolemmal drajilite ve miyosit ölümüne yol açan genetik varyasyonlara yanıt olarak ortaya çıkar. Bozulmuş miyokardiyal pompa fonksiyonundan kaynaklanan dolaşım değişiklikleri, periferik arteriyel baroreseptörler tarafından sistemik dolaşımın "az dolması" (hipoperfüzyon) olarak algılanır. Bu duyuşal reseptörler, kalp hızı ve kardiyak kasılma, tuz ve su retansiyonu ile volüm yüklenmesi ve periferik kan damarlarının vazokonstriksiyonuna neden olan bir dizi kompensatuvar mekaniz-

mayı aktive eder. Bu hemodinamik değişiklikler kardiyovasküler homeostazı korumak için toplu olarak çalışır (**Şekil 1**). Bu kompensatuvar mekanizmalar şunlardır: Tuz ve suyun daha fazla tutulması, periferik arteriyel vazokonstriksiyon ve artan kontraktilite ile kardiyak çıktıyı koruyan sempatik sinir sistemi (SSS) ve RAAS aktivasyonu; kalp tamiri ve remodeling (yeniden modellenme)'inde rol oynayan enflamatuvar araçlar.¹

Ayrıca, KYDEF, parasempatik tonus kaybı ve natriüretik peptidlere karşı artan direnç gibi normalde SSS ve RAAS aktivasyonunu antagonize eden çeşitli sistemlerde önemli değişikliklerle de karakterizedir. Toplu olarak, bu yanıtlar 'nöro hormonal aktivasyon olarak adlandırılır. NH terimi, HFref' de hazırlanan moleküllerin çoğunun nöroendokrin sistem tarafından üretildiği ve kalbi endokrin gibi etkilediği gözlemini, fikrini yansıtır². Bununla birlikte, norepinefrin ve anjiyotensin II gibi klasik NH'lerin birçoğunun doğrudan miyokard içinde sentezlendiği ve bu nedenle otokrin veya parakrin tarzında olduğu bilinmektedir. Fakat, ortaya çıkan önemli birleştirici kavram, ortak görüş biyolojik olarak aktif moleküllerin aşırı dışa açılımının, kalp ve dolaşım üzerindeki zararlı etkiler yoluyla hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmasıdır. Bu kavramlar, hastalık progresyonunun, sürekli NH aktivas-



Şekil 1. Kalp yetersizliğinde NH sistemleri. KYDEF'li hastalarda düşmüş kalp debisi, SV, karotis sinüs ve aortik kumerde yüksek basınçlı baroreseptörlerin (siyah noktalar) boşalmasına neden olur. Bu boşaltma, santral sinir sistemine, kalp, böbrek, periferik vaskülatür ve iskelet kaslarını innerve eden efferent sempatik sinir sistemi (SSS) yollarının aktivasyonuna yol açan afferent sinyallerin üretilmesine yol açar. Bu boşaltma ayrıca SSS'e, beyindeki arjinin vazopresyonunun posterior hipofizden salınmasını uyaran kardiyodüzenleyici merkezleri uyaran afferent sinyallere yol açar. Cusco, J. A. & Creager, M. A. in Atlas of Heart Failure 4th edn Vol. 1 Ch. 6 (ed. Colucci, W. S.) 101–126 (2004).

yonunun kalp ve dolaşım üzerindeki zararlı etkilerinden kaynaklandığını belirten *Nörohormonal hipotez* olarak resmileştirildi.³

Nörohormonal Aktivasyon

Dolaşımdaki kan hacminin kontrolü sıkı bir şekilde düzenlenmiş fizyolojik bir değişkendir ve kardiyovasküler homeostazı korumak için kritik öneme sahiptir. Periferik dolaşımın “etkili” arteriyel kan hacmindeki değişiklikler aort ve karotis sinüste bulunan baroreseptörler tarafından algılanır. Periferik dolaşımın “etkin” arteriyel kan hacmindeki değişiklikler aort ve karotis sinüste bulunan baroreseptörler tarafından algılanır.

Sağlıklı bireylerde, “yüksek basınç” karotis sinüsü ve aortik kemerde “yüksek basınç” baroreseptörleri ve kardiyopulmoner “düşük basınç” mekanoreseptörler merkezi sinir sistemine kalp ve periferik dolaşıma sempatik çıkışını baskılayan inhibitör sinyaller sağlar.

Baroreseptör aktivitesi, kalbin pompalama kapasitesindeki değişikliklere, etkin arteriyel dolaşım volümüne veya her ikisine cevap olarak azalır. Sonuç, parasempatik tonun geri çekilmesi ve sempatik tonusun refleksi artışıdır, bu da kalp hızının artışına ve kontraktilesinin yanı sıra periferik vazokonstriksiyona yol açar. Ek nörojenik girdilerin artık kalp yetmezliğinde sempatik ve parasempatik sinir sistemleri arasındaki dengesizliğin gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. KY hastaları hipoksi ve hiperkapniye karşı kemosensitivitede artış ve artmış ergorefleksi aktivitesinin vardır (yani kas çalışmasının metabolik etkilerine karşı artan hassasiyet).^{4,5}

Artan kemosensitivite, artmış NH aktivasyonu, kötüleşmiş fonksiyonel kapasite ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir. Artmış ergoreseptör refleksi kötüleşen semptomlar ve azalmış egzersiz toleransı (tepe VO₂) ile ilişkilidir.⁶

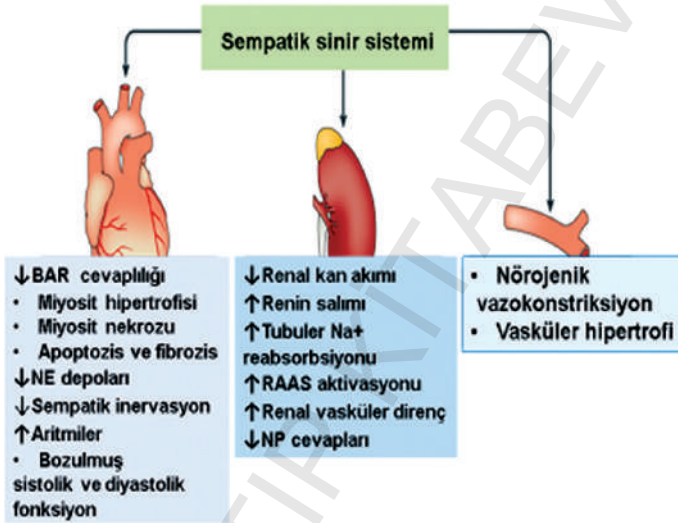
Tüm bu nörojenik sistemlerin, sürekli nörohormonal aktivasyonda rolü olması muhtemeldir, ancak her bir sistemin rölatif katkısı net değildir. Her ne kadar bu NH sistemlerinin aktivasyonu kısa vadede CV homeostazını korumak için gelişse de bu kompensatuvar mekanizmaların sürdürüldüğünde kalbe ve dolaşımda ek hasara neden olabileceğini düşündürmektedir.^{7,8,9} Ayrıca, NH aktivasyon derecesi KY’de hastalık şiddeti ve klinik prognoz ile ilişkilidir.¹⁰⁻¹²

İki ayrı kanıt hattı, NH aktivasyonunun sadece hastalık şiddetinin bir göstergesi olmadığını, aynı zamanda HF’nin kötüleşmesine aracılık ettiği görüşünü desteklemektedir.

İlk olarak, bir dizi hayvan modeli, KY hastalarında saptanan dolaşımdaki nörohormonların konsantrasyonlarının SV disfonksiyonu ve remodelingini desteklemek için yeterli olduğunu göstermiştir.¹³⁻¹⁸ İkincisi, NH sistemlerinin farmakolojik antagonizması, KYdEF’li hastalarda düzelmiş sonuçlara yol açar.¹⁹⁻²⁴ Gerçekten de nörohormonal sistemlerin antagonizması, KY’nin çağdaş tedavisinin temelini oluşturur.²⁵

Nörohormonal Aktivasyonun Etkileri

KY'deki en önemli NH adaptasyonlarından biri, hastalık seyrinde çok erken ortaya çıkan SSS'nin aktivasyonudur. Artan SSS sinyaline sekonder olarak adrenerjik nörotansmitter norepinefrin (NE)'nin artan dolaşım seviyeleri ve daha sonra da plazmaya "yayılma" ile adrenerjik sinirlerden NE salımının yanı sıra adrenerjik sinir uçları tarafından daha az alım vardır. Aşağıda tartışıldığı gibi, SSS'nin sürekli aktivasyonu kalp, böbrekler ve periferik vaskülatür üzerinde zararlı etkiler sergiler (Şekil 2).



Şekil 2. SSS aktivasyonunun etkileri. Artan d Sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesi, kalp, böbrek ve vasküler fonksiyonu içeren çoklu mekanizmalar yoluyla KY'nin patofizyolojisine katkıda bulunur. Kalpte, artan SSS çıkışı, (BAR-Beta adrenerjik reseptör), miyosit hipertrofisi, nekroz, apoptoz ve fibrozun duyarsızlaşmasına yol açar. Böbreklerde artmış sempatik aktivasyon arteriyel ve venöz vazokonstriksiyona, (RAAS) aktivasyonuna, tuz ve su tutulmasında artışa ve NP'lere zayıflatılmış bir yanıtı neden olur. Periferik damarlarda, artan SSS aktivitesi nörojenik vazokonstriksiyon ve vasküler hipertrofiye neden olur.

Kısaltmalar: NP- Natriüretik peptidler; RaAS- Renin anjiyotensin aldosteron sistemi; BAR- Beta adrenerjik reseptör.

Hasenfuss, G. & Mann, D. L. in Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 10th edn Vol. 1 Ch. 22 454-472 (2014).

Böbrek Fonksiyonu: Akciğer ve periferik ödemlere yol açan, böbreklerden tuz ve su retansiyonu, kötüleşen KY'nin ayırt edici özellikleridir. Bu ödemli durum, kendiliğinden oluşan böbrek disfonksiyonun bir sonucu değildir, aksine böbreğe artan SSS trafiğine düzenli bir yanıttır. Artan sempatik aktivite, afferent renal arterin periferik vazokonstriksiyonuna ve böbrekte jukstaglomerüler aparata kan akışının

azalmasına neden olur ve sonuçta renin jukstaglomerüler aparat tarafından afferent arteriole salınır. Böbreğe artan SNS trafiği, jukstaglomerüler aparat üzerindeki β 1 adrenerjik reseptörleri de aktive eder, bu da renin salınımını daha da uyarır.²⁷ Karaciğerde oluşan anjiyotensinojen, renin tarafından anjiyotensin I'e (dekapeptit) dönüştürülür. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) daha sonra güçlü bir vazokonstriktör olan oktapeptid anjiyotensin II'yi oluşturmak için iki peptidi anjiyotensin I'den ayırır. Adrenal bezlerin zona glomerulozundaki anjiyotensin II reseptörü tip 1'in (AT1) anjiyotensin-II aracılı uyarımı, KY patogeneğinde önemli etkileri olan aldosteronun salınmasına yol açar. Toplu olarak, RAAS bileşenlerinin yukarı regülasyonuna '*RAAS aktivasyonu*' denir.

RAAS'ın aktivasyonu, çoklu mekanizmalar yoluyla tuz ve su tutulumunun artmasına neden olur. Anjiyotensin II doğrudan proksimal tübülde sodyum tutulmasına neden olurken aldosteron distal tübülde sodyum emiliminin artmasına neden olur. Anjiyotensin II ayrıca beynin susuzluk merkezini uyarır ve böbrekte serbest su klireninin belirlenmesinde kritik bir rol oynayan arginin vazopressin (AVP) salınımını kışkırtır. Normalde artmış osmolalite durumunda AVP salınır, bu osmolaliteyi normal fizyolojik durum noktasına geri döndüren artan suretansiyonu ile sonuçlanır. Bununla birlikte, KY'li birçok hastada AVP seviyeleri uygun olmayan şekilde yükselir.²⁸ AVP'nin sözde osmotik olmayan salınımı, KY hastalarında hiponatremi gelişimine katkıda bulunur, ayrıca periferik vazokonstriksiyon ve endotelin üretiminde de artar.²⁸

Kanıtlar, heptapeptid anjiyotensin III ve heksapeptid anjiyotensin IV ve anjiyotensin 1-7 dahil olmak üzere anjiyotensin II'den türetilen ilave kısa zincirli peptidlerin RAAS'ta efektör olarak işlev gördüğünü göstermektedir. Bu kısa zincirli peptidlerin klinik KY'deki kesin rolü bilinmemekle birlikte, deneysel modellerde anjiyotensin 1-7, anjiyotensin II'nin etkilerine karşı koyar ve SV remodelingini azaltır.²⁹ Anjiyotensin III, böbreğin distal toplama kanalında sodyum emilimini destekleyen aldosteron üretmek için adrenal bezlerin zona glomerulozunu doğrudan uyarır.³⁰ Anjiyotensin III ayrıca beyindeki vazopressin salınımında önemli bir role sahiptir, bu da böbreğin distal toplama kanalında retansiyonunu kontrol eder.³⁰ Beyindeki anjiyotensin III ayrıca Mİ sonrası kardiyak SSS hiperaktivitesini ve LV yeniden modellenmesini modüle edebilir.³¹ Anjiyotensin IV, anjiyotensin III'ün bir metabolitidir ve vasküler düz kas hücresi büyümesinin düzenlenmesinde veya aterojenez ve trombozda yer alan genlerin düzenlenmesinde rol oynayabilir.³² İlginç bir şekilde, ACE inhibitörleri ve aARB'lerin kullanılmasına rağmen, KY'li hastaların ~ 30-40'da aldosteron seviyeleri artmaktadır.³²

Bu fenomen genellikle "aldosteron kaçıışı" olarak adlandırılır; ancak bir başka görüşe göre, daha doğru bir şekilde "aldosteron atılımı" olarak adlandırılmalıdır.³⁴ ACE inhibitörleri ve ARB'lerle tedavi edilen hastalarda dolaşımdaki aldosteron seviyeleri başlangıçta düşse de bazı hastalarda aldosteron seviyeleri ön tedavi seviyelerinden daha yüksek seviyelere çıkacaktır. RAAS'ın sodyum ve su tutma üzerindeki etkilerini dengelemek için normal olarak çeşitli geri bildirim mekaniz-

maları etkinleştirilir. Atriyal ve beyin natriüretik peptidler, en önemli RAAS karşı regüle edici hormonlar arasındadır.³⁶ Miyokardiyal veya atriyal gerilmeye yanıt olarak üretilen bu peptidler, hedef hücrelerde cGMP üretiminin artmasına yol açar ve kalbi periferik vazodilatasyon yoluyla ve ayrıca sodyum ve suyun renal atılımını indükleyerek fonksiyonel olarak boşaltır.

Bununla birlikte, natriüretik peptidlere karşı periferik direnç, KY’de meydana gelir. Bu nedenle RAAS, bu hastalarda vazokonstriksiyon ve aşırı volüm yüklenmesinin gelişmesine katkıda bulunarak karşılanamadan rakipsiz kalır (karşı çıkılamayan).³⁷⁻³⁹ Bir başka enzim Nprilizin, bir dizi endojen peptidin, özellikle NP’lerin, ayrıca amiloid β peptid, anjiyotensin II, bradikinin ve P maddesinin degradasyonunu katalizleyen bir membrana bağlı enzimdir (peptidaz). Valsartan ve sakubitrilin sabit dozda bir kombinasyonu olan bir anjiyotensin reseptörü-nprilisin inhibitörünün kullanılması, tek başına bir ACE inhibitörü (enalapril) kullanımı ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler mortalite ve KY için hastane yatışında çarpıcı azalmalar ile sonuçlanmıştır.⁴⁰

Periferik damarlar: Periferik vasküler direnç ve kan akışının çeşitli organlara göreli dağılımı, SSS ve RAAS’ın yanı sıra yerel otoregülasyon mekanizmaları dahil sistemik faktörlerin bir kombinasyonu ile kontrol edilir. Adrenerjik sinir sisteminin artan aktivitesi, periferik arteriyel vazokonstriksiyona neden olan α 1-adrenerjik reseptörlerin uyarılmasına yol açar (**Şekil 2**). KY ile ilişkili diğer güçlü vazokonstriktörler arasında anjiyotensin II, AVP, endotelin, nöropeptid Y ve ürotensin II bulunur. Arteriolar vazokonstriksiyon kan basıncını korumaya yardımcı olurken, yerel otoregülasyon mekanizmaları hayati organlara yeterli doku perfüzyonu sağlar. KY’de bu homeostatik mekanizmalar, beyin ve kalbe giden kan akışını korurken, kan akışını iskelet kaslarından, deri, splaknik organlardan ve böbreklerden uzaklaştırır.

Ek olarak NH aktivasyonu, kalbe preload artışı ile kalp debisini arttırmayı amaçlayan venöz tonusta artışa (normalde KY’de ise sol kalbin dolumunu sağlayan santral ven/sağ atriyum basıncının yükselmesi ile) neden olur (Frank Starling yasası). Bununla birlikte, venöz dönüşteki artış, SV dolum basıncında istenmeyen bir artışa yol açabilir, halbuki artmış periferik vazokonstriksiyon artmış afterloada yol açar. Bu hemodinamik değişiklikler olumsuz SV remodelimngine, SV pompa performansının kötüleşmesine ve NH aktivasyonunun artmasına katkıda bulunur. Önemli olarak, apelin, bradikinin, natriüretik peptidler, nitrik oksit ve vazodilatör prostaglandinler tarafından sağlanan karşı düzenleyici vazodilatör cevapların çoğu KY’de körelir, bu da sürekli vazokonstriksiyona neden olur.

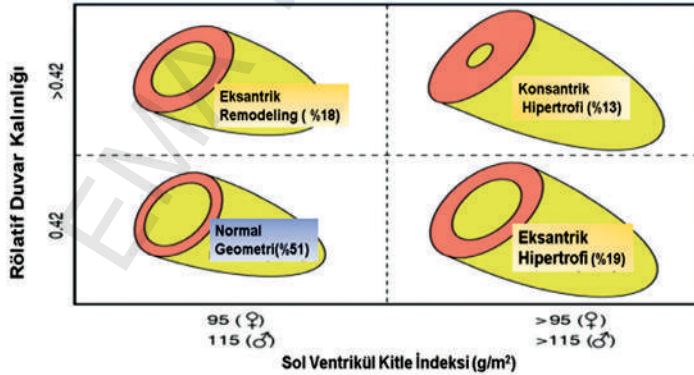
Sol Ventrikül Remodeling ve Miyosit Biyolojisi

“SV yeniden remodelingi” terimi, kalbin yaralanması, hasar görmesi veya anormal hemodinamik yüklenme koşullarından sonra meydana gelen SV kitlesi, hacmi ve

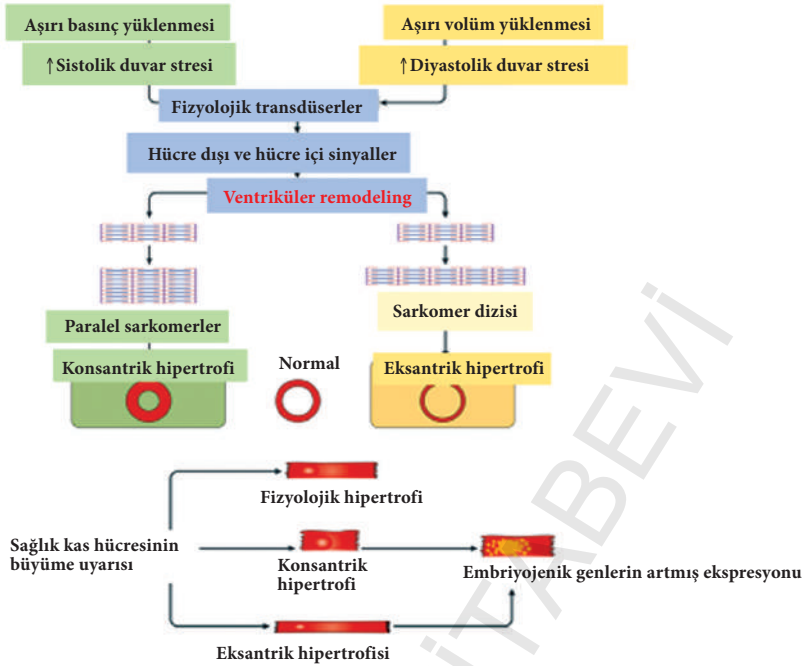
şekli ile kalbin bileşimindeki (hücrel-moleküler- hücrel iskeleti ve ultrastrüktürel) değişiklikleri ifade eder. SV geometrisindeki değişikliklerin (eliptikten- dairesele dönüşüm) yol açtığı mekanik yükler KY'nin ilerlemesine bağımsız olarak katkıda bulunur. Sürekli nörohormonal aktivasyonu kalpteki SV remodelingine doğrudan katkıda bulunan bir dizi hücrel ve moleküler değişikliğe yol açar (**Bölüm 1.1-Şekil 8**). Bu değişiklikler miyosit biyolojisi, enerji ve metabolizma değişiklikleri ve apoptoz, otofajik hücre ölümü ve nekroz yoluyla progresif miyosit kaybını iktiva eder. Ek olarak, hücre dışı matrisin yeniden düzenlenmesi, miyositleri çevreleyen organize yapısal kolajen örgüsünün çözülmesi ve daha sonra miyositlere yapısal destek sağlamayan "interstisyel kolajen matriksi" ile yer değiştirilmesiyle gerçekleşir.

Kalp yetersizliğinde yetersiz insan kardiyak miyositleri, giderek artan kontraktıl fonksiyon kaybına yol açabilecek bir takım önemli biyolojik değişikliklere uğrar: miyosit hipertrofisi; P-adrenerjik sinyalin duyarsızlaştırılması; alfa-miyozin ağır zincir gen ekspresyonunda azalma ile β -miyozin ağır zincir gen ekspresyonunda eşzamanlı bir artış; eksitasyon-kasılma çiftleşmesi ve enerji metabolizmasındaki değişiklikler; kardiyak miyositlerde (miyositoliz) ilerleyen miyofilament kaybı; ve hücre-iskeletindeki ('cytoskeletal'- hücre- iskeleti) proteinlerde değişiklikler (**Bölüm 1.1- Şekil 8**).^{41,42}

Kardiyomiyosit hipertrofisi: (Şekil 4)'te gösterildiği gibi, hemodinamik aşırı yüklenmeye yanıt olarak iki temel kardiyak hipertrofi paterni ortaya çıkar. KYdeEF'de, kalbin torakstaki lateral (yani eksantrik) konumu nedeniyle 'eksantrik hipertrofi' olarak adlandırılan yetersizlik kalbi giderek genişler (Şekil 3). Eksantrik hipertrofi,



Şekil 3. Remodeling örnekleri. VASLIANT (*VALsartan In Acute myocardial InfarcTion*) ekokardi-yografi alt grup çalışmasında SV remodelingini KY ve/veya EF < %35 hastalarda, SV adale kitlesi indeksi (SVKİ) ve rölatif duvar kalınlığına (RDK) dayanan SV remodelinginin 3 örneği tanımlanmıştır: Konsantrik remodeling (normal SVKİ ve artmış RDK); Eksantrik hipertrofi (artmış SVKİ ve normal RDK); İndeksi konsantrik hipertrofi (artmış SVKİ ve artmış RDK).²⁸



Şekil 4. Hemodinamik aşırı yüklenmeye yanıt olarak kardiyak ve hüresel Remodeling. Remodeling paterni kışkırtıcı uyarının doğasına bağlıdır. a) Aşırı yüklenmeye ağırlıklı olarak basınçtaki bir artış (örneğin, sistemik HTA veya AS ile) neden olduğunda, sistolik duvar stresindeki artış, sarkomerlerin paralel olarak eklenmesine ve kardiyomiyozitlerin genişlemesine yol açar ve bu da ‘konsantrik’ hipertrofiye neden olur. Aşırı yük ağırlıklı olarak ventriküler hacimdeki bir artıştan kaynaklandığında, diyastolik duvar stresindeki artış, sarkomerlerin seri eklenmesine, kardiyomiyozitlerin uzamasına ve ‘eksantrik hipertrofi’ olarak adlandırılan SV dilatasyonuna yol açar. b) Hemodinamik aşırı yüklenme tipine yanıt olarak miyosit morfolojisinde fenotipik olarak farklı değişiklikler meydana gelir. Aşırı yük ağırlıklı olarak basınçtaki bir artıştan kaynaklandığında, sistolik duvar stresindeki artış, sarkomerlerin paralel olarak eklenmesine ve kardiyomiyozitlerin genişlemesine yol açar. Aşırı yük ağırlıklı olarak ventriküler volüm artışından kaynaklanıyorsa, diyastolik duvar stresindeki artış, sarkomerlerin seri eklenmesine ve böylece kardiyomiyozitlerin uzamasına yol açar. Uyumsuz embriyonik genlerin ekspresyonu hem eksantrik hem de konsantrik hipertrofide artar, ancak egzersizle ortaya çıkan fizyolojik miyosit hipertrofisinde artmaz. **Kısaltmalar:** AS- Aort stenozu; HTA- Hipertansiyon; (Braunwald’s Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 10th edn Vol. 1 Ch. 22 454–472 (2014).

aşırı hacim yüküne yanıt olarak gelişir. Bireysel miyositlerde uzun bir görünüm gelişir ve sarkomerlerin seri olarak eklenmesi ile karakterize edilir.⁴³ Aksine, aşırı basınç yüküne yanıt olarak gelişen ‘konsantrik hipertrofi’, sarkomerlerin paralel olarak eklenmesine yol açar.

Miyosit hipertrofisi sarkomer bileşimi ve mimarisindeki değişikliklerle de ilişkilidir. Daha patofizyolojik ilgili değişikliklerin bazıları, azalan kontraktileteye katkıda bulunabilecek beta-miyozin ağır zincir geni (MYH7) ekspresyonunda bir artışla birlikte alfa-miyozin ağır zincir geni (MYH6) ekspresyonunda bir azalmayı içerir; Miyofilament düzenleyici proteinlerin ekspresyonu veya aktivitesindeki

değişiklikler, miyozin hafif zincirleri, troponin-tropomiyozin kompleksi ve titin de dahil olmak üzere, KY'deki kardiyak kasılma fonksiyonunun azalması için potansiyel bir mekanizma olarak ileri sürülmüştür. Son evre KY'li hastalarda, miyositoliz olarak adlandırılan kasılma proteinleri ve fonksiyonel sarkomerlerin kaybı meydana gelir.⁴⁶ Sarkomer düzensizliği rutin olarak birçok hastalık modelinde görülür ve muhtemelen kasılma işlev bozukluğuna katkıda bulunur. Artmış protein ekspresyonunu değişiklikleri ve/veya disorganizasyonu içeren hücre iskeleti değişiklikleri hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilir.⁴⁷

Beta-Adrenerjik reseptör desensitizasyonu: Adrenerjik stimülasyon, öncelikle β -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu yoluyla, kalp debisinde akut değişikliklerin yapılmasını sağlayan miyokardiyal performansın kritik bir belirleyicisidir. Sağlıklı insan kalbinde, β 1-adrenerjik reseptör baskın alt tiptir (%70-80); adrenerjik reseptörlerin kalan %20-30'u β 2 alt tipidir. Bu reseptörler, G-protein bağlı reseptör ailesinin üyeleridir. β 1-Reseptör stimülasyonu, adenilat siklaz aktivitesini arttıran ve cAMP birikimi ile sonuçlanan Gs-protein sinyalinin aktivasyonuna yol açar. β 2-Reseptörleri, bu reseptörler sadece Gs-proteinlerine değil, aynı zamanda adenilat siklazını inhibe eden Gi-proteinlerine de bağlandığından benzersiz bir tepki kümesi oluştururlar.^{48,49} KY'de meydana gelen kronik adrenerjik stimülasyon, β -adrenerjik reseptör sinyalleme-sinde önemli değişikliklere neden olur.⁴⁹⁻⁵¹ Bu azalmış tepki, reseptör ekspresyonu ve fonksiyonundaki değişikliklerle ilgilidir. Yetersizlik kalbinde β 1-reseptörünün ekspresyonu azalır, β 1-reseptörlerin β 2-reseptörlere oranı 50:50'ye yakındır.⁵³ Ayrıca, her iki alt tipin adrenerjik reseptörleri fonksiyonel duyarsızlaştırmaya tabi tutulur ve bu da akış aşağı (down-stream) G-protein aktivasyonundan ayrılmaya yol açar.^{48,51} Reseptör biyolojisindeki bu değişikliklere, G-protein bağlı reseptör kinaz (GRK) ve β -arrestin gen ailelerinin üyeleri neden olur (ad-adrenerjik reseptör kinaz 1 (β ARK1) olarak da bilinir, β 1-adrenerjik ve β 2-adrenerjik reseptörlerin sitoplazmik döngülerini fosforile eder).

Fosforilasyon, reseptörlerin β -arrestin için afinitesini artırır. β -Arrestin bağlanması hem reseptörü aşağı akım (upstream) sinyal olaylarından ayırır hem de reseptörün internalizasyonuna yol açar. Internalize edilmiş reseptörler daha sonra ya bozulabilir ya da hücre zarına geri dönebilir. Başarısız kalpte β ARK1'in miyokard düzeylerinin arttığı gösterilmiştir ve bu artışlar β -blokerlerle tedavi ile bloke edilir.^{55,56} β ARK1'in inhibisyonu sadece adrenerjik duyarlılığı düzeltmekle kalmaz, aynı zamanda kalbin kasılma fonksiyonunu ve sağkalımı düzeltir.⁵⁷⁻⁶⁰

Kardiyomiyositlerin Transkripsiyonel (kopyalama) yeniden programlama: Yetersizlik kalbinin kardiyomiyositlerindeki gen ekspresyonundaki değişiklikler, toplu olarak bozulmuş miyosit kontraktilitesine yol açan nörohormonal aktivasyon ve mekanik strese maruz kalma, proenflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen radikallerini içeren çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir.⁶¹ En önemli değişikliklerden biri,

miyozin izoformlarındaki MYH6'dan MYH7'ye geçiştir. Gen ekspresyonunda değişiklik eksitasyon-kontraksiyon çiftini kapsar; kalbin metabolizma değişiklikleri de oluşur. Metabolik değişiklikler, glikozun sağlıklı yetişkin kalbindeki doğal kaynak olan yağ asitleri yerine primer yakıt olarak kullanılmasına neden olur. Yetersizlik kalbinde beta-blokerler, ACEi ve ARB ile tedavi transkripsiyonel programın kısmen normalleşmesine sebep olur.⁶²⁻⁶⁴

Eksitasyon-kontraksiyon çifti: Eksitasyon kontraksiyon çifti aksiyon potansiyeli ile başlayan ve miyosit kontraksiyon ve relaksasyonu ile sonlanan olaylar dizisinden bahseder.⁵⁵ Kalsiyum döngüsü bu süreç için kritiktir ve geçici kalsiyumun büyüklüğü kasılmanın önemli bir belirleyicisidir. Aksiyon potansiyeli membranı depolarize ederek voltaj kapılı kalsiyum kanallarının açılmasına neden olur. L - tipi kalsiyum kanalından miyosit içine giren kalsiyum iyonları (Ca^{2+}), sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} 'yı serbest bırakan kalsiyum kapılı bir kanal görevi gören ryanodin reseptörü 2'yi (RyR2) aktive eder. Elde edilen sitosolik Ca^{2+} konsantrasyonundaki artış aktin-miyozin çapraz köprülemesini sağlar. Ca^{2+} daha sonra öncelikle sarkoplazmik/endoplazmik retikulum Ca^{2+} ATPase 2a (SERCA2a) tarafından sarkoplazmik retikulum içine geri pompalanır. Ek olarak, sodyum-kalsiyum değiştirici tarafından hücre dışı boşluğa az miktarda Ca^{2+} pompalanır. Sarkoplazmik retikulumda Ca^{2+} tükenmesi ve bozulmuş kalsiyum geçişi KY'de bozulmuş ventriküler fonksiyona katkıda bulunur.⁶⁵ Beta-adrenerjik reseptör sinyalleşmesinden aşağı yönde (down-stream) protein kinaz A'nın aktivasyonu, eksitasyon-kontraksiyon çiftinde yer alan RyR2 dahil bir dizi proteinin fosforilasyonu ile sonuçlanır.⁶⁶ RyR2'nin artmış fosforilasyonu, diyastolik Ca^{2+} sızıntısına neden olan RyR2'nin kapalı durumunu dengesizleştiren 'kalstabin2'nin ayrışmasına neden olur.⁶⁶ Sarkoplazmik retikulumdaki Ca^{2+} depolarının tükenmesi sadece diyastolik sızıntıdan kaynaklanmaz, aynı zamanda sarkoplazmik retikuluma Ca^{2+} 'nın geri alımı da bozulmuştur. Yetersizlik kalbinde SERCA2a ifadesi ve fonksiyonu azalmıştır.^{67,68} Fonksiyondaki azalma kısmen fosfolambanın fosforilasyonunun azalmasına bağlı olarak SERCA2a aktivitesinin fosfolamban bağımlı inhibisyonunun artmasına neden olur. Beta-blokerler ile tedavi SERCA2a ekspresyonunu ve RyR2 fonksiyonunu onarır.^{62,69,70}

Miyokardiyumda Değişiklikler

Kalp yetersizliğinin miyokardiyumun, miyosit biyolojisindeki değişiklikler ile birleştiğinde olumsuz SV remodelingine neden olan hücresele bileşimi ve hücre-dışı matrisi değişikliklere uğrar: boşluk dilatasyonu, duvarın incilmesi ve daireselliğinin artması. Boşluk geometrisindeki bu değişiklikler SV fonksiyon bozukluğuna ve hastalığın progresyonuna katkıda bulunur.⁷¹ NH aktivasyonunun LV remodeling

ve KY patofizyolojisindeki rolü giderek özellikle tedavinin klinik ve histopatolojik etkinliğinde daha çok önem kazanmaktadır.

Yetersizlik kalbinin hücresel bileşimi: Yetişkin memeli kalbi çok az yenilenme kapasitesine sahiptir; bu nedenle progresif miyosit kaybı, kalp fonksiyonlarında bozulmaya yol açar. İnsanda son evre KY'de nekroz, apoptoz ve otofajik hücre ölümü dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla miyosit ölümü meydana gelir.^{72,73}

KY hastalarında hücre ölümü oranı sağlıklı bireylere göre daha yüksek, ancak AMİ hastalarına göre çok daha düşüktür.⁷⁴ Nekroz pasif bir hücre ölümü modeli değildir, düzenlenmiş bir şekilde meydana geldiği bilinmektedir.⁷⁴

Nekrotik hücre ölümü, sonunda plazma zarının rüptürü ile sitoplazmik şişme ve mitokondri dahil organellerin de şişmesi ile karakterizedir. Kalpteki nekroza, sitozolik Ca^{2+} seviyelerinde bir artış eşlik eder, bu da çapraz köprülerin aşırı aktivasyonuna ve stereotipik kasılma bantlarının oluşumuna neden olur. Nörohormonal aktivasyon nekrotik miyosit hücresi ölümüne yol açar. Patofizyolojik olarak ilgili norepinefrin ve anjiyotensin II konsantrasyonları kardiyak miyosit nekrozunu indüklemek için yeterlidir.^{13,76,77}

- Nekrotik hücre ölümü sadece miyosit kaybına neden olmakla kalmaz, aynı zamanda 'hasara bağlı moleküler örnekler' olarak adlandırılan hücre içi moleküllerin salınması yoluyla kalpteki enflamasyona katkıda bulunabilir. Bu moleküller doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından tanınır ve daha fazla doku hasarına ve ek miyosit ölümüne neden olabilecek steril bir enflamatuvar reaksiyonla sonuçlanır.^{78,79} Yetersizlik kalbinde artmış miyosit apoptozu uygun olarak görülmesine rağmen, bu tip hücre ölümlerinin mutlak oranı önemli ölçüde değişir.^{72,73,80,81}
- Apoptozis KY hastaların aksine hastalığın erken evrelerinde daha az belirgindir. Bu bulgu, devam eden apoptozun, düşük düzeyde bile olsa, KY'nin ilerlemesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.⁸² Nörohormonal aktivasyonun apoptozu sürmek için yeterli olduğu gösterilmiştir. $\beta 1$ -adrenerjik reseptör apoptozda artışa aracılık ederken, $\beta 2$ -adrenerjik reseptör aslında apoptoza karşı korur.⁸³ Anjiyotensin II ve tümör nekroz faktörünün (TNF) kardiyak miyosit apoptozunu indüklediği de gösterilmiştir.^{84,85}

Otofajik hücre ölümü morfolojik olarak sitoplazmanın büyük otofajik vakuolizasyonu ile meydana gelen hücre ölümü olarak tanımlanır. Otofaji genellikle çeşitli streslerle aktive edilen hücre içi organellerin ve proteinlerin parçalanmasını katalizleyen bir hücre hayatta kalma yolu olarak düşünülür. Bu süreç, organellerin ve uzun ömürlü proteinlerin kalitesi önemlidir, bunlar stres zamanlarında yakıt üretmek için kullanılabilir.

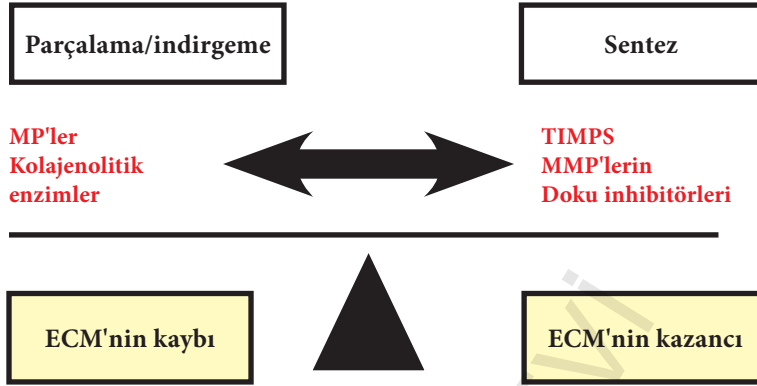
Ekstraselüler matriks: Kalbin organize yapısı, hücre dışı matris proteinleri ağı tarafından belirlenir. Hücre dışı matris miyositlerin ve miyofibrillerin düzenli bir şekilde düzenlenmesi için bir 'iskele' sağlar ve kontraktıl kuvvetin iletilmesinde kritik öneme sahiptir.

KY'de hücre dışı matris üzerinde birkaç değişiklik meydana gelir; kolajen sentezi, parçalanması ve çapraz bağlarda değişiklikler. Bunların tümü NH aktivasyonuna bağlanmış ve SV remodelingine katkıda bulunmaktadır. Hücre dışı matris yıkımı ile üretim arasındaki dengede herhangi bir bozulmanın miyokardiyal fonksiyon üzerinde zararlı bir etkisi olabilir. Artan fibroz, sertleşen ventriküle neden olur ve miyokardiyumun doku mimarisini bozabilir. Tersine, artan hücre dışı matris yıkımı kuvvet transdüksiyonunu (iletimini) bozabilir ve iskele kaybı ventriküler dilatasyona katkıda bulunur.

Sağlıklı kalpte, hücre dışı matris yerleşik fibroblastlar tarafından korunur. Hem fibroblastların hem de düz kas hücrelerinin özelliklerini paylaşan ve kolajen üretimi ve fibroziste rol oynayan doku yaralanması ve kolajen üretimi ve fibrozise karışır miyofibroblastların birikmesine yol açar. Miyofibroblast birikimi ve aktivasyonu, NH, mekanik ve enflamatuvar sinyallerin karmaşık bir etkileşimi ile kontrol edilir. RAAS aktivasyonu miyokardiyal fibroz için güçlü bir uyarıdır. Anjiyotensin II, fibroblast bölünmesini ve kolajen üretimini yönlendirmek için doğrudan AT1 reseptörü aracılığıyla etki eder. ACE inhibitörleri veya aldosteron antagonistleri ile yapılan tedavinin kalp fibrozunu azalttığı gösterilmiştir.

Fibril kolajen matrisinin başlangıçta oldukça statik bir kompleks oluşturduğu düşünülüyordu. Toplu olarak matris metaloproteinazlar (MMP'ler) olarak adlandırılan bir kolajenolitik enzimler ailesinin, LV remodelinginin patogeneze yeni bir bakış sağlayan bir keşif olan başarısız miyokarda aktive olduğu gösterilmiş ve SV remodelingi patogeneze yeni bir bakış açısı kazandırmıştır. Neticede hücre dışı matrisin bozulması SV duvarı içindeki miyofibriller demetlerinin yeniden düzenlenmesinin bir sonucu olarak SV dilatasyonuna ve duvar incelmeye yol açması beklenir. Hücre dışı matris yıkımının toplam oranı, MMP'lerin ve bunların inhibitörlerinin (TIMP [tissue inhibitors of metalloproteinases] doku metaloproteinaz inhibitörleri) ekspresyonu arasındaki denge ile kontrol edilir (**Şekil 5**). KY'de MMP-9 ekspresyonu artar ve TIMP-1 ve TIMP-3'ün (metalloproteinaz inhibitörü 3 olarak da bilinir) ekspresyonu azalır. MMP'lerin artmış ekspresyonu ve azalmış ekspresyon TIMP'lerinin her ikisinin de miyokard dilatasyonuna ve KY progresyonuna bağımsız olarak katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Sol ventrikül yapısı: Miyosit biyolojisinde ve başarısız kalp miyokardında belirtilen değişiklikler ilerleyen SV dilatasyonunun birincil nedenleri ve kardiyak remodeling sırasında ortaya çıkan sferikliğin artmasıdır. Gerçekten de LV remodelingindeki yapısal değişikliklerin birçoğu kötüleşen KY'ye katkıda bulunabilir.



Şekil 5. Hücre dışı matrisin (ECM [Extracellular Matrix]) remodelingi ECM'nin volümünü ve içeriği ECM'yi parçalayan enzimatik proteinler MMP'ler (matrix metalloproteinases) ve bu parçalanmayı inhibe eden glikoproteinler (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases ([TIMPs]) arasındaki dengeye bağlıdır. Clin. Cardiol. Vol. 21 (Suppl 1). 1-14-1-19 (1998).

Kalp Yetersizliği Pratiğine Mesajlar

Bu “NH” sistemlerinin aktivasyonu kısa vadede kardiyovasküler homeostazı sürdürmesine rağmen, çok sayıda deneysel çalışma, adrenerjik sinir sistemi ve RAAS (norepinefrin, anjiyotensin II ve aldosteron gibi) tarafından üretilen biyolojik olarak aktif moleküllerin, başarısız kalpte gözlenen seviyelerde ifade edildiğinde toksik olduğu göstermiştir. Bu önemli gözlemler, KY için "NH modelinin" formülasyonuna yol açmıştır, mevcut KY tedavisinin temel taşıdır. Sürekli SSS ve RAAS aktivasyonunun kalp üzerindeki zararlı etkileri, sırasıyla β -adrenerjik bloke edici ajanlar ve ACE inhibitörleri, ARB'ler ve aldosteron antagonistleri tarafından, ayrıca anjiyotensin reseptörü-neprilisin inhibitörlerinin kullanımıyla sağlanan çarpıcı başarı engellenir.⁴⁰ Bu ilaçlar RAAS'ı bloke eden ve aynı zamanda sürekli NH aktivasyonundan kaynaklanan endojen vazokonstriktörler (anjiyotensin II gibi) ve vazodilatörler (NP'ler) arasındaki dengesizliği düzelteren çağdaş, ikinci nesil NH antagonistleridir.

Bununla birlikte, NH antagonistleri KY semptomlarını stabilize etmeye ve ters SV remodelingini desteklemeye yardımcı olsa da KY'den 'remisyon' kendi kendini sınırladığından en sonunda NH inhibisyonuna rağmen tekrar eder. Bu nedenle, NH hipotezi hKY anlayışımızı büyük ölçüde genişletmiş olsa da bu model hastalığın progresyonunu tam olarak açıklamamaktadır.

Gerçekten de LV yeniden modellenmesinde yer alan bireysel biyolojik mekanizmalara doğrudan odaklanmak, KY ilerlemesinin patofizyolojisine yeni bakış açıları sağlayabilir ve yeni terapötikler geliştirme girişimlerini bilgilendirebilir.

Kaynaklar

1. Mann DL. Innate Immunity and the Failing Heart: The Cytokine Hypothesis Revisited. *Circ. Res.* 2015; 116:1254–1268. doi:CIRCRESAHA.116.302317 [pii];10.1161/CIRCRESAHA.116.302317 [doi]. [PubMed: 25814686]
2. Rouleau JL, et al. Activation of neurohumoral systems following acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68:80D–86D.
3. Packer M. The Neurohormonal Hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20:248–254. [PubMed: 1351488]
4. Piepoli M, et al. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation.* 1996; 93:940–952. [PubMed: 8598085]
5. Giannoni A, et al. Combined increased chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia as a prognosticator in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53:1975–1980. [PubMed: 19460611]
6. Ponikowski PP, et al. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation.* 2001; 104:2324–2330. [PubMed: 11696473]
7. Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015; 36:1974–1982b. [PubMed: 25975657]
8. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ. Res.* 2014; 114:1815–1826. doi:CIRCRESAHA.114.302589 [pii];10.1161/CIRCRESAHA.114.302589 [doi]. [PubMed: 24855204]
9. Sigurdsson A, Swedberg K. The role of neurohormonal activation in chronic heart failure and post-myocardial infarction. *Am Heart J.* 1996; 132:229–234. [PubMed: 8677861]
10. Cohn JN, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311:819–823. [PubMed: 6382011]
11. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation.* 1981; 63:645–651. [PubMed: 7006851]
12. Francis GS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. *Circulation.* 1990; 82:1724–1729. [PubMed: 2146040]
13. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G IV. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation.* 1992; 85:790–804. [PubMed: 1370925]
14. Adams JW, et al. Enhanced Gαq signaling: a common pathway mediates cardiac hypertrophy and apoptotic heart failure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998; 95:10140–10145. [PubMed: 9707614]
15. Bisognano JD, et al. Myocardial-directed overexpression of the human beta(1)-adrenergic receptor in transgenic mice. *J Mol. Cell Cardiol.* 2000; 32:817–830. [PubMed: 10775486]
16. Engelhardt S, Hein L, Wiesmann F, Lohse MJ. Progressive hypertrophy and heart failure in beta1-adrenergic receptor transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1999; 96:7059–7064. [PubMed: 10359838]
17. Bozkurt B, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation.* 1998; 97:1382–1391. [PubMed: 9577950]
18. Teerlink JR, Pfeffer JM, Pfeffer MA. Progressive ventricular remodeling in response to diffuse isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats. *Circ. Res.* 1994; 75:105–113. [PubMed: 8013068]
19. Cohn JN, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325:303–310. [PubMed: 2057035]
20. Packer M, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334:1350–1355.
21. Pitt B, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341:709–717. [PubMed: 10471456]

22. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325:293. [PubMed: 2057034]
23. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999; 353:2001–2007. [PubMed: 10376614]
24. Bristow MR, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation.* 1996; 94:2807–2816. [PubMed: 8941106]
25. Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013; 128:e240–e327. doi:CIR.0b013e31829e8776 [pii];10.1161/CIR.0b013e31829e8776 [doi]. [PubMed: 23741058]
26. Notarius CF, Millar PJ, Floras JS. Muscle sympathetic activity in resting and exercising humans with and without heart failure. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015; 40:1107–1115. [PubMed: 26481289]
27. Weinberger MH, Aoi W, Henry DP. Direct effect of beta-adrenergic stimulation on renin release by the rat kidney slice in vitro. *Circ Res.* 1975; 37:318–324. [PubMed: 1157220]
28. Bekkeim MR, Schrier RW. Pathophysiology of water and sodium retention: edematous states with normal kidney function. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006; 6:202–207. doi:S1471-4892(06)00025-7 [pii];10.1016/j.coph.2005.09.008 [doi]. [PubMed: 16483846]
29. McCollum LT, Gallagher PE, Ann Tallant E. Angiotensin-(1–7) attenuates angiotensin II-induced cardiac remodeling associated with upregulation of dual-specificity phosphatase 1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302:H801–H810. [PubMed: 22140049]
30. Wamberg C, Plovsing RR, Sandgaard NC, Bie P. Effects of different angiotensins during acute, double blockade of the renin system in conscious dogs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003; 285:R971–980. [PubMed: 12869367]
31. Huang BS, et al. Inhibition of brain angiotensin III attenuates sympathetic hyperactivity and cardiac dysfunction in rats post-myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2013; 97:424–431. [PubMed: 23257024]
32. Esteban V, et al. Angiotensin IV activates the nuclear transcription factor-kappaB and related proinflammatory genes in vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 2005; 96:965–973. [PubMed: 15831814]
33. Bombardieri AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007; 3:486–492. [PubMed: 17717561]
34. Schrier RW. Aldosterone ‘escape’ vs ‘breakthrough’. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6:61. [PubMed: 20111044]
35. Pitt B, Remme W, Zannad F. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348:1309–1321. [PubMed: 12668699]
36. Braunwald E. The Path to an Angiotensin Receptor Antagonist-Nephrilysin Inhibitor in the Treatment of Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65:1029–1041. doi:S0735-1097(15)00292-2 [pii];10.1016/j.jacc.2015.01.033 [doi]. [PubMed: 25766951]
37. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341:577–585. [PubMed: 10451464]
38. Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290:H17–H29. [PubMed: 16373590]
39. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond).* 2016; 130:57–77. [PubMed: 26637405]
40. McMurray JJ, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2014; 317:993–1004. [doi].
41. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet.* 2011; 378:704–712. doi:S0140-6736(11)60894-5 [pii];10.1016/S0140-6736(11)60894-5 [doi]. [PubMed: 21856484]

42. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005; 111:2837–2849. [PubMed: 15927992]
43. Toischer K, et al. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload. *Circulation*. 2010; 122:993–1003. doi:CIRCULATIONAHA.110.943431 [pii];10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943431 [doi]. [PubMed: 20733099]
44. van Berlo JH, Maillet M, Molkentin JD. Signaling effectors underlying pathologic growth and remodeling of the heart. *J Clin Invest*. 2013; 123:37–45. [PubMed: 23281408]
45. Lowes BD, et al. Changes in gene expression in the intact human heart. Downregulation of α -Myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium. *J. Clin. Invest*. 1997; 100:2315–2324. [PubMed: 9410910]
46. Kostin S, Hein S, Arnon E, Scholz D, Schaper J. The cytoskeleton and related proteins in the human failing heart. *Heart Fail. Rev*. 2000; 5:271–280. [PubMed: 16228910]
47. Hein S, Kostin S, Heling A, Maeno Y, Schaper J. The role of the cytoskeleton in heart failure. *Cardiovasc Res*. 2000; 45:273–278. [PubMed: 10728347]
48. Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature*. 2002; 415:206–212. [PubMed: 11805844]
49. Lympopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ. Res*. 2013; 113:739–753. doi:CIRCRESAHA.113.300308 [pii];10.1161/CIRCRESAHA.113.300308 [doi]. [PubMed: 23989716]
50. Feldman DS, Carnes CA, Abraham WT, Bristow MR. Mechanisms of disease: beta-adrenergic receptors--alterations in signal transduction and pharmacogenomics in heart failure. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med*. 2005; 2:475–483. [PubMed: 16265588]
51. Port JD, Bristow MR. Altered beta-adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure. *J. Mol. Cell Cardiol*. 2001; 33:887–905. [PubMed: 11343413]
52. Bristow MR, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med*. 1982; 307:205–211. [PubMed: 6283349]
53. Bristow MR, et al. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res*. 1986; 59:297–309. [PubMed: 2876788]
54. Reiter E, Lefkowitz RJ. GRKs and beta-arrestins: roles in receptor silencing, trafficking and signaling. *Trends Endocrinol Metab*. 2006; 17:159–165. [PubMed: 16595179]
55. Ungerer M, Bohm M, Elce JS, Erdmann E, Lohse MJ. Altered expression of β -adrenergic receptor kinase and β 1-adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulation*. 1993; 87:454–463. [PubMed: 8381058]
56. Iaccarino G, Tomhave ED, Lefkowitz RJ, Koch WJ. Reciprocal in vivo regulation of myocardial G protein-coupled receptor kinase expression by beta-adrenergic receptor stimulation and blockade. *Circulation*. 1998; 98:1783–1789. [PubMed: 9788834]
57. Rockman HA, et al. Expression of a beta-adrenergic receptor kinase 1 inhibitor prevents the development of myocardial failure in gene-targeted mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998; 95:7000–7005. [PubMed: 9618528]
58. Rengo G, et al. Myocardial adeno-associated virus serotype 6-betaARKct gene therapy improves cardiac function and normalizes the neurohormonal axis in chronic heart failure. *Circulation*. 2009; 119:89–98. [PubMed: 19103992]
59. Raake PW, et al. AAV6.betaARKct cardiac gene therapy ameliorates cardiac function and normalizes the catecholaminergic axis in a clinically relevant large animal heart failure model. *Eur Heart J*. 2013; 34:1437–1447. [PubMed: 22261894]
60. Harding VB, Jones LR, Lefkowitz RJ, Koch WJ, Rockman HA. Cardiac beta ARK1 inhibition prolongs survival and augments beta blocker therapy in a mouse model of severe heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98:5809–5814. [PubMed: 11331748]
61. Rajabi M, Kassiotis C, Razeghi P, Taegtmeier H. Return to the fetal gene program protects the stressed heart: a strong hypothesis. *Heart Fail Rev*. 2007; 12:331–343. [PubMed: 17516164]
62. Lowes BD, et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N. Engl. J Med*. 2002; 346:1357–1365. [PubMed: 11986409]

63. Brooks WW, et al. Captopril modifies gene expression in hypertrophied and failing hearts of aged spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1997; 30:1362–1368. [PubMed: 9403554]
64. Wang J, Guo X, Dhalla NS. Modification of myosin protein and gene expression in failing hearts due to myocardial infarction by enalapril or losartan. *Biochim. Biophys. Acta*. 2004; 1690:177–184. [PubMed: 15469907]
65. Marks AR. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. *J Clin Invest*. 2013; 123:46–52. [PubMed: 23281409]
66. Marx SO, et al. PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts. *Cell*. 2000; 101:365–376. [PubMed: 10830164]
67. Arai M, Alpert NR, MacLennan DH, Barton P, Periasamy M. Alterations in sarcoplasmic reticulum gene expression in human heart failure. *Circ. Res*. 1993; 72:463–469. [PubMed: 8418995]
68. Hasenfuss G, et al. Relation between myocardial function and expression of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase in failing and nonfailing human myocardium. *Circ. Res*. 1994; 75:434–442. [PubMed: 8062417]
69. Reiken S, et al. beta-adrenergic receptor blockers restore cardiac calcium release channel (ryanodine receptor) structure and function in heart failure. *Circulation*. 2001; 104:2843–2848. [PubMed: 11733405]
70. Reiken S, et al. Beta-blockers restore calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure. *Circulation*. 2003; 107:2459–2466. [PubMed: 12743001]
71. Mann DL. Left ventricular size and shape: determinants of mechanical signal transduction pathways. *Heart Fail. Rev*. 2005; 10:95–100. [PubMed: 16258716]
72. Guerra S, et al. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent. *Circ. Res*. 1999; 85:856–866. [PubMed: 10532954]
73. Kostin S, et al. Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts. *Circ. Res*. 2003; 92:715–724. [PubMed: 12649263]
74. Whelan RS, Kaplinskiy V, Kitsis RN. Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance. *Annu. Rev. Physiol*. 2010; 72:19–44. [doi]. [PubMed: 20148665]
75. Kroemer G, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ*. 2009; 16:3–11. [PubMed: 18846107]
76. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ. Res*. 1991; 69:1185–1195. [PubMed: 1834362]
77. Todd GL, Baroldi G, Pieper GM, Clayton FC, Eliot RS. Experimental catecholamine-induced myocardial necrosis I. Morphology, quantification and regional distribution of acute contraction band lesions. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 1985; 17:317–338. [PubMed: 3894677]
78. Zhang W, et al. Necrotic myocardial cells release damage-associated molecular patterns that provoke fibroblast activation in vitro and trigger myocardial inflammation and fibrosis in vivo. *J. Am. Heart Assoc*. 2015; 4:e001993. doi:JAHA.115.001993 [pii];10.1161/JAHA.115.001993 [doi]. [PubMed: 26037082]
79. Epelman S, Liu PP, Mann DL. Role of innate and adaptive immune mechanisms in cardiac injury and repair. *Nat. Rev. Immunol*. 2015; 15:117–129. doi:nri3800 [pii];10.1038/nri3800 [doi]. [PubMed: 25614321]
80. Olivetti G, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N. Engl. J. Med*. 1997; 336:1131–1141. [PubMed: 9099657]
81. Saraste A, et al. Cardiomyocyte apoptosis and progression of heart failure to transplantation. *Eur. J. Clin. Invest*. 1999; 29:380–386. [PubMed: 10354194]
82. Wencker D, et al. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure. *J. Clin. Invest*. 2003; 111:1497–1504. [PubMed: 12750399]
83. Communal C, Singh K, Sawyer DB, Colucci WS. Opposing effects of beta(1)- and beta(2)-adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis : role of a pertussis toxin-sensitive G protein. *Circulation*. 1999; 100:2210–2212. [PubMed: 10577992]
84. Haudek SB, Taffet GE, Schneider MD, Mann DL. TNF provokes cardiomyocyte apoptosis and cardiac remodeling through activation of multiple cell death pathways. *J. Clin. Invest*. 2007; 117:2692–2701. [PubMed: 17694177]

85. Kajstura J, et al. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes in vitro. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1997; 29:859–870. [PubMed: 9152847]
86. Kroemer G, Marino G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell.* 2010; 40:280–293. [PubMed: 20965422]
87. Lavandro S, Chiong M, Rothermel BA, Hill JA. Autophagy in cardiovascular biology. *J Clin Invest.* 2015; 125:55–64. [PubMed: 25654551]

EMA TIP KİTABEVİ

1.2.B

Kalp Yetersizliğinde Nörohormonal İnhibitörler ile Tedavinin Etkileri

GİRİŞ

Kardiyak debide (SV sistolik disfonksiyonunun herhangi bir nedeni) azalmaya yol açan kalbe ait akut patolojik olay, bir dizi doğal koruyucu mekanizmayı aktive eder. Kısa vadede, NH sistemlerinin aktivasyonu merkezi arter basıncını ve dolayısıyla hayati organ perfüzyonunu korumayı amaçlar ve SSS (sympathetic nervous system) ve RAAS (renin–angiotensin–aldosterone system) içerir. Bu sürecin net ana etkileri şunlardır: i) vazokonstriksiyon; ii) böbrekler tarafından sodyum ve su retansiyonu. Akut ortamda bu adaptif cevaplar faydalı olabilirken, kronik KY hastalarında görülenler gibi uzun süreli aşırı aktivasyon, SV remodelingi ve hastalığın ilerlemesi gibi uyumsuz süreçlerle sonuçlanır. NP (natriüretik peptid) sistemi gibi karşı düzenleyici vazodilatör yollar karşı fizyolojik homeostaza katkıda bulunur.

KY gelişimi/ilerlemesinin NH (neurohumoral) hipotezi,^{1,2} KY tedavi ve korunmasında bir dizi dönüm noktası olarak nitelendirilen çalışmada test edilmiştir. Bu çalışma kanıtları, RAAS ve SSS'nin inhibitörleri (ACEi veya ARB'ler), beta blokerler ve MRA'lar (mineralocorticoid receptor antagonists) ile kombine tam antagonizmasıyla sonuçlandı ve sistolik SV disfonksiyonuna sekonder kronik KY hastalarının kanıta dayalı tedavisini oluşturdu.^{3,4}

PARADIGM-HF çalışmasından⁵ elde edilen son sonuçlar, diğer vazoaktif peptidlerin, özellikle NP sistemi tarafından sağlanan karşı düzenleyici yolların KY-DEF'li hastalarda uzun dönemde önemini göstermiştir.

Algılama Mekanizmaları

Kalbin pompalama kapasitesindeki bir yetersizlik, çeşitli algılama mekanizmalarını aktive eden hemodinamik değişikliklere yol açar. Bunlar da dolaşım bütünlüğü-

nü korumak amacıyla çeşitli NH yolları aktive eder ve düzenler. Kalp yetersizliğinde tetiklenen afferent algılama mekanizmaları şu alt gruplara ayrılabilir:

- Düşük basınç volüm reseptörleri esas olarak atriyumda bulunurlar.
- Yüksek basınç mekanoreseptörler sol ventrikül, aort kemeri, karotis sinus ve renal jukstaglomerüler aparat (juxtaglomerular apparatus) da yerleşmiştir.⁶

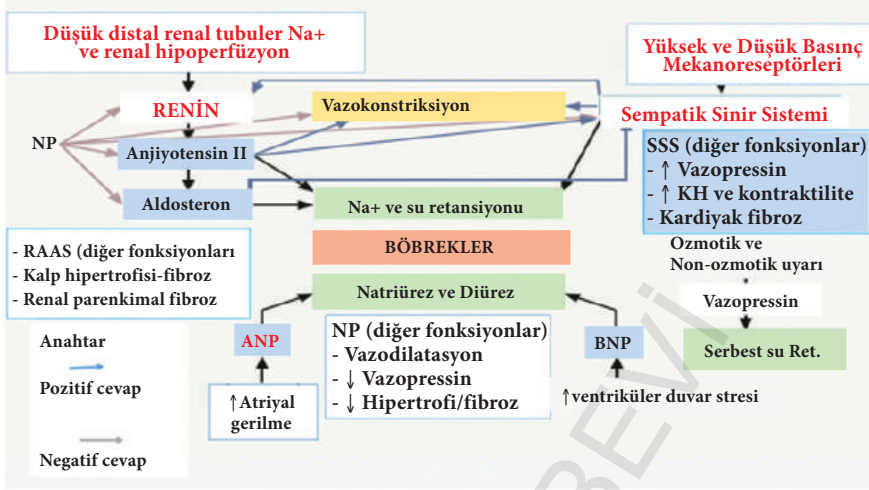
Düşük basınç reseptörleri: Kalp yetersizliğinde, volüm genişlemesi veya artan transmural basınçların neden olduğu atriyal gerilme, düşük basınçlı mekanoreseptörleri aktive eder. Bu, NP'lerin salınmasına, sempatik çıkışın supresyonuna ve renin ve vazopressin salınımının azalmasına, sonuçta diürez ve natriürezise yol açar.⁷

Yüksek basınç mekanoreseptörleri: Aortik kemer ve karotis sinüste bulunan yüksek basınç mekanoreseptörlerinde algılanan arteriyel basınçtaki düşüş, sempatik sistemin tonik inhibisyonunda bir azalmaya neden olur. Bunun net sonucu SSS ve RAAS'ın aktivasyonu ve ozmotik olmayan Vazopressin salınımıdır. Renal jukstaglomerüler aparatındaki mekanik alıcılar, KY'de tipik olarak görülen renal hipoperfüzyon veya tübüler sodyum yükündeki azalmaya renin salınımını arttırarak yanıt verir.⁶

Kronik KY'de Patofizyolojik RAAS ve SSS Aktivasyonu

- SSS'nin endojen katekolaminlerin salınımı ile aktivasyonu, miyokardiyal kontraktilete, kalp hızı, vazokonstriksiyon, sodyum ve su retansiyonu ve RAAS aktivasyonunun artmasına neden olur (**Şekil 1**). Bunların hepsi, dolaşım volümünün genişlemesini içeren ilgili yollarla kalp debisi ve vital organ perfüzyonunu arttırmaya çalışır. SSS'nin aktivasyonu, örneğin, renal tübüler sodyum ve suyun yeniden emiliminde önemli bir uyarıcı rol oynar,⁸ SSS renal sinir stimülasyonu, renin salınımını uyararak RAAS aktivasyonuna yol açar.^{5,9} Bu mekanizmalar kalp debisinin korunmasına yardımcı olurken, zaten başarısız olan bir kalp üzerindeki yükü arttırır.

Bu yollar birbiriyle karmaşık bir şekilde etkileşime girer; kalp debisi azaldıkça, sempatik stimülasyonun artması ve renal perfüzyonun azalması böbrekler tarafından renin sekresyonunda bir artışa yol açar. Renin, anjiyotensin I oluşturmak için anjiyotensinojen adı verilen dolaşan bir substrata etki eder. Anjiyotensin I'in anjiyotensin II oluşturmak için bölünmesi, esas olarak vasküler endotelde, özellikle akciğerlerde bulunan ACE'nin etkisiyle oluşur.



Şekil 1. KY patofizyolojisinde yer alan temel NH yollar arasındaki karmaşık etkileşimin özetini. KY’de, azalmış kardiyak debi ve/veya azalmış periferik vasküler rezistans nedeniyle arteriyel az dolum, çeşitli mekanoreseptörleri aktive ederek RAAS (Renin anjiyotensin aldosteron sistemi) ve SSS (sempatik sinir sistemi) aktivasyonu ve vazopressin salımına neden olur. Bunlar sırayla, HF’nin ilk aşamalarında faydalı etkileri olan sodyum ve su retansiyonuna ve vazokonstriksiyona neden olur. Uzun dönemde, bu etkiler kardiyak hipertrofi ve remodeling ve renal parankimal fibroz ile KY’nin ilerlemesinde doruğa ulaşan zararlı bir etkiye sahiptir. Miyosit gerilmesine yanıt olarak salgılanan natriüretik peptidler, karşı-düzenleyici (counter-regulatory) bir etkiye sahiptir. Buna artmış su ve sodyum atılımı, vazodilatasyon, kardiyak hipertrofi ve fibrozda azalma dahildir.⁹

Kardiyak miyositler su ve tuz homeostazında önemli rol oynayan iki NP’yi serbest bırakır.

Anjiyotensin II, aşağıdakiler de dahil olmak üzere bir dizi anahtar fonksiyonlara sahiptir:

- Artan sistemik vasküler direnç ve arteriyel basınç (güçlü vazokonstriktör)
- Böbrek tübül bölgelerinde sodyum transportunu direkt uyararak, aldosteron ve vazopressin salınımını ve SSS’nin aktivasyonunu teşvik ederek sodyum ve su retansiyonuna yol açar. Daha sonra salınan aldosteron sodyum retansiyonuna daha da önemli bir katkı sağlar.

Bu NH sistemlerinin de birbirini etkilediği ve kronik aktivasyondan sonraki net sonucun SV’nin olumsuz yüklenmesi olduğu açıktır. Bu dolaşımdaki volüm genişlemesinin (sodyum ve su retansiyonu) bir sonucu olarak hem artmış afterload (vazokonstriksiyon) hem de preload ’tur. Bununla birlikte, aldosteron, anjiyotensin II ve SSS, miyokardiyal hipertrofi ve fibrozis, advers vasküler remodeling ve renal parankimal fibroz için güçlü uyarıcılardır.¹⁰⁻¹²

SSS ve RAAS Blokajı

Bu yolların beta-blokerler, ACE inhibitörleri, ARB'ler ve MRA'lar ile tedavi edici yaklaşımı, SV sistolik disfonksiyonu ile kronik KY tedavisinin temel taşı haline gelmiştir. Bu NH yollarının manipülasyonu, ventriküler afterload ve ters kardiyak remodelinginde faydalı azalmaya neden olur.^{12,13}

ACE İnhibitörleri

Kalp yetersizliği tedavisinin köşe taşı olarak ACE inhibitörlerini kuran önemli çalışmalar CONSENSUS (1987),¹⁴ SOLVD-Treatment (1991),¹⁵ V-HeFT II (1991)¹⁶ ve SOLVD-Prevention (1992) idi.¹⁷

- CONSENSUS¹⁴ ve SOLVD-Treatment¹⁵ çalışmaları, enalapril ile tedavinin, KY'li hastalarda plaseboya kıyasla genel mortaliteyi %16-40 oranında azalttığını göstermiştir.
- V-HeFT II,¹⁶ enalaprilin daha önce V-HeFT I çalışmasında (1986) faydalı olduğu belirlenen hidralazin ve izosorbit dinitrat kombinasyonundan daha üstün olduğunu gösterdi.¹⁸
- SOLVD-Önleme-Prevention çalışması,¹⁷ enalaprilin düşük EF'li asemptomatik hastalarda da yararlı olduğunu doğrulamıştır.

ARB'ler

ARB'ler genellikle öksürük gibi yan etkiler nedeniyle ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda kullanılır. ACE inhibitörlerinden daha üstün oldukları kanıtlanmamıştır. ARB'lerin HF'de kullanılması kavramı Val-HeFT çalışmasında (2001) tanıtıldı.¹⁹

Beta Blokerler

KY'de beta blokerlerin rolü başlangıçta daha da kötüleşen inotropi endişeleri nedeniyle şüphencilik ile görüldü. COPERNICUS (2001),²⁰ gibi bir dizi büyük çalışmadan elde edilen kanıtlar, karvedilolün, kronik KY'li hastalarda plaseboya kıyasla mortalitede %35 azalmaya yol açtığını göstermiştir.

- Bisoprolol ve sürekli salımlı metoprolol (CIBIS-II,²¹ MERIT-HF²²) ile de önemli bir mortalite yararı gösterilmiştir; bu çalışmalar SSS'nin KY'deki rolü hakkındaki anlayışımıza olumlu yönde büyük ölçüde yardımcı oldu.

MRA'lar

Spironolakton, RALES çalışmasında (1999)²³ değerlendirildi ve halihazırda bir ACE inhibitörü ve bir kulp-diüretik alan ciddi HF'si olan hastalarda mortalitede %30'luk bir azalma ile ilişkilendirildi. Bu sonuçlar hafif KY ve SV sistolik disfonksiyonlu semptomları olan hastalarda başka bir MRA olan eplerenonu değerlendiren EMPHASIS-HF denemesi ile daha da güçlendirilmiştir (2011)²⁴ ve

- ACE inhibitörleri ve beta blokerleri ile optimal tedavi alan hastalara eklendiğinde belirgin ek fayda sağladığı gösterilmiştir.

Mevcut kılavuzlar, düşük EF'li kronik KY'nin tedavisi için ilk sırada hem bir ACE inhibitörü hem de beta bloker ile kombinasyon tedavisini önermektedir. Semptomatik SV sistolik disfonksiyon hastalarına genellikle bir MRA eklenir.^{3,4} Günümüz Kılavuzları genellikle ACEİ/ARB ve beta bloke ile tedavide stabilize edilemeyen dekompanse kronik KYdEF'li hastalarda böbrek fonksiyonlarının yakın takibi ile eklenmesini önermektedir (2016-ESC, 2017-AHA/HFSA).

Natriüretik Peptid Modülasyonu (Yeni Silahlanma)

Natriüretik peptidler, su ve tuz homeostazında önemli bir rol oynayan bir grup peptid hormonudur (**Şekil 1**). Daha önce tartışılan NH yollarına karşı düzenleyici denge sağlarlar; Faydalı etkileri arasında doğrudan vazodilatasyon, kan basıncının düşürülmesi, natriürez, diürez, böbreklerden renin salınımının düşürülmesi, böbrek kan akışının artırılması ve kardiyak hipertrofinin ve fibrozun azaltılması yer alır.²⁵ (**Şekil 1**)

Natriüretik peptid sistemi 3 ana peptidten oluşur:

1. Atrial natriüretik peptid (aNP)
2. B-tip natriüretik peptid (BNP)
3. C-tip natriüretik peptid (CNP)

ANP ve BNP kardiyak gerilmeye (yüksek dolum basınçları) yanıt olarak miyositlerden salınır. CNP esas olarak endotelial hücrelerden salınır.²⁵

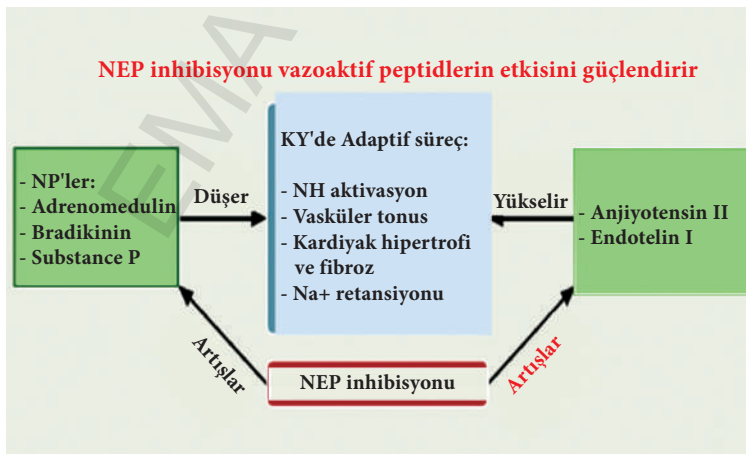
Kronik KY hastalarında dolaşımdaki NP seviyeleri yüksek bulunur ve BNP'nin (veya inaktif N-terminal fragmanının NT-proBNP) değerlendirilmesi KY'den şüphelenilen hastaların için tanısal (teşhise giden) yolun önemli bir anahtarı, bileşendir.⁴ Natriüretik peptid sistemi'nin, hipertansiyon ve kronik KY gibi kardiyovasküler hastalıkları olan kişilerde fonksiyonları anormaldir.²⁵ Hassas kütle spektrometrik tekniklerini kullanan son çalışmalar, BNP'nin hem aktif hem de inaktif bileşenlerinin

olduğunu göstermiştir. Kronik KY’li hastalarda sıklıkla BNP’nin anormal paterni bulunur; rölatif olarak koruyucu (aktif) BNP’nin eksikliği ve inaktif formun artışı.²⁵

Kronik KY’de Natriüretik Peptitlerin Artışı: Rekombinant natriüretik peptidin (neseritid) egzojen uygulaması ASCEND-HF çalışmasında değerlendirildi²⁶ ve akut fazdaki semptomlarda (dispne) bir miktar fayda sağladı; ancak mortalite veya yeniden hastane yatış oranlarında herhangi bir azalma veya böbrek fonksiyonunda iyileşme göstermedi.

NP konsantrasyonunu arttırmanın başka bir yöntemi, natriüretik peptidler dahil olmak üzere çeşitli peptid hormonlarını parçalayan bir enzim olan neprilisin veya NEP (*neutral endopeptidase* - [“natriüretik peptidler dahil olmak üzere birçok peptid hormonunu parçalayan enzim”]) inhibisyonu yoluyla parçalanması/indirgenmesi ile natriüretikpeptid konsantrasyonu düşer. NEP böbrek, akciğer, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve kardiyak miyositler gibi organlarda yaygın olarak eksprese edilir ve en yüksek konsantrasyonlar renal proksimal tübülüste bulunur.²⁵

Klinik çalışmalarda birkaç NEP inhibitörü geliştirilmiş ve test edilmiştir; klinik kullanım için geliştirilecek ilklere biri oral yoldan verilen bir ön ilaç olan Koksoksatriil idi.²⁵ Candoxatriil, KY hastalarında natriürez ve artmış plazma ANP konsantrasyonu gibi olumlu etkiler meydana getirdi. Bununla birlikte, anjiyotensin II ve endotelin I düzeylerini de arttırdığı bulunmuştur.²⁵ Bu, tek başına NEP inhibitörü kullanımının sınırlamalarından biriydi; NP’ler ve bradikinin gibi faydalı vazodilatör peptidlerde bir artış sağlarken, anjiyotensin II ve endotelin I (vazokonstriktörler) gibi ‘istenmeyen’ peptidlerde de bir artış vardır. Bu istenmeyen peptidler faydalı etkileri dengelemektedir.²⁷ (Şekil 2)



Şekil 2. NEP (neprilisin) inhibisyonunun çeşitli endojen vazoaktif peptidler üzerindeki etkisi.²⁷

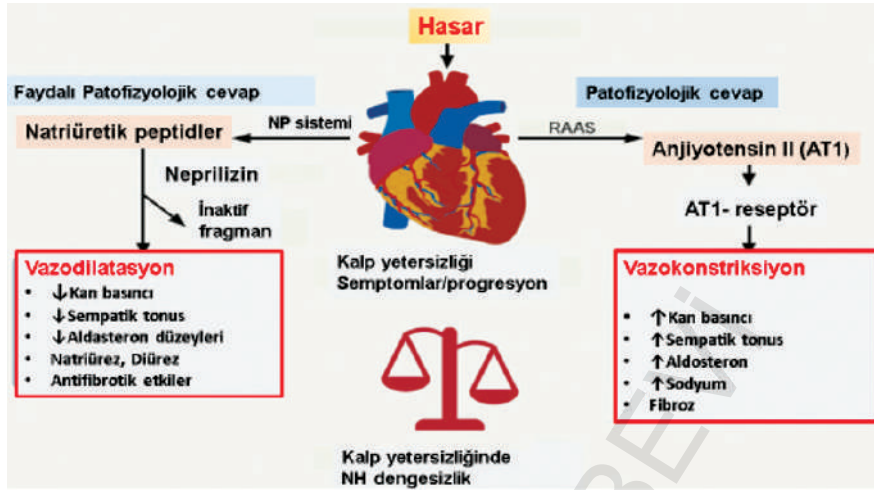
Kombine Edilen İnhibitörler

Vazopeptidaz inhibisyonu olarak adlandırılan bir kombinasyon, NEP inhibitörünü RAAS sisteminin inhibitörü ile birleştirme fikrine yol açtı.^{25,28} Bir NEP inhibitörünün bir RAAS inhibitörü ile birleştirilmesinin mantığı; birincisi endojen NP peptit seviyelerini arttırabilmesidir, ikincisi de anjiyotensin II’de istenmeyen artışlara karşı koyabilmesidir. IMPRESS çalışmasında NEP ve ACE’nin iki blokleri olan Omapatrilat KY’li hastalarda karşılaştırılan olarak lisinopril ile değerlendirildi.²⁹ Veriler omapatrilat ile ima edilen potansiyel faydalar (KY’li hastalarda enalapril’e karşı) daha ileri bir çalışmaya yol açtı.³⁰ Enalapril ile karşılaştırıldığında, ölüm ve intravenöz tedavi gerektiren hastaneye kabulü primer sonlanma noktası açısından üstün olmadığını kanıtlamıştır. Omapatrilatın hipertansif hastaların tedavisi için enalapril’e karşı test edildiği OCTAVE³¹ çalışmasından başka endişeler dile getirilmiştir. Omapatrilatın, enalapril ile karşılaştırıldığında, hastaların hedef kan basıncına daha hızlı ulaşmasına yardımcı olduğu bulunmasına rağmen, omapatrilat ile tedavi edilen hastalarda, enalapril ile tedavi edilenlere kıyasla, erken başlayan anjiyoödem olasılığı önemli ölçüde daha yüksekti.

ARNI’lerin gelişi

Vazopeptidaz inhibitörleri ile anjiyoödem nedeninin başlangıçta çift ACE ve NEP inhibisyonundan artan bradikinin seviyelerine sekonder olduğu düşünülmüştür.

Bununla birlikte, daha yeni veriler, aminopeptidaz P’nin inhibisyonunun, ACE inhibe edildiğinde bradikinin parçalanmasında da önemli bir rol oynadığını göstermektedir.²⁵ Bu, bir ARB ve bir NEP inhibitörünü birleştiren alternatif bir stratejinin geliştirilmesine yol açtı; bu durumda ARB, anjiyoödem riskinin azalması umuduyla ACE inhibitörleri kadar bradikinin metabolizmasına müdahale etmeme avantajı sunar.³² Bu ilaç grubuna kolektif olarak “NEP inhibitörü olan ARB veya anjiyotensin-reseptör – neprilisin inhibitörleri” (ARNI) adı verildi. Geliştirme molekülü LCZ696, ARNI ilaç sınıfının ilkidir ve valsartan’ı (bir ARB) sakubitril (bir NEP inhibitörü) ile birleştirir. ARNI sınıfı ilaçların hedeflediği ana yollar (**Şekil 3**)’de gösterilmektedir. Farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar,³⁴ sakubitril/valsartanın güçlü bir çift etkili anjiyotensin reseptörü ve NEP inhibitörü olduğunu göstermiştir. Sağlıklı katılımcılarda oral uygulamayı takiben, NEP inhibisyonu ve anjiyotensin-reseptör blokajının hızla sağladığı gösterilmiştir.



Şekil 3. Kalp yetersizliği bir “Nörohormonal dengesizlik” durumudur. Bu ilk klinik çalışmalar, sakubitril/valsartanın güvenliği ve etkinliğinin, kronik KY ve SV sistolik disfonksiyonlu hastalarda etkinliği kanıtlanmış yerleşik bir tedavi olan ACE inhibitörü, Enalapril üzerinde test edilen büyük, randomize, çift kör, kontrollü çalışma, PARADIGM-HF’nin planlanması ve yapılmasını sağlamıştır.⁵ **Kısaltmalar:** NP-Natriüretik peptid; AT1- Anjiyotensin tip I. **2017- AHA/ACC/HFSA KY** kılavuzu

Nörohormonal İnhibisyonu Hedefleyen Tavsiyeler (Güncelleştirilmiş 2013 Kılavuzuna Odaklanmış 2017 Tedavi Kılavuzu (ACC/AHA/HFSA Tavsiyelerine)

ACEİ veya ARB veya ARNİ ile RAAS İnhibisyonu

ACE inhibitörleri düşük EF’li KY hastalarında mortalite morbiditeyi düşürür. RAKÇ’lar ACE inhibisyonunun hafif, belirgin veya ciddi semptomlu KAH ile olan veya olmayan KY hastalarında faydalarını saptamıştır.

ACE inhibitörleri anjiyoödem meydana getirebilir ve düşük sistemik kan basıncı, böbrek yetersizliği olan veya yükselmiş serum potasyum düzeyli hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. ACE inhibitörleri ayrıca kinazları da inhibe ederler ve öksürüğe neden olabilen bradikinin düzeyleri yükselir; bradikinin ayrıca vazodilatasyon ile faydalı etkilerine katkı sağlayabilir.

ARB’ler ACE inhibisyonu varlığında alternatif enzim yollarından devam eden A II oluşumu gerekçesi ile geliştirildi.

ARB’ler kininazı inhibe etmezler ve ACE inhibitörlerine göre daha düşük öksürük ve anjiyoödem insidansı ile birliktedir; fakat ACE inhibitörleri gibi, ARB’ler de düşük sistemik kan basıncı, böbrek yetersizliği veya yükselmiş serum potasyum düzeylerinde dikkatli kullanılmalıdır.

ARB'ler ile uzun dönem tedavi ile hemodinamik, nörohormonal ve klinik etkiler RAA sistemini engellemesinden sonra beklenene uygun olup; özellikle ACEİ'lerini tolere edemeyenlerde mortalite ve morbiditeyi azalttığı RKÇ'lerde gösterilmiştir.

ARNİ, ARB ile natriüretik peptidler, bradikinin ve adrenomedüllin ve diğer vazoaaktif peptidleri parçalayan Neprilizin inhibitörü ile kombine edilmesidir. Semptomatik KYrEF'li hastalarda yeterli doz ACEİ ve Beta blokerin ikisini de tolere edenlerde Enalapril ile valsartan/sacubitrili karşılaştıran RKÇ'de ilk kez onaylanmıştır; ARNİ kardiyovasküler ölüm veya KY ile hastane yatışından ibaret toplamış sonlanım noktasını anlamlı olarak %20 azaltmıştır.

Ölüm ve KY ile hastane yatışı faydası alt gruplar arasında benzer derecede görünmüştür. ARNİ'nin kullanımı hipotansiyon ve böbrek yetersizliği riskleri ile ilişkilidir; anjiyoödem de neden olabilir.

- **IA: ACE inhibitörlerinin kullanımı kronik KYdEF'nin önceden veya şimdiki semptomları olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi düşürmede faydalıdır.**

ACEİ'lerin KAH ile olsun olmasın hafif, orta ve ağır KY semptomlu HFrEF hastalarında morbidite ve mortaliteyi düşürdüğü büyük RKÇ'lerde gösterilmiştir.

Veriler temin edilebilen ACEİ'lerin semptomlar ve sağkalıma etkilerinin farklı olmadığını işaret etmiştir. ACEİ'ler düşük dozda başlanmalı ve klinik çalışmalarda kardiyovasküler olayların riskini azalttığı gösterilen doza doğru artırılarak titre edilmelidir.

ACEİ'ler anjiyoödem meydana getirebilir ve düşük sistemik kan basınçlarında, böbrek yetersizliğinde veya yüksek potasyum düzeylerinde (>5.0 mEq/L) dikkatli verilmelidir. Anjiyoödem hastaların <%1'de oluşur; fakat siyahlar ve kadınlarda daha sıktır. Gebeler veya gebe kalmayı planlarda ACEİ'ler verilmemelidir. ACEİ'ler kininazı inhibe ederek ve beta blokeri arttırarak hastaların %20'sinde öksürüğe neden olabilir, ayrıca vazodilatasyona faydalı katkı sağlar. Şayet maksimal dozlar tolere edilemezse, intermediyer dozlar denenmelidir. ACE inhibisyonunun birdenbire kesilmesi klinik bozulmaya neden olabilir, engellenmelidir.

IB-R: Her ne kadar HFrEF için ACE inhibitörü yerine ARNI kullanılması üstün bulursa da ARNİ kullanımının uygun olmadığı HFrEF'li tüm bu hastalarda, ACEİ kullanımına devam edilmesi kuvvetle tavsiye edilir.

- **ARB: IA: Geçmişte ve halen semptomlu kronik KYdEF hastalarda; öksürük ve anjiyoödemden dolayı ACEİ'leri tolere edemeyenlere Mortalite ve morbiditeyi düşürmek için ARB'lerin kullanımı tavsiye edilmiştir.**

KYdEF'li RKC'li (randomize kontrollü çalışmalar) büyük çalışmalarda AR-B'lerin mortalite ve KY ile hastane yatışlarını düşürdüğü gösterilmiştir. KYdEF'li hastalarda ARB'ler ile uzun dönem tedavi RAAS'ın engellenmesinden sonra beklenen hemodinamik, nörohormonal ve klinik etkiler meydana getirir. ACEİ'lerden farklı olarak ARB'ler kininazı inhibe etmediğinden; öksürük ve anjiyoödem insidansı düşüktür.

Öksürük ve anjiyoödemden dolayı ACEİ'leri tolere edemeyen hastalarda, AR-B'ler başlanmalıdır. Diğer endikasyonlar için halihazırda ARB'leri tolere eden hastalar daha sonra KY gelişirse ARB'lere devam edilebilir. ARB'ler düşük dozlarda başlanmalıdır ve klinik çalışmalarda kardiyovasküler olayları düşüren dozlara doğru titre ederek yükseltilmeye çalışılmalıdır. ARB'ler, düşük sistemik KB, böbrek yetersizliği ve yüksek potasyum düzeylerinde (>5.0 mEq/l) dikkatli verilmelidir. Bununla birlikte anjiyoödem neden olan ACEİ'lerinin alternatiftir: ARB'ler ile bazı hastalarda da anjiyoödem gelişebileceğinden dikkatli olunmalıdır.

- **ARNİ-I.B-R: NYHA II veya III kronik semptomatik HFrEF'li hastalarda ACEİ veya ARB tolere edenlerde; mortalite ve morbiditeyi daha fazla düşürmek için bunların ARNİ ile değiştirilmesi tavsiye edilmiştir.**

ACEİ'lerin faydaları azalan KY progresyonunu, hastane yatışı ve mortalite oranı ile ilgilidir; Asemptomatikten ağır semptomatik KY'ye kadar klinik spektrumda gösterilmiştir. ACEİ'leri tolere edemeyen hafif-orta KY'lilerde ARB'ler ile benzer fayda gösterilmiştir.

Hafif-orta KY hastalarında (aşağıdakilerden biri ile karakterize: [geçmiş 12 ayda; hastane yatışı öncesinde: 1) hafifçe yükselmiş NP düzeyleri, BNP >150 pg/ml veya NT-proBNP ≥600 p/ml veya 2) BNP ≥100 pg/ml veya NT-proBNP ≥ 400 pg/ml] ;enalapril (2 x 10 mg/gün) ve sonradan da valsartan/sacubutrilin (ARNİ 160/200 mg x 2/gün) hedef dozlarının ikisini de tolere edenlerde: Hastane yatışı ve mortalite enalapril ile kıyasla valsartan/sacubutril bileşiği ile anlamlı düşmüştür.

Bu ARNİ'nin Semptomatik HFrEF'lilerde onaylanmış ve ACEİ'ler ve ARB'lerin yerine konması amaçlanmıştır. KY etkileri ve hedef dışı etkileri neprilizin enzim inhibisyonu ile çoklu biyolojik hedeflerinden kompleks olabilir. ARNİ kullanımı hipotansiyon ve düşük sıklıkta anjiyoödem insidansı ile ilişkilidir.

ARNİ KY çalışmasında test edilen 3 dozda temin edilebilir: Başlanması ve titrasyonunu kolaylaştırmak için çalışmada kullanılan hedef doz günde iki defa 97/103 mg'dır.

Klinik deneyimler ARNİ'nin özellikle kan basıncı, eşlik eden KY ilaçlarının düzenlenmesi ve nadir komplikasyonu anjiyoödem ile ilgili, optimal titrasyonu ve tolere edilebilirliği hakkında daha fazla bilgi sağlayacaktır.

- **ARNİ-III.B-R: ARNİ ACE inhibitörleri ile veya son ACEİ dozunun 36 saati içinde verilmemelidir.**

Oral Neprilizin inhibitörleri, ACE inhibitörleri ile kombinasyonunda kullanıldığında anjiyoödem neden olabilir; beraber kullanımı engellenmelidir. Neprilizin inhibitörü veya ACE inhibitörü, omapatrilat ikisini de temsil eden bir ilaç hipertansiyon ve KY'nin ikisinde de çalışılmıştır, fakat anjiyoödem ve ilişkili anlamlı morbiditenin kabul edilemez insidansından dolayı gelişimi sonlandırılmıştır. Bu yan etkinin, ACE ve neprilizinin ikisinin de direkt veya indirekt olarak anjiyoödem sebep olabilen bradikininin yıkması ile gerçekleştiği düşünülüyor. ARNİ, ACE inhibitöründen veya ACE inhibitörüne geçişte 36 saatin içinde verilmemelidir.

○ **ARNİ-III.C-O: Anjiyoödem hikayesi bulunanlarda ARNİ verilmemelidir.**

Omapatrilat, bir neprilizin inhibitörü (hem de ACE inhibitörü ve aminopeptidaz P inhibitörü) RKÇ'da HFrEF'li hastalarda enalapril ile görülene göre daha yüksek sıklıkta anjiyoödem ile ilişkilendirilmiştir. Hipertansif hastaların çok büyük RKÇ'da Omapatrilat enalapri ile göre 3 kat daha yüksek anjiyoödem riski ile ilişkilendirilmiştir. Siyahlar ve sigara içenler özellikle risk altındadır. Anjiyoödem yüksek insidansı en sonunda omapatrilat'ın klinik gelişiminin durmasına yol açmıştır.

Bu gözlemlerin ışığında anjiyoödem hipertansiyonlu hastalarda ARNİ tedavisinin değerlendirildiği ilk klinik çalışma ve sonra HFrEF'de ARNİ tedavisinin klinik faydasının gösterildiği büyük çalışmada dışlama kriteridir. Anjiyoödem hikayesi bulunan hastalarda anjiyoödem tekrarlamaya riskini arttıracığından ARNİ tedavisi verilmemelidir.

KYdEF'de Yeni Tedavi Tavsiyelerinde NH İnhibitörler Anjiyotensin Reseptör Neprilizin İnhibitörü

RAAS ve nötral endopeptidaz sistemine etki eden yeni tedavi edici ajanlar geliştirilmiştir [anjiyotensin reseptör neprilizin inhibitörü ARNİ]. Bu sınıfın birincisi LCZ696 valsartan ve sakubutril parçalarını tek maddede birleştirir. İnhibe edilen neprilizin ile neprilizinler, bradikinin ve diğer peptidlerin parçalanması yavaşlar. Yüksek dolaşan A-tip natriüretik peptid (ANP) ve BNP NP reseptörlerine bağlanır ve artan cGNP oluşumu fizyolojik etkiler gösterir. Böylece diürezis, natriürezis ve miyokardiyal relaksasyonu ve anti-remodeling artırır. ANP ve BNP de renin ve aldosteron salgılanmasını inhibe eder. Selektif AT 1-reseptör blokajı vazokonstriksiyon, sodyum ve su retansiyonunu ve miyokardiyal hipertrofiyi azaltır.

Yeni çalışma sakubutril/valsartanın [ambulator, semptomatik SVEF \leq %40 (çalışma sırasında \leq %35'e değiştirildi); yükselmiş plazma NP düzeyleri (BNP \geq 150 p*g/ml veya NT-proBNP \geq 600 pg/ml, veya önceki 12 içinde hastaneye yatırılmışsa: BNP \geq 100 pg/ml veya NT-proBNP \geq 400 pg/ml); ve eGFR 30 ml/

dk/1.73m², semptomatik HFrEF] hastalarda; çalışmaya giriş sırasında enalapril (10 mg günde 2 defa) ve sakubutril/valsartan (97/103 mg günde 2 defa)'ı ayrı tedavi periyotlarında tolere edenleri: ACEİ (enalapril) ile mukayese ederek mortalite ve morbidite üzerine uzun dönem etkilerini araştırmıştır.

Bu popülasyonda, kötüleşen KY ile hastane yatışı, kardiyovasküler ölüm ve tüm mortalite oranında sakubutril/valsartan (97/103 mg günde 2 defa) ACEİ'den (enalapril 10 mg günde 2 defa) üstündür. Bu nedenle Sakubutril/valsartan bu profile uyan HFrEF'li hastalarda tavsiye edilmiştir.

PARADIGM çalışmasında sakubutril/valsartanın enalapri ile üstünlüğüne rağmen klinik pratikte bu ilaç ile başlanan tedavide bazı ilgili güvenlik konuları kalmıştır. Semptomatik hipotansiyon sakubutril/valsartan grubunda daha sık bulunmuştur (≥75 yaşında, sakubutril/valsartan grubu %18 ve enalapril grubu %12 etkileniyor), buna rağmen ilacın kesilme oranı artmamıştır. Çalışmada anjiyoödem riski enalapril 10 mg günde 2 defa ile tedaviyi sadece tolere eden ve sakubutril/valsartan ile çalışmaya aktif girişin 5-9 haftasında toplanması ile azalmıştır (anjiyoödem sacubutril/valsartan grubunda %0,4 ve enalapril grubunda %0,2 oranında sonuçlandı). Örtüşen ACE ve neprilzin inhibisyonunun neden olduğu Anjiyoödem riskini en aza indirmek için; ACEİ, sakubutril/valsartan başlatmadan önce en az 36 saat durdurulmalı, bekletilmelidir.

ACEİ (veya ARB) ve sakubutril/valsartan kombine tedavisi kontrendikedir. Ek olarak, teorik amiloid depolanmasını hızlandıran beyinde beta-amiloid peptidin parçalanması ile ilgili ek endişeler vardır.

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu semptomatik kalp yetersizliği olan hastalarda (NYHA Sınıf II- IV) Farmakolojik tedaviler endikedir.

- KYdEF'li hastalarda; KY ile hastane yatışı ve ölüm riskini azaltmak için Beta blokerlere ek olarak ACEİ tavsiye edilmiştir (-I.A).
- Stabil, semptomatik KYdEF'li hastalarda; KY ile hastane yatışı ve ölüm riskini düşürmek için ACEİ'lere ek olarak Beta bloker tavsiye edilmiştir (-I.A).
- KYdEF'li ACEİ ve Beta bloker tedaviye rağmen semptomatik kalan hastalarda KY ile hastane yatışı ve ölüm riskini düşürmek için MRA tavsiye edilmiştir.

Seçilmiş Semptomatik Düşük EF'li Kalp Yetersizliğinde 'Diğer' Farmakolojik Tedavi Tavsiyeleri:

Diüretikler

- Konjesyonun semptom veya bulguları bulunan hastalarda semptomlar ve egzersiz kapasitesini düzeltmek amacı için diüretikler tavsiye edilir (-I.B).

- Konjesyonun semptom ve/veya bulguları bulunan hastalarda KY ile hastane yatışını azaltmak için diüretikler düşünölmelidir (-IIa.B).

Anjiyotensin reseptör neprilizin inhibitörü

- ACEİ, Beta bloker ve MRA ile optimal tedaviye rağmen semptomatik kalan HF-rEF'li ambulator hastalarda KY ile hastane yatışı ve ölüm riskini daha fazla düşürmek için Sakubutril/valsartanın ACEİ yerine konulması tavsiye edilir (-I.B).

If-kanal inhibitörü

- SVEF \leq %35, sinüs ritminde ve dinlenimde kalp hızı \geq 70/dk KY ile hastane yatışı ve ölüm riskini düşürmek için Beta bloker (veya bunun altında maksimum tolere edilen doz), ACEİ (veya ARB), ve MRA (veya MRA) ile kanıta dayalı dozlara rağmen semptomatik hastalarda İvabradin düşünölmelidir (-IIa.B).
- KY ile hastane yatışı ve kardiyovasküler ölüm riskini düşürmek için, ACEİ (veya ARB) ve MRA (veya ARB) almakta olan Beta blokeleri tolere edemeyen veya kontrendike olan; sinüs ritminde ve dinlenimde kalp hızı \geq 70/dk olan semptomatik hastalarda İvabradin düşünölmelidir (-IIa.C).

Digoxin

Sinüs ritminde ACEİ (ARB), Beta bloker ve MRA ile tedaviye rağmen semptomatik sinüs ritmindeki hastalarda, hastane yatış riskini (tüm sebepler ve KY ile yatışın her ikisini de) azaltmak için Digoxin düşünölebilir (-IIb.B).

N-3PUFA

- N-3 PUFA kardiyovasküler hastane yatışı ve kardiyovasküler ölüm risklerini azaltmak için semptomatik KY hastalarında düşünölebilir (-IIb.B).

Kalp yetersizliği Pratiğine Anahtar mesajlar

- Sempatik sinir ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemlerinin kronik aktivasyonu, kronik kalp yetmezliği olan hastalarda hastalık ilerlemesine katkıda bulunur.
- Kronik KY'de prognozu arttırdığı kanıtlanmış farmakolojik tedaviler (ACE inhibitörleri, beta blokerler, MRA'lar) bu aktif nörohumoral sistemleri antagonize eder.

- Natriüretik peptit ailesi, karşı düzenleyici vazodilatör ve natriüretik yollar sağlar ve bu nedenle potansiyel yararlı farmakolojik modülasyon için bir hedefdir.
- ACEİ'ler veya ARB'ler veya ARNİ seçilmiş hastalarda kanita dayalı beta blokerler ve aldosteron antagonistleri ile Renin anjiyotensin sistem inhibisyonu, kronik KYdEF'li hastalarda morbidite ve mortaliteyi düşürmek için tavsiye edilir.

Kaynaklar

1. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248–54. [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90167-L](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(92)90167-L)
2. Ferrara R, Mastrolilli F, Pasanis G et al. Neurohormonal modulation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002;4:D3–D11. [http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X\(02\)80022-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-668X(02)80022-7)
3. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33:1787–847. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs104>
4. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: management. NICE guidelines CG108. London: NICE, August 2010. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg108> (accessed 12 December 2015).
5. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al.; for the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure (PARADIGM-HF). *N Engl J Med* 2014;371:993–1004. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
6. Kalra PR, Angnostopoulos C, Bolger AP, Coats AJ, Anker SD. The regulation and measurement of plasma volume in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1901–08. [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01903-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01903-4)
7. Alpern RJ, Caplan MJ, Moe OW. Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology & Pathophysiology. 5th edition. London: Academic Press, 2013;1286–8.
8. Bell-Reuss E, Trevino DL, Gottschalk CW. Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium re-absorption. *J Clin Invest* 1976;57:1104–07. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI108355>
9. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and haemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577–85. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199908193410806>
10. Schlaich MP, Kave DM, Lambert E, Somerville M, Socratous F, Esler MD. Relationship between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2003;108:560–5. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000081775.72651.B6>
11. Levick SP, Murray DB, Janicki JS, Brower GL. Sympathetic nervous system modulation of inflammation and remodelling in the hypertensive heart. *Hypertension* 2010;55:270–6. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142042>
12. Klabunde RE. Renin-angiotensin-aldosterone system. *Cardiovascular physiology concepts*. Available from: <http://cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP015.htm> [accessed 27 November 2015].
13. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure. Physiology, pathophysiology and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1747–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.015>
14. CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–35. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198706043162301>
15. SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive cardiac failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>

16. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine- isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. V-HeFT II, 1991. *N Engl J Med* 1991;325:303–10. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199108013250502>
17. SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199209033271003>
18. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. V-HEFT I. *N Engl J Med* 1986;314:1547–52. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198606123142404>
19. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart failure Trial investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–75. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010713>
20. Packer M, Coats AJS, Fowler MD et al.; for the COPERNICUS Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200105313442201>
21. CIBIS-II trial investigators. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11181-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11181-9)
22. MERIT-HF trial investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–07. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04440-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04440-2)
23. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al.; for the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–17. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
24. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al.; for the EMPHASIS-HF study group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
25. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system – an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J* 2013;34:886–93. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs262>
26. O’Conner CM, Starling RC, Hernandez AF et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;365:32–43. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1100171>
27. Ferro CJ, Spratt JC, Haynes WG, Webb DJ. Inhibition of neutral endopeptidase causes vasoconstriction of human resistance vessels in vitro. *Circulation* 1998;97:2323–30. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.97.23.2323>
28. Burnett JC Jr. Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. *J Hypertension Suppl* 1999;17:S37–S43.
29. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet* 2000;356:615–20. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02602-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02602-7)
30. Packer M, Califf R, Konstam M et al.; for the OVERTURE Study Group. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;106:920–6. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000029801.86489.50>
31. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: The Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17:103–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjhyper.2003.09.014>
32. Adam A, Cugno M, Molinaro G, Perez M, Lepage Y, Agostoni A. Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE-inhibitors. *Lancet* 2002;359:2088–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08914-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08914-6)
33. McMurray JJV. Nephilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. *Eur Heart J Fail* 2015;17:242–7. <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.250>
34. Gu J, Noe, A, Chandra P et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor–nephilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol* 2010;50:401–14. <http://dx.doi.org/10.1177/0091270009343932>

EMA TIP KİTABEVİ

1.3.

Kronik Kalp Yetersizliği Tedavisi

Prensipier, Deneyimler, Görüşler ve Kılavuz Tavsiyeleri ile

“Kalp Yetersizliği Tedavisinin Pratiği”

Konjestif Sendromun Üstesinden Gelmek

TEDAVİ

Diüretikler, Sodyum ve Dekonjesyon: Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ne olursa olsun, KY semptomları çoğunlukla konjesyon ile ilişkilidir. Diüretikler, özellikle kulp-diüretiği, geleneksel olarak semptomları düzeltmek için, akut ve kronik dekompanse KY’de dekonjesyon için kılavuzlar tarafında kuvvetle (Sınıf I tavsiye) tavsiye edilmektedir. Diüretik dozu da büyük ölçüde ampiriktir ve dekonjesyonu hedefleyerek titre edilir.

- Uygunşuz şekilde düşük dozda diüretik kullanımı, sürekli ve inatçı (persistan) konjesyona neden olabilir. Tersine, uygunşuz şekilde yüksek dozlarda kulp-diüretiği kullanımı, hayat kurtaran ilaçların (RAAS inhibitörleri) titrasyon dozunun düşürülmesine, bazen ilacın kesilmesine yol açabilen; hipotansiyon ve böbrek fonksiyonlarının bozulma riski ile ilgili elektrolit anormallikleri (hipokalemi) ve hipovolemiyi tetikleyebilir. Ayrıca aşırı yüksek dozda kullanılan diüretikler, kontrolsüz çok fazla miktarda diürez ile RAAS’ı daha fazla uyararak KY’yi kötüleştirebilir. Dolayısı ile bu hastalarda optimal dekonjesyon sağlanır sağlanmaz (konjesyonun periferik bulgularından ziyade semptomlarının rahatlaması ile) diüretiğin dozu övolemiyi koruyan daha düşük dozlara yavaş yavaş düşürülmelidir.
- Bu sorunun üstesinden gelmek için önerilen: Dekompanse KY’de NYHA sınıf II -IV hastanın, diüretikle semptomları ve hemodinamiği (kan basıncı) stabil

olur olmaz diüretik tedaviye hızla RAAS inhibitörleri (ACEİ/ARB) ve beta blokerler (sonra da aldosteron antagonistleri) eklenmelidir.

Bununla birlikte, aşırı volüm yüklenmesinin üstesinden gelerek optimal dekonjesyonun belirlenmesini, hastanın fizik muayenesinin tekrarlanması ve vücut ağırlığının günlük tartılması ile erken saptamak zordur: Fizik muayenede pulmoner ve sistemik konjesyonunun akciğer oskültasyonunda yaş raller gibi bulguları ile nefes darlığı, halsizlik gibi semptomları ve/veya pulsatil juguler venöz dolgunluk, HJR ve konjestif hepatomegali ile çukurlaşan pretibial, retromalleolar ödem ve asit gibi spesifik ve tipik semptom ve bulguların “kılı kırk yarararak” aranmasının yanında; tıbbi görüntüleme (göğüs radyografisi, B-mode akciğer ultrasonu, inferior vena kava [çapın inspiratuvar kollaps oranı] ve diğer ekokardiyografik ölçümleri [sağ atriyum, pulmoner arter basınçları]) ve de yükselmiş kalp içi basınç ve volümlerinin hemodinamik biyomarkeri natriüretik peptidlerin (BNP, NT-proBNP) plazma düzeylerinde artış konjesyonlu hastanın değerlendirilmesine yardımcı olabilir.

- Diüretik direnci, tekrarlayan konjesyonlu kronik ciddi ileri KY'li hastaların çoğunda ortaya çıkar. Bu klinik durumda, elektrolit dengesizliği (özellikle hiponatremi), hipotansiyon, hipoksi ve asidozun düzeltilmesi, total vücut volümünün artışına bakılmaksızın intravasküler volümün optimize edilmesi veya düzeltilmesi/onarılması (“etkin dolaşım volümünün” sağlanması) ile birlikte hastanede tedavi gören hastalarda ekstrakorporeal ultrafiltrasyona alternatif olarak İV diüretik doz ayarlamaları (tekrarlayan bolus yüksek dozlar ve sürekli infüzyon ile), inotropolar, tiazid benzeri diüretikler ve aldosteron antagonistinin eklenmesini (ardışık nefron blokajı) (ardışık diüretik kullanımı) kapsayan spesifik farmakolojik algoritmalar önerilebilir.

Kalp yetersizliği ile meydana gelen nörohormonal dengesizlik özellikle aşırı RAAS aktivasyonu ile sodyum ve suyun atılamaması ve retansiyonuna neden olabilir. Dolayısı ile hastalarda su ve tuz alımının kısıtlanması, özellikle diüretik kullanımında, konjesyonlu KY hastalarında geleneksel olarak tavsiye edilir. Fakat önemli kalp yetersizliği kılavuzları diyetle sodyum ve sıvı kısıtlaması önerileri konusunda tam bir fikir birliğine varmamıştır.

- Konjesyon ve dekonjesyonun saptanması, dinamik izlenmesi ve tedavisi etkin KY tedavisinin (faydası risklerinden fazla) düzenlenmesine yardımcı olabilir. Uzman görüş ve deneyimlerimize göre konjesyonun basitçe FM ile hasta başında klinik olarak teşhis edilmesi, tedavisinin başlanması ve sonuçlarının ağırlıklı olarak fizik muayene ile takip edilmesi dekonjesyonun ayaktan ve hastanede en etkili yaklaşım stratejisidir.

A. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinin Tedavisi

Düşük EF'li KY (KYdEF) hastalarında primer patofizyolojik anormallikler, dinlenimde veya egzersizde kalbin sistemik dokuların ihtiyacını ve kalp debisini sağlamamasına yol açan kalp boşluklarının büyümesi, miyokardiyal kontraktilitenin azalması ile meydana gelen kalbin yapısal ve fonksiyonel bozukluğu ile gelişen kardiyak remodellendir; sonucunda atım hacmi ve/veya kalbin debisi düşerken SV dolum basınçları (preload) ve sistemik periferik direnç (afterload) yükselir.

- Yükselmiş intrakardiyak basınçlar; her kalp siklusunda düşük debi ile boşalmayan kalbe dönen kan volümünün katkısı ile geriye taşkına sebep olur; yükselen pulmoner venöz basınç artışı akciğerler, daha sonra da sıra ile sağ atriyum basıncı ile juguler ven ve inferior vena kava basınçlarında artış ile periferde konjesyona neden olabilir.

Miyokardiyumun miyosit sayısı ve fonksiyonları; uygun tedavi girişimleri zamanında ve doğru şekilde uygulanmaz ve yapılmazsa giderek azalır. Miktarı gittikçe çoğalan non-fonksiyonel miyokardiyal interstisyel fibroz doku ile yer değiştirir ve sonuçta bozulan sito-skletal yapı sonucunda miyokardiyumun kasılabilirliği azalır (sistolik fonksiyon). Aynı zamanda sertliği artar, gevşeyebilme özelliği (diyastolik fonksiyon) bozulur ve bu sırada gelişen anatomik aritmojenik substrat gelişimi ile öldürücü aritmi (akut kardiyak arrest) oluşur.

- Bu şekilde ciddiyeti ve yaygınlığı gittikçe artan hastalık, patofizyolojisinde çoklu sistemik hemodinamik ve nörohormonal mekanizmaları olan bir sendrom olarak görünmeye başlar. Bunlar enflamasyon ve RAAS, otonom sinir sistemi, endotelyum, NP ve vazopressin sistemleri gibi nörohormonal sistemlerin bozukluğunu ihtiva eder. Diğer patofizyolojik klinik mekanizmalar yüksek kalp hızı, atriyal fibrilasyon, ventriküler-vasküler eşleşme anormallığı ve kompleks kardiyorenal etkileşimleri (kardiyorenal sendrom, konjestif hepatik sendrom) kapsar.

Akut koroner sendromların tedavisindeki sağkalım sonuçlarını olumlu etkileyen gelişmeler sonucunda, hastalar post-miyokard enfarktüsünde azalan miyokardiyal hasara bağlı KYdEF'ye daha az ilerlerler. Yine de günümüzde iskemik kalp hastalıkları (iskemik, hiperpne, nekrotik ve fibrotik miyokardiyum ve iskemik mitral kapak disfonksiyonu ile) kalp yetersizliğinin önde gelen etiyolojik sebebidir. Kalp kapak hastalığı, ailevi kardiyomiyopati ve sekonder kardiyomiyopatiler (enfiamatuvar, alkol veya kemoterapi gibi kardiyotoksik, enfeksiyöz) dahil iskemik olmayan nedenler, KYdEF nedenlerinin %30'unu oluşturur.

- Kalp yetersizliği tedavi ve korunmasında özellikle KYdEF hastalarında öne çıkan tedavi kılavuzları tavsiyeleri iyi tasarlanmış randomize çalışmaların sonuçlarından kaynaklanan sağlam kanıtlara dayanmaktadır:
 - RAAS inhibitörleri (ACEİ'ler, ARB'ler veya MRA'lar) ve betablokerler; sağkalımı düzeltmek/artırmak, ani ölümü azaltmak ve KY'ye bağlı yeniden hastane yatışı önlemek için uluslararası tüm kılavuzlarda (*mutlak kontrendikasyon yokluğunda "olmazsa olmaz"*) kuvvetle önerilmektedir (sınıf I tavsiye, kanıt düzeyi A). PARADİGMA HF sonuçlarına dayanarak: KY'ye bağlı hastane yatışını ve ölüm riskini daha da azaltmak amacıyla, "optimal tedaviye rağmen semptomatik kalan KYdEF'li ambulatuvar (ayaktan tedavi alan) hastalarda" ACEİ yerine sakubitril-valsartan kullanılması önerilmektedir.
- Kontrendike olmadıkça, KYdEF'li semptomatik tüm hastalara bu ilaçlar terchen hedeflenen maksimal tolere edilebilen dozda ve kombinasyonda verilmelidir. Kılavuz tavsiyelerinin dayandığı klinik çalışma sonuçlarında sınıf IA olarak tavsiye edilen bu tedavilerin kombine kullanımı optimal tedavi kabul edilmektedir; bu çalışmalarda ciddi ve hafif-orta KYdEF'li olgularda mortalitede anlamlı düşüşe yol açmıştır.
- Ayrıca, 1984-18898 hasta yılını izleyen 15 büyük ölçekli çalışmanın ağırlıkta olduğu 58 çalışmanın (Network) meta analizinde; kanıta dayalı ilaçların kombinasyonunun, tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında %60'a kadar ve tüm nedenlere bağlı hastaneye yatışlarında ortalama %40'lara varan düşüşler sağlayabildiğini göstermiştir. Aynı zamanda, klinik çalışmalara dahil edilen hastalarda, yıllık ani kalp ölümü oranı %5'in altına düşmüştür.
- Uluslararası kayıt verileri, doktorun KYdEF'de önerilen ilaçlara uymasının, hastalıkta düzelen sonuçlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte çoğunlukla olumsuz olaylar hakkındaki aşırı endişeden, bu ilaçlar optimal değil hem genel kullanımdan daha az hem de daha düşük dozda kullanılmaktadır. Hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonlarının bozulması; RAAS inhibitörlerinin düşük dozda ve az kullanımının ve de kesilmesinin en sık belirtilen nedenleridir.
 - Kalp yetersizliği olan 20.000 hastada hiperkalemik atak sonrası olumsuz olay veya ölüm riski: RAAS inhibitörü ile tedaviyi maksimum dozda alanlarda %44 gelişirken, submaksimal dozdakilerde %52 ve tedaviyi kesenlerde ise %60 oranında gelişmiştir (istatistiksel anlamlı).
 - İlacı submaksimal dozda alan veya bırakan hastalar, maksimum dozda alan hastalardan yaklaşık iki kat daha fazla ölüyorlardı.
- β -bloker kullanımını; hipotansiyon, yorgunluk ve bradikardi gibi KY'nin kötüleşmesi ile ilgili endişelerden dolayı engellenmiş olabilir. Ancak bu olumsuz olayların çoğu öngörülebilir, geri döndürülebilir ve tedavi edilebilirdir; en önemlisi bu olayların meydana gelmesi beta-blokerlerin sağkalım yararlarını

azaltmaz. Bu nedenle, bazı durumlarda olumsuz olaylar ile ilgili endişeler aşırı ve gereksiz olup bu hastaları hayat kurtaran tedavilerden mahrum edebilir.

- Özellikle hipotansiyon semptomatik ise, çoğunlukla gereksiz vazodilatörlerin (kalsiyum kanal blokerleri, alfa-blokerler ve nitratlar) kesilmesi ve özellikle diüretiklerin övolemiyi idame ettirecek (hipervolemi ve dehidratasyondan korunarak) en düşük doza indirilmesi ile düzeltilebilir, tedavi edilebilir. Düşük EF'li (<%30 gibi) ileri KY hastalarında çok düşük atım hacmine bağlı sistemik hipoperfüzyon ve hipotansiyonu önlemek ve kalp debisini sürdürülebilmek için kalp hızı normalin üstünde seyrederek; bu hastalarda beta bloker kullanımının riski yüksektir, intravasküler hipovoleminin yanında kalp hızının da kontrolsüz düşürülmesi hemodinamiğin kötüleşmesine yol açacak hipotansiyona sebep olabilir.
 - Dolayısı ile bu hastalar tolere edilebilir hafif hipervolemik ve kalp hızı sinüs ritminde ise >60/dk-80/dk hızına yakın, atriyal fibrilasyonda ise ventrikül hızı >80-100/dk'yı aşmayacak, hipotansiyon oluşturmayacak hızlarda tutulmalıdır.
 - Çok düşük EF'li semptomatik hipotansiflerde, özellikle hastanede yatan hastalarda bu durumda önce diüretik dozu neredeyse yarı yarıya düşürülmelidir ve ACE inhibitörü/ARB başlanması beta bloker kullanımından sonraya saklanması daha akılcı olabilir.
 - Her şeye rağmen hastane çıkışında ACEİ/ARB veya AA ile beta bloker kombinasyonu oluşturulmaya çalışılmalı ve bu hastalarda çok düşük dozlarla başlanıp yavaşça atılarak titre edilmelidir.
- Bu hastalarda “olmazsa olmaz” tedavilerin optimal kullanımını sağlayan stratejiler: **(a)** eGFR, serum potasyum ve kan basıncının sık izlemi (tedaviye başlamanın 3 günü içinde veya stabil oldukça her 4 ayda bir doz ayarlaması); **(b)** dozun yavaşça artırılarak titrasyonu; **(c)** diğer eşlik eden, zorunlu olmayan, etkileşimli ilaçlardan (non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, potasyum destekleri, diyetle potasyum, kan basıncını düşüren diğer ilaçlar ve aşırı diüretik dozları gibi) kaçınılması **(d)** özellikle hemodinamiye akut etkisi (hipotansiyon ve bradikardi ile) olabilecek bu ilaçların dozunun ayarlanması sırasında klinik bulgular (kan basıncı, kalp hızı senkop, presenkop ve ortostatik hipotansiyon bulguları) ilacın alımına yeni başlandığında veya doz düzenlenmesi sırasında her gün kontrol edilmelidir.
 - Sürekli, inatçı ciddi hiperkalemi, hipotansiyon veya böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi durumunda RAAS inhibitörleri dozunun düşürülmesi veya kesilmesi “geçici olarak” düşünülebilir. Ancak ilacın geçici kesilmesi ilacın mümkün olan en kısa sürede tekrar başlamasını ve dozunun (daha yavaş ve dikkatli) artırılarak titre edilmesini engellememelidir.
 - ACEİ/ARB'lerin yararlı etkileri (kardiyak kökenli mortalite, KY için yeniden hastane yatışı ve hatta SV remodelingi geri çevirme) geçen zaman ile toplanarak arttığından ve tamamen bırakılması durumunda faydanın miktarının yeni başlanmış düzeye düşeceğinden; bu ilaçların yuka-

rıdaki koşullarda kesilmesi son çare olmalıdır (diğer ilaçların kesilmesi sonra da dozunun düşürülmesi gibi).

Potasyum bağlayıcıların kullanımı hiperkalemiye eğilimli hastalarda dozu artırarak titre etmeyi kolaylaştırabilir. Bu tedavinin kardiyovasküler hastalıkları önleyip önlemeyeceği henüz kanıtlanmamıştır.

- KYdEF’li hastalar giderek daha yaşlı (>80 yaş) ve daha fazla çoklu komorbidler ile birlikte. Kalp yetersizliği ile ilgili klinik çalışmalar genellikle ileri yaş ve birlikte bulunan ciddi komorbiditeler gibi sonuçları olumsuz etkileyebilecek faktörlere sahip hastaları dışlamıştır. Bunun sonucunda kalp yetersizliği tedavisine cevabın, komorbid durumların varlığında ve KY tedavileri ile eşzamanlı kullanılan diğer ilaç tedavilerinin farmakodinamik veya farmakokinetik etkileşimlerinde yaklaşımın ne olacağı belirsiz olup, daha az kesin ve net kalmıştır. Fakat bu hastaların standart KY tedavisinden fayda görmeyeceklerine ait bir kanıt yoktur: Bu hastalarda da hastalığın ciddiyeti, klinik bulguları ve komorbiditelerin varlığı (KYdEF’de >80 yaş) veya ilaç etkileşimleri klinikte dikkate alınarak hastanın tedavisinin başlanmasında ve dozunun titrasyonunda veya özellikle ambulatuvar izlemde bireysel ayarlamalarda ”kanıta dayalı” kılavuz tavsiyelerine uyulmalıdır.
- İvabradin: Sinüs ritimli KYdEF’li hastalarda eğer tolere edilebildiği maksimum dozlarda ACEİ ve beta-bloker alınmasından sonra kalp hızı 75/dk’nın üzerinde ise tedaviye selektif sinüs düğümü inhibitörü İvabradin eklenip de hız düşürüldüğünde (sinüs hızı <70/dk) hastane yatışlarını daha da önlemiştir. Ancak ileri KY hastalarında atım hacmi çok düşük olduğunda hızın bu kadar düşürülmesi hemodinamiyi daha da bozabilir (sinüs hızı tercihen 60-80/dk arasında üst sınıra yakın tutulmalıdır).
 - Beta-bloker ve digoksin kombine tedavisinin yararları gösterilmemesine rağmen özellikle KYdEF’li hastalarda, hipotansif atriyal fibrilasyonda ventrikül hızının kontrolüne yardımcı olabilir.
 - Atriyal fibrilasyon ve KY’li hastalarda dakikada 60 ve 110 vuru arasında değişen ventrikül hızı hedefleri tavsiye edilse de AF’de en uygun hedef kalp hızı konusunda fikir birliğine varılmamıştır
 - Özellikle çok düşük EF’li (<%30) ileri KY, hipotansif ve atım hacmi düşük hastalarda kalp hızı; yakın kan basıncı kontrolü ile kalp debisini korumak için 80-100/dk arasında tutulmaya çalışılmalıdır.
 - Amiodaron, güvenlik endişeleri nedeniyle AF’de ventriküler hız kontrolü için ilk sıra olarak tercih edilmez.
- Elektriksel veya farmakolojik kardiyoversiyon ile ritim kontrolü, optimal tıbbi tedaviye ve yeterli ventriküler hız kontrolüne rağmen KY semptom veya bulguları devam eden hastalarda semptom ve bulguları düzeltmek için düşünülmelidir.

- Kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyonu olan hastalara tercihen direkt etkili oral antikoagülanlar ile antikoagülasyon yapılması önerilmektedir. Bu hastalarda kanamanın kalp yetmezliği olmayanlardan daha sık olabileceği kabul edilmelidir, çünkü KY CHADS2VASC2 skorunun bir bileşenidir (Diğer bileşenler: ≥ 75 yaş, kadın cinsiyet, KY, HTA, tromboembolizm/inme hikayesi, damar hastalığı hikayesi [geçmiş Mİ, periferik arter hastalığı veya aortik plaklar], diyabet).

B. Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği ve Tedavi Yaklaşımı

Korunmuş EF'li kalp yetersizliği (KYkEF), KY için tüm hastane girişlerinin yaklaşık yarısıdır ve önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili olup prevelansı da artmaktadır. KYkEF'nin tanımı, patofizyolojisi ve sebepleri tartışmalıdır. Ancak çoğu kılavuzda KYkEF'in teşhisi için en az gerekenler: “*Kalp yetersizliğinin semptom ve bulgularının bulunması ve nispeten korunmuş bir ejeksiyon fraksiyonu (EF %40'tan büyük)*” olduğu kabul edilmiştir.

- Ancak son ESC-2016 KY kılavuzu EF'ye göre özellikle EF sınırını %50 üzerine yükselterek, %40-50 arasında klinik özellikler ve rakamsal değer dışında tamamen aynı olan “arada EF grubunu” da yerleştirerek kalp yetersizliğini 3 farklı gruba ayırmıştır. (Tablo 1)

Tablo 1. Korunmuş (KYkEF), Ara (KYaEF) ve Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinin (KYdEF) Ayırt Edici Tanımı

KRİTER	KYdEF	KYaEF	KYkEF
1)	Semptom ve Bulguları	Semptom ve bulguları	Semptom ve bulguları
2)	SVEF <%40	SVEF%40-49	SVEF \geq %50
3)	-	1. Yüksek NP düzeyleri 2. Aşağıdaki en az 1 ek kriter: a. İlgili yapısal kalp hastalığı: b. SVH ve/veya sol atriyal büyüme... 3. Eko'da Diastolik disfonksiyon	1. Yüksek NP düzeyleri 2. Aşağıdaki en az 1 ek kriter: a. İlgili yapısal kalp hastalığı: b. SVH ve/veya sol atriyal büyüme... 3. Eko'da Diastolik disfonksiyon

Klinik bulgular; HFpEF, diüretik kullananlarda ve KY'nin erken (akut) evresinde bulunmayabilir. BNP: >35 pg/ml, proBNP: >125 pg/ml.

Kısaltma: KYkEF =KYpEF; KYmrEF =KYaEF; KYrEF =KYdEF.

KYkEF'li hastalar KYdEF'lilerden göre daha yaşlı olma eğilimindedir, dolayısı ile popülasyon yaşlandıkça bu hastalığın prevalansı artmaktadır. Bundan başka, KYkEF'li hastalar, KYdEF'li olanlardan daha fazla komorbidite (diyabet, atriyal fibrilasyon, anemi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı dahil) sahiptir. Artan obezite ayrıca HFpEF için daha kötü NYHA fonksiyonel sınıfına katkıda bulundu. Obez hastanın NYHA sınıfının tayin edilmesi güçtür. Bu komorbiditeler ile ilişkili atfedilebilir risk, artan EF ile artmaktadır. KYkEF'deki komorbiditelerin yüksek prevalansı, bu durumun bağımsız bir varlık olarak var olamayacağını; ancak basitçe komorbiditelerin bir koleksiyonu olabileceği fikrini doğurmuştur. Kavram, KYkEF'li hastalarda, bu komorbiditesi olan ancak KY olmayan hastalardan çok daha fazla sayıda olay ile karşı karşıyadır. Bununla birlikte ayaktan tedavi edilen KYkEF hastalarında HFrEF'li hastalara göre morbidite ve mortalite, KYdEF'den önemli ölçüde düşüktür. Daha sonra hastaneye yatış ve hastanede yatan hastalarda mortalite her iki durum için de benzerdir. HFpEF'li hastalar için çeşitli klinik sonuç çalışmaları denemeleri yapılmış; ancak hiçbiri birincil sonlanım noktalarına ulaşmamıştır. Bu çalışmaların hepsi şimdiye kadar RAAS inhibitörlerini, ACE inhibitörlerini, anjiyotensin reseptör blokerlerini veya MRA'ları⁵⁵ değerlendirmiştir.

Kandesartan, kardiyovasküler ölüm veya KY için hastane yatışta %11 anlamlı olmayan bir azalma ile ilişkilendirildi. Ancak post-hoc analizler, toplam hastane yatışlarında anlamlı bir düşüşü ima etmiştir (*CHARM-Preserved ile korunma çalışmasında*).

KYdEF'nin tedavisinde spironolakton ile MRA'ların başarısı ve miyokardiyal fibrozisin patofizyolojideki olası rolüne dayanarak spironolaktonu plasebo ile karşılaştıran *TOPCAT çalışmasında*; spironolaktonların KYdEF tedavisinde başarısına ve miyokardiyal fibrozun KYkEF'nin patofizyolojisinde bir rol oynamasına bağlı olarak spironolaktonu plasebo ile karşılaştırmak, kardiyovasküler ölüm veya hastane yatış oranında %11'lik anlamlı olmayan bir azalma ile birincil son noktayı anlamlı karşılayamadı. Bu sonuçlar bazı ülkelerde hasta seçiminde KY olmayanların da alınmasına bağlanmıştır. Dolayısı ile eğer uygun şekilde test edilirse, spironolakton KYkEF'li hastalarda sonuçları iyileştirebilir.

KYkEF'teki tek pozitif birincil sonuç Faz 2 çalışmasında; KYkEF'de sacubitril-valsartan, NT-proBNP düzeyinde sadece valsartan ile karşılaştırıldığında düşüşü arttırdı, sol atriyal boyutta ve NYHA sınıfında düzelleme sağladı (*PARAGON-HF*).

İskemik kalp hastalığı, açık akciğer hastalığı, hipertrofik kardiyomiyopati veya KYkEF belirtilerini ve semptomlarını taklit edebilen ancak spesifik alternatif tedavilere sahip olabilen infiltratif kardiyomiyopatiler de dahil olmak üzere diğer semptom nedenlerini dışlamak çok büyük öneme sahiptir.

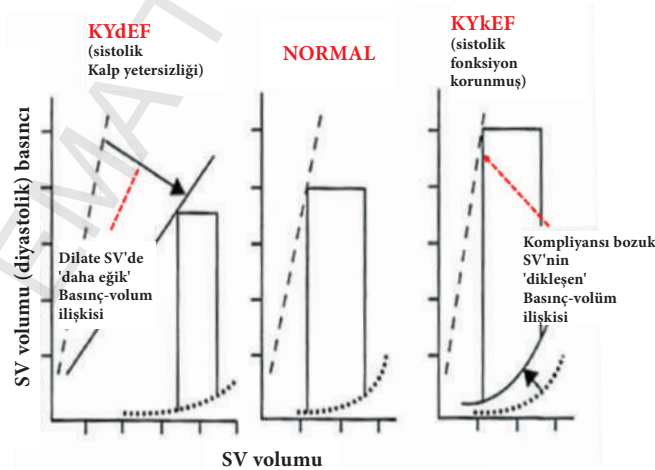
Kanıtla dayalı tedavinin yokluğunda, KYkEF tedavisi ampiriktir, semptomların ve komorbiditelerin tedavisine dayanır.⁶⁶ KYkEF'te diüretik kullanımının yararları klinik çalışmalarda kesin olarak kanıtlanmamış olsa da konjesyonun tedavisi tedavinin temelini oluşturur ve semptomları düzeltir gibi görünür. AF'li hastalarda ventriküler hızların kontrolü de özellikle tavsiye edilebilir; çünkü yüksek kalp atım hızları ventriküler dolum süresinin azalmasıyla ilişkilidir, ancak KYkEF'de ritim kontrolünün faydalı olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır.

Tedavi Tavsiyeleri

KYKEF'nin semptomlarını taklit eden fakat spesifik (anti aterotrombotik tedaviler) ve radikal tedavileri (revaskülarizasyon) olabilen iskemik kalp hastalığının ayırıcı tanısında, ayırıcı tanıda aktif akciğer hastalığı, hipertrofik kardiyomiopati veya infiltratif kardiyomiopatiyi içeren diğer nedenleri ekarte etmek önemlidir.

Kanıtı dayalı tedavi olmadığında, KYKEF'nin tedavisi ampirik (deneysel, gör-gül) kalmıştır; semptomlar ve komorbidlerin tedavisine dayanır: KYKEF'de diü-retik kullanımının özellikle uzun dönem sağkalıma yararları klinik çalışmalarda kesin kanıtlanmamasına rağmen diüretiklerle tedavide konjesyonun semptom ve bulguları hızla düzeldiğinden, tüm tedavinin dayandığı temel olarak kalmıştır.

- Atriyal fibrilasyonlu KYKEF'li hastalarda özellikle ventrikül hızının kontrolü ya-kından takip edilmelidir: Çünkü yüksek ventrikül hızı ile kısalan diyastol ile vent-riküler dolun süresi, zaten diyastolik dolun basıncına çok duyarlı, gevşeyemeyen, kompliyansı bozuk SV boşluğu basınç-volüm uyumsuzluğunda; nispeten düşük miktarlarda olsa dahi diyastol-sonu basıncının normalin çok üzeri, kritik düzeye (düşük dEF'de dilate SV'de bu düzeyin çok daha üstünde, örneğin öncekinde 12-15 mmHg'ya karşı düşük EF'de >25-28 mmHg gibi) kadar ani, hızla yükselerek şiddetli basınç artışına sebep olur (**Şekil 1**) ve sonuçta "geriye taşkın gelişir, bu pul-moner venöz konjesyon ve hipodiyastoli sendromu" ile ilişkilidir. Fakat KYKEF'te AF'de hız kontrolünün yararlı olup olmadığı hala belirsizliğini koruyor; bu has-talarda dekompansemanın kontrolünde intravasküler sıvı dengesini etkileyen diyetle su ve tuz uyumsuzluğu ile hipertansiyon, renal komorbidler ve diyalyotik kompliyans bozukluğunun ciddiyeti gibi faktörler etkili olabilir.



Şekil 1. Normal sistolik ve Sol Ventrikül fonksiyonları korunmuş EF'li Kalp Yetersizliklerinde sol ventrikül basınç-volüm ilişkileri: Düşük EF'li özellikle kronik olgularda SV dilate olduğundan diyastolik dolun volümü kapasitesi artmış olup özellikle düşük debide dekompanseasyon, pulmoner taşkın eşliği yüksektir, daha yüksek dolun basıncı ile dekompanse olur. Korunmuş EF'de ise konsantrik hipertrofiye bağlı SV volümü değişmemiştir, ayrıca kompliyansı da bozulan SV volümünün volüm kapasitesi düşüktür. Çok küçük volüm artışında birdenbire dekompanseasyon eşliği aşılır.

ESC 2016-Korunmuş EF ve mrEF (ara seviyede EF) ile Kalp Yetersizliği Hastaları için (sınıf I) Tedavi Önerileri

(European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw128).

- Hem kardiyovasküler hem de kardiyovasküler olmayan ADA açısından KYkEF veya KYmrEF (mid-range EF) hastalarının taranması önerilir. Eğer mevcutsa semptomları, refahı ve/veya prognozu iyileştirmek için güvenli ve etkili girişimler sağlanmalıdır (sınıf IC).
- Semptomları ve bulguları hafifletmek için konjestif KYkEF veya HFmrEF (KYarEF) hastalarında diüretikler önerilir (sınıf IB).

Son olarak, ilgili kılavuzlar tedavide spironolaktonun değerlendirilmesini önermiştir.²⁸ Birçok durumda kesin tanı koymanın zorlukları ve belirsizliği nedeniyle KYkEF bulunma olasılığı genellikle rutin klinik ve ekokardiyografik özelliklere dayanarak somut olarak değerlendirilir.

C. Akut Dekompanse Kalp Yetersizliğinin Tedavisi

Akut kalp yetersizliği tüm dünyada 65 yaş veya daha yaşlı kişilerde hastane yatışlarının en sık sebebidir. Bu akut olay sağkalım ve yeniden hastane yatış anlamında kısa dönem kötü prognoz ile ilişkilidir.

Akut kalp yetersizliğinin patofizyolojisi çok faktörlüdür ve birçok potansiyel presipitan faktörü vardır (akut koroner sendrom, aritmi, hipertansiyon, renal fonksiyon bozukluğu, enfeksiyon ve kronik zemindeki hastalarda ilaçlara ve diyete uyumsuzluk) bunların bazıları (akut koroner sendrom veya enfeksiyon gibi) yüksek mortalite ile ilişkilidir.

Tedavi yaklaşımları altta yatan nedenin (ki çoğunlukla bilinmez) tedavisi ve semptomların rahatlatılmasını amaçlamaktadır. Akut kalp yetersizliğinde hiçbir tedavinin klinik sonuçları düzelttiği gösterilememiştir. Sağkalımı uzatan ve morbiditeyi düşüren etkin tedavileri olmamasından dolayı, akut kalp yetersizliği sendromunda başlangıçtaki ilk tedavinin amacı: “Hastayı stabilize etmek, semptomatik rahatlama sağlamak için konjesyonu azaltmak ve konjesyona bağlı sekonder potansiyel organ bozukluğunu düzeltmek ve azaltmaktır”.

- Spesifik tedaviler bireysel olarak hasta prezantasyonuna bağlıdır:
 - Hastaların çoğu (özellikle yeni veya korunmuş EF’li ve hipertansiyon hikayesi olan hastalar) konjesyon ve normal veya yüksek sistolik kan basıncı

bulguları ile başvurur ve intravenöz diüretik ve vazodilatörler ile tedavi edilirler.

- Hastaların daha küçük bir bölümünde konjesyon ile hipoperfüzyon vardır; Bu nedenle, sistolik kan basıncı 90 mmHg'dan düşük olan bu hastalarda (düşük EF'li kronik konjestif KY zemininde gelişen akut dekompensasyon) inotrop, vazopresör veya inopresörler düşünülebilir.
- Akut kalp yetersizliği hastaları stabil olur olmaz, önceden ve hastaneye kabulde eğer düzenli kullanıyorsa RAAS inhibitörü ve beta-bloker tedavilerin kesilmesi, tolere edilebilen azami dozda devam edilmesi ve taburcu olmadan önce standart (olmazsa olmaz) tedavilerin (ACEİ/ARB, beta bloker ve gerekirse AA kombinasyonları) artırılarak doz titrasyonu ile optimize edilmesi önerilir.
- Hastaneden çıkış öncesi Uzun dönemde uygulanacak girişimler (elektriksel tedaviler) ve hastalığın çıkış sonrası mümkünse erken takibi (özellikle su ve tuz diyeti ile yaşam şekli düzenlemesi) planlanabilir.

Akut Kalp Yetersizliği Şüphesi

1) Birinci 10 dakika: FM ile tanı doğrulanır ve AMİ-iskemi ekarte edilir.

ACİL TEDAVİ



2) İkinci 10 dakika: Hastaya pozisyon verilir ve dik oturtulur (Ortepe pozisyon)
+Nazal oksijen verilir ve İV yol açılır
+Brakiyal nabız vurusunun değerlendirilmesi yanında Kan Basıncı ölçülür.

3) Sistolik \geq KB 85 mmHg:
+ İV DİÜ. / SL. NTG
+ Ajite, huzursuz, sözel komutlara uyumsuz: **İ.V.M.**

4) Sistolik KB $<$ 85 mmHg:
- (i) + İV volüm (bolus ve hızlı infüzyon ile normal salın). KB cevabı beklenmeden kliniği kötü ise β Acilen "Kritik Bakım Ünitesine" alınır: **İ.V. VPR** başlanır: KH düşük ise: Önce **DP**, yetersizse **EP**, KH yüksek ise: **NE**.
- (ii) SKB $>$ 90 mmHg'ye ulaşınca volüm desteği ile **İ.V. FRSM veya NTG** VPR tedavilere eklenir*
- (iii) SKB $<$ 90 mmHg yükselince doğal katekolaminler yavaşça azaltılarak semisentetik sempatikomimetiklere (DP, DBT) geçilir.

KRİTİK BAKIMDA: KB, Ritm SaO₂, Solunum bilinç ve hemodinamik durum yakından izlenir ve vazoaktif ilaçların titrasyonu.
- Nazal oksijene (2-5L) rağmen hipoksi, bilinç bulanık hasta yorgunun, bitkin: Arteriyel kan gazı alınır: SaO₂ $<$ %90: **ETB ve MVT.**

Şekil 2. Akut kalp yetersizliği şüphesinde uyguladığımız GELENEKSEL tedavi yaklaşımımız.

Tanınım hızla doğrulanması; ortopeik pozisyon verilerek oksijen desteği ile kan basıncının değerlendirilerek uygun tedavinin intravenöz başlanması (kulp-diüretigi, nitroglicerine ve gerektiğinde sıvı desteği). Kısaltmalar: SKB- sistolik kan basıncı; SaO₂- arteriyel oksijen saturasyonu; ETB- Entübasyon; MVT- Mekanik ventilasyon; SKB-Sistolik kan basıncı; M- Morfin; VPR- Vazopresör; NE- Norepinefrin; EP- Epinefrin; DP- Dopamin; DBT-Dobutamin; FRSM- Furosemid; NTG- Nitroglicerine; KH- Kalp hızı. β - Kalp hızı instabil, bilinç bulanık ve solunum etkin değil.

*- Total vücut volümünden ziyade intravasküler volüm optimize edilerek her 10 dakikada kan basıncı, kalp hızı ve idrar çıkışı kontrolü ile

Akut olarak verilen tedavilerin akut KY hastalarında klinik sonuçları düzelttiği gösterilememiştir. Klinik sonucun düzeltilmesindeki başarısızlığı açıklayan değişken faktörler: “hasta heterojenitesi, çoklu patofizyolojik mekanizmalar, genellikle hastaların çoğunda standart bakıma (diüretikler ve nitrodilatörler gibi) hızlı cevap ve bu tedavilerin kısa süreli uygulanmasının uzun vadeli sonuçları etkileyebilme ihtimalinin düşük olmasını kapsar.

Dolayısı ile akut kalp yetersizliğinde tedavi yaklaşımın en önemli amacı klinisyenin bilgi ve becerisine dayanarak hasta başında akut kalp yetersizliğini doğru teşhis edebilmek ve süratle “*aday tedavileri seçiminde hedef hasta popülasyonlarını belirlemek*” olmalıdır.

Hastanede Akut Kalp Yetersizliğinde pratik yatak başı yaklaşım algoritmamız (Şekil 2)'deki gibidir:

Akut KY'nin en önemli evresi ilk 10 dakikadır: Bu aşamada konjesyonun saptanması ile hastaya gerekli duruş pozisyonunun verilmesi (ve eşzamanlı nazal oksijen, diüretik ve nitrodilatörler gibi geleneksel tedavilerin temin edilip uygulanması) ve takiben akut koroner sendromun birlikteliğinin tespit edilmesi ile hastanın hemen akut revaskularizasyon stratejisine yönlendirilmesidir.

2016-ESC Akut Kalp Yetersizliği Kılavuzu Tavsiyeleri

(*European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw128*).

Akut Kalp Yetersizliğinde Uygulanan Tedavi Ajanları:

Diüretikler:

- Semptomları iyileştirmek. İV diüretiklerin kullanımı sırasında semptomların, idrar çıkışının, böbrek fonksiyonunun ve elektrolitlerin düzenli olarak izlenmesi önerilir. IC
- Yeni başlayan AHF hastalarında veya oral, diüretik almayan kronik, dekompanse HF hastalarında önerilen ilk doz 20-40 mg İV furosemid (veya eşdeğeri); kronik diüretik tedavisi olanlar için, ilk İV doz en az oral doza eşdeğer olmalıdır. I B
- Diüretiklerin aralıklı bolus veya sürekli infüzyon olarak verilmesi önerilir ve doz ve süre, hastanın semptomlarına ve klinik durumuna göre ayarlanmalıdır. I B
- Dirençli ödem veya yetersiz semptomatik yanıtı olan hastalarda kulp-diüretiklerin tiazid tipi diüretik veya spironolakton ile kombinasyonu düşünülebilir. IIb C

Vazodilatörler:

- Vazodilatörler SKB > 90 mmHg (ve semptomatik hipotansiyon olmadan) ile AHF'de semptomatik rahatlatma için düşünülmelidir. IIa B
- İV vazodilatör kullanımı sırasında semptomlar ve kan basıncını sıklıkla izlenmelidir. IIa B

- Hipertansif AHF'li hastalarda, İV vazodilatörler semptomları iyileştirmek ve tıkanıklığı azaltmak için ilk tedavi olarak düşünülmelidir. IIa B,

İnotropik Ajanlar:

- Dobutamin, dopamin, levosimendan, fosfodiesteraz III (PDE III) inhibitörleri
- Hipotansiyonu (SBP <90 mmHg) ve/veya bulguları/periferik perfüzyonu olan hastalarda inotropik ajanların infüzyonu düşünülebilir ve son organ fonksiyonunu korur. IIb C
- Beta-blokajın etkisini tersine çeviren bir intraosseöz levosimendan infüzyonu veya bir PDE III inhibitörü düşünülebilir. IIb C
- Güvenlik endişesi nedeniyle hasta semptomatik olarak hipotansif veya hipoperfüzyon olmadıkça inotropik ajanlar önerilmez. III A

Vazopresörler:

- Kan basıncını ve hayati organ perfüzyonunu arttırmak için başka bir inotropla tedaviye rağmen kardiyojenik şoku olan hastalarda bir vazopresör (tercihen norepinefrin) düşünülebilir. IIb
- İnotropik ajanlar ve vazopresörler kullanılırken EKG ve kan basıncının izlenmesi önerilir, çünkü aritmi, miyokard iskemisine ve levosimendan ve PDE III inhibitörleri durumunda da hipotansiyona neden olabilirler. I C
- Bu gibi durumlarda arter içi kan basıncı ölçümü düşünülebilir. IIb C

Tromboembolizm Profleksisi:

- Derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskini azaltmak için, antikoagüle edilmemiş ve antikoagülasyona kontrendikasyon göstermeyen hastalarda tromboemboli profleksisi (örn. LMWH ile) önerilmektedir. I B

Diğer İlaçlar

- Atriyal fibrilasyonda ventrikül hızının akut kontrolü için beta blokerler ve digoksin ilk sırada düşünülmemelidir.
- Amiodaron düşünülebilir. IIb B
- Opiatlar, şiddetli dispne olan hastalarda dispne ve anksiyeteyi hafifletmek için temkinli kullanım için düşünülebilir, ancak bulantı ve hipopne oluşabilir. IIb

Oksijen Tedavisi ve Ventilatör Desteği:

- Transkutan arteriyel oksijen doygunluğunun (SpO₂) izlenmesi önerilir. I C
- Kan pH'nın ve karbondioksit geriliminin (muhtemelen laktat dahil) ölçülmesi düşünülmelidir, özellikle akut pulmoner ödem veya venöz kan kullanan önceki

KOAH öyküsü olan hastalarda. Kardiyojenik şoku olan hastalarda arteriyel kan tercih edilir. Ila C

- Hipoksemiye düzeltmek için AHF ve $SpO_2 < \%90$ veya $PaO_2 < 60$ mmHg (8,0 kPa) olan hastalarda oksijen tedavisi önerilir. I C
- Solunum sıkıntısını azaltmak ve mekanik endotrakeal entübasyon oranını azaltmak için, Solunum sıkıntısı olan hastalarda (solunum hızı > 25 nefes / dk, $SpO_2 < \%90$) invaziv olmayan pozitif basınçlı ventilasyon (CPAP, BiPAP) düşünülmesi ve en kısa sürede başlanmalıdır.
- İnvaziv olmayan pozitif basınçlı ventilasyon kan basıncını düşürebilir ve hipotansif hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu tedavi kullanıldığında kan basıncı düzenli olarak izlenmelidir. Ila B
- Hipoksemiye ($PaO_2 < 60$ mmHg (8,0 kPa)), hiperkapni ($PaCO_2 > 50$ mmHg (6,65 kPa)) ve asidoz ($pH < 7,35$) ile sonuçlanan solunum yetmezliği invaziv olarak tedavi edilemiyorsa entübasyon önerilir.

KALP YETERSİZLİĞİNDE KONJESTİF SENDROMUN DİÜRETİKLER İLE TEDAVİSİ

“Etkin Dekonjesyon Felsefesini Oluşturmak”

2015-ESC Akut KY Tedavisi Uzlaşı Bildirisi:

Akut KY'nin Hastane Öncesi ve Hastanede Tedavi Önerileri

(Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine European Journal of Heart Failure. 2015) 17, 544–558).

- Akut KY'nin kardiyoloji ve resüsitasyon alanlarında en yüksek mortalite oranlarından birine sahip bir hastalıktır. Daha önemlisi hastaneden hayatta kalarak taburcu edilen hastalar arda yeniden hastaneye yatış oranı ve mortalitesi indeks hastane yatışının mortalitesinden da çok yüksek bir hastalıktır. İlginç olarak, $\%20$ - $\%30$ 'u AKY'ye ilk kabullerinden sonra bir veya iki ay, $\%60$ 'ı ise ilk yıl içinde yeniden hastaneye yatırıldı.

Yeni Tavsiyeler:

Tedavi yaklaşımı açısından, AKY'de kullandığımız ilaçlar aslında son 20-30 yıldır aynı olmuştur. Şu anda mevcut olan ilaçların, yani intravenöz diüretikler, vazodilatörler ve inotropik ajanların daha optimal kullanımını önerilmektedir.

Diüretikler: Hasta geldiğinde, tıkanık olup olmadığını belirleyin ve diüretik dozu buna göre ayarlayın. Dozu arttırdıktan sonra bile yetersiz idrar çıkışının olduğu nadir durumlarda, diüretik başka bir sınıftan biriyle birleştirilmelidir (kulp-diüretiği ile tiazid diüretiği kombinasyonu gibi).

Vazodilatörler ve Nitratlar: Vazodilatörler dünya çapında yetersiz kullanılmaktadır. AKY'ye acil olarak başvuran hastaların %20 ila 25'i vazodilatör veya nitrat alır. Bu yüzde arttırılabilir. Ana endikasyon AKY ve kan basıncı 110 mmHg'dan yüksek olan hastalardadır. Bu hastaların tümüne nitrat verilmelidir. Bu yüzde arttırılabilir.

İnotropik ajanlar: Son birkaç yılda, katekolaminlerin (özellikle adrenalin, dobutamin ve norepinefrin) zararlı etkileri literatürde bildirilmiştir. Bu ilaçlar sadece düşük kalp debisinin belirgin klinik veya elektrokardiyografik ve ekokardiyografi bulgularının olduğu durumlarda endikedir. Bu ilaçlar endike değildir ve mortaliteyi arttırabilir.

Gelecekteki Tedaviler:

İki çok büyük çalışma (2016) RELAX-AHF-EU ve TRUE-AHF, ilki Serelaxin etkisini test eder, ikincisi Ularitide tedavisini test etmiştir. Bu ön çalışmaların sonuçları oldukça olumlu olup, AKY tedavisi için gerçek bir dönüm noktası olacaktır. Bu iki ilaç da şimdi uluslararası Faz-3 çalışmalarda test ediliyor.

- AKY'li hastalarda standart bakım standardına eklendiğinde serelaxinin etkinliği ve güvenliği (RELAX-AHF-EU):

Serelaxin, dokuya özgü bir şekilde reseptör aracılı vazodilatasyon sağlayan rekombinant bir insan relaxin-2 hormomudur. RELAX-AHF-EU çalışması, standart bakım (SoC) tedavisine eklendiğinde serelaxinin, Avrupa'da (AHF) hastaneye yatırılan hastalarda (WHF) / 5. güne kadar tüm nedenlere ölüm üzerindeki etkisini değerlendirdi.

SoC'ye eklendiğinde serelaxin, AHF hastalarında 5. güne kadar kararlaştırılmış kötüleşen KY'yi veya tüm nedenlere bağlı ölümü azalttı. Sonuçta: Tedavi grupları arasındaki fark, 14. güne kadar kötüleşen KY/ tüm nedenlere bağlı ölüm / HF yeniden hastane yatışı ve hastanede kalış süresi açısından anlamlı değildi. SoC (standart bakıma serelaxin eklendiğinde [serelaxin when added to standard-of-care]) grubu 4. güne kadar her ziyarette kalıcı HF belirtileri/semptomları veya 5. güne kadar böbreklerde bozulma yaşadı (tümü $P \leq 0.01$). Tedaviye bağlı advers olayların genel insidansı, tedavi grupları arasında benzerdi. Serelaxin + SoC grubunda hipotansiyon ve hemoglobin/hematokritte azalma daha sıkı (Eur J Heart Fail 2019;21:322-333).

- *Akut Kalp Yetmezliğinde Ularitidin Kardiyovasküler Mortalite Üzerine Etkisi (TRUE-AHF):* AKY’li hastalarda, kalp duvarı stresini ve potansiyel olarak miyokard hasarını azaltmak ve böylece hastaların uzun süreli prognozunu etkilemek için terapötik bir amaç olarak intravenöz vazodilatör ile erken müdahale önerilmiştir. Sonuçta: AKY’li hastalarda, ularitid (kardiyak troponin seviyelerini etkilemeden) olumlu fizyolojik etkiler (Ularitid grubu, sistolik kan basıncında ve NT-proBNP seviyelerinde plasebo grubundan daha fazla azalma) gösterdi, ancak kısa süreli tedavi klinik toplanmış son etkilemedi veya uzun süreli kardiyovasküler mortaliteyi azaltmadı (*N Engl J Med 2017; 376:1956-1964*).

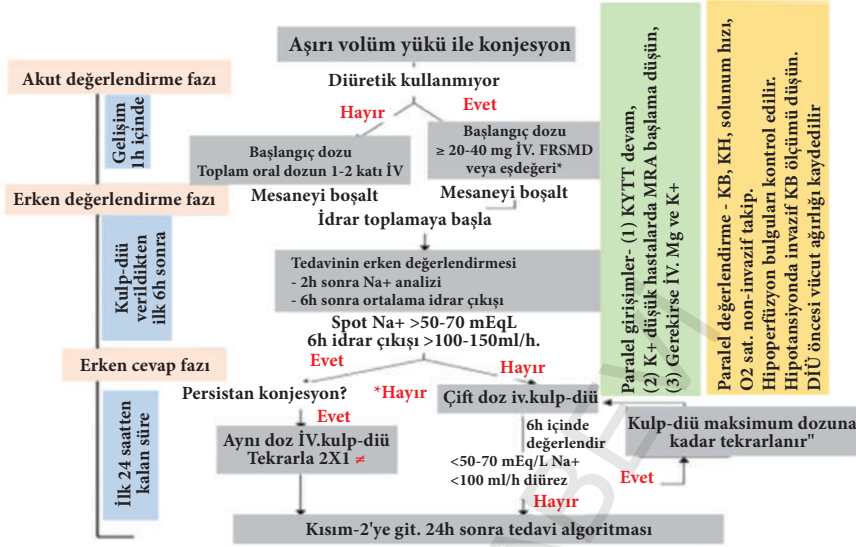
“Akut KY’deki hasta mümkün olduğunca erkenden, hemen tedavi edilmeli”

Bu çalışmalardan alınan ders ve önerilerde büyük önem verilen şey, AKY tedavisinin “mümkün olan en kısa sürede başlatılması” gerektiğidir. AKY’de tıpkı koroner arter hastalığında olduğu gibi zamanın kas olduğu teorisi geliştirildi. Aynı tedavinin hastane yatışından sonra yerine daha başvuru sırasında uygulandığında, AKY’li hastaları kurtarabildiği açıkça gösterildi.

- Bu nedenle, tavsiyelerde, eğer kan basıncı başvurudan 30 dakika ila 1 saat içinde 110 mmHg’dan yüksekse, aynı zamanda fizik muayene ile klinik değerlendirme ve laboratuvar testleri isteği yapılırken (özellikle tabii ki natriüretik peptidler [BNP veya NT-proBNP]) hastayı ideal olarak nitratlar ile tedavi etmeye başlanması gerektiği kuvvetle tavsiye edilir.
- Hasta geldiğinde, herhangi bir organ fonksiyon bozukluğu veya organ konjesyonunun olup olmadığını da kontrol etmelisiniz (**Şekil 3**).
- 2015 ve 2016 yıllarındaki günümüz uygulamalarına kadar yansıyan yeni unsurlar aşağıdaki gibidir: (1) Şu anda mevcut olan ilaçları daha iyi kullanın; (2) mümkün olduğunca çabuk davranın.

Kronik Kalp Yetersizliğinde Diüretiklerin Optimize Edilmesi

Konjesyon, kalp yetmezliğinin patofizyolojisinin merkezinde yer alır.¹ Bazen hemodinamik konjesyon olarak adlandırılan kardiyak doluluk basınçlarındaki artış, ödem, ortopnoea ve eforda dispne gibi birçok KY’nin başlıca semptomlarını tetikler. Bu gerçekler göz önüne alındığında, konjesyonun başarılı tedavisi, KY hastalarının bakımı için esastır. Onlarca yıllık klinik deneyime dayanarak, kulpdüretikleri KY’de konjesyonun tedavisi için standart bakımdır ve plasebo kontrollü verilerin rölatif eksikliğine rağmen klinik uygulama kılavuzları tarafından önerilmektedir.^{2,3} Mevcut kılavuzlar, kronik KY için kılavuz yönlendirmeli tıbbi tedavinin (GDMT) optimizasyonunun kritik önemini vurgulamıştır.



Şekil 3. Akut kalp yetersizliğinde diüretik kullanımı (Aşırı volüm yüklenmesi ile Konjesyon).

Kısaltma: ° - Maksimum doz: Furosemid 400-600 mg ve Bumetanid 10-15 mg İV.; ≠ Tek kulp-diüretikten sonra iyi diürez cevabı. Günde tek doz vermeyi düşün; &- GFR düşük hastalarda daha yüksek doz düşünlür; İV.FRSMD- İntravenöz Furosemid; İV kulp-diüretiği- intravenöz kulp-diüretiği; h-saat. (European Journal of Heart Failure (2019) 21, 137-155).

Son çalışmalar KY tedavilerin optimizasyonunda her iki başlangıç dozajı ve zaman içinde ilaç titrasyonu açısından önemli boşluklar tanımlamıştır.^{4,5} Bu boşluklar GDMT'nin optimizasyonunu kolaylaştırmak için daha iyi stratejiler için çağrılarının artmasına yol açmıştır.⁶ Bugüne kadar, kılavuzların yönlendirdiği tedavinin optimizasyonunu kolaylaştırmak için NP seviyelerini hedefleme stratejisine odaklanan çalışmalar karışık sonuçlar göstermiştir.^{7,8} Optimizasyon çabaları genellikle beta blokerler, renin-anjiyotensin sistem inhibitörleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri gibi uzun vadeli sonuçları iyileştirdiği gösterilen ilaç sınıflarına odaklanmıştır. HF yönetiminde loop diüretiklerin önemine rağmen, diüretikleri optimize etmeye çok az çaba harcanmıştır, gerçekten de diüretikleri 'optimize etmek' ne demek belirsizdir.

Muhtemelen, yüksek dozlarda kronik diüretiklerin daha kötü sonuçlarla ilişkili olabileceğini düşündüren gözlemsel veriler göz önüne alındığında, 'optimize edilmiş' kulp-diüretik dozu, tıkanıklık belirtilerini ve semptomlarını etkili bir şekilde yöneten ve hastaneye yatış ve hastalık ilerlemesini önleyen en düşük dozdur. Ancak, doğru diüretik dozu sıfır olan KY hastaları var mı? Çoklu ilaç kullanımı kardiyovasküler hastalığı olan hastaların tedavisinde önemli bir konudur ve gereksiz ilaçların 'reçetesiz bırakılması' kronik bakımın kıymet verilmeyen fakat önemli bir parçasıdır.⁹ Birçoğu sadece HF tedavisi için günde altı veya daha fazla hap alan HF

hastalarıyla ilgilenen herhangi bir klinisyen, tekrar eden soruyu biliyor: ‘Tüm bu ilaçları vermeye devam etmem gerekiyor mu?’

EJH (European Heart Journal)’nin bu sayısında günlük klinik karar verme ile doğrudan ilişkili kritik veriler sunulmaktadır.¹⁰ Bu çalışma, Brezilya’da 11 klinikte olağan bakım veya döngü diüretik kesilme stratejisi için prospektif, çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada stabil kronik KY ve EF \leq %45 olan 188 hastayı randomize etti. Önemli olarak, hastalar diüretiklerin çekilmesini tolere edebilecek daha düşük riskli bir kohort belirlemek için dikkatle seçildi: kayıtlı hastaların son 6 ay içinde HF hastaneye yatışları veya HF acil servis ziyaretleri olmadı, önceki 6 ay boyunca stabil ve nispeten düşük diüretik dozlarda (günlük 40 veya 80 mg oral furosemid) vardı ve GDMT’yi optimize etti. Klinik konjesyon kanıtı olan hastalar (klinik tıkanıklık skoru >5 olarak tanımlandığı gibi) çalışma dışı bırakıldı. İlgilenilen başlıca sonuçlar hasta semptomlarıydı (dispne skoru ile) ve hastaların oranı takip sırasında kulp-diüretiklerini başarıyla korudu.

Bu çalışmanın temel bulguları arasında, furosemid tedavisine devam edilmeye karşı süreksizliğe/devam edilememeye randomize olanlar arasında dispne semptomlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. “Furosemid yeniden kullanımının” ko-primer son noktası için, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, ancak ORs oranı için nokta tahmini geniş güven aralıkları ile 1,69 idi, bu da bu sonlanım noktasının yetersiz olduğunu gösteriyor. Çalışma takip süresi nispeten kısa (90 gün) idi ve HF hastanede yatış gibi klinik olaylar gruplar arasında az ve benzerdi.

Yazarlar, yürütülmesi zor (strateji denemeleri herkesçe zorlayıcı) ve klinik olarak anlamlı bir çalışmanın tasarlanması ve yürütülmesinden dolayı tebrik edilecektir. Özellikle çift kör tasarım, hastalardan veya klinisyenlerden önyargıdan kaçınmak için metodolojik titizlik açısından dikkate değer ve önemlidir. Yine de çalışmanın bazı önemli sınırlamalarını tanımak önemlidir. Temel olarak, bu çalışma, (HFREF) ile olumsuz klinik etkiler olmaksızın seçilmiş hastalarda döngü diüretiklerinin güvenli bir şekilde geri çekilebileceği hipotezini test etmek için tasarlanmış bir güvenlik çalışmasıdır. En ilgili olumsuz klinik sonuçlar HF hastaneye yatışı veya ölümler olacaktır, ancak bu sonucu değerlendirmek için çalışma büyük ölçüde yetersiz kalmıştır (tüm çalışmada sadece 10 olay vardı).

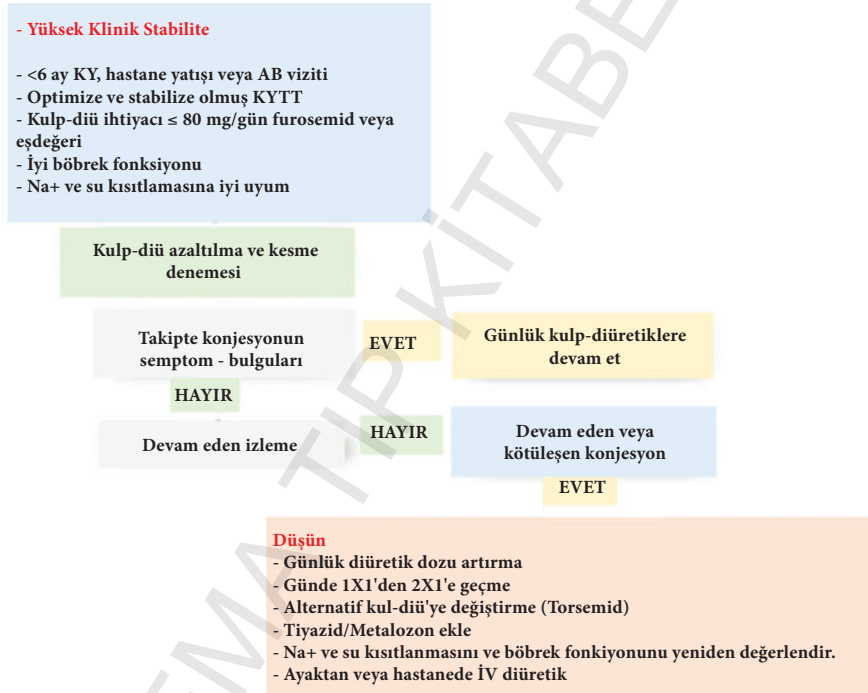
Takip süresi (90 gün) kronik bir HF çalışması için de oldukça kısaydı ve daha uzun bir takip süresinin daha fazla hastanın diüretik tedavisine yeniden başlamasına ihtiyaç duyması olasıdır. Kayıtlı hastalar genel olarak daha genç, mükemmel arka plan HF tedavisi, normal böbrek fonksiyonuna yakın ve sadece orta derecede yüksek NP seviyeleri olan HFREF hastalarının çok düşük riskli bir alt kümesiydi.

Bu verileri klinik uygulamada nasıl uygulayabiliriz? Mevcut çalışmaya dahil olanlar gibi düşük riskli hastalarda, uygun izlemeyle döngü diüretiklerinin dikkatli bir şekilde kesilmesi, sunulan verilere göre nispeten güvenli görünmektedir (en azından kısa bir süre boyunca)

Seçilen hastalarda diüretiklerin optimize edilmesine yönelik karar verme için potansiyel bir algoritma Şekil 1’de gösterilmektedir. Klinik stabiliteyi korumak için

kronik döngü diüretiklerine ihtiyaç duymayan kronik HF hastalarının uygun bir prognoza sahip oldukları bilinmektedir.¹¹ Daha yüksek riskli hastalarda, HF tedavisinin kısa süreli kesilmesinin bile yüksek NP'lere ve hemodinamik konjesyona neden olduğu ve uygun hasta seçimini kritik bir endişe haline getirdiği gösterilmiştir.¹²

Uygun hasta seçimine ek olarak, bu yaklaşımın önemli bir yönü yeterli izlemedir. HF'deki spironolakton ile ilgili ilk deneyimlerden elde edilen önceki kanıtlar, dikkatle izlenen klinik araştırma koşulları altında güvenli ve etkili tedavilerin rutin klinik uygulamalarda daha az güvenli olabileceğini göstermiştir.¹³ Son olarak, çalışma kalp yetmezliği ve korunmuş EF hastalarını içermediğinden, bu veriler bu büyük ve büyüyen HF hasta grubuna yansıtılmamalıdır.



Şekil 4. Kalp yetersizliği ve düşük EF'li seçilmiş hastalarda diüretik optimizasyonu için önerilen algoritma.
Kısaltma: KYTT- Kılavuzların yönlendirdiği tıbbi tedavi; AB-acil bölüm; diü- diüretik; Na+ - Sodyum (Eur Heart J. 2019;40(44):3613-3615)

Mevcut çalışma tarafından spesifik olarak ele alınmasa da diüretiklerin optimizasyonu bazı durumlarda daha etkili GDMT elde etmeyi kolaylaştırmaya yardımcı olabilir. Sakubitril-valsartan ile erken klinik deneyim, başlangıçta döngü diüretik dozunun %50 azaltılmasının, özellikle başlangıçta düşük tansiyonu olan hastalarda, hipotansiyon veya ortostazın terapiye bir sınırlama olarak azaltılmasına yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Aksine, hastalar aşırı yüklenmiş hacmin aksine euvolaemik olduğunda beta-bloker tedavisine başlanması daha iyi tolere edilir. Bu nedenle kronik HF için optimal tedavi hem bilim hem de tıp sanatının düşünceli uygulanmasını gerektirir. Her ne kadar HF’de diüretik kullanımı genellikle bilimden daha fazla sanat olsa da Rohde ve meslektaşlarının bu verileri yavaş yavaş büyüyen uygun diüretik kullanımı bilimine önemli ölçüde katkıda bulunur.

Kaynaklar

1. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. The use of diuretics in heart failure with congestion—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:137–155.
2. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O’Connor CM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797–805.
3. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:684–685.
4. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, Hill CL, McCague K, Mi X, Patterson JH, Spertus JA, Thomas L, Williams FB, Hernandez AF, Fonarow GC. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:351–366.
5. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, Sharma PP, Vaduganathan M, Albert NM, Duffy CI, Hill CL, McCague K, Patterson JH, Spertus JA, Thomas L, Williams FB, Hernandez AF, Butler J. Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2365–2383.
6. Greene SJ, Felker GM. The urgency of doing: addressing gaps in use of evidence-based medical therapy for heart failure. *JACC Heart Fail* 2019;7:22–24.
7. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL Jr, Mark DB, Piña IL, Passmore G, Whellan DJ, Yang H, Cooper LS, Leifer ES, Desvigne-Nickens P, O’Connor CM. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:713–720.
8. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O’Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2009;158:422–430.
9. Krishnaswami A, Steinman MA, Goyal P, Zullo AR, Anderson TS, Birtcher KK, Goodlin SJ, Maurer MS, Alexander KP, Rich MW, Tjia J; Geriatric Cardiology Section Leadership Council, American College of Cardiology. Deprescribing in older adults with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2584–2595.
10. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simões MV, Silvestre OM, Ribeiro ALP, Moura LZ, Beck-da-Silva L, Prado D, Sant’Anna RT, Bridi LH, Zimmerman A, Raupp da Rosa P, Biolo A. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. *Eur Heart J* 2019;40:3605–3612.
11. Pellicori P, Cleland JG, Zhang J, Kallvikbacka-Bennett A, Urbinati A, Shah P, Kazmi S, Clark AL. Cardiac dysfunction, congestion and loop diuretics: their relationship to prognosis in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:599–609.
12. Dovancescu S, Pellicori P, Mabote T, Torabi A, Clark AL, Cleland JGF. The effects of short-term omission of daily medication on the pathophysiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19:643–649.

13. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543–551.

2016-ESC Kalp Yetersizliği Tavsiyeleri

(2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.

European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw128)

1. Kalp Yetersizliğinin Ortaya Çıkması ve Gelişiminin Önlenmesi

Korunma, muhtemel kalp yetersizliği ve ilişkili klinik ve sosyal problemlerle mücadelelenin en iyi mekanizmasıdır.

- Kan basıncını düşürmek, İnme sonrası kan basıncını düşürme etkisine benzer ve yeni KY başlama riskini en fazla %40 kadar düşürür. Bu yarar miyokard enfarktüsü riski sırasında kan basıncının düşürülme etkisinden daha büyüktür.
- Tip 2 diyabetli hastalarda glikemik kontrol kalp yetersizliğinin önlenmesi ile ilişkili olmamasına rağmen diyabet KY gelişimine katkıda bulunabilir ve aslında KY'nin kötüleşmesine neden (empagliflozinlar hariç diğer gliflozinler/tiazolidindionlar ile) olabilir. Bununla birlikte, glikemik kontrolün ötesinde, Tip 2 diyabet ve önceden kardiyovasküler hastalığı veya kardiyovasküler risk faktörleri bulunan hastalarda bazı SGLT2 inhibitörleri (örneğin empagliflozin) KY için (hatta diyabetik olsun/olmasın tüm KY hastalarında) hastane yatışı dahil klinik sonuçları düzeltmiştir.
- Birincil ve ikincil kardiyovasküler korunma çalışmalarında, Statinler KY için yatış insidansını azaltabilmiştir.
- Sağlıklı yaşam faktörlerine uyum sağlanmalı: Sigara İçmek Yasaktır, kullanımında hemen bırakılması gerekmektedir. Düzenli egzersiz, sağlıklı vücut ağırlığı, az miktarda alkol alımı; fakat düzenli aşırı kullanımda terkedilmelidir. Düşük kahvaltılık gevreği, meyve ve sebze tüketiminin KY gelişme riski ile ilişkili olduğu bulundu.
- Önerilen aktivite seviyelerinin sürdürülmesi, daha düşük KY riski ile ilişkili bulunmuş ve daha da önemlisi, başlangıçta sağlıklı görünen erkeklerde geç orta yaşta (60 yaş civarında) bile olsa fiziksel aktiviteye başlanması ve artırılması hastalarda düşük KY riski ile bağlantılıydı (ARİC çalışması).

- Buna göre, "orta yaşta fiziksel aktivitenin artırılması KY'yi önleme stratejilerinin önemli bir bileşeni olabilir".
- Bununla birlikte, unutulmaması gereken önemli bir primer prensip: Majör etiyojoloji aterosklerotik koroner arter hastalığı dikkate alındığında- KY'nin önlenmesi, risk faktörlerinin daha iyi kontrol edilmesi ve iskemik kalp hastalığı gelişiminin önlenmesi sonucu olabilir.
- İskemik kalp hastalarında ACE inhibitörleri KY'nin başlamasını geciktirir ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltır.

Sonuç olarak, Kalp yetersizliğinin klinikopatolojik ve semptomların kötüleşmesi ile standart tedavilere yanıtı ve geç prognozunu belirleyen hastalık progresyonunun mekanistik hedeflerin tanınması (örneğin kardiyak remodelling, enflamasyon, fibrozis, diyastolik disfonksiyon ve vasküler disfonksiyon) gelecekte KY'nin önlenmesi için daha etkili bir yaklaşım olabilir.

2. KY'nin Meydana Gelişini Geciktirmek, Önlemek veya Semptomlar Başlamadan Önce Ani Ölümü Önlemek

Kalp yetersizliği başlangıcının, KY'nin risk faktörlerini değiştirmeyi veya asemptomatik SV sistolik disfonksiyonunu tedavi etmeyi amaçlayan müdahalelerle ertelenebileceği veya önlenebileceği hakkında önemli kanıtlar vardır.

- **Hipertansiyon** kontrolünün KY başlangıcını geciktirebileceği, hayatı uzatılabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Farklı antihipertansif ilaçların (diüretikler, ACEİ'ler, ARB'ler ve beta blokerler) özellikle miyokard enfarktüsü hikayesi olan ve olmayan özellikle yaşlı hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Hipertansif, diyabetik olmayan bireylerde optimal hedef kan basıncı değerleri üzerine yapılan tartışmalarla birlikte "yaşlı hipertansif kişiler (≥ 75 yaş) veya yüksek-riskli hipertansif hastalarda kardiyovasküler hastalık, ölüm ve KY ile hastane yatış riskini azaltmak için daha düşük kan basıncı hedefi (sistolik kan basıncı [SKB] < 140 mmHg'ye karşı < 12 mmHg) gösterilmiştir (SPRINT çalışması).
- Yakın zamanda, **tip 2 diyabetik** hastalarda Empagliflozin'in (sodyum koglukoz transporter 2 inhibitörü) diğer glitazonların aksine mortalite ve KY için hastane yatışında azalma dahil sonuçları düzelttiği gösterilmiştir. Diğer hipoglisemik ajanların ise kardiyovasküler olayların riskini düşürdüğü inandırıcı olarak gösterilememiştir, aksine KY riskini (dekompanse KY ile) artırabilirler. HbA1C (glycated haemoglobin)'nin düzeyinin aşağıya çekilmesi için empagliflozinden başka diğer ajanlar ile hipoglisemik tedavinin şiddetlendirilmesi KY gelişme riskini düşürmemiştir

- Bunlarla birlikte, sigara içiciliğinin bırakılmasının KY gelişme riskini azalttığı gösterilememiştir, kardiyovasküler hastalığın gelişimi ile ilişkili epidemiyolojik ilişkiler takip edilirse, böyle bir tavsiyenin yararlı olacağını düşündürmektedir.
- *Alkol* alımı ve yeni KY gelişme riski arasındaki ilişki ‘U’ şeklindedir; aşırı olmayan mütevazı alkol tüketimi (haftada 7 içkiye kadar) ile risk en düşüktür. Daha fazla alkol alımı toksik kardiyomyopati gelişimini tetikleyebilir, bulunduğu alkolde tamamen uzak durulması tavsiye edilir.
- Fiziksel aktivite ile KY riski arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir: KY riskinde önemli düşüşler için kılavuzun önerdiği minimal düzeyden fazla fiziksel aktivite dozları gerekebilir.
- ≥ 40 yaşın üzerindeki ya kardiyovasküler risk faktörleri ya da kardiyovasküler hastalığı olan (ancak ne asemptomatik SV disfonksiyonu ne de açık KY olmayan) olgularda, Birinci basamak hekimi ve uzman kardiyovasküler merkez arasında *BNP* odaklı iş birliğine dayalı yaklaşım SV sistolik disfonksiyon ve ortaya çıkmış KY’nin kombine oranlarını azaltabilir.
- **Statiner** kardiyovasküler olay ve mortalite oranını azaltır; KY’nin başlangıcını önledikleri veya geciktirdiklerine dair makul kanıtlar vardır.
- Stabil KAH hastalarında, ne aspirinin, ne diğer Antitrombosit ajanların, ne de revaskülarizasyonun KY gelişme veya mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir.
- *Obezite* de KY’nin risk faktörü olsa da obezite tedavilerinin KY gelişimine etkisi bilinmemektedir.
- SV sistolik disfonksiyonu veya KY olmayan KAH hastalarında **ACEİ’leri** KY’nin başlamasını önler veya geciktirir, kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı mortaliteyi düşürür; ancak günümüz koşullarında özellikle aspirin alan da hastalarda ACEİ’lerinin bu yararı az olabilir.
- Natriüretikpeptid’lerin (BNP ve NT-proBNP) plazma konsantrasyonu yüksek hastalarda RAAS antagonistleri ve beta blokerlerin maksimum tolere edilebilen dozlarına yukarı doğru titrasyonu KY dahil sonuçları düzeltebilir (yüksek doz ile daha fazla fayda- KY için yeniden hastane yatışı ve kardiyovasküler ölümden azalma).
- ST yükselmeli miyokard enfarktüsünde (STEMİ) enfarkt büyüklüğünü azaltmak için çok erken fazda primer PKG girişimi; SVEF’de önemli düşüş ve daha sonra KYDEF gelişme riskini azaltır. Miyokard enfarktüsünden hemen sonra özellikle SV sistolik disfonksiyonu ile birlikte olduğunda ACEİ, beta bloker ve aldosteron antagonistinin (acilen veya ilk 2 hafta içerisinde) miyokard enfarktüsünden sonra erken başlanması statinler (koroner bakım ünitesi ve hastane çıkışından önce) gibi KY için yeniden hastane yatışı ve mortaliteyi düşürür.
- Kronik, etiyolojisi ne olursa olsun SVEF düşük asemptomatik hastalarda ACEİ hastane yatışı gereken KY riskini azaltabilir. Bu yarar beta blokerler ve AA’lar için henüz gösterilememiştir.

- Asemptomatik iskemik kaynaklı, AMİ'den ≥ 40 gün sonra düşük sistolik disfonksiyonlu (EF $< 30-35$) hastalarda (LVEF < 35) ICD (implantable cardioverter-defibrillator) yaşamı uzatmak için önerilmiştir (ani kalp ölümden primer korunma). Aşağıda (**Tablo 2**)'de sunuldu.
- KY başlangıcını önlemek veya geciktirmek ve yaşam süresini uzatmak için hipertansiyon tedavisi önerilir (sınıf I).
- HF başlangıcını önlemek veya geciktirmek ve ömrü uzatmak için SV sistolik disfonksiyonu olsun ya da olmasın, KAH riski yüksek olan veya olmayan hastalarda statinlerle tedavi önerilmektedir.
- HF'nin başlamasını önlemek veya geciktirmek ve yaşam süresini uzatmak için sigara içen veya aşırı alkol tüketen kişiler için sigarayı bırakma ve alkol alımını azaltma konusunda danışmanlık ve tedavi önerilir (sınıf I).

Tablo 2. Semptomların Başlangıcından Önce KY'nin Meydana Çıkışını Önlemek/Geciktirmek veya Ölümü Önlemek İçin Tavsiyeler

- KY başlangıcını önlemek veya geciktirmek ve yaşam süresini uzatmak için hipertansiyon tedavisi önerilir (sınıf I).
- HF başlangıcını önlemek veya geciktirmek ve ömrü uzatmak için SV sistolik disfonksiyonu olsun ya da olmasın, KAH riski yüksek olan veya olmayan hastalarda statinlerle tedavi önerilmektedir.
- HF'nin başlamasını önlemek veya geciktirmek ve yaşam süresini uzatmak için sigara içen veya aşırı alkol tüketen kişiler için sigarayı bırakma ve alkol alımını azaltma konusunda danışmanlık ve tedavi önerilir (sınıf I).
- KY başlangıcını önlemek veya geciktirmek için diğer HF risk faktörlerinin (örn. Obezite, disglisemi) tedavi edilmesi düşünülmelidir (sınıf IIa).
- HF başlangıcını önlemek veya geciktirmek ve yaşam süresini uzatmak için asemptomatik LV sistolik disfonksiyonu ve miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastalarda ACE-I önerilir (sınıf I).
- HF başlangıcını önlemek veya geciktirmek için miyokard enfarktüsü öyküsü olmayan asemptomatik LV sistolik disfonksiyonu olan hastalarda ACE-I önerilir.
- HF başlangıcını önlemek veya geciktirmek için LV sistolik disfonksiyonu olmasa bile stabil KAH olan hastalarda ACE-I düşünülmelidir (sınıf IIa).
- KY başlangıcını önlemek veya geciktirmek veya yaşam süresini uzatmak için asemptomatik LV sistolik disfonksiyonu ve Mİ öyküsü olan hastalarda beta-bloker önerilir (sınıf I).
- HF başlangıcını önlemek veya geciktirmek veya yaşam süresini uzatmak için asemptomatik LV sistolik disfonksiyonu ve miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastalarda beta-bloker önerilir (sınıf I).
- Aşağıdaki Hastalarda ICD önerilir: a) akut miyokard enfarktüsünden en az 40 gün sonra asemptomatik LV sistolik disfonksiyonu (LVEF ≤ 30) olan, iskemik kaynaklı, b) ani ölümü önlemek ve yaşam süresini uzatmak için OMT tedavisi alan asemptomatik iskemik olmayan dilate kardiyomiyopati (LVEF ≤ 30).

- KY başlangıcını önlemek veya geciktirmek için diğer HF risk faktörlerinin (örn. Obezite, disglisemi) tedavi edilmesi düşünülmelidir (sınıf IIa).
- HF başlangıcını önlemek veya geciktirmek ve yaşam süresini uzatmak için asemptomatik LV sistolik disfonksiyonu ve miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastalarda ACE-I önerilir (sınıf I).
- HF başlangıcını önlemek veya geciktirmek için miyokard enfarktüsü öyküsü olmayan asemptomatik LV sistolik disfonksiyonu olan hastalarda ACE-I önerilir.
- HF başlangıcını önlemek veya geciktirmek için LV sistolik disfonksiyonu olmasa bile stabil KAH olan hastalarda ACE-I düşünülmelidir (sınıf IIa).
- KY başlangıcını önlemek veya geciktirmek veya yaşam süresini uzatmak için asemptomatik LV sistolik disfonksiyonu ve Mİ öyküsü olan hastalarda beta-bloker önerilir (sınıf I).
- HF başlangıcını önlemek veya geciktirmek veya yaşam süresini uzatmak için asemptomatik LV sistolik disfonksiyonu ve miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastalarda beta-bloker önerilir (sınıf I).
- **Aşağıdaki Hastalarda ICD önerilir:** a) akut miyokard enfarktüsünden en az 40 gün sonra asemptomatik LV sistolik disfonksiyonu (LVEF \leq %30) olan, iskemik kaynaklı, b) ani ölümü önlemek ve yaşam süresini uzatmak için OMT tedavisi alan asemptomatik iskemik olmayan dilate kardiyomyopati (LVEF \leq %30).

3. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinin Farmakolojik Tedavisi

Kalp Yetersizliğinin Tedavisinde Hedefler:

KY'li hastalarda tedavinin hedefleri; hastanın klinik durumu, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesini düzeltmek, hastane başvurularını önlemek ve mortaliteyi düşürmektir. KY için birçok ilaç uzun vadeli sonuçlar üzerinde zararlı etkiler göstermiş olmasa da eğer mortalite fazlalığı dikkate alınarak dışlanırsa KY için gereken hastane yatışının önlenmesi ve fonksiyonel kapasitenin artırılması, kabul edilen önemli faydalardır.

KYdEF'li hastalarda ilaçların (cihazların) kullanımı için tedavi stratejisi (**Tablo 3 ve Şekil 5**) gösterilmiştir. Her tedavi için tavsiyeler aşağıda özetlenmiştir, bu hastalığı değiştiren ilaçların önerilen dozları (**Tablo 4**)'de özetlenmiştir:

- Nöro-hormonal antagonistlerin (ACEİ'ler, AA ve beta blokerler) KYdEF'li hastalarda sağkalımı düzelttikleri gösterilmiştir. Nörohormonal antagonistler kontrendike olmadıkça ve tolere edildikçe, KYdEF'li her hastanın tedavisi için önerilmiştir (olmazsa olmaz tedaviler).

- Bir ARB (valsartan) ve Neprilizin inhibitörünü (sakubutril) kombine eden yeni bir bileşik (LCZ696); yakın zamanda tek bir çalışmada (sıkı alınma/dışlama kriterleri ile) ölüm ve KY için hastaneye yatış riskini azaltmada ACEİ'lerden (enalapril) üstün bulunmuştur. Bu nedenle ambulatuvar, optimal tedaviye rağmen semptomatik kalan "bu çalışma kriterine uyan" KYdEF'li hastalarda ACEİ'lerin Sakubutril/valsartan ile değiştirilmesi tavsiye edilir.
- ARB'lerin ise KYdEF'li hastalarda mortaliteyi azalttığı kanıtlanamamıştır. KYdEF'li hastalarda kullanımı ACEİ'leri tolere edemeyen veya ACEİ alan fakat AA'ları tolere edemeyenler ile sınırlandırılmalıdır.
- İvabradin KYdEF'li hastalarda sık görülen yüksek kalp hızını düşürür, sonuçları da düzelttiği gösterilmiştir. Uygun olduğunda verilmelidir.

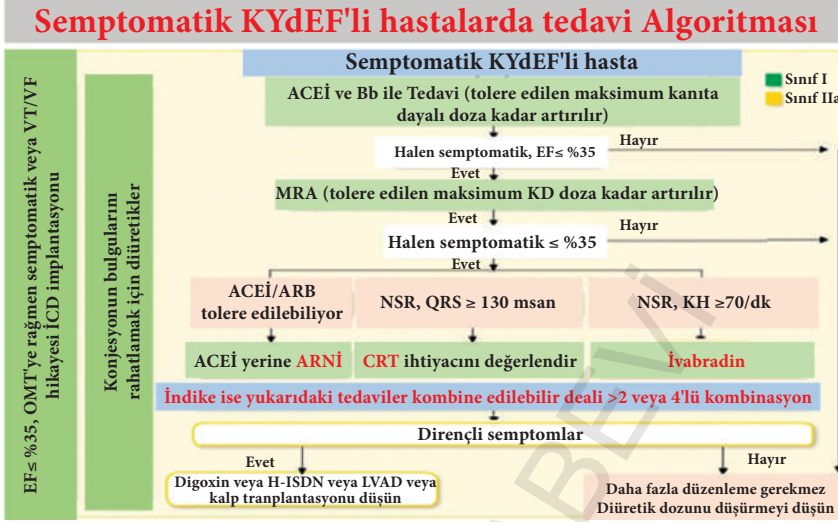
1. Semptomatik Düşük EF'li KY'li Tüm Hastalarda Önerilen Tedaviler

Aşağıda (Tablo 3)'de tedavi algoritması ve (Tablo 2)'de farmakolojik tedavi ajanlarının başlangıç ve hedef dozları (Tablo 4) Sunulmuştur.

Tablo 3. Tabloda Semptomatik KYdEF'li '4 Adımda' Basitleştirilmiş Tedavi Algoritmi

(Semptomatik KYdEF'li hasta)

- 1) Konjesyonun varlığında, semptom ve bulgularını rahatlatmak için KY tedavisinin her aşamasında SV disfonksiyonun tipi ne olursa olsun (sistolik/diyastolik) diüretik verilmelir (sınıf 1).
 - ACEİ ve Beta-bloker ile tedavi (maksimum tolere edilebilen kanıta dayalı dozlarda)
 - SVEF \geq %35, OTT'ye rağmen semptomatik veya semptomatik VT/VF hikayesi bulunduğu ICD implante edilir (sınıf 1).
- 2) Eğer hasta (EF \geq %35) halen semptomatikse:- MRA eklenir (sınıf 1)
 - (maksimum tolere edilebilen kanıta dayalı dozlara kadar titre edilir).
- 3) Eğer hasta (EFS \geq %35) halen semptomatikse:
 - a) ACEİ veya ARB'yi tolere ediyor:- ACEİ ARNI ile değiştirilir (sınıf IIa).
 - Sinüs ritminde ve QRS süresi \geq 210 ms: CRT implantasyonu için değerlendirilir (sınıf 1).
 - Sinüs ritminde ve KH \geq 70/dk:- ivabradin (sınıf IIa). Yukandaki tedaviler indike ise kombine edilebilir.
- 4) Eğer KYdEF'li hasta ACE + Beta bloker ile veya MR antagonisti eklendikten sonra halen semptomatik değil ve EF \geq %35 veya Beta-bloker, MRA, ARNI velvabradin) kombine tedaviden sonra dirençli semptomları bulunmuyorsa: Daha ileri bir hareket gerekmez. Diüretik dozunu düşürme gözden geçirilir.
 - **Kombine tedaviye dirençli semptomlar bulunuyorsa:** Digoksin veya isosorbid dinitrat veya Ventrikule yardımcı cihaz (VAD) veya kalp transplantasyonu düşünülür.



Şekil 5. Düşük EF'li kalp yetersizliğinde Tıpsal tedavi algoritması

Kısaltmalar: KYDEF- düşük EF'li kalp yetersizliği; Bb-beta bloker; KD- kanıta dayalı doz; MRA-mineralokortikoid antagonisti; KH- Kslp hızı; NSR- normal sinüs ritmi; CRT- kardiyak resenkronizasyon tedavisi; msan- milisaniye.

Tablo 4. Farmakolojik Tedavi Ajanlarının Başlangıç ve Hedef Dozlar

İLAÇLAR	BAŞLAMA DOZU (mg/gün)	HEDEF DOZU (mg/gün)
ACEİ'LER: Kaptopril	6.23 x 3/gün	50 x 3/gün
Enalapril	2.5 x 2/gün	10-20 x 2/gün
Lisinopril	2.5-0.5 x 1/gün	20-35 x 1/gün
Ramipril	2.5 x 1/gün	10 x 1/gün
Trandolapril	0.5 x 1/gün	4 x 1/gün
β-B'LER: Carvedilol	3.125 x 2/gün	25 x 2/gün
Metoprolol süksinat	2.5-25 x 1/gün	200 x 1/gün
Nebivolol	1.25 x 1/gün	10 x 1/gün
Bisoprolol	1.25 x 1/gün	10 x 1/gün
ARB'LER: Candesartan	4-8 x 1/gün	32
Valsartan	40 x 2/gün	160 x 2/gün
Losartan	50 x 1/gün	150
MRA'LAR: Eplerenone	25 x 1/gün	50 x 1/gün
Spironolakton	25 x 1/gün	50 x 1/gün
ARNİ-(Sacubutril/Valsartan)	49/51 x 2/gün	97/103 x 2/gün
If kanal blokleri-(ivabradin)	5 x 2/gün	7.5 x 2/gün

Kısaltmalar: ACEİ- Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü; β-B –beta blokerler; MRA-mineralokortikoid reseptör antagonistleri; ARB- Anjiyotensin reseptör blokerleri; aRNİ- Anjiyotensin neprilisin reseptör inhibitörü. (doi:10.1093/eurheartj/ehw128)

Nörohormonal Blokerler için Tavsiyeler

Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri: ACEİ'lerin KYdEF'li hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir; semptomatik tüm hastalarda kontrendike olmadıkça ve tolere edilmedikçe tavsiye edilir. Yeterli RAAS inhibisyonunu sağlamak için dozu maksimum tolere edilen doza doğru artırılarak titre edilmelidir. Ancak klinik pratikte hastaların çoğunun ACEİ'leri suboptimal dozda aldığına dair kanıtlar vardır.

- ACEİ'ler aynı zamanda KY gelişme, KY için hastane yatış ve ölüm risklerini azaltmak için asemptomatik SV sistolik disfonksiyonunda da tavsiye edilir. (*Aşağıda Ajanda Tablo 7.4*)'de ACEİ'lerin pratikte nasıl verileceği özetlenmiştir.

Beta-Blokerler: Beta blokerler KYdEF'li semptomatik hastalarda ACEİ ve çoğunlukta diüretikler ile tedaviye rağmen mortalite ve morbiditeyi düşürür. Fakat konjesyonlu ve dekompanse kalalarda test edilmemiştir. Beta blokerler ve ACEİ'lerin birbirini tamamlayıcı olduğuna dair fikir birliği vardır,

- “KYdEF teşhis edilir edilmez ikisi birlikte hemen başlanabilir. ACEİ başlamadan önce beta bloker ile tedaviye başlanması için olumlu kanıt yoktur. Beta blokerler klinik olarak stabil hastalarda düşük dozlarda başlanmalı ve maksimum tolere edilen doza kadar yavaşça titre edilmelidir.

Akut KY nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda hasta stabilize olur olmaz beta blokerlere hastanede dikkatle başlanmalıdır.

- KYdEF'deki tüm majör beta bloker çalışmalarının metaanalizinde bireysel hasta verileri AF'deki alt grupta beta blokerlerin mortalite ve hastane yatışına faydası gösterilememiştir. Ancak bu retrospektif alt grup analizinde betablokerler riski artırmadığından kılavuzlar kalp ritmine göre ayrı tavsiyede bulunmamıştır.
 - Beta blokerler ile tedavi KYdEF ve AF'de özellikle kalp hızı yüksek hastalarda KY ritmini kontrol etmek için düşünülmelidir.
 - Beta blokerler miyokard enfarktüsü hikayesi olan asemptomatik SV sistolik disfonksiyonunda ölüm riskini azaltmak için (ACEİ'lere ek olarak) önerilir.

Beta blokerlerin nasıl kullanılacağı (*Aşağıda, Ajanda Tablo 7.5*)'de özetlenmiştir.

Mineralokortikoid/Aldosteron Reseptör Antagonistleri: Mineralokortikoid/aldosteron reseptör antagonistleri (-MRA, -AA; spironolakton, eplerenon) Aldosteronu bağlayan reseptörleri ve farklı derece affiniteleri ile diğer steroid hormon reseptörlerini (kortikosteroidler, androjenler) bloke ederler.

- Spironolakton ve Eplerenon, mortalite ve KY ile hastane yatışını azaltmak için “ACEİ ve beta blokerler ile tedaviye rağmen” semptomatik, KYDEF ve SVEF $\leq\%35$ tüm hastalarda tavsiye edilir.
- Renal fonksiyonu bozulmuş ve serum potasyumu >5.0 mmol/L hastalarda dikkatli olunmalıdır. Klinik duruma göre böbrek fonksiyonu ve serum potasyum düzeyleri düzenli kontrol edilmelidir.

MRA’ların pratikte nasıl kullanılacağı (Aşağıda, Ajanda **Tablo 7.6**)’de gösterilmiştir.

Anjiyotensin Reseptör Neprilizin İnhibitörü: RAAS ve nötral endopeptidaz sistemine etki eden yeni tedavi edici ajanlar geliştirilmiştir [anjiyotensin reseptör neprilizin inhibitörü ARNİ]. Bu sınıfın birincisi LCZ696 valsartan ve sakubutril parçalarını tek maddede birleştirdi. İnhibe edilen neprilizin ile neprilizinler, bradikinin ve diğer peptidlerin parçalanması yavaşlar.

Yüksek dolaşan A-tip natriüretik peptid (ANP) ve BNP NP resptörlerine bağlanarak ve cGNP oluşumunda artış gibi fizyolojik etkiler gösterir. Böylece diürezis, natriürezis ve miyokardiyal relaksasyon ve anti-remodeling artırır. ANP ve BNP de renin ve aldosteron salgılanmasını inhibe eder. Selektif AT 1-reseptör blokajı vazokonstriksiyon, sodyum ve su retansiyonunu ve miyokardiyal hipertrofiyi azaltır.

Sakubutril/valsartanın kullanıldığı çalışmada [ambulator, semptomatik SVEF $\leq\%40$ (çalışma sırasında $\leq\%35$ ’e değiştirildi); yükselmiş plazma NP düzeyleri (BNP ≥ 150 p*g/ml veya NT-proBNP ≥ 600 pg/ml, veya önceki 12 ay içinde hastaneye yatırılmışsa: BNP ≥ 100 pg/ml veya NT-proBNP ≥ 400 pg/ml); ve eGFR 30 ml/dk/1.73 m² vücut yüzey alanı, semptomatik HFREF] hastalarda; çalışmaya giriş sırasında enalapril (10 mg günde 2 defa) ve sakubutril/valsartan (97/103 mg günde 2 defa) ile ayrı tedavi periyotlarında tolere edenler: ACEİ (enalapril) ile mukayese ederek mortalite ve morbidite üzerine uzun dönem etkilerini araştırmıştır.

Bu popülasyonda, düşen (kötüleşen KY ile hastane yatışı, kardiyovasküler ölüm ve tüm mortalite) oranında sakubutril/valsartan (97/103 mg günde 2 defa) ACEİ’den (enalapril 10 mg günde 2 defa) üstündür. Bu nedenle Sakubutril/valsartan bu profile uyan HFREF’li hastalarda tavsiye edilmiştir.

2. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu “Seçilmiş” Semptomatik Kalp Yetersizliği Olan Hastalarında Tavsiye Edilen Diğer Tedaviler

Diüretikler:

Diüretikler KYdEF’li hastalarda konjesyonun semptom ve bulgularını azaltmak için tavsiye edilir, fakat diüretiklerin mortalite ve morbiditeye etkileri RKT’lerde (randomize kontrollü çalışma) çalışılmamıştır. Kronik KY hastalarda kokran metaanalizde; kulp-ve tiyazid diüretikler plasebo ve mukayese edilen aktif kontrole göre ölüm ve KY’nin kötüleşme riskini azalttığı, ayrıca fonksiyonel kapasiteyi düzelttiği görülmektedir.

- Kulp-diüretikler tiazidlere göre daha yoğun ve kısa süreli diürez meydana getirir, bununla birlikte kombinasyonları sinerjik olarak hareket ederler ve dirençli ödemin tedavisinde kullanılabilirler, ancak yan etkilerin olasılığı bu kombinasyonda daha yüksek olduğundan dikkatli kullanılmalıdır.
 - Diüretik tedavinin amacı temin edilebilen en düşük dozda övolemiyi sağlamak ve idame ettirmektir.
 - Diüretiğin dozu zaman içinde kişisel ihtiyaçlara göre ayarlanmalıdır. Asemptomatik övolemik/hipovolemik seçilmiş hastalarda diüretik ilaç (geçici) kesilebilir. Diüretik dozu zamanla bireysel ihtiyaca göre ayarlanır.
 - Hastalar, konjesyonun semptom/bulguları ve günlük vücut ağırlığı, kilo ölçümünün izlenmesine dayanarak diüretik ihtiyacını kendi kendileri ayarlamak için eğitilebilirler.

KY tedavisinde edilen yaygın kullanılan diüretiklerin dozları (**Tablo 5**)’te temin edilir. Diüretiklerin nasıl kullanılacağı için pratik kılavuz (Aşağıda *Ajanda Tablo 7.7*)’de özetlenmiştir.

Anjiyotensin Reseptör Neprilizin İnhibitörü:

RAAS ve nötral endopeptidaz sistemi üzerinden etkili yeni tedavi sınıfı ajanları geliştirilmiştir (angiotensin receptor neprilysin inhibitor [*ARNI*]). Bu yeni sınıfın ilk molekülü Valsartan ve Sacubitril parçalarını tek maddede birleştiren ‘*LCZ696*’ molekülüdür.

- Neprilisinin inhibisyonu ile, NP’ler, bradikinin ve diğer peptidlerin parçalanması yavaşlar, dolaşımda kandaki konsantrasyonları yükselen yüksek A-tip natriüretik peptid (ANP) ve BNP, NP reseptörlerine bağlanarak fizyolojik etkilerini gösterirler ve cGMP teşekkülünü arttırırlar; böylece diürez, natriürez, miyokardiyal relaksasyon ve de anti-remodeling süreci de artar (**Şekil 6**).

Tablo 5 : Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Yaygın Kullanılan Diüretiklerin Dozları

Diüretikler	Başlangıç dozu (mg)		Olağan günlük doz (mg)	
Kulp-diüretikler				
Furosemide	20-40		40-240	
Bumetanide	0.5-1.0		1-5	
Torasemide	5-10		10-20	
Tiyazidler				
Bendroflumethiazide	2.5		2.5-10	
Hydrochlorothiazide	25		12.5-100	
Metolazone	2.5		2.5-10	
Indapamide	2.5		2.5-5	
Potasyum-tutucu diüretikler				
Spirolactone/ eplerenone	12.5-25	50	50	100-200
Amiloride	2.5	5	5-10	10-20
Triamterene	25	50	100	200

Kısaltmalar: ACEİ- Anjiyotensin konverting enzim inhibitörüβ-B –beta blokerler; MRA-mineralokortikoid reseptör antagonistleri; ARB- Anjiyotensin reseptör blokerleri; aRNİ- Anjiyotensin neprilisin reseptör inhibitörü. (doi:10.1093/eurheartj/ehw128)

- ANP ve BNP de renin ve aldosteron sekresyonunu da inhibe eder. Selektif AT1-reseptör blokajı ile vazokonstriksiyon ve su-tuz retansiyonunu ve miyokardiyal hipertrofiyi azaltır.

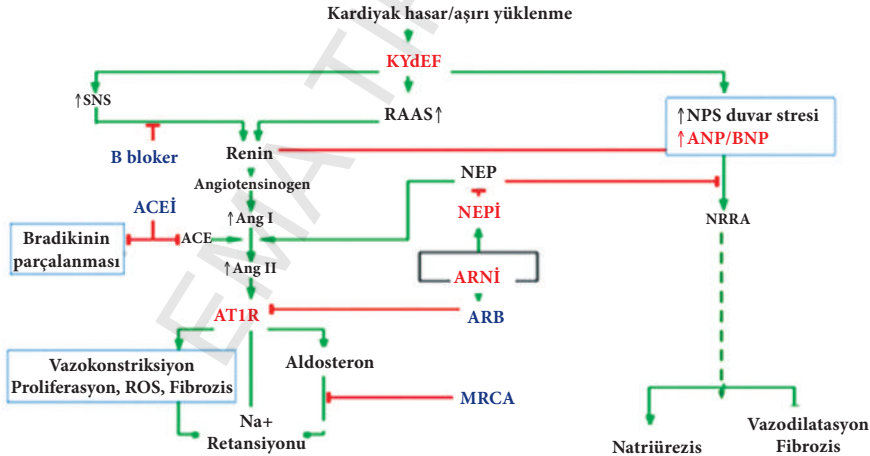
Yakın zamanda yapılan bir çalışmada (PARADIGM-HF), ACEI (enalapril) ile karşılaştırıldığında sacubitril/valsartan'ın mortalite ve morbiditeye uzun vadeli etkileri araştırılmıştır. “*ambulatuvar, semptomatik, SVEF ≤%40 (çalışma sırasında ≤%35'e değişmiştir) KYdEF'li; [BNP ≥150 pg/ml veya NT-proBNP ≥ 600 pg/ml]; veya önceki 12 ay içinde KY ile hastaneye yatırılmış BNP ≥100 pg/ml veya NT-proBNP ≥400 pg/ml];* ve de *[eGFR ≥30 ml/ vücut yüzey alanın 1.73 m²]*” hastalar, - [çalışma süresince enalapril (günde 2 defa 10 mg) ve sakubitril/valsartan (97/103 mg günde 2 defa) ile ayrı tedavi periyodlarını tolere edebilen] hastalarda: ACEI (enalapril) ile karşılaştırılan sacubitril/valsartan'ın uzun vadeli etkileri araştırılmıştır; aRNİ ile kötüleşen KY nedeniyle hastaneye yatışları, kardiyovasküler mortalite ve genel mortalite enalapriile göre daha fazla azalmıştır.

- Bu nedenle, *Sacubitril/Valsartan yukarıdaki profile uyan KYdEF'li hastalarda tavsiye edilir.*

Yukarıdaki çalışmasında enalaprilin üzerinde Sakubutril/valsartanın üstünlüğüne rağmen, Klinik pratikte bu ilaçla tedaviyi başlatırken bazı ilgili güvenlik sorunları devam etmektedir. “Semptomatik hipotansiyon” sakubutril/valsartan grubunda daha sık bulunmuştur (≥ 75 yaşındakilerde enalapril grubunda %12’ye karşı sakubutril/valsartan grubunda %18); bununla birlikte ilacın kesilme oranı artmamıştır. Anjiyoödem riski; yalnızca günde 2 defa enalapril 10 mg ile tedaviyi tolere edenlerin ve çalışmanın 5-9 haftalık aktif deneme sırasında sacubitril/valsartan alanların alınması ile azalmıştır (enalapril grubunda %0,2’ye karşı sakubutril/valsartan grubunda %0,4).

- ACEI, sakubitril/valsartan başlamadan önce en az 36 saat/veya öncesinde durdurulmalı/kesilmelidir.
- ACEI (veya ARB) ve sacubitril/valsartan ile kombine tedavi kontrendikedir.

Nepirilizin inhibisyonunun beyindeki beta-amiloid peptidinin parçalanması üzerindeki etkileri hakkında teorik olarak amiloid birikimini hızlandırabileceği ile ilgili endişeler vardır(?!). Bununla birlikte, sağlıklı deneklerle yapılan 14 günlük küçük bir çalışma, toplanabilir (agregre olan) formdan ziyade suda çözülebilir kısımda beta-amiloid proteininin yükseldiğini gösterdi; bu bulgu KYEF’li hastalarda daha uzun sürelerde kanıtlanabilirse, sacubitril/valsartan’ın beyin güvenliğini gösterebilir. Sonuçta sakubutril/valsartanın Uzun dönemde ilgili emniyetinin ele alınması gerekir.



Şekil 6. Kalp yetersizliğinde Anjiyotensin-Nepirilizin inhibisyonu: Sakubutril/Valsartan’ın Kardiyovasküler düzenlemede rolü. Yeni bileşiğin içerisindeki Sakubutril neprilizini inhibe ederek bu enzimin ANP/BNP üzerine olumsuz etkilerini bloke eder. Buna karşılık anjiyotensin II oluşumuna etkisini suprese eder. Bileşimdeki ARB ise Anjiyotensin II’nin AT1 reseptörlerine bağlanmasını engeller.

Kısaltmalar: KYDEF- düşük EF’li KY; MRCA- Mineralokortikoid reseptör antagonisti; NPS- natriüretik peptid stimülasyonu

If-Kanal İnhibitörü:

İvabradin sinüs düğümünde If kanalının inhibisyonu ile kalp hızının yavaşlattığından dolayı sadece "sinüs ritminde" kullanılmalıdır.

- Semptomatik, KYrEF veya LVEF \leq %35 ve [önceki 12 ay içerisinde KY ile hastaneye yatırılan ve kanıta dayalı dozda (veya maksimum tolere edilen dozda), bir beta-bloker ACEI (veya ARB) ve de MRA ile tedavi alan; sinüs ritminde ve kalp hızı \geq 70/dk olan] hastalarda İvabradine KY için hastaneye yatış veya mortalite kombine sonlanım noktasını düşürdü.
- Avrupa'da LVEF \leq %35 KYdEF'li ve sinüs ritminde dinlenimde kalp hızı \geq 75/dk olan hastalarda kullanımı EMA (The European Medicines Agency) tarafından onaylanmıştır; çünkü İvabradin'in, EMA tarafından talep edilen retrospektif bir alt grup analizine dayanarak bu grupta (EF, sinüs ritmi, kalp hızı kısıtlamaları ile) sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir.

İvabradin kullanımının pratik kılavuzu aşağıda *Ajanda* **Tablo 7.8**'de sunulmuştur.

Anjiyotensin Iı Tip I Reseptör Blokerleri (ARB)

ARB'ler yalnızca ACEİ'leri tolere edemeyen hastalarda alternatif olarak tavsiye edilir. Kandesartanın kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Valsartanın KYdEF'li arka plan ACEİ'leri alan hastalarda KY için hastaneye yatışı etkilediği gösterilmiştir (ancak tüm nedenlerden hastane yatışlarına bağlı yatışlar değil).

- KYdEF'li hastalarda ACEİ/ARB kombinasyonu EMA tarafından incelenmiş ve yararın, yalnızca diğer tedavilerin uygun olmadığı KYdEF'li belirli bir hasta grubunda risklerden daha ağır basabileceğini düşündürdüğü bildirmiştir.
 - ARB'ler sadece ciddi yan etkilerinden dolayı ACEİ'leri tolere edemeyen KYdEF'lilerde endikedir.
 - ACEİ/ARB kombinasyonu, bir MRA'yı tolere edemeyen ve beta bloker alan semptomatik KYdEF'li hastalarla sınırlandırılmalıdır, sıkı gözetim altında kullanılmalıdır.

Hidralazin ve İsosorbid Dinitrat Kombinasyonu

KYdEF'li tüm hastalarda bu sabit doz kombinasyonlu tedavinin kullanılmasını öneren net bir kanıt yoktur.

Bu kombinasyonun klinik kullanımına ilişkin kanıtları yetersizdir ve yalnızca erkeklerde ve ACEI veya beta-blokerler KY tedavisinde kullanılmadan önce, yapılan nispeten küçük bir RKÇ'dan (randomize kontrollü çalışma) gelmektedir. Kendini etnik olarak siyahi tanımlayan hastalarda yapılan bir RKÇ'de (Afrika kökenli olarak belirtilen), KYdEF ve NYHA sınıf III-IV hastalarda konvansiyonel tedaviye (ACEI, beta-bloker ve MRA) hidralazin ve izosorbid dinitrat kombinasyonunun eklenmesinin mortalite ve KY yatışlarını azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarını diğer ırksal veya etnik kökenlerden gelen hastalara çevirmek zordur.

- Ek olarak, KYdEF'li semptomatik hastalarda mortaliteyi azaltmak için ne ACEI'leri ne de ARB'leri tolere eden (veya kontrendike olan) semptomatik hastalarda bir hidralazin ve izosorbit dinitrat kombinasyonu düşünülebilir.

Fakat, bu öneri, yalnızca digoksin ve diüretik alan semptomatik KYdEF'li hastaların alındığı "the Veterans Administration Cooperative" çalışması sonuçlarına dayanmaktadır.

3. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Semptomatik Hastalarda Daha Az Kesin Fayda Sağlayan Tedaviler

Bu tedaviler semptomatik düzelme, KY için hastane yatışı veya her ikisinde fayda göstermiş olup KYdEF'li hastalarda yararlı ek tedavilerdir.

Digoksin ve Diğer Dijitalis Glikozidleri:

- Digoksin, semptomatik sinüs ritminde KYdEF'li hastalarda hastane yatışını azaltmak için (hem her sebepten hem de KY için yatış) düşünülebilir.

Digoksinin Beta-blokerler üstünde etkisi hiç test edilmemiştir. KYdEF ve AF'li hastalarda digoksinin etkileri RKÇ'lerde çalışılmadı ve yakın zamandaki bir çalışma potansiyel olarak daha yüksek olay riski ile ilişkili olduğunu (mortalite ve KY için hastane yatışı) ima etmiştir. Ancak, bu tartışmalı kalmıştır; çünkü RKÇ olmayan çalışmalar temelinde yapılan son bir başka meta-analiz sonuçlarında AF'ye eşlik eden çoğu KYdEF'li hastalarda digoksinin mortaliteye zararlı etkisi olmamıştır.

- AF ve semptomatik KY hastalarında, digoksin yüksek kalp hızını yavaşlatmada yararlı olabilir; ancak yalnızca "**KYdEF ve hızlı ventrikül cevaplı AF'li hastalarda şayet diğer tedavi seçenekleri uygulanamadığında**" tavsiye edilir.

- Not olarak, KY ve AF'li hastalar için optimal ventriküler hız iyi tespit edilmemiştir; ancak mevcut kanıtlar sıkı hız kontrolünün zararlı olabileceğini gösteriyor. Bununla birlikte, mevcut görüşe dayanarak dinlenimde 70-90/dk aralığında istirahat ventriküler hızı tavsiye edilir. Buna rağmen bir çalışma sürecinde 110/dk'ya kadar ventrikül hızının kabul edilebileceği ima edilmiştir. Bu belirsizlikten dolayı digoksin endikasyonu daha fazla araştırma ile test edilmeli ve rafine edilmelidir.
- Dijitaler her zaman uzman gözetiminde verilmelidir. Digoksinin farmakokinetiği (volüm dağılımı ve klirensi) göz önüne alındığında dikkatli olunmalı; kadınlarda, yaşlılarda, sıksa (iskelet adalesi azalmış) bireylerde ve böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda dikkat edilmelidir. Sonraki hastalarda, *digitoksin* tercih edilmelidir.

N-3 Poli- Ansatüre Yağ Asitleri:

N-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin (n-3 PUFA'lar) RKÇ büyük bir çalışmada, küçük bir tedavi etkisi gösterilmiştir. n-3 PUFA preparatları bileşimi ve doz bakımından farklılık gösterir.

- Sadece eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) preparatları etil ester olarak (en az %85 [850 mg/g]) toplanmış sonlanım noktalarına (kardiyovasküler ölüm ve hastane yatışı) etki göstermiştir.
- <850 mg/g içeren N-3 PUFA preparatlarının hem KYdEF veya post-Mİ 'de etkisi yoktur.
- Ortalama 1:1,2 oranında etil ester olarak 850-882 mg EPA ve DHA içeren N-3 PUFA preparatları Semptomatik KYdEF'li hastalarda zaten ACEİ (veya ARB), beta-bloker ve MTA ile optimize edilmiş tavsiye edilen tedaviyi alanlarda; ek tedavi olarak düşünülebilir.
- N-3 PUFA kardiyovasküler hastane yatışı ve kardiyovasküler ölüm risklerini azaltmak için semptomatik KY hastalarında düşünülebilir (-IIb.B).

4. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Semptomatik Hastalarda Tavsiye Edilmeyen Tedaviler (Kanıtlanmamış Fayda)

Hidroksi-3-Metilglutaril-Koenzim Redüktaz İnhibitörleri (Statinler):

Statinler aterosklerotik hastalığı olan hastalarda morbidite ve morbiditeyi azaltır, ancak statinler KYdEF'li hastalarda prognozu düzeltmemiştir. Statinler ile ilgili çalışmaların çoğunda KY'li hastalar dışlanmıştır (çünkü fayda sağlayacakları kesin olmadığından).

- Statinin etkisini inceleyen iki büyük çalışma Kronik KY'li hastalarda tedavinin herhangi bir yararı gösterilemedi. Bu nedenle, kanıtlar kronik KY'li hastaların çoğunda statinlerin başlatılmasını desteklememektedir.
 - Ancak, KAH ve/veya hiperlipidemi nedeniyle, zaten statin alan hastalarda, bu tedaviye devam edilmesi düşünülmelidir.

Oral Antikoagülanlar ve Antitrombosit Tedaviler:

Oral antikoagülanların AF'li hastalardan (hem KYdEF ve hem de KYkef) başkasında plasebo veya aspirine kıyasla mortalite/morbiditeyi azalttığına dair kanıt yoktur. KYdEF hastalarında non-vitamin K antagonisti oral antikoagülanları (NOAK) test eden çalışmalar halen sürmektedir.

- KYdEF ile eş zamanlı AF veya venöz tromboembolizm riskinden dolayı oral antikoagülan alan hastalarda antikoagülyasyona devam edilmelidir.

Benzer olarak, KAH'ın eşlik etmediği KY'li hastalarda antitrombosit ilaçların (asetil salisilik asit dahil) faydasını gösteren kanıt yoktur; oysa bu tedaviyle ilgili olarak özellikle yaşlılarda önemli gastrointestinal kanama riski vardır.

Renin İnhibitörleri:

Aliskrein (direkt renin inhibitörü) bir çalışmada KY için hastaneye yatırılanlarda 6 veya 12 ayda sonuçları düzeltmemiştir.

- Günümüzde bir ACEI veya ARB'ye alternatif olarak önerilmemektedir.

5. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Semptomatik Kalp Yetersizliğinde Tavsiye Edilmeyen (Zarar Verdiğine İnanılan) Tedaviler

Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB'ler)

Non-dihidropiridin KKB'lerKYkef'de endike değildir. Diltiazem ve Verapamil'in KYdEF'li hastalarda güvenli olmadığı gösterildi. Çeşitli dihidropiridin KKB'leri vardır; bazılarının sempatik tonu arttırdığı bilinmektedir, bunlar KYdEF'te olumsuz bir güvenlik profiline sahip olabilir.

- Bu sınıf KKB'lerden sadece amlodipin ve felodipin'in güvenliğine dair kanıtlar bulunmaktadır; bunlar sadece KYdEF'li hastalarda “zorlayıcı bir endikasyon

varsa” kullanılabilirler (örneğin KYdEF’ye eşlik eden ciddi renal bozuklukta hipertansiyonun kontrolü).

2017-ACC/AHA/HFSA KY Tedavisinin Optimizasyonu için ACC Uzman Uzlaşısı Karar Yolu

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği ile İlgili 10 Önemli Sorunun Cevapları

- 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHAGuideline for the Management of Heart Failure. <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIR.000000000000509/-/DC1>.
- 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (JACCVOL.71,NO.2, 2018 JANUARY 16, 2018:201–30)

ACEİ veya ARB veya ARNİ ile RAAS İnhibisyonu Tavsiyeler:

- ACEİ’ler veya ARB’ler veya ARNİ seçilmiş hastalarda kanıta dayalı beta blokerler ve aldosteron antagonistleri ile Renin anjiyotensin sistem inhibisyonu stratejisi kronik KY dEF’li hastalarda morbidite ve mortaliteyi düşürmek için tavsiye edilir.
 - ACE inhibitörleri düşük EF’li KY hastalarında mortalite morbiditeyi düşürür. RKÇ (randomize kontrollü çalışma)’lar ACE inhibisyonunun hafif, belirgin veya ciddi semptomlu KAH (koroner arter hastalığı) ile olan veya olmayan KY hastalarında faydalarını saptamıştır.

ACE inhibitörleri anjiyoödem meydana getirebilir ve düşük sistemik kan basıncı, böbrek yetersizliği veya serum potasyum düzeyi yükselmiş hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. ACE inhibitörleri ayrıca kinazları da inhibe ederler ve öksürüğe neden olabilen bradikinin düzeylerini yükseltirler; bradikinin ayrıca vazodilatasyon ile faydalı ACEİ’lerin etkilerine katkı sağlayabilir.

- ARB’ler ACE inhibisyonu varlığında alternatif enzim yollarından devam eden A II oluşumu gerekçesi ile gündeme geldi. ARB’ler kinazı inhibe etmezler ve ACE inhibitörlerine göre daha düşük öksürük ve anjiyoödem insidansı ile birlikte; fakat ACE inhibitörleri gibi, ARB düşük sistemik kan basıncı, böbrek

yetersizliği veya yükselmiş serum potasyum düzeylerinde dikkatli kullanılmalıdır. ARB'ler ile uzun dönem tedavi ile hemodinamik, nörohormonal ve klinik etkiler RAA (renin anjiyotensin ve aldosteron) sistemini engellemesinden sonra beklendiği gibi; özellikle ACEİ'leri tolere edemeyenlerde mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir.

- ARNİ ARB ile natriüretik peptidler, bradikinin ve adrenomedüllin ve diğer vazoaaktif peptidleri parçalayan Neprilizinin inhibitörü ile kombine edilmesidir. RKC'de semptomatik KYDEF'li hastalarda yeterli doz hem ACEİ veya hem de Beta blokerinin ikisini de tolere edenlerde Enalapril ile valsartan/sacubitrili karşılaştıran RKC'de ilk kez onaylanmıştır; ARNİ kardiyovasküler ölüm veya KY ile hastane yatışından ibaret toplanmış sonlanım noktasını anlamlı %20 azaltmıştır. Ölüm ve KY ile hastane yatışı faydası alt gruplar arasında benzer derecede görünmüştür. ARNİ'nin kullanımı hipotansiyon ve böbrek yetersizliği riskleri ile ilişkilidir, anjiyoödeme de neden olabilir.

I.A: ACE inhibitörlerinin kullanımı kronik KYDEF'nin geçmişte veya halen semptomları bulunan hastalarda mortalite ve morbiditeyi düşürmede faydalıdır.

ACEİ'lerin KAH ile olsun olmasın hafif, orta ve ağır KY semptomlu KYDEF hastalarında morbidite ve mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir. Kanıtlar mevcut ACEİ ilaçların semptomlar ve sağkalıma etkilerinin farklı olmadığını göstermiştir. ACEİ'ler düşük dozda başlanmalı ve klinik çalışmalarda kardiyovasküler olayların riskini azalttığı gösterilen kanıtlanmış doza doğru artırılarak titre edilmeli.

ACEİ'ler anjiyoödem meydana getirebilir ve düşük sistemik kan basınçların, böbrek yetersizliği veya yüksek potasyum düzeylerinde (>5.0 mEq/l) dikkatli kullanılmalıdır. Anjiyoödem hastaların <%1'de oluşur, fakat siyahlar ve kadınlarda daha sıktır. Gebeler veya gebe kalmayı planlarda ACEİ'ler verilmemelidir. ACEİ'ler kinazı inhibe ederek ve beta blokeri artırarak hastaların %20'de öksürüğe neden olabilir, ayrıca aynı mekanizma ile vazodilatasyona faydalı katkı sağlar. Şayet maksimal dozlar tolere edilemezse, intermediyer dozlar denenmelidir. ACE inhibisyonun birdenbire kesilmesi klinik bozulmaya neden olabilir, engellenmelidir.

I.B-R: *Her ne kadar KYDEF için ACE inhibitörü yerine ARNI kullanılması üstün bulunsa da ARNİ kullanımının uygun olmadığı KYDEF'li tüm bu hastalarda, ACEİ kullanımına devam edilmesi kuvvetle tavsiye edilir.*

ARB: IA: Geçmişte ve halen semptomlu kronik KYDEF'li hastalarda; öksürük ve anjiyoödemden dolayı ACEİ'leri tolere edemeyenlere Mortalite ve morbiditeyi düşürmek için ARB'lerin kullanımı tavsiye edilmiştir.

KYDEF'li hastalarda ARB'lerin mortalite ve KY ile hastane yatışlarını düşürdüğü gösterilmiştir. KYDEF'li hastalarda ARB'ler ile uzun dönem tedavi RAAS'ın

engellenmesinden sonra beklenen olumlu hemodinamik, nörohormonal ve klinik etkiler meydana getirir. ACEİ'lerden farklı olarak ARB'ler kinazı inhibe etmediğinden ve öksürük ve anjiyoödem insidansı düşüktür.

- Öksürük ve anjiyoödemden ACEİ'leri tolere edemeyen hastalarda, ARB'ler başlanmalıdır. Diğer endikasyonlar için halihazırda ARB'leri kullanan ve tolere eden hastalarda daha sonra KY gelişirse ARB'lere devam edilebilir. ARB'ler düşük dozlarda başlanmalıdır ve klinik çalışmalarda kardiyovasküler olayları düşüren dozlara doğru titre ederek yükseltmeye çalışılmalıdır. ARB'ler, düşük sistemik KB (kan basıncı), böbrek yetersizliği ve yüksek potasyum düzeylerinde (>5.0 mEq/L) dikkatli verilmelidir. Bununla birlikte anjiyoödem neden olan ACEİ'lerin alternatiftir: ARB'ler ile bazı hastalarda da anjiyoödem gelişebileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Kalp Yetersizliğinde ARNİ ve ARB'lerin kafa-kafaya karşılaştırması yoktur. ACEİ veya ARNİ uygun olmayan hastalarda tavsiye edilen, kalan inhibitör ARB'nin kullanımıdır.

ARNİ-I.B-R: NYHA II veya III kronik semptomatik KYdEF'li hastalarda ACEİ veya ARB tolere edenlerde; mortalite ve morbiditeyi daha fazla düşürmek için bunların ARNİ ile değiştirilmesi tavsiye edilmiştir.

ACEİ'lerin faydaları azalan KY progresyonunu, tekrar hastane yatışları ve mortalite oranı ile ilgilidir; Asemptomatikten ağır semptomatik KY'ye tüm klinik spektrumda fayda gösterilmiştir. ACEİ'leri tolere edemeyen hafif- orta KY'lilerde ARB'ler ile benzer fayda gösterilmiştir.

Hafif-orta KY hastalarında ağırlardan biri ile karakterize: Geçmiş 12 ayda hastane yatışı öncesinde: **1)** Hafifçe yükselmiş NP düzeyleri, BNP >150 pg/ml veya NT-proBNP \geq 600 p/ml veya **2)** BNP \geq 100 pg/ml veya NT-proBNP \geq 400 pg/ml; Enalapril (2 x 10 mg/gün) ve sonradan da valsartan/sacubutrilin (ARNİ 160/200 mg x 2/gün) hedef dozlarının ikisini de tolere edenlerde: Hastane yatışı ve mortalite enalapril kıyasla valsartan/sacubutril bileşiği ile anlamlı daha fazla düşmüştür.

- ARNİ semptomatik KKYdEF'lilerde onaylanmış ve ACEİ'ler ve ARB'lerin yerine konması amaçlanmıştır. KY etkileri ve hedef dışı etkileri neprilizin enzim inhibisyonu ile çoklu biyolojik hedeflerinden kompleks olabilir. ARNİ kullanımını hipotansiyon ve düşük sıklıkta anjiyoödem insidansı ile ilişkilidir.

ARNİ KY çalışmasında test edilen 3 dozda temin edilebilir: Başlanması ve titrasyonunu kolaylaştırmak için çalışmada kullanılan hedef doz günde iki defa 97/103 mg'dır. Klinik deneyimler ARNİ'nin özellikle kan basıncı, eşlik eden diğer

KY ilaçlarının düzenlenmesi ve nadir komplikasyonu anjiyoödem ile ilgili, optimal titrasyonu ve tolere edilebilirliği hakkında daha fazla bilgi sağlayacaktır.

ARNİ-III.B-R: ARNİ ACE inhibitörleri ile veya son ACEİ dozunun 36 saati içinde verilmemelidir.

Oral Neprilizin inhibitörleri, ACE inhibitörleri ile kombinasyonunda kullanıldığında anjiyoödem neden olabilir; beraber kullanımı engellenmelidir. Neprilizin inhibitörü veya ACE inhibitörü, omapatrilat ikisini de temsil eden bir ilaç hipertansiyon ve KY'nin ikisinde de çalışılmıştır, fakat anjiyoödem ve ilişkili anlamlı morbiditenin kabul edilemez insidansından dolayı gelişimi sonlandırılmıştır. Bu yan etki, ACE ve neprilizinin ikisinde direkt veya indirekt olarak anjiyoödem sebepleri olabilen bradikinini yıkması ile gerçekleştiği düşünülmektedir. ARNİ, ACE inhibitöründen veya ACE inhibitörüne geçişte 36 saatin içinde verilmemelidir.

ARNİ-III.C-O: Anjiyoödem hikayesi bulunanlarda ARNİ verilmemelidir.

Omapatrilat, bir neprilizin inhibitörü (hem de ACE inhibitörü ve aminopeptidaz P inhibitörü) RKC'da KYDEF'li hastalarda enalapril ile görülene göre daha yüksek sıklıkta anjiyoödem ile ilişkilendirilmiştir. Hipertansif hastaların çok büyük RKC'da Omapatrilat enalapriyle göre 3 kat daha yüksek anjiyoödem riski ile ilişkilendirilmiştir. Siyahlar ve sigara içenler özellikle risk altındadır. Anjiyoödem yüksek insidansı en sonunda omapatrilat'ın klinik gelişiminin durmasına yol açmıştır.

- *Bu gözlemlerin ışığında anjiyoödem hipertansiyonlu hastalarda ARNİ tedavisinin değerlendirildiği ilk klinik çalışmada sonra HFREF'de ARNİ tedavisinin klinik faydasının gösterildiği büyük çalışmada dışlama kriteridir.*

Anjiyoödem hikayesi bulunan hastalarda anjiyoödem tekrarlamaya riskini artıracağından ARNİ tedavisi verilmemelidir.

Yukarıdaki 2017 AHA Kılavuz Tavsiye Kanıt ve Düzeylerinin Açıklaması

Tavsiye sınıfının açıklaması:

Sınıf I (güçlü): Fayda >>> Risk.

- Tavsiye edilir
- Endike/kullanışlı/etkin/faydalı.
- Kullanılmalıdır/verilmelidir.

Sınıf IIa (ılımlı, orta): Fayda >>Risk.

- Mantıklı
- Kullanışlı olabilir/etkin/faydalı.

Sınıf IIb (*Zayıf*) Fayda >>Risk.

- Makul olabilir.
- Düşünülebilir.
- Kullanışlı/etkinliği bilinmez/açık değil, güvenilmez/ veya belirlenmemiş.

Sınıf III Fayda yok (*orta*): Fayda = Risk.

- Tavsiye edilmez
- Endike/kullanışlı/etkin/faydalı değil.
- Kullanılmamalı/verilmemelidir.

Sınıf III Zararlı (*güçlü*): Risk >Fayda.

- Potansiyel olarak zararlı
- Zarar verir.
- Yüksek mortalite/morbidite ile ilişkilidir.
- Kullanılmamalı/verilmemelidir.

Kanıtın Düzeyi (Kalitesi):

Düzey A:

- Yüksek kaliteli kanıt, birden fazla RCT'ye dayanır.
- Yüksek kaliteli RCT'lerin metaanalizi.
- Yüksek kaliteli kayıtlar (registry) ile onaylanmış 1 veya daha fazla RCT.

Düzey B-R:

- Orta düzeyde kaliteli kanıt, 1 veya daha fazla RKÇ.
- Orta derece kaliteli RKÇ'lerin metaanalizi.

Düzy BN-R:

- Bir veya daha fazla iyi planlanmış ve yapılmış çalışmalardan. Gözlemsel çalışmalar veya kayıtlar (registry.)
- Bu çalışmaların metaanalizi.

Düzyi C-LD:

- Randomize, gözlemsel, non-randomize ve kayıtlar
- Planlanması ve gerçekleştirilmesi sınırlı.
- Bu çalışmaların metaanalizi.

Düzyi C-EO:

- Klinik deneyimlerle uzman görüşü ve fikir birliği.

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Evre C Kalp Yetersizliğinde Tedavi:

Mutlak kontrendikasyon bulunmuyorsa olmazsa olmaz Kılavuzların yönlendirdiği tıbbi tedaviler (YTT): ACEİ/ARB ve Beta-bloker, ayrıca gerekirse (sadece konjesyon bulguları ile) diüretikler kullanılır.

2017 AHA/ACC Kılavuzları KYdEF'li Hastalarda Kanıta Dayalı Tıbbi Farmakolojik Yeni Tedavilerin Katıldığı 4 Uygulama Aşaması

- 1) Persistan volüm yüklü hasta, NYHA sınıf II- IV = Diüretiklerin dozu titre edilir.
- 2) ACE /ARB ile stabil, NYHA II- III = Yerine ARNİ.
- 3) eGFR ≥ 30 ml/dk 1.72 m², K+ <5 mEq/L, NYHA sınıf II- IV = Aldosteron antagonisti eklenir.
- 4) Sinüs ritminde, tolere edilebilen maksimal beta-bloker dozunda dinlenimde KH ≥ 70 /dk = İvabradin eklenir.

Kronik Kalp Yetersizliği için Uzman Fikirbirliği ile Karar Verilen Yeni Tedavileri de içeren Kılavuz tavsiyeleri ile Tıbbi Tedaviler:

A) ACEİ/ARB:

- ACEİ/ARB'nin başlama dozu seçilir
- 2 haftada bir, hedef veya maksimal tolere edilebilen doza kadar yükseltme düşünülür.

- Başladıktan sonra ve titrasyon sırasında kan basıncı, renal fonksiyon ve potasyum izlenir.

B) Beta-Blokerler:

- Beta-blokerlerin başlangıç dozu seçilir.
- Her 2 haftada bir hedef doza veya tolere edilebilen maksimum doz sağlanana kadar artırılır.
 - Başlandıktan sonra ve titrasyon sırasında kan basıncı, kalp hızı, konjesyonun semptom ve bulguları izlenir.

C) Diüretikler:

- Kulp-diüretiğinin başlangıç dozu seçilir.
- Dozu diüretik tedavinin yeniliği ve renal fonksiyon dahil çoklu faktöre bağlıdır.
- Konjesyon rahatlayana kadar günden haftaya kadar dozu titre edilir.
 - ACEİ/ARB/ARNİ'nin doz artırımı gibi bazı durumlarda diüretik dozunun düşürülmesi gerekebilir.
 - Başlandıktan sonra ve titrasyon sırasında kan basıncı, renal fonksiyon ve elektrolitler izlenir.
- Eğer kulp-diüretiğinin yüksek dozuna (2 x 120 mg/gün furosemide eşdeğer) ulaşılmışsa
 - a) Farklı bir kulp-diüretiğine değiştirmeyi düşün veya
 - b) Tiazid eklenir kulp-diüretiği ile verilir.
 - Başlandıktan sonra ve titrasyon sırasında kan basıncı, renal fonksiyon ve elektrolitler izlenir.

D) ARNİ:

- Sakubutril/Valsartan başlamadan önce 36 saat ACEİ kullanmaması, yeterli kan basıncı ve eGFR ≥ 30 ml/dk/1.72 m² sağlanır.
- Başlama dozunu seçin:
 - Eğer hasta ≤ 10 mg/gün enalapril/gün eşdeğer alıyorsa veya ≤ 160 mg/gün valsartan eşdeğer alıyorsa: 2 x 24/26 mg/gün.
 - Eğer hasta > 10 mg enalapril/gün veya < 160 mg/gün valsartan eşdeğeri alıyorsa: 49/51 mg/gün

2- 4 hafta içinde tolere edilebilirliği değerlendirilir.

- Mümkünse dozu adım adım hedef dozu 2 x 97/103 mg/güne yükseltilir.
- Başlandıktan sonra ve titrasyon sırasında kan basıncı, böbrek fonksiyonu ve elektrolitler izlenir.

E) Aldosteron Antagonistleri:

- Aldosteron antagonistinin başlama dozu seçilir.
 - Her 2 haftada bir maksimum tolere edilebilen doz veya hedef doz sağlanana kadar artırmayı düşün.
 - Elektrolitler (özellikle potasyum) ve renal fonksiyon başlandıktan 2-3 gün sonra ve başlandıktan/titrasyondan sonra 7 günde.
 - Sağlık durumu daha yakından takip edilmesin ile garanti edilebilir.

F) İvabradine:

- Beta-blokerlerin maksimal tolere edilebilen doz veya hedef doza göre ayarlandığını tekrar değerlendir.
- Başlama dozunu seçin:
 - ≥ 75 yaş: 2 x 2,5 mg/gün.
 - < 75 yaş: 2 x 5 mg/gün. En az 2-4 haftada kalp hızı tekrar değerlendir.
 - KH: < 50 /dk veya bradikardi semptomları: Dozu 2 x 2,5 mg/güne düşülür veya zaten 2 x 2.5 mg/gün alıyorsa kesilir ve KH izlenir.
 - KH 50- 60/dk: Mevcut doza devam edilir ve KH izlenir.
 - KH > 60 /dk: Maksimum doza 2x 7,5 mg/gün ulaşıncaya kadar günde 2 x 2 mg artırılır.
 - Kalp hızı izlenir.

Yukarıdaki İlaçlar ile İlgili Özellikle Ayaktan Takipte ve Poliklinik Hastalarında Uygulama Prensiplerimiz

1. Hastanın diüretik ihtiyacı ve konjesyonu tolere edilebilen en düşük düzeyde tutulur. Sistolik kan basıncı tedavinin başından sonuna kadar < 95 mmHg tutulmalı ve asemptomatik olmalıdır.
2. Tedavinin faydasının tolere edilebilen en yüksek dozda ve kesintisiz kullanımı bağlılığından dolayı bu ilaçların toleransını bozan lüzumsuz diüretik kullanımı ve aşırı volüm boşalımı dikkate alınmalıdır.
3. Kronik konjestif KY sendromunda hiçbir NH inhibitörü tek doz alınmamalı, eşlik eden hepatik ve renal komorbidler ve fonksiyonları dikkate alınmalıdır. (**Tablo 6**) Bölünmüş dozlar tercih edilmelidir.
4. Direkt aktif ilaçların kullanımında yukarıdaki tablonun aksine bölünmüş dozlar alınmalıdır (kapril, lisinopril gibi). Ön-ilaçların kronik konjestif KY'de farmakokinetikleri yavaşlayacağından bunların doz- etki ilişkisi bozulur (Enalapril, losartan, metoprolol gibi).

5. Çok düşük EF’de düşük kalp debisinin en önemli belirleyicisi kalp hızıdır, kalp hızını düşüren kombinasyonlarda (Beta-bloker, İvabradin ile aCEİ/ARB) optimum kalp hızı sinüs ve AF’de ventrikül hızı sık kan basıncı kontrolü ile 80- 100 /dk aralığının üst sınırına yakın tutulmalı.
6. İlk kez ACEİ/ARB başlanacak hastalara ilk doz gece yatağa girmeden verilmeli. Vazodilatör beta blokerler ise hızlı emilimlerine bağlı hipotansif etkiden tok karına alınmalıdır. Reaktif bronşiyal hastalıkta kardiyoselektif spesifitesi en yüksek beta-bloker olduğundan Bisoprolol güvenle kullanılabilir.
7. Hastaneye yatışta veya ayaktan takipte instabil hemodinamide özellikle aCEİ/ARB ve Beta-blokerler tamamen kesilmemeli ve tolere edilebildikleri en yüksek dozda ve günde 2 bölünmüş dozda verilmeli ve de hemodinamik düzelmenin sağlanması ile hızla artırılarak dozu yükseltilmelidir.

Tablo 6. Kronik Y’de Karaciğer, Renal ve Diğer Morbiditelerin Varlığında Farmakokinetik Etkileşimlerine Göre Beta Bloker ve RAAS İnhibitörü Seçimi:

KOMORBİDLER ve BİÇİMLENDİRİLMİŞ İLAÇ SEÇİMLERİ:	ÖNERİ:
HEPATİK SENDROM: <ol style="list-style-type: none"> 1. Sendromun markerleri: Bilirubinler, Alkali F ve INR yükselemiştir. 2. Kc’nin bozulmuş metabolik fonksiyon sonucunda OI aktifleşmesi ve safra ile atılımı eğilimi; ÖI kullanılmamalı, Valsartan dozu ↓. 	Atenolol (Bisoprolol) + Lisinopril. (Fosinopril) Valsartan (40-80 mg/gün).
RENAL SENDROM: <ol style="list-style-type: none"> 1. İleri yaş, hipotansiyon, hipovolemi ve yoğun diüretik kullanımı ile ilişkilidir. 2. Hidrofilik, direkt aktif ilaçlar kullanılmamalı. 3. Tedavi sırasında SKB, IV volum ve K ve kreatinine yakın takip. 4. Kreatininin 0.3 mg, K 0.5 mEq/L↑: Hipovolemi ve IV volum kontrolü. 	Metoprolol. (Bisoprolol) + Fosinopril. (Zofenopril). Kandesartan
HİPOALBUMİNEMİ, ASİT, KAŞEKSİ ve SİSTEMİK KONJESYON: <ol style="list-style-type: none"> 1. Oral ilaçların GIS emilimi ve aktivasyonu bozulur. 2. Hipoalbuminemi proteine-bağlananların FDI (Karvedilol) 3. Bu hastalarda yiyeceklerle birlikte alınmamalı (Valsartan). Metoprololun Biyoyararlılığı ↓. 	Metoprolol. + Lisinopril. Valsartan doz↑).

Kısaltmalar: ÖI- ön ilaç; alkali F-alkali fosfataz; Kc-karaciğer; SKB-sistolik kan basıncı; FD- farmakodinami; GIS-gastrointestinal sistem.

Yukarıdaki ilaçlar, konjesyonun semptom ve bulguları bulunan hastalarda diüretiklerle birlikte kullanılmalıdır. Diüretiklerin kullanımı hastanın klinik durumuna göre ayarlanmalıdır. Tavsiyelerin anahtar kaynakları hastalığı modifiye eden ilaçların verilen dozları **Tablo 4**'de sunulmuştur.

Semptomatik Düşük EF'li Kalp Yetersizliği Olan "Tüm Hastalarda" Önerilen Tedaviler

"Olmazsa olmazlar"

1. Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri:

ACEİ'lerin KYdEF'li hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir; semptomatik tüm hastalarda kontrendike olmadıkça ve tolere edildikçe tavsiye edilir. Yeterli RAAS inhibisyonunu sağlamak için dozu maksimum tolere edilen doza doğru artırılarak titre edilmelidir. Ancak klinik pratikte hastaların çoğunun ACEİ'leri suboptimal dozda aldığına dair kanıtlar vardır.

- ACEİ'ler aynı zamanda KY gelişme, KY için hastaneye yatış ve ölüm risklerini azaltmak için asemptomatik SV sistolik disfonksiyonunda da tavsiye edilir.
 - ACE İnhibitörlerinin (*Aşağıda Ajanda Tablo 7.4*)'te pratikte nasıl verileceği özetlenmiştir.

2. Beta-Blokerler:

Beta blokerler KYdEF'li semptomatik hastalarda ACEİ ve çoğunda diüretikler ile tedaviye rağmen mortalite ve morbiditeyi düşürür. Fakat konjesyonlu ve dekompanse hastalarda test edilmemiştir. Beta blokerler ve ACEİ'lerin birbirini tamamlayıcı olduğuna dair fikir birliği vardır;

- KYdEF teşhis edilir edilmez ikisi de birlikte hemen başlanabilir. ACEİ başlanmadan önce beta bloker ile tedaviye başlanması için olumlu kanıt yoktur.
- Beta blokerler klinik olarak stabil hastalarda düşük dozlarda başlanmalı ve maksimum tolere edilen doza kadar yavaşça titre edilmelidir.
- Akut KY nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda hasta stabilize olur olmaz beta blokerlere hastanede dikkatle başlanmalıdır.

KYdEF'deki tüm majör beta bloker çalışmalarının metaanalizinde bireysel hasta verileri AF'deki alt grupta beta blokerlerin mortalite ve hastane yatışına KYdEF'de faydası gösterilememiştir. Ancak bu retrospektif alt grup analizi olduğundan ve beta-blokerler de riski artırmadığından Kılavuzlar KYdEF hastalarda “kalp ritmine göre ayrı bir tavsiyede” bulunmamıştır.

- Beta blokerler ile tedavi KYdEF ve AF'de özellikle kalp hızı yüksek hastalarda kalp ritmini kontrol etmek için düşünülmelidir.
- Beta blokerler miyokard enfarktüsü hikayesi olan asemptomatik SV sistolik disfonksiyonunda ölüm riskini azaltmak için (ACEİ'lere ek olarak) önerilir.
 - Beta blokerlerin nasıl kullanılacağı (Aşağıda, Ajanda **Tablo 7.5**)'te özetlenmiştir.

3. Mineralokortikoid/Aldosteron Reseptör Antagonistleri:

Mineralokortikoid/aldosteron reseptör antagonistleri (-MRA, -AA; spironolakton, eplerenon) aldosteronu bağlayan reseptörleri ve farklı derece affiniteleri ile diğer steroid hormon reseptörlerini (kortikosteroidler, androjenler) bloke ederler.

- Spironolakton ve Eplerenon, mortalite ve KY ile hastane yatışını azaltmak için “ACEİ ve beta blokerler ile tedaviye rağmen” semptomatik, KYdEF ve SVEF \leq %35 tüm hastalarda tavsiye edilir.
- Renal fonksiyonu bozulmuş ve serum potasyumu >5.0 mmol/L hastalarda dikkatli olunmalıdır. Klinik duruma göre böbrek fonksiyonu ve serum potasyum düzeyleri düzenli kontrol edilmelidir.
 - MRA'ların pratikte nasıl kullanılacağı (aşağıda, Ajanda Tablo -7.6)'da gösterilmiştir

2016-ESC Akut ve Kronik KY Tavsiyeleri ile Semptomlu KYdEF'de Klinisyenin Tedavi Ajandası

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – Web Addenda EuropeanHeart Journal. doi:10.1093/eurheartj/ehw128)

Ajanda. Tablo 7.4. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu KY Hastalarda ACE İnhibitörlerinin (veya anjiyotensin II reseptör blokerlerinin) Kullanımı Hakkında Pratik Kılavuz:

Niçin?

- Semptomları ve egzersiz kapasitesini düzeltmek, arttırmak, KY için hastanede yatma riskini azaltmak ve sağkalımı uzatmak için.

Kime ve Ne Zaman? Endikasyonlar:

1. Potansiyel olarak KY ve SVEF $<40\%$.
2. Birinci sıra tedavi (Beta-blokerler ve MRA ile), NYHA II- IV hastalarda, hastalık sürecinde mümkün olduğu kadar erken başlayın.
3. ACE inhibitörleri ayrıca asemptomatik (NYHA sınıf I) SV sistolik disfonksiyonlu hastalarda da faydalıdır.

Kontrendikasyonlar:

1. Anjiyoödem hikayesi
2. Bilinen bilateral renal arter stenozu
3. Gebelik/Gebelik riski
4. Bilinen alerjik reaksiyon veya diğer olumsuz etki (ilaç spesifik).

Uyarılar/ uzman tavsiyesi aramak:

1. Anlamlı hiperkalemi ($K^+ >5$ mmol/L)
2. Anlamlı renal disfonksiyon (>221 mcmol/L [$>2,5$ mg/dl] veya eGFR <30 ml/dk / 1.73 m²)
3. Semptomatik veya ciddi hipotansiyon (sistolik KB <90 mmHg)

Dikkat edilecek ilaç etkileşimleri:

- Potasyum destekleri, potasyum-tutucu diüretikler örneğin amilorid ve triamteren (furosemid ile kombinasyon preparatlarına dikkat edin)
- MRA'lar (mineralokortikoid reseptör antagonistleri)
- Renin inhibitörleri
- NSAİ İlaçlar
- Trimethoprim/trimethoprim-sulfamethazole
- Düşük tuz oranı yüksek K^+ içeriği ile değiştirilir.

Hangi ACE İnhibitörü ve Dozu?

Kaptopril: Başlama dozu- 3 x 6,25 mg/gün; hedef dozu- 3 x 50 mg/gün.

Enalapril: Başlama dozu: 2 x 2,5 mg/gün; Hedef doz- 2 x 20 mg/gün.

Lisinopril: Başlama dozu- 1 x 2,5 mg/gün; Hedef dozu- 1 x 20-35 mg/gün.

Ramipril: Başlama dozu- 1 x 2,5 mg/gün; Hedef doz- 1 x 10 mg/gün.

Trandalopril: Başlama dozu- 1 x 0,5 mg/gün; Hedef doz- 1 x 4 mg/gün..

Nerede?

- Toplumda stabil hastalarda (NYHA Sınıf IV / ciddi KY hastaları ve mevcut/yeni alevlenmesi olan hastalar uzman tavsiyesi için yönlendirilir).
- Kötüleşen KY ile hastaneye yatırılan hastaları stabilize ettikten ve konjesyon hafifledikten sonra mümkünse hastalarda 'övolemi' restore edilir.

Nasıl kullanılmalı?

- Elektrolit ve renal fonksiyon kontrol et.
- Düşük doz ile başla. Dozu toplumda 2 haftadan az olmayan aralıklarla iki katına çıkın. Hastanede veya başka şekilde yakından izlenen, tolere edilebilirliği izin veren hastalarda daha hızlı doz titrasyonu yapılabilir.
- Hedef doz için amaç yukarıdaki gibidir veya bu başarılmazsa, tolere edilen en yüksek doz (Dikkat: bazı ACE-I (veya ARB), ACE-I olmamasından daha iyidir).
- Başladıktan 1-2 hafta ve son titrasyondan 1-2 hafta sonra kan biyokimyası (BUN, kreatinin ve K+) kontrol edilir.
- Ne zaman artırılarak titrasyon durdurulur, dozu azaltır, tedavi durdurulur- SORUN ÇÖZÜMÜ'ne bak.
- Bir ACE-I'ni (veya ARB) durdurmak çok nadiren gereklidir ve tedavi geri çekilirse hastanın kliniği bozulabilir. İdeal olarak tedavinin kesilmesinden önce uzman tavsiyesi alınmalıdır.
- Uzman bir KY hemşiresi hastanın eğitimine, takibine (şahsen veya telefonla), biyokimyasal izlemine ve doz titrasyonuna yardımcı olabilir.

Sorunlar ve Çözümü**a) Asemptomatik düşük Kan Basıncı:**

- Tedavide herhangi bir değişiklik gerekmez.

b) Semptomatik Hipotansiyon:

- Baş dönmesi, göz kararması, sersemlik sık görülür ve sıklıkla zamanla iyileşir; hastalar güvence altına alınmalıdır.
- Nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri ve diğer vazodilatör ihtiyacını yeniden gözden geçirin ve mümkünse dozu azaltın.
- Eğer konjesyonun semptom ve bulguları bulunmuyorsa diüretik dozunu düşürmeyi düşünün
- Bu önlemler sorunu çözmezse, uzman tavsiyesi alın.

Öksürük:

- KY hastalarında öksürük yaygındır, çoğunun sigara ile ilişkili akciğer hastalığı vardır.
- Öksürük pulmoner ödemin semptomu olabilir; yeni kötüleşen öksürük geliştiğinde dışlanmalıdır.
- ACE-I kaynaklı öksürük her zaman tedavinin kesilmesini gerektirmez.
- Zahmetli bir öksürük ortaya çıktığında (örneğin hastanın uyumasını engelliyorsa) ve ACE inhibitöründen kaynaklandığı kanıtlandığında (örneğin ACE-I çekildikten ve yeniden başlandıktan sonra tekrarladı), bir ARB ile değiştirilmesi önerilir.

Kötüleşen Renal Fonksiyon ve Hiperkalemi:

Bir ACE-I'den sonra üre (BUN), kreatinin ve potasyumda bir miktar artış beklenebilir; eğer bu artış küçükse ve asemptomatik ise, herhangi bir işlem yapmak gerekmez.

- Kreatininin bazal çizginin üzerinde %50 artış olmaması veya 266 $\mu\text{mol/L}$ (3 mg/dl) artış olmaması veya eGFR <25 ml/dak/1.73 m² olmaması kabul edilebilir.
- Potasyumda ≤ 5.5 mmol/L artış kabul edilebilir.
- Üre, kreatinin veya potasyum aşırı yükselirse, eş zamanlı nefrotoksik ilaçları (NSAİİ gibi) ve diğer potasyum takviyeleri veya tutucu ajanları (Triamteren, amilorid gibi) durdurmayı ve konjesyon belirtisi yoksa diüretik dozunu azaltmayı düşünün.
- ACE/ARB ile kullanılan ilaçların ayarlanmasına rağmen Kreatinin veya potasyumda yukarıda belirtilenlere göre daha yüksek artışlarda ACE-I (veya ARB) dozları yarıya indirilmeli ve 1-2 hafta içinde kan kimyası tekrar kontrol edilmelidir; Hala tatmin edici bir cevap yoksa uzman tavsiyesi alınmalıdır.
- Potasyum >5.5 mmol/L'ye yükselirse veya kreatinin >100 veya >310 $\mu\text{mol/L}$ (3,5 mg/dl) / eGFR <20 ml/dak/1.73 m²'ye yükselirse, ACE-I (veya ARB) durdurulur ve uzman tavsiyesi istenir.
- Kan kimyası potasyum ve kreatinin düzeyleri plato yapıncaya kadar sık sık ve seri olarak izlenmelidir.

Hasta için Tavsiyeler:

Beklenen faydaların açıklaması:

- Düzelen semptomlar ve egzersiz kapasitesi
- Hastaneye yeniden yatışa sebep olan KY kötüleşmesinin önlenmesi
- Artmış ve uzamış sağkalım.
- Semptomlar tedavi başladıktan sonra birkaç hafta ila birkaç ay içinde düzelir.
- Hastalara tedavinin başlıca olumsuz etkilerinin bildirilmesi tavsiye edilir (örneğin baş dönmesi / semptomatik hipotansiyon, öksürük). Hastalara, hekim tarafından reçete edilmeyen NSAİİ'lerden (örneğin, reçetesiz satılan) ve K'nin yüksek olduğu tuz yerine geçen potasyum tuzlarından kaçınılması tavsiye edilmeli.

Ajanda. Tablo 7.5. KYDEF'li Hastalarda Beta-bloker Kullanımı Hakkında Pratik Kılavuz:**Niçin?**

- Semptomları düzeltmek, KY için hastaneye yatış riskini azaltmak ve sağkalımı artırmak

Kim ve Ne Zaman? Endikasyonlar:

1. Potansiyel olarak stabil, hafif veya orta sistolik KY'li tüm hastalar (EF <40 , NYHA sınıf II- III)
2. Stabilize olmuş KY'li hastalarda ACE-I ve MRA ile birinci basamak tedavi olarak hastalık sürecinde mümkün olduğunca erken başlanır.

3. Ciddi KY hastaları da beta-bloker tedaviden fayda bulurlar fakat uzman kontrolünde başlanmalıdır.

Kontrendikasyonlar:

1. 2. veya 3. derece AV Blok (Kalıcı kalp pili olmadığında)
 2. Kritik bacak iskemisi
 3. Astıma (rölatif kontrendikasyon): Eğer kardiyoselektif beta-blokerler endike ise, astıma mutlak kontrendikasyon değildir; fakat bu ilaçlar sadece uzmanların yakın gözetimi altında kullanım risklerine ve kullanımlarına karşı düşünceler ile kullanılır.* KOAH kontrendikasyon değildir.
 4. Bilinen alerjik reaksiyonlar/diğer ters etkiler (ilaca spesifik).
- Wyse DG, Friedman PL, Epstein AE. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. N Engl J Med 1997;337:1576–1583./ *- Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J 2000;21:2071–2078.

Uyarılar / Uzman Tavsiyesi İstemek:

1. Ciddi KY (NYHA sınıfı IV)
 2. Şimdi veya yeni (<4 hafta) şiddetlenen KY (örneğin kötüleşen KY ile hastane yatışı), kalp bloğu veya kalp hızı <50/dk.
 3. Eğer Konjesyonun bulguları, hipotansiyon (sistolik KB <90 mmHg), yükselmiş juguler venöz basınç, asit, belirgin periferik ödem devam ediyorsa; Beta-bloker başlamadan konjesyonu rahatlatmaya ve övolemiyi sağlamaya çalış.
 4. Dikkat edilecek ilaç etkileşimleri (bradikardi/atriyoventriküler blok):
- Verapamil, diltiazem (durdurulur).
 - Amiodaron
 - Digoksin
 - İvabradin.

Hangi Beta-Bloker ve Dozu?

Bisoprolol: Başlama dozu: 1 x 1,25 mg/gün; Hedef doz: 1 x 10 mg/gün.

Carvedilol: Başlama dozu: 2 x 3.125 mg/gün; Hedef doz: 2 - 25 mg/gün.

Metoprolol süksinat (CR/XL): Başlama dozu: 1 x 12.5- 25 mg/gün; Hedef doz: 1 x 200 mg/gün.

Nebivolol: Başlama dozu: 1 x 1,25 mg/gün; Hedef doz: 1 x 10 mg/gün..

Nerede?

- Toplumda stabil hastalarda (NYHA Sınıf IV/ciddi KY hastaları ve şimdiki/yeni şiddetlenen hastalar uzman tavsiyesi için yönlendirilmelidir).
- Kötüleşen KY ile hastaneye yatırılan hastalar stabilize olduktan, konjesyon rahatladıktan ve eğer mümkünse övolemi onarıldıktan sonra (ideal olarak çıkış öncesi).

Nasıl Kullanılır?

- Sabit bir durumda düşük bir doz ile başlayın
- Dozu 2 haftadan az olmamak üzere iki katına çıkarın (bazı hastalarda daha yavaş titrasyon gerekebilir).
- Hedef dozu hedefleyin (yukarıya bakın) veya bu tolere edilemez ve yetersizse tolere edilen yüksek doz verilir (unutma: bazı beta-blokerler beta-bloker olmamasından daha iyidir).
 - Kalp atış hızı, kan basıncı ve klinik durumu (semptomlar, belirtiler- özellikle konjesyon belirtileri, vücut ağırlığı) izlenir.
 - Uzman KY hemşiresi hastanın eğitimine, takibine (şahsen veya telefonla) ve doz titrasyonuna yardımcı olabilir.

Sorunlar ve Çözümü:

a) **Kötüleşen semptom ve bulgular** (Örneğin artan dispne, halsizlik, ödem ve vücut ağırlığı artışı):

- Eğer konjesyon artıyorsa, diüretik dozunu arttırın veya beta-blokerin dozunu yarıl原因 (eğer artan diüretik dozu işe yaramazsa).
- Yorgunluk belirgin ise, yarım doz beta-bloker (nadiren gerekir); 1-2 hafta içinde hastayı gözden geçirin; eğer iyileştirilmemişse, uzman tavsiyesi alın.
- Ciddi bir bozulma olursa, beta-bloker dozunu yarıya indirin veya bu tedaviyi durdurun (nadiren gerekli); uzman tavsiyesi isteyin.

b) **Düşük kalp hızı:**

- <50/dk ve kötüleşen semptomlar varsa, beta-blokeri yarı dozuna düşün veya şiddetli bozulma varsa, beta-blokerini durdurun (nadiren gerekli).
- Diğer kalp atış hızını düşüren ilaçların (örneğin, digoksin, amiodaron, diltiazem veya verapamil) ihtiyacını gözden geçirin.
- Kalp bloğunu dışlamak için EKG çekin.
- Uzman tavsiyesi alın.

c) **Semptomatik düşük kan basıncı:**

- Genellikle terapide herhangi bir değişiklik gerektirmez.

d) **Hipotansiyon:**

- Baş dönmesi, sersemlik veya konfüzyon ve düşük kan basıncı varsa, nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri ve diğer vazodilatörler için ihtiyacı yeniden değerlendirin ve mümkünse azaltın/durdurun.
- Konjesyon belirti veya belirtileri yoksa diüretik dozu azaltmayı düşünün.
- Bu önlemler sorunu çözmezse, uzman tavsiyesi alın.

Hasta için Tavsiyeler:

Hastaya beklenen fayda açıklanmalı ve muhtemelen geçici olumsuz etkilerden söz edilmesi

- Hastane yatışına neden olan ve sağkalımı artıran semptomları düzelten ve KY'nin kötüleşmesini önleyen tedaviler verilir.
- Semptomatik iyileşme tedaviye başlandıktan sonra yavaşça gelişebilir, bazen 3-6 ay veya daha uzun sürebilir.
- Geçici semptomatik bozulma başlangıçta veya titrasyon aşamasında ortaya çıkabilir; uzun vadede beta-blokerler iyiliği artırır.
- Hastaya bozulmayı (halsizlik, yorgunluk ve nefes darlığı) bildirmesini tavsiye edin ve bozulmanın genellikle diğer ilaçların ayarlanmasıyla kolayca yönetilebileceğini bildirin (Bak SORUN ÇÖZÜMÜ); hastalara doktora danışmadan beta-bloker tedavisini bırakmamaları önerilmelidir.
- Potansiyel bozulmayı erken tespit etmek ve tedavi etmek için, tedavinin başlangıç veya titrasyon aşaması sırasında, hastaların günlük olarak kendilerini tartmaları (uyandıktan sonra, giyinmeden önce, tuvalet ihtiyacından ve boşaldıktan sonra, yemeden önce) teşvik etmeli ve vücut ağırlığı, kilosu sürekli olarak >1.5-2,0 kg/gün artarsa diüretik dozlarını arttırmak teşvik edilmelidir.

Ajanda. Tablo 7.6. KYDEF'li Hastalarda Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri Kullanımında Pratik Kılavuz Tavsiyeleri:

Niçin?

- Semptomları düzeltmek, KY için hastane yatış riskini azaltmak ve sağkalımı arttırmak.

Kime ve Ne Zaman? Endikasyonlar:

- ACE-I (veya ARB) ve beta bloker ile tedaviye rağmen devam eden semptomları olan (NYHA Sınıf II – IV), SVEF $\leq 35\%$ Potansiyel olarak tüm hastalar.

Kontrendikasyonlar:

- Bilinen alerjik reaksiyonlar/diğer olumsuz reaksiyonlar (ilaç- spesifik).

Uyarılar / Uzman tavsiyesi istemek:

1. Hiperkalemi (K⁺5 mmol/L)
2. Anlamlı böbrek disfonksiyonu (>221 $\mu\text{mol/L}$ [2.5 mg/dl], eGFR <30 ml/dk/ml/ 1.73 m²).
3. Dikkat edilecek ilaç etkileşimleri:
 - Potasyum destekleri/Potasyum-tutucu diüretikler (amilorid, triamteren; furosemid ile kombinasyon preparatlarına dikkat edin).
 - ACEİ'ler/ARB'ler/renin inhibitörleri.
 - NSAİİ'ler
 - Trimetoprim/trimetoprim-sulfamethoxazole
 - 'Düşük tuz' yerine geçenler yüksek K⁺ içeriği vermek
 - Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örneğin ketanazol, itrakonazol, nefazodon, selitromisi, klaritromisin, ritonavir ve nelfinavir [eplerenon kullanımında]).

Hangi MRA ve Dozu?

- Eplerenone. Başlama dozu: 1 x 25 mg/gün; Hedef doz: 1 x 50 mg/gün.
- Spironolakton. Başlama dozu: 1 x 25 mg/gün; Hedef doz: 1 x 50 mg/gün.

Nasıl Kullanılır?

- Renal fonksiyon ve elektrolitler kontrol edilir (özellikle potasyum).
 - Düşük dozlarda başlanır.
 - 4-8 hafta sonra dozun artırılarak titrasyonunu düşün.
 - Kan kimyasını, doz başlattıktan/arttırdıktan 1 ve 4 hafta sonra ve 8 ve 12. haftalarda; 6, 9 ve 12 ayda kontrol edin; bundan sonra 4 aylık kontrol edin.
- a) K + 5.5 mmol/L'nin üzerine çıkarsa veya kreatinin >221 µmol/L (>2,5 mg/dl) artarsa veya eGFR <30 ml/dak/1.73 m²'ye düşerse; dozu yarıya indirin ve kan kimyasını yakından izleyin.
- b) K + > 6.0 mmol/L'ye veya kreatinin >310 µmol (3,5 mg/dl) artış veya eGFR <20 ml/dak/1.73 m²'ye düşerse, derhal MRA'yı durdurun ve uzman tavsiyesi alın.
- c) Uzman KY hemşiresi hastanın eğitimi, takibi (şahsen veya telefonla), biyokimyasal izlemi ve doz titrasyonu konusunda yardımcı olabilir.

Sorunları ve Çözümü:

Kötüleşen Renal Fonksiyon/Hiperkalemi:

- Esas mesele hiperkalemidir (>6.0 mmol/L); RALES ve EMPHASIS-HF çalışmalarında nadir görülmesine rağmen, klinik uygulamada daha sık görülmüştür.
- Tersine, HF'li hastalarda, özellikle de digoksin alıyorlarsa, yüksek-normal bir K + seviyesi istenebilir.
- Diğer K + içeren ilaçlardan (örneğin, amilorid ve triamteren gibi K + tutucu diüretikler) ve nefrotoksik ajanlardan (örneğin NSAİİ'ler) kaçınmak önemlidir.
- Hem ACE-I hem de ARB'yi alan hastalara bir MRA verildiğinde hiperkalemi ve böbrek fonksiyon bozukluğu riski, MRA'nın tek başına verilen bir ACE-I veya ARB'ye eklenmesinden daha yüksektir; ACE-I, ARB ve MRA'nın bu üçlü kombinasyonu önerilmez.
- Bazı "az tuzlu" ikameler (yerine geçen) yüksek bir K + içeriğine sahiptir.
- Spironolakton ile tedavi edilen erkek hastalarda nadiren meme rahatsızlığı veya jinekoma gelişebilir (eplerenona geçiş düşünülmelidir).

Hasta için Tavsiye:

- Beklenen faydayı açıklayın
- Tedavi semptomları iyileştirmek, hastaneye yatışa yol açan HKY'nin kötüleşmesini önlemek ve sağkalımı arttırmak için verilir.
- Semptomatik iyileşme, tedaviye başlamanın birkaç haftası ile birkaç ayı içerisinde gerçekleşir.
- Bir doktor tarafından verilmeyen NSAİİ'den (örneğin, reçetesiz satılan) ve K +'dan yüksek olan tuz ikamelerinden kaçının.
- Eğer ishal/kusma meydana gelirse veya ateş ile yoğun enfeksiyona yol açan enfeksiyon varsa, dehidrasyon ve elektrolit dengesizliği riskinin farkında olunmalı, hekim/hemşire ile temasa geçilmelidir.

Ajanda. Tablo 7.7. Kalp Yetersizliği Hastalarında Diüretik Kullanımı için Pratik Kılavuz:

Niçin?

- Konjesyonun semptom ve bulguları bulunan hastalarda nefes darlığı ve ödemin rahatlatılması için

Kime ve Ne Zaman? Endikasyonlar:

1. Konjesyonun semptom ve bulguları bulunan potansiyel olarak tüm hastalara SVEF ne olursa olsun
2. Kullanıldıklarında KYDEF'li hastalarda konjesyonun bulguları rahatlayana kadar ACEİ/ARB, beta-bloker ve MRA ile (bu ilaçlardan herhangi birisi kontrendike olmadıkça veya tolere edildiği sürece) kombinasyonda kullanılmalıdır.
3. Tiazid diüretikler böbrek fonksiyonu korunmuş ve hafif konjesyon belirtileri olan hastalarda kullanılabilir; ancak hastaların çoğunda HF semptomlarının ciddiyeti nedeniyle ve sürekli bozulan böbrek fonksiyonlarına bağlı kulp-diüretiği gerekir (veya tiyazid ve MRA kombinasyon)

Kontraendikasyonlar:

1. Hastanın semptom veya bulguları hiçbir zaman olmadıysa endike değildir.
2. Bilinen alerjik reaksiyon/diğer olumsuz reaksiyonlar (ilaca spesifik).

Uyarılar/Uzman tavsiyesi istemek:

1. Anlamli hipokalemi (≤ 3.5 mmol/L) diüretikler ile kötüleşebilir.
2. Anlamli renal disfonksiyon (kreatinin >221 $\mu\text{mol} / \text{L}$ ($>2,5$ mg/dl) / eGFR <30 ml/dak / 1.73 m²) diüretikler ile kötüleşebilir veya diüretiğe cevap vermeyebilirler (özellikle tiazid diüretikler).
3. Semptomatik veya şiddetli asemptomatik hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg) diüretik kaynaklı hipovolemi ile daha kötü hale getirilebilir.
4. Dikkat edilecek ilaç etkileşimleri:
 - ACE-I ARB veya renin inhibitörü ile kombinasyon- hipotansiyon riski (genellikle sorun değil).
 - Diğer diüretiklerle kombinasyon (örneğin Kulp + tiazid)- hipovolemi, hipotansiyon, hipokalemi ve böbrek yetmezliği riski.
 - NSAİİ'ler- diüretik etkilerini azaltabilir.

Hangi Diüretik ve Günlük Dozu?

Kulp-diüretikleri:

- *Furosemid*- Başlama dozu: 20-40 mg; Olağan doz: 40-240 mg.
- *Bumetanid*- Başlama dozu- 0.5-1,0 mg; Olağan doz: 1-5 mg.
- *Torasemid*- Başlama dozu: 5-10 mg; Olağan doz:10-20 mg.

Tiazidler:

- *Bendroflumetiyyazid. Başlama dozu: 2,5 mg; Olağan doz: 2.5-10 mg.*
- *Hidroklortiyazid. Başlama dozu: 25 mg; Olağan doz: 12.5-100 mg.*
- *Metolazon. Başlama dozu: 2,5 mg; Olağan doz: 2.5-10 mg.*

Non-tiazid sulfonamid:

- *Indapamid. Başlama dozu: 2,5 mg; Olağan doz: 2.5-5 mg.*

Nasıl Kullanılır?

- Böbrek fonksiyonu ve elektrolitler kontrol edilir.
- Düşük dozda başla. Ancak, pozitif diürez ile hastanın vücut ağırlığında eşzamanlı olarak 0,75-1,0 kg azalma sağlayan doz etkilidir.
- Konjesyonun semptom ve bulguları, kan basıncı ve böbrek fonksiyonuna göre dozu ayarlayın. Övolemii korumak için gerekli minimum dozu kullanın- 'kuru ağırlık' (konjesyonun semptom ve bulguları olmayan).
- Doz volüm durumuna göre artırılır veya azaltılır (Aşırı diürezin ödemin kendisinden daha tehlikeli olduğunu unutmayın).
- Kan kimyasını başlangıçtan 1-2 hafta sonra ve dozdaki herhangi bir artıştan sonra tekrar kontrol edin (üre/BUN, kreatinin ve potasyum).
- Dozu artırarak titrasyon durdurulduğunda, dozu azaltın ve tedaviyi durdurun.
- İhtiyaca göre hastalar (kendi semptom, bulgularına ve kilo değişikliklerine bağlı olarak) kendi diüretik dozlarını değiştirmek için eğitilebilirler.
- Uzman KY hemşiresi hastanın eğitimi, takibi (şahsen veya telefonla), biyokimyasal izlemi ve doz ayarlaması (doz ayarlaması konusunda eğitim almış hasta dahil) konusunda yardımcı olabilir.

Sorunlar ve Çözümleri:

a) Semptomatik düşük kan basıncı:

- Konjesyonun semptom ve bulguları bulunmuyorsa doz azaltılabilir.

b) Asemptomatik hipotansiyon:

- Konjesyonun semptom ve bulguları bulunmuyorsa, baş dönmesi veya göz kararmasına sebep olduğunda doz düşürülür.
- Nitratlar, kalsiyum kanal blokerler ve vazodilatörlerin gerekliliği yeniden gözden geçirilir.
- Şayet bu önlemler sorunu çözmiyorsa, uzmana tavsiyesi aranır.

c) Hipokalemi/hipomagnezemi:

- ACEİ/ARB dozu artırılır.
- MRA, potasyum desteği ve magnezyum desteği eklenir.

d) Hiponatremi

Diğer komplikasyonlar:*Volüm kaybı:*

- Mümkünse, tiazidi durdurun veya mümkünse yerine kulp-diüretik kullanın.
- Mümkünse, kulp-diüretiğinin dozunu azalt/durdur.

Volüm yüklenmesi:

- Sıvı kısıtlaması
- Kulp-diüretiği dozu artırılır.
- AVP antagonisti düşün (temin edilebilirse Tolvaptan).
- İV inotropik desteği
- Ultrafiltrasyon.

Hiperürisemi/Gut:

- Profilaksi için allopürinol
- Semptomatik gutta ağrısı azaltmak için Kolşisin
- NSAİ'ler engellenir.

Hipovolemi/Dehidratasyon:

- Volüm durumu değerlendirilir, diüretik dozunun azaltılması düşünülür.

Yetersiz Diüretik Cevabı /Diüretik Direnci:

- Sıvı alımı ve tedaviye bağlılık kontrol edilir.
- Diüretik dozu artırılır.
- Furosemid yerine bumetanid veya tosemid ile değiştirilmesi
- MRA dozu artırılır.
- ACEİ/ARB dozunun azaltılması düşünülür.
- Hemofiltrasyon/ diyaliz düşünülür.

Böbrek fonksiyonunun bozulması (Üre/BUN, kreatinin yükselmesi):

- Hipovolemi/dehidratasyon kontrol edilir.
- Nefrotoksik ajan kullanımı ekarte edilir (NSAİ'ler, trimethoprim gibi). MRA kesilir.
- Eğer tiazid ile kulp-diüretiği birlikte kullanılıyorsa, tiazid kesilir.
- ACEİ/ARB dozu azaltılır.
- Hemofiltrasyon/Diyaliz düşünülür.

Hasta için Tavsiyeler:

Beklenen faydalar açıklanır. Diüretik tedavisi ile ödem ve nefes darlığı semptomları tedavi başladıktan sonra günler içinde düzelir.

- Hastaya olumsuz etkileri bildirmesi tavsiye edilir: örneğin susuzluk (hiponatremiye sebep olan hipotonik sıvıların aşırı tüketimi engellenir), baş dönmesi ve semptomatik hipotansiyon.
- Hastalara, hekim tarafından reçete edilmeyen NSAİİ'den uzak durmaları önerilir, (yani, reçetesiz satılan) diüretik direnci ve böbrek yetersizliğine neden olabilir.
- Hasta semptomlar, bulgular ve vücut ağırlığındaki değişikliklerine (düzenli tartım varsa) göre dozu ayarlamak için eğitilebilir.
- Doz eğer sıvı kaybı artıyorsa (kusma/ishal ve aşırı terleme) azaltılabilir.

Ajanda. Tablo 7.8. Düşük EF'li KY Hastalarında İvabradin Kullanımı ile İlgili Pratik Kılavuz:

Niçin?

- Kardiyovasküler ölüm ve KY için hastane yatışını azaltmak.

Kime ve Ne Zaman? Endikasyonlar:

1. Stabil semptomatik KY'li (NYHA Sınıf II – IV) ve sinüs ritminde, LVEF \leq %35 ve kılavuzlarda önerilen tedaviye rağmen kalp hızı \geq 70/dk olan hastalar.
2. Halihazırda azami tolere edilen kanıta dayalı ilaçlar [ACE-I (veya bir ARB) dozu, beta-bloker ve MRA] ile tedavi edilen stabil semptomatik KY'li (NYHA Sınıf II -IV) hastalarda başlanır.

Kontrendikasyonlar:

1. İnstabil Kardiyovasküler durumlar (Akut koroner sendrom, TIA, inme ve ciddi hipotansiyon gibi).
2. Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu veya böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klirensi için $<$ 15 ml/dak için güvenlik veya farmakokinetik kanıtı yoktur).
3. Gebelik ve emziren anneler.
4. Alerjik reaksiyon/diğer olumsuz reaksiyonlar (ilaç spesifik).

Uyarılar/Uzman Tavsiyesi İstemek:

1. Ciddi (NYHA IV) KY
2. KY'nin şu an veya yeni ($<$ 4 hafta) alevlenmesi (örneğin, kötüleşen KY ile hastaneye yatış).
3. Tedavi sırasında dinlenimde kalp hızının $<$ 50/dk.
4. Orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu.
5. Retinitis pigmentosa dahil kronik retina hastalıkları.

İlaç Etkileşimleri:

- Dikkat etmek (potansiyel bradikardi riski ve bradikardi sonucu uzun QT indüksiyonu nedeniyle)
- Verapamil ve diltiazem (her ikisi de kesilmelidir).
- Beta-bloker, digoksin ve Amiodaron.

İzoenzim CYP3A4 sitokrom P450'nin güçlü inhibitörleri olan ilaçlar:

- Antifungal azollar (ketoconazole, itraconazole gibi).
- Makrolid antibiyotikler (clarithromycin, erythromycin gibi).
- HIV proteaz inhibitörleri (nelfinavir, ritonavir).
- Nefazodone.

Dozu?

- İvabradin. Başlama dozu: 2 x 5 mg/gün; Hedef doz: 2 x 7.5 mg/gün.

Nerede?

- Toplumda, NYHA Sınıf II – III'te stabil hastalarda
- NYHA Sınıf IV'teki veya yakın zamanda HF alevlenmesi olan hastalar uzman tavsiyesi için yönlendirilmelidir.

Nasıl Kullanılır?

- Düşük bir dozla başlayın (2 x 5 mg/gün). 75 yaşın üzerindeki hastalarda 2,5 mg daha düşük başlangıç dozu kullanılabilir.
- Hastanın dinlenme kalp atış hızına bağlı olarak günlük doz 2 x 7,5 mg/gün yükseltilebilir, 2 x 2,5 mg/gün düşürülebilir veya durdurulur. Dozu iki haftalık aralıklardan daha sık olmayan şekilde ikiye katlayın (bazı hastalarda daha yavaş titrasyon gerekebilir). Amaç Hedef doza ulaşmak (yukarıya bakın) veya bu başarılmazsa, dinlenme kalp hızına bağlı olarak tolere edilen en yüksek doz. Dinlenme kalp hızı 50 ila 60/dk arasındaysa, geçerli doz korunmalıdır.
- Hastanın kalp hızı, kan basıncı ve klinik durumu izlenir.
- Artırılarak Titrasyon durdurulduğunda, dozu azaltır, tedavi durdurulur.
- Uzman bir KY hemşiresi hastanın eğitimine, istirahat kalp hızının izlenmesine, izleminin (şahsen veya telefonla) ve doz titrasyonuna yardımcı olabilir.

Sorunlar ve Çözümleri:

- Dinlenimde kalp hızı sürekli 50/dk altında yavaşlar veya bradikardi semptomları ortaya çıkarsa, tedavi azaltılmalı veya durdurulmalıdır.
 - Kalp atışlarını hızlandıran diğer ilaçlara veya ivabradine, karaciğer metabolizmasına müdahale eden ilaçların gerekliliğini gözden geçirin.
 - Elektrokardiyogram çekimini sinüs bradikardi ritmi bozukluklarını dışlayacak şekilde ayarlayın, düzenleyin.
 - Bradikardilerin ikincil nedenleri (örneğin, tiroid disfonksiyonu) için taramayı düşünün.
- a) Hastada ivabradin tedavisi sırasında persistan / devam eden AF gelişirse, ilaç kesilmelidir.
- b) Görme bozukluğu genellikle geçicidir, İvabradin tedavisinin ilk birkaç ayı içerisinde kaybolur, ciddi retinal disfonksiyon ile ilişkili değildir. Bununla birlikte, hastanın rahatsızlığına neden olursa, ivabradinin kesilmesi düşünülmelidir.
- c) Laktöz veya galaktoz intoleransı (ivabradin tabletin bileşeni) durumunda, semptomlar meydana gelirse, ilacı durdurmaya ihtiyaç duyulabilir.

Hasta için Tavsiyeler:

Beklenen faydaları açıklayın; hastane yatışına yol açan KY'nin kötüleşmesini önler ve kardiyovasküler ölüm riskini azaltır.

- Potansiyel bir bradikardi saptamak için hastalara nabzını düzenli olarak ölçmesi ve kaydedilmesi teşvik edilmelidir. Hastaya yan /olumsuz etkileri doktora veya KY hemşiresine bildirmesini tavsiye edin. Semptomatik bradikardiye bağlı yan etkiler: Nefes darlığı, yorgunluk, senkop, baş dönmesi ve diğer yan etkiler: parlaklık, görsel olaylar.

Defterim'den "Pratikte Uygulamalara Uyarılar"**1- Semptomlar Başlamadan önce -B) Klinik KY Gelişimi (Evre-C) ve Ani Kalp Ölümünü Önleyen Tedaviler**

- Hipertansiyonun ilgili kılavuz tavsiyelerine göre tedavisi
- SV sistolik disfonksiyonu olsun/olmasın, KAH bulunan veya riski yüksek hastalarda: Statin tavsiye edilir.
- Sigarayı bırakma ve alkol alımını azaltma tedavisi
- KAH'ın diğer risk faktörlerinkilerinin tedavisi (obezite, disglisemi) düşünülmelidir. Tip 2 diyabette: Empagliflozin ile tedavi düşünülmelidir.
- Asemptomatik SV disfonksiyonlu hastalarda ACEİ ve AMİ hikayesi bulunanlarda: + Beta bloker. Stabil belgelenmiş KAH hastalarında: ACEİ düşünülmelidir.
- Aşağıdaki hastalara ani kalp ölümünden korunmada (primer) ICD tavsiye edilir: (a) SVEF \leq %30, iskemik asemptomatik SV disfonksiyonlu, post-Mİ >40 gündeki hastalar. (b) Semptomatik noniskemik dilate kardiyomiopati (SVEF \leq %30) ve OMT (optimal tıbbi tedaviler) alan hastalar.

2- Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Evre C (Semptomlu) KY Hastalarda Güncel Farmakolojik Tedaviler:

1. Dekompanse KY'de **1) diüretikler** ile konjesyonun tedavisini takiben hızla **2) ACEİ/ARB** ve sonra da hemen **3) Beta bloker** (BB) başlanmalıdır: Eğer Hasta bu tedavi altında dekompanse olmuşsa ACEİ/ARB + BB ile tedaviye **4) Mineralokortikoid aldosteron reseptör antagonisti** (MRA) eklenmelidir.

- Öksürüğe bağlı (anjyioödem değil) ACE İnhibitörü intoleranslı, kronik düşük EF'li hastalarda; yerine Anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) verilmelidir.

II. Kronik semptomatik düşük EF'li (EF <0.40) KY NYHA sınıf II/ III, BB ile ACEİ/ ARB'yi tolere edenlerde: Mortalite ve kötüleşen KY ile yeniden hastane yatışlarını daha fazla azaltmak için ACEİ/ARB'lerinin daha fazla fayda sağlamak için ; **5)** kullanılabilen ACEİ/ARB'nin **ARNİ** (*Anjiyotensin Reseptör Neprilizin İnhibitörleri*) ile değiştirilmesi tavsiye edilmiştir.

- ACEİ inhibitörünün son dozundan sonra 36 saat içinde veya ACEİ ile birlikte ARNİ verilmemelidir.
- Anjiyoödem hikayesi bulunan hastalarda ARNİ verilmemelidir.

III. Semptomatik NYHA II-III, stabil kronik düşük EF'li KY'de (EF ≤%35) ve maksimal tolere edilebilir dozda BB dahil optimal tıbbi tedavi alanlarda; sinüs ritminde ve dinlenimde KH ≥70/dk ise, hızı daha da düşürerek daha fazla fayda sağlamak için; **6)** mevcut tedaviye İvabradin eklemek faydalı olabilir.

3- EF'Sİ Korunmuş (KYkEF) veya 'Arada' (HFmrEF) KY Hastalarında Tedavi Yaklaşımı ve Prensipleri

1. Bu hastalarda kardiyovasküler (KV) ve non-KV komorbidler taranmalı ve bulunduğu semptomların, iyiliğin ve prognozun düzelmesini sağlayan etkili girişimleri içeren tedaviler verilmelidir.
2. Sadece konjesyonlu hastalarda aşırı volüm yüküne bağlı semptom ve bulguları azaltmak için diüretik tavsiye edilir. Rutin kullanımı önerilmemektedir.
3. Kardiyomegalinin çoğunlukla bulunmadığı (kronik sistolik KY'nin aksine SV dolum volümü büyümemiş) bu hastalarda, KY'den koruyucu tedavinin hedefleri:
 - a) *Optimum dolaşım (intravasküler) volümünü* sağlamak ve idame ettirmek: hipovolemi ve volüm yüklenmesinden kaçınmak.
 - b) *Optimum diyastolik dolum süresi:* a) Özellikle hızlı ventrikül cevaplı AF'de hız kontrolü (60-80/dk ventrikül hızı), b) sinüs bradikardisi ve bradiaritmilerde (<60/dk) optimum hızın sağlanması.
 - c) *Sistemik optimum direncin korunması ve sürdürülmesi* (hipotansiyon, hipertansiyon, gereksiz vazodilatör ve diüretik kullanımı ile).

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyon KY Tedavisinde Bilinmesi Gereken 4 Konu

Hastalar KYkEF, tüm KY vakalarının yaklaşık %50'sini temsil eder. KYDEF için birçok kanıtlanmış tıbbi tedavi mevcutken, KYkEF için kanıta dayalı tedaviler az ayıdadır, yetersizdir.

Bununla birlikte, bu zorlu sendroma sahip hastaların bakımını optimize etmek için aşamalı bir dizi pratik tedavi uygulanması izlenebilir. Aşağıda KYkEF hakkında klinisyenin hastaya yaklaşımını etkileyecek bilinmesi gereken dört konu:

1. KYkEF'ye klinik yaklaşımda tanısal zorluklar çoktur: KYkEF'nin teşhisi hekimler için klinik pratikte özellikle yatakbaşı fizik muayene ile oldukça zor olabilir. KYkEF'e özgü tek bir teşhis testi veya biyomarker yoktur; buna karşılık KYkEF'li hastalar, egzersiz sırasında nefes darlığı veya yorgunluk gibi KY semptomlarını taklit edebilen birkaç komorbiditeye (örn., obezite, pulmoner hastalık, diyabet) sahip olabilir. (Tablo 11)

Transtoraksial ekokardiyografi, korunmuş SV sistolik fonksiyonunu değerlendirmek ve saptamak için kritik bir bileşen olmasına rağmen, aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı veya yokluğu, KYkEF teşhisini ekarte etmek için yetersiz olabilir:

- Diyastolik disfonksiyon
- Yükselmiş dolum basınçlarının bulguları; veya
- Yükselmiş sağ ventrikül sistolik basıncı.
- Tanıyı daha da karıştıran, bu alt grup KYkEF'li hastaların normal BNP düzeylerine sahip olması nadir değildir; özellikle obez hastalarda obez olmayanlara göre BNP düzeyleri önemli ölçüde daha düşüktür.
- SVEF \geq 50 olan dispneli hastada, KYkEF tanısı için sağ kalp kateterizasyonu ile invaziv hemodinamik değerlendirme “*altın standart*”, olmaya devam etmektedir. Yüksek SV dolum basınçları (genellikle pulmoner arter kama/uç basıncı >15 mmHg), KYkEF tanısı için geleneksel hemodinamik eşik olmuştur. Sağ kalp kateterizasyonu aynı zamanda sol kalp hastalığına bağlı olarak eşlik eden pulmoner hipertansiyonun varlığını ve ciddiyetini belirleme ve pulmoner arteriyel hipertansiyonu ekarte etmeye de imkân sağlar.

Bununla birlikte, istirahatte normal sol kalp dolum basınçları, KYkEF tanısını dışlamaz. Sağ kalp kateterizasyonu sırasında egzersiz veya sıvı bolusu gibi provokatif manevralar, sol kalp hastalığını düşündüren dolum basınçlarında anormal yükselmeyi ortaya çıkarabilir. Bu nedenle, KY'den şüphelenilen ancak istirahat değerlendirmesinin sonuçlarının net olmadığı durumlarda “sistemi zorlamak” çok önemlidir.

İnvaziv hemodinamikler tanıyı netleştirmeye yardımcı olsa da KYkEF'in ön test olasılığına bağlı olarak, sağ kalp kateterizasyonu pratik uygulanabilir ve hatta gerekli olmayabilir. ESC kısa süre önce aşağıdaki dört aşamalı HFA-PEFF (Heart Failure Association) teşhis algoritmasını geliştirdi (Tablo 7):

Tablo 7 :KYKEF Teşhisinde HFA-PEFF Algoritması

P	İlk çalışma Adım -1 (P): Ön test değerlendirme	<ul style="list-style-type: none"> • KY'nin semptom ve bulguları • Komorbidler/Risk faktörleri • EKG • Standart ekokardiyografi • Natriüretik peptidler • Ergometri, 6 dakika yürüme testi • veya kardiyo-pulmoner egzersiz testi.
E	Tanısal çalışma Adım -2 (E): Ekokardiyografik ve natriüretik peptid skoru	<ul style="list-style-type: none"> • Kapsamlı ekokardiyografi • Natriüretik peptidler, adım -1'de ölçülmemişse
F1	İleri çalışma Adım -3 (F1): Test belirsizliği durumunda fonksiyonel test	<ul style="list-style-type: none"> • Diyastolik stres testi Egzersiz stres ekardiyografi • İnvaziv hemodinamik ölçümler
F2	Etiyolojik çalışma Adım -4 (F2): (Kesin etiyoloji)	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiyovasküler magnetik rezonans • Kardiyak veya non-kardiyak biyopsiler • Sintigrafi/CT/PET • Genetik test • Spesifik laboratuvar testleri

(How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal (2019) 40, 3297–3317)

Adım 1: Ön test değerlendirmesi

Adım 2: Teşhis çalışması

Adım 3: Gelişmiş çalışma

Adım 4: Etiyolojik / son/kesin çalışma

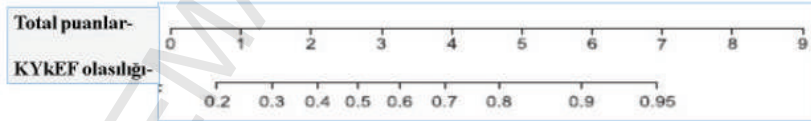
2016 ESC KY kılavuzundaki ilk teşhis çalışma tavsiyelerine uyan ön test değerlendirmesi, klinik geçmişi, bulgu ve semptomları, temel kardiyak testleri ve laboratuvar çalışmalarını içerir. Teşhis çalışması, kapsamlı ekokardiyografiyi (**Tablo 10**) ve önceden değerlendirilmemişse natriüretik peptidleri içerir (**Tablo 9**); puanlar, Majör (büyük) [2 puan] veya Minör (küçük) [1 puan] bulgulara göre verilir.

- Puanı ≥ 5 olan hastalar KYKEF olarak kabul edilir.
- Gelişmiş çalışma (diyastolik stres testi, invaziv hemodinamik stres testi) skoru 2-4 puan olanlara önerilir.
- Son çalışmada, hastalar KYKEF'nin belirli bilinen bir nedenini saptamak için ek ileri testlere (örn., Kardiyak biyopsi, CT, genetik test) gidebilirler.

H2FPEF skoru (**Tablo 8**), nefes darlığı olan hastalarda KYkEF olasılığını tahmin etmek için kullanılan bir araçtır. Bu puanlama sistemi, hem KYkEF'li hastaların hem de invaziv hemodinamik egzersiz testi uygulanan kontrol hastalarının retrospektif bir analizinden türetilmiştir; bir hastanın dispnesinin KYkEF'den mi yoksa kardiyak olmayan bir duruma mı bağlı olduğunu tahmin etmek için de KYkEF tanısı konulduktan sonra, doktorların daha sonra mümkün olduğunda altta yatan nedeni belirlemesi gerekir (örn. infiltratif, perikardiyal, genetik veya hipertrofik kardiyomyopati); çünkü bunun spesifik tedavi edici etkileri olabilir. Otopsi örneklerine ve endomiyokardiyal biyopsilere bakan son çalışmalar, kalp amiloidinin KYkEF'li hastalarda yaygın olduğunu göstermektedir. Noninvaziv tanısallık testler ve bu hastalık için hedefe yönelik tedavi artık yaygın olarak mevcut olduğundan, amiloid ayırıcı tanıda her zaman düşünülmelidir.

Tablo 8. Modelden Tahmin Edilen Toplam Puanı Dayalı KYkEF'e Sahip Olma Olasılığıyla Birlikte Her Klinik Özellik (Üst) için H2FPEF Skorunun ve Puan Dağılımının Açıklaması (Alta)

	Klinik Değişken	Değerler	Puanlar
H2	Heavy (Ağır)	Vücut kitle indeksi >30 kg/m ² .	2
H	Hipertansif	2 veya daha fazla antihipertansif ilaç	1
F	Atriyal Fibrilasyon	Paroksizmal veya persistan	3
P	Pulmoner hipertansiyon	Dopler ekokardiyografi ile pulmoner arter sistolik basıncı >35 mmHg	1
E	Elder (Yaşlı)	>60yaş	1
F	Filling pressure (Dolum basıncı)	Dopler ekokardiyografik E/e'>9	1
	H2FPEF	SKORU	TOPLAM(0-9)



2. Komorbid durumları tedavi etmek önemlidir: KYkEF sıklıkla fenotipik heterojenliği ile karakterize edilse de, çoğu hasta ayrıca ayrı tedavi edilebilir hipertansiyon, kalp kapak hastalığı ve atriyal fibrilasyon gibi başka ayrı tıbbi komorbiditelere sahiptir. Hipertansiyon tedavisi, kalp yetersizliği ile ilişkili hastaneye yatışlar dahil olmak üzere kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmak için en yüksek verimli mekanizmalardan biridir (**Tablo 11**).

Tablo 9. KYkeF Teşhisinde Natriüretik Peptidler**Natriüretik Peptidler**

- **Major kriter:** NT-proBNP >220 pg/ml;veya
- **BNP>80 pg/ml (sinüs ritminde).**
- **Major kriter:** NT-proBNP >660 pg/ml veya
- **BNP>240 pg/ml (atrial fibrilasyonda).**
- **Minor kriter:** NT-proBNP 125-220 pg/ml veya
- **BNP 35-80 pg/ml (sinüs ritminde).**
- **Minör kriter:** NT-proBNP 375-660 pg/ml; veya
- **BNP 105-240 pg/ml (atrial fibrilasyonda).**

(European Heart Journal (2019) 40, 3297–3317)

Tablo 10. HFA–PEFF Skoruna Göre Fonksiyon ve Morfolojinin Ekokardiyografik Ölçümleri: Aşağıda Listelenen HFA–PEFF Skorundaki Ekokardiyografik Kriterleri, SV Diyastolik Disfonksiyon Tanısı İçin Fikir Birliği Önerilerini Yansıtır.

<p>Septal ve lateral mitral annular erken diyastolik zirve ve velosite (e') Majör kriteri: septal e'<7 cm/s; lateral e'<10 cm/s.</p> <p>½ olgu yaş <75 yaş</p> <p>Majör kriter: septal e'<5 cm/s; veya lateral e'<7 cm/s [Olgular <75 yaş.</p>	<p>Sol atrial volüm indeksi</p> <p>Majör kriter: >34 ml/m² [SR].</p> <p>Majör kriter: >40 ml/m² [AF].</p> <p>Minor kriter: 29-34 ml/m² [SR].</p> <p>ml/m² Minör kriter: 34-40 ml/m² [AF].</p>	<p>Tricuspid regurjasyonu zirve velositesi veya PASB</p> <p>Majör kriter:</p> <p>TR peak velosite>2:8m=s</p> <p>Majör kriter: PASB >35 mmHg</p>
<p>Ortalama septal-lateral E/e' oranı Majör kriter: Ortalama septal lateral E=e' ratio >15</p> <p>Minör kriter: Ortalama septal lateral E-e' oran 9-14</p>	<p>SV kitle indeksi ve rölatif duvar kalınlığı</p> <p>Majör kriter: SVKI ≥149 g/m² erkeklerde veya >122 g/m² kadınlarda ve RDK >0:42</p> <p>Minör kriter: SVKI >115 g/m² erkeklerde veya 295 g/m² kadınlarda veya RDK >0:42 veya SV DS kalınlığı >12 mm</p>	<p>Sol ventriküler global longitudinal Left ventricular global longitudinal sistolik strain</p> <p>Minör kriter: GLS < 16%</p>

Kısaltmalar: SR-sinüs ritmi; AF-Atriyal fibrilasyon; SVKI- sol ventrikül kitle indeksi; RDK- Rölatif duvar kalınlığı. SVDS- sol ventrikül diastol sonu; PASB- Pulmoner arter sistolik basıncı

Tablo 11. Semptomatik Bir Hastada KYkEF ile Uyumlu Risk Faktörleri ve Bulgular

- Erken (Yaş ≥ 70 erkeklerde veya ≥ 60 kadınlarda)
- Şişman, kilolu/Obezite
- Metabolik sendrom/ diabetes mellitus
- Fiziksel inaktivite/kondisyonsuzluk
- Arteriyel hipertansiyon
- Atriyal fibrilasyon
- EKG anormallikleri (AF'nin öteside)
- Natriuretik peptidler (sağlanabilirse BNP 35 pg/ml veya NT-proBNP2 125 pg/ml)

- Alta yatan kalp kapak hastalığı veya koroner arter hastalığı varlığı dikkate alınmalı ve potansiyel terapötik hedefleri belirlemek için takip edilmelidir.
- Atriyal fibrilasyon, KYkEF'li hastalarda oldukça yaygındır ve genellikle hastaneye yatış olasılığını artırır. Kateter ablasyonu gibi ritim kontrol stratejileri hız kontrolünden daha faydalı olabilir; ancak ileriye dönük randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen verilere ihtiyaç vardır.

KYkEF merkezinde varsayılan “*metabolik fenotipi*” birden fazla organı ve mikro damar sistemini etkileyen kronik, sistemik bir proenflamatuvar durumdur.

- Bir obezite/metabolik KYkEF fenotipinin artan prevalansı ile kilo kaybı ve aerobik egzersiz, KYkEF'li hastalarda egzersiz toleransını düzelttiği ve vücut ağırlığını azalttığı kanıtlanmış kritik müdahalelerdir. Geleneksel kilo verme stratejilerinin başarısız olduğu durumlarda, farmakolojik yardımcı tedaviler ve/veya bariatrik cerrahi düşünülebilir.
- Diyabet tedavisi, sistemik enflamasyonu azaltmak için ek bir hedef sunar ve SGT -2 inhibitörleri eşzamanlı olarak kan glikoz kontrolü, azaltılmış sistemik enflamasyon ve ek olarak diürez sunabilir.

Bu ilaç sınıfının, KYDEF'de olduğu gibi, KYkEF'de kardiyovasküler sonuçları azaltmada etkili olup olmayacağı, EMPEROR-Preserved çalışması ve diğerlerinin sonuçları mevcut olduğunda görülecektir.

Fakat gözlemsel bir çalışmada, bu ilaçların kullanıldığı tip 2 diyabet tedavisi, KYkEF'si olan hastalarda ters ventriküler remodelingi sürecini tersine çeviriyor veya yavaşlatıyor gibi görünmedi.

3. YdEF'yi tedavi etmek için kullanılan çoğu ilaç KYkEF'de kesin yarar göstermemiştir: KYDEF için kılavuza yönelik tıbbi tedavinin ana bileşenlerinin KYkEF

tedavisinde etkili olduğuna dair ikna edici bir kanıt yoktur. Aldosteron antagonistleri, ACE inhibitörleri, ARB'ler, ARNi, beta blokerleri ve nitratları içeren klinik çalışmaların tümü, primer etkinlik sonlanım noktalarını karşılayamadı. Ek olarak, digoksin, inorganik nitritler, fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ve suda çözünür guanil siklaz uyarıcılarını içeren çalışmalar da KYkEF'de önemli fayda gösteremedi. Genel olarak hayal kırıklığı yaratan bu sonuçlara rağmen, bu çalışmalardan birkaçı daha yakın tartışma ve incelemeyi hak ediyor.

- CHARM-Preserved çalışması, KYkEF'de ölüm oranlarında azalma gösteremedi, ancak ARB Candesartan kullanımı hastaneye yatışlarda azalma ile sonuçlandı;
 - Bu bulgu ARB'lerin hipertansiyonlu hastalarda KYkEF tedavisi için iyi bir birinci basamak ajan olduğunu öne sürmüştür.
- Mineralokortikoid reseptör antagonisti Spironolakton TOPCAT çalışmasında, primer sonlanım noktasını (kardiyovasküler ölüm, durdurulmuş kardiyak arrest veya KY için hastaneye yatış bileşimi)'ni karşılayamadı, fakat hastaneye yatışlarda bir miktar azalma oldu. Ek olarak, TOPCAT'ın çalışma sonrası araştırmaları, çalışma ilacı uygulaması ve kayıt bölgesine göre teşhis ile ilgili araştırmayla ilgili birkaç düzensizlik bulmuştur. Çalışma verilerinin analizi, Kuzey Amerika çalışma kohortunda, spironolaktonun mortaliteyi ve hastaneye yatışları azalttığını gösterdi.
 - Bu nedenle spironolakton, böbrek fonksiyonunu (glomerüler filtrasyon hızı >30 ml/dak/1.73 m²) ve normal potasyum seviyelerini koruyan KYkEF'li hastalar için temel bir tedavidir.
 - KYkEF'de kullanılmadan önce birkaç ilaç dikkatle düşünülmelidir. Örneğin, NEAT-HFpEF denemesi, nitratların birlikte var olan zorlayıcı bir endikasyonu (örneğin, stabil anjina) yokluğunda kullanılmasının KYkEF'li hastalar arasında fiziksel aktivite seviyelerini düşürdüğünü gösterdi. Ek olarak, ELANDD, SENIORS ve J - DHF dahil olmak üzere birçok çalışma, KYkEF'de Beta-blokerlerin hiçbir yararı olmadığını göstermiştir. Ancak bu çalışmalar, çağdaş tanıma göre KYdEF (SVEF <40) ve orta aralık (midrange) EF'li (SVEF ≥ 40 ve <50) KY olarak kategorize edilecek hastaları içermiştir. İkincil analizler, KYkEF'de beta blokerlerin kullanımı ile KY için hastaneye yatışlarda aslında ilişkili bir artış olabileceğini düşündürmüştür, bunun daha, düşük kalp hızları yüksek dolmuş basınçlarının meydana gelmesi, yüksek santral kan basıncı ve kronotropik yetersizliğin kötüleşmesi (stres veya taleplere yetersiz kalp atış hızı cevabı) nedeniyle olduğu varsayılmıştır (SVEF ≥ 50). Bu hususlar ikincil son noktalar ve 'post hoc analizlerle ilişkili olsa da, yine de tedavi edici ajanların seçiminde rehberlik sağlayabilirler.

4. Hekimler, KYkEF’li hastaların sağ ventrikülünü korumak için dikkatli olmalıdır- Hem pulmoner hipertansiyon hem de sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu, KYkEF’de oldukça yaygındır. Sağ ventrikül (SğV) disfonksiyonu muhtemelen bozulmuş SğV kasılma fonksiyonu ve artmış SğV afterload’unun bir kombinasyonundan kaynaklanır.

- Boylamsal KYkEF çalışmaları, SğV yapısının ve fonksiyonunun zamanla kötüleştiğini göstermiştir; bu bozulma atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı, obezite ve artmış sol kalp ve pulmoner venöz basınçlar ile ilişkilendirilmiştir. Sol kalp dolum basınçları arttıkça, pulmoner vaskülatür daha az kompliant hale gelir ve SğV afterload’unu artırır. Ek olarak, venlerde intimal kalınlaşma ve arterlerde intimal ve medial kalınlaşma dahil olmak üzere pulmoner vaskülatürün yeniden şekillenmesi meydana gelebilir.

Bu nedenle, sol kalp dolum basınçlarını normalleştirmek ve pulmoner konjesyonu önlemek için özel olarak tasarlanmış diüretik tedavisi, KYkEF’li hastalar için tedavinin temel dayanağıdır. Deşarj diüretikleri, son zamanlarda, ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak, KY hastalarında 30 günlük KY’de yeniden hastaneye yatışlarda ve mortalitede azalmayla ilişkilendirilmiştir.

Diüretik direnci durumunda, hastaları furosemidden daha tutarlı biyoyararlanıma sahip bir kulp-diüretige (örneğin, bumetanide, torsemide) geçirmek de yardımcı olabilir. Tiazid diüretikler, diürezi kolaylaştırmak için ihtiyaç duyulduğunda kullanılabilir de böbrek hasarı ve elektrolit anormallikleri riski nedeniyle ayakta tedavi ortamında bir kulp-diüretik ile günlük kullanımları sınırlandırılmalıdır.

Son olarak, implante edilebilir pulmoner arter basıncı izleme cihazları, övolemiyi sürdürmek ve elde etmek için KYkEF popülasyonunda özellikle yararlı olabilir, Hastaneye yatışları azaltmak için diüretik tedaviye rehberlik etmede etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Fizyolojik olarak cazip olmasına rağmen, pulmoner vazodilatör tedavisi şu anda bu popülasyonda kontrendikedir.

Persistan pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda Kalıcı pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda sildenafilin sonuçları düzeltip düzeltmediğini test etmek ve diğeri, Masitentanın sol ventrikül disfonksiyonlu pulmoner hipertansiyon üzerindeki etkilerini değerlendirmek daha kötü sonuçlar izlenimini uyandırmıştır.

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinin Tedavisi:

KYDEF tanısı için SVEF’sinin <math><40\%</math> olması gerektiği konusunda net bir anlaşma olsa da KYkEF’in kesin tanımı daha az nettir.

- 2016-ESC KY kılavuzunda verilen tanıma göre, KYkef tanısı SVEF \geq %50 iken, buna karşılık
- SVEF %40 ila %49 arasında hastalar KYmrEF kabul edilmiştir. KYmrEF'li hastalar genellikle KYkef çalışmalarına dahil edilmiştir.

Klinik pratik ve çalışmalarda KYDEF hastalarla karşılaştırıldığında, günümüzde KYkef ve KYmrEF'li sadece biraz daha az sayıda hastanın diüretik, beta-bloker, MRA ve ACEI veya ARB aldığı görülmektedir.

- Bu, hipertansiyon, KAH ve AF gibi kardiyovasküler komorbidlerin tedavisini yansıtabilir.

KYkef ve KYmrEF'li hastaların altında yatan patofizyoloji heterojendir ve eşlik eden çeşitli kardiyovasküler hastalıklar (AF, arteriyel hipertansiyon, KAH, pulmoner hipertansiyon) ve non-kardiyovasküler komorbidler [diyabet, kronik böbrek hastalığı, anemi, demir eksikliği, KOAH, obezite] gibi farklı fenotipler ile ilişkilidir.

- KYDEF ile mukayese edildiğinde KYkef/KYmrEF'li hastalarda hastane yatışı ve ölümün non-kardiyovasküler olma olasılığı daha yüksektir.
 - Bu nedenle hastalar kardiyovasküler ve kardiyovasküler- olmayan komorbiditeler açısından taranmalıdır; eğer bulunuyorsa, bu hastalar ko-morbiditeler ile ilgili semptomlar, iyi olma (iyilik hissi) veya sonuçları düzelten ve KY alevlenmesine sebep olmayan girişimler ile tedavi edilmelidir.
 - KYkef veya KYmrEF hastalarında morbidite veya mortaliteyi azaltan inandırıcı bir tedavi henüz gösterilmemiştir.
 - Bununla birlikte, bu hastalar çoğunlukla yaşlı, son derece semptomatik ve yaşam kalitesi düşük olduğundan; tedavinin önemli bir amacı da semptomları hafifletmek ve iyiliği arttırmak olabilir.

a) Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Semptomlara Tedavinin Etkisi: Korunmuş EF'li KY'de aşırı volüm yüklenmesine bağlı eğer konjesyon bulunuyorsa genellikle diüretikler ile tedavi edilir ve iyileştirilir, böylece KY'nin semptom ve bulguları hızla düzelir. Bu faydanın kanıtları SVEF'nin diğer spektrumlarındaki konjestif KY'lerinkine benzer.

- Beta blokerler ve MRA'ların bu hastalarda semptomları düzelttiğine dair kanıtlar eksiktir. ARB ve ACEI'ler ile tedavi edilenlerde (sadece kandesartan ile NYHA sınıfında düzelmeye) semptomlarda iyileşme ile ilgili kanıtlar da tutarsızdır.

b) Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde KY için Hastane Yatışını Etkileyen Tedavi: Sinüs ritmindeki hastalarda; nebivolol, digoksin, spironolakton ve kandesartanın KY için hastane yatışını azaltabileceğine dair bazı kanıtlar vardır.

AF'li hastalarda beta blokerlerin etkili olduğu görülmemiştir, digoksinin etkisi ise bilinmemektedir. ARB veya ACEİ'leri destekleyen kanıtlar ise yetersizdir.

c) Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Mortalite Üzerine Tedavinin Etkisi: ACEİ, ARB ve MRA'lar ile ilgili tedaviler KYkeF ve KYmrEF'li hastalarda mortaliteyi azaltmamıştır; ancak KYkeF, KYmrEF ve KYdEF'li yaşlı hastalarda Nebivolol ölüm veya kardiyovasküler nedenli hastane yatışının kombin edilmiş sonlanım noktasını azaltır, ancak tedavi etkisi ile bazal SVEF arasında anlamlı bir etkileşim bulunmamıştır.

Diğer Durumlar:

- Tromboembolik riski azaltmak için antikoagülan verilmelidir. Bu amaç için antitrombosit ajanların kullanımı etkisizdir. Bu hastalarda yaygın olan renal disfonksiyon; yeni oral antikoagülanların (YOAK) kullanımı için kontrendike olabilir veya kanama riskini arttırabilir.
- KYmrEF/KYkeF ve AF hastalarında optimal ventriküler hız (60-80/dk arası alt sınıra yaklaştıkça) belirsizdir, agresif hız kontrolü (özellikle çok düşük EF'li kronik ileri KY hastalarında) zararlı olabilir. Digoksin, beta blokerler veya hız sınırlayıcı KKB'leri veya bunların bir kombinasyonunu tercih edip etmeme gerekliliği bilinmemektedir. Verapamil veya diltiazem (özellikle yüksek dozlarda; verapamil >160-240 mg/gün ve diltiazem >120-180 mg/gün) bir beta-bloker ile birleştirilmemelidir. KYkeF ve KYmrEF hastalarında ablasyon stratejilerini (pulmoner venöz veya AV düğümü) önermek için de yeterli veri yoktur.
- Çevresel kanıtlar, sıklıkla ağırlıklı olarak sistolik hipertansiyon tedavisinin KYmrEF/KYkeF'te önemli olduğunu düşündürmektedir.
- Diüretikler, ACEİ'ler, ARB'ler ve MRA'ların hepsi de uygun ajanlar olarak görülmektedir; ancak beta-blokerler sistolik kan basıncını azaltmada daha az etkili olabilirler. Son zamanlardaki bir çalışma; hipertansiyonlu KYkeF veya KYdEF'li hastaların, ACEİ ve beta-bloker alıyorsa ARB (olmesartan) almamalarını önermiştir.
- Yeni bir *Empagliflozin* çalışması; bu hipoglisemik ajanın muhtemelen glikozüri ve osmotik diürece yol açarak kan basıncını düşürdüğünü ve vücut ağırlığını azalttığını gösterdi. KYkeF ve KYmrEF'li hastalarda kullanılması tavsiye edilen birinci sıradaki oral hipoglisemik ilaç *Metformin* olmalıdır. Bu hastalarda metformin; KY için hastaneye yatışta ve kardiyovasküler mortalitede azalma ile ilişkilendirildi. Bununla birlikte, disgliseminin agresif tedavisi zararlı olabilir. Hipoglisemi geli-

şiminin miyokardiyal iskemi semptomlarına, morbidite ve mortaliteye olumsuz katkıları bulunabilir, diyabetik hastalar değerlendirildiğinde dikkate alınmalıdır.

- Revaskülarizasyonun semptomları veya sonucu iyileştirdiğine dair sadece anekdotal (doğru ve güvenilir olması gerekmeyen kişisel görüşlere dayanan) kanıtlar vardır. Anjinalı hastalar da KYdEF'li hastalar ile aynı tedavi yolunu izlemelidir.
- KYkEF ve KYmrEF'li hastaların bozulmuş egzersiz toleransına yaygın olarak artmış kan basıncı cevabı ve kronotropik yetersizlik eşlik eder.
- Kombine dayanıklılık/direnç eğitimi, KYkEF ve KYmrEF'li hastalar için güvenli görünür; egzersiz kapasitesini (zirve oksijen tüketimindeki bir artışı ile yansıttığı gibi), fiziksel fonksiyon skorunu ve diyastolik fonksiyonu düzeltir.

4- Düşük EF'li Evre C KY Hastasının Konjesyonlu Dekompansasyon ile Hastanede Tedavi Sonrası Çıkışında ve Ayaktan Takibinde Kullanması Gereken Tedaviler

Evre C KYdEF'li dekompanse hastaneye yatırılıp da kompanse olduktan sonra hastaya hastane çıkışı öncesinde hastane-sonrası tedavisinde bulunması gereken Sınıf I kanıta dayalı tedaviler “mutlak kontrendike değilse, seçilmiş endikasyonu bulunuyorsa ve mümkünse” uygulanmalıdır. Mutlaka alması gereken tedaviler **Tablo 12'**de özetlenmiştir.

Tablo 12. KYdEF Hastasının Mutlaka Alması Gereken Tedaviler

A. Kılavuz tavsiyelerinde Sınıf I (faydalı ve etkili) 7 tedavinin (en az 4-5'li kombinasyonda) uygulanması tavsiye edilmiştir:

1. Kontrendike değilse: ACEI (veya ARB), BB, AA (veya ARB) ve AF için AKOAG,
2. Endikasyon bulunuyorsa: CRT-P veya -D, ICD,
3. Mümkünse: KY için hasta eğitimi.

B. Tedavi sırasında Hepato-Renal send, sistemik konjesyon ve hipoperfüzyon yakından takip edilmelidir: Kuru vücut ağırlığı, NYHA sınıfı ve Kreatinin, Elektrolitler Bilirubin, Alkali Fosfataz, INR düzeyleri.

- Gerektiğinde ilaç tedavileri yeniden düzenlenmeli veya titre edilmelidir.
Ardışık eklenen her Kılavuz tedavisi ile gittikçe artan ("eklenerek artan") mortalite faydası: KY tedavisinin 4 veya 5'i birlikte alındığında ölüm riski düşer ve faydanın zirvesi plato yapar ve 5 yıl değişmeden sürer. Tedavinin kesilmesi ile toplanan faydanın yükü en başa düşer.
- **Dekompanse KY ile yatırılıp kompanse edilen KYdEF'li hastaların çıkış tedavisi yukarıdakilerin, en az 4 tanesini içermelidir.**
- **Hxt yatışı öncesinde ACEI/ARB ve BB alıyorsa yatış sırasında bu tedaviler kesilmemeli ve tolere edilebilen en yüksek dozda sürdürülmelidir.**

Kısaltmalar: AF- Atriyal fibrilasyon; OAKOAG- Oral antikoagülasyon; CRT-P - Pacing yapan CRT; CRT-D – Defibrilatör fonksiyonlu CRT.

Bu tedaviler uzun dönemde KY'nin yeniden kötüleşmesi ile tekrar hastane yatışlarını, ani kalp ölümünü önleyerek ve de remodeling sürecini durdurup ters/geri remodelingi başlatarak sağkalımı uzatır ve geç prognozu düzeltir.

- **Bu 7 tıbbi (farmakolojik ve elektriki) tedavi hakkında bilinmesi gereken prensipler:** (I) Tedavilerin faydası kesinlikle akut etkili değildir. Fayda zamanla toplanarak oluşmaktadır. (II) Fakat tedaviye ara verilmesi ile birikmiş faydanın miktarı en tekrar en başa düşer, kaybolur (rebound zarar ile). (III) Bu tedavilerin çoklu kombinasyonunda sinerjik fayda sağlanır.

En az 4'lü kombinasyon; ideal ve maksimum KYDEF tedavisinin hedefi olmalı.

- Yeni KY ilaçlarının (neprilizin inhibitörü-ARB bileşiği) ötekilerle hele de standartlarının değiştirilip yerine geçirilerek kombine edilmesi ve sonra da bir şekilde bu tedaviye ara verilmesi veya kesilmesi durumunda önceden kazanılan faydanın durumunun ne olacağı bilinmemektedir. Üstelik etkin dozda kullanılan (enalapril 2 x 10 mg/gün ve eşdeğerleri) ACEİ'nin değiştirilerek bu yeni bileşimin başlanması ve sürekli kullanılmaması (özellikle ileri çok düşük EF'li KY'de hipotansiyon, yoğun diüretik kullanımı ile böbrek fonksiyon bozukluğu, ve de ayaktan hastalarda direkt başlanması, bileşiğin piyasada tek dozda olmasından titre edilememesi ve de yüksek fiyatı gibi) durumunda yukardaki Sınıf I tedavilerin belkemiği, çok iyi çalışılan ve bilinen ACEİ'nin bırakılması dramatik bir hata olacaktır.
- Aynı endişe ileri KY'de çok düşük EF'li hastalarda atım hacminin kalp hızı ile kompanse edilerek kalp debisi nispeten kritik düzeyin üstünde tutulan hastalar için de söz konusudur. Her ne kadar ilacın negatif inotropizm etkisi bulunmuyorsa da kalp hızının önerildiği gibi <70/dk- 60/dk düzeylerine düşürülmesi hemodinaminin bozulmasına neden olabilir. Bu grup hastada ideal hız 80-100/dk aralığıdır.

5- “Kronik KY Tedavisine İnce Ayar”

Kılavuz Tavsiyelerine Uyumlu Biçimlendirilmiş Tedaviler:

Kılavuzların yönlendirdiği tıbbi tedavilerin beklenen faydasının pratiğe yansımama sebepleri: (a) Hastanın tedaviye uyumsuzluğu, hasta eğitiminin eksikliği. (b) Eksik tedavi uygulaması, klinisyen bilgisizliği. (c) Tedavinin “*alıyor fakat almıyor fenomeni*”-- Komorbidlerin etkilediği ilaçların bozulmuş farmakokinetik, farmakodinamik özellikleri dikkate alınmadan ‘uygunsuz’ ilaç seçimi, kullanımı ve etkileşimleri.

Doğru ve Etkin İlaç kullanımının prensipleri:

- A. Kılavuz tavsiyesi Sınıf I (faydalı ve etkili) 7 tedavinin uygulanması: **(a)** Kontrendike değilse- ACEİ/ARB, BB, AA ve AF için AKOAG, **(b)** Endikasyon bulunuyorsa- CRT-P veya -D, ICD, ve **(c)** Mümkünse- KY için Hasta Eğitimi.
- B. Tedavi sırasında gelişecek Kardiyo-Hepato-Renal sendromlar, sistemik konjesyon ve hipoperfüzyon sürekli yakın takip edilmelidir (kuru vücut ağırlığı, NYHA sınıfı ve kreatinin, elektrolitler, bilirubin, Alkali Fosfataz, INR düzeyleri). Gerekğinde İlaç tedavileri yeniden düzenlenmelidir.

Kronik Ky'nin İlaçların Farmakolojisine Etkileri:

Kronik konjesyonlu KY'de ilaçların farmakokinetiğini değiştiren hemodinamik faktörler:

- 1) Sistemik hipoperfüzyon ile renal, hepatik, splanknik kan akımının azalması.
- 2) Sistemik venöz konjesyon-yükselmiş intrahepatik, intrarenal splanknik venöz basınç.
- 3) Uzamış sistemik dolaşım ve venöz dönüş zamanı- artmış O₂ ekstraksiyonu.

Hepatik, Renal ve Malabsorbsiyon Sendromlarının eden Olduğu Farmakolojik değişimler ile (Farmakokinetiği, Farmakodinamiği ve Biyoyararlılığı azalır):

- Oral ilaçların GIS emilimi,
- Lipofilik ön-ilaçların karaciğerde aktivasyonu ve safra ile atılımı.
- Hidrofiliklerin böbrekten atılımı
- Hipoalbuminemi, uzamış dolaşım zamanı ile farmakodinamik bozulma.

Nörohormonal Blokerlerin Klinik Farmakolojisi:

Majör NH blokerler ACEİ, ARB ve beta-blokerlerin özellikle uzun dönemde kronik kullanımda konjestif KY'de beklenen klinik faydalarını kısıtlayabilecek pratik farmakokinetik özellikleri aşağıda ve (Tablo 13)'de özetlendi.

ACE İnhibitörleri: Enalaprilatlar (Perindopril, Ramipril): Lipofilik Ön-İlaç. Karaciğerde aktifleşir ve böbrekten atılır. Oral alımda gastrointestinal sistemden %60 emilirler, yiyeceklerden etkilenmezler.

Tablo 13. Nörohormonal Blokerlerin Klinik Farmakolojik Farmakokinetik Özellikleri

İLAÇLAR	Öİ/ LİPOFİLİK	KARACİĞER ATILIM/ İ/GM	RENAL ATILIM	PROTEINE BAĞLANMA (%)	GİS EMİLİM
BB'LER:					
Metoprolol	+/- Lp.	++ +/-GM	-	12	%95
Atenolol	-/Hd	0	+(total)	10	%50
Karvedilol	+/Lp/.	+/++	-	95	Orta
Bisoprolol	+%50Lp	+%50/++	+%50		Orta
ACEİ'LER:					
Enalapril	+/Lp.	+	+%95	Tedavi etkisi	Yiyecekler:
Lisinopril	-	-	+	Kc.met bağlıdır	Dozun % 60
Ramipril	Hd.Akt if	Kısmen	+		etkilenmez.
Perindopril	Kısmen+.	-	+		etkilenmez.
ARB'LER:*					
Losartan	Aktif met.	Aktifleşir.	(Fekal).		Yiyecek etkisi:
Kandesartan		GİS emili akt.	Safra,		Çok az.
Valsartan			Fekal atılım.		

ARB'LER*: Losartan: Kc yetersizliğinde, plazama klirensi↓. Düşük dozda başlanmalıdır. Yiyeceklerden çok az etkilenir.

- **Kandesartan:** GİS emilimi sırasında aktifleşir. Yiyeceklerden etkilenmez.
- **Valsartan:** Aktif metaboliti yoktur. %50 yiyeceklerden %50 etkilenir.

Kısaltmalar: Lp- Lipofilik; Hd-Hidrofilik; İ-GM- İntestinal-gaita ile; Öİ-Ön ilaç Kc- Karaciğer; Met-Metabolizması

- Lisinopril: Tek aktif hidrofilik ACE İnhibitörüdür, karaciğerde metabolize olmaz, gastrointestinal sistemden emilimi diğerlerinden daha iyidir. Yiyeceklerden etkilenmez ve tamamen böbrekten atılır.
- Benazepril, Fosinopril ve Zofenopril: Dual eliminasyonlu ACE inhibitörleridir.

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri: Losartan: Ön-ilaç olup, karaciğerde aktif metabolitine çevrilir, yiyeceklerden etkilenmez, fekal yolla atılır.

- Kandesartan: Diğerlerinden farklı gastrointestinal emilimi sırasında aktifleşir. Yiyeceklerden çok az etkilenir; %60/40 oranda böbrek/safra ve fekal yolla atılır.
- Valsartan: Aktif metaboliti yoktur, hızlı emilir, %80 fekal ve safra ile atılır. Yiyeceklerden %50 etkilenir, birlikte verilmemeli.

Beta-Blokerler: Atenolol-Tek hidrofilik, aktif beta blokerdir. Oral biyoyararlığı belirleyen Gastrointestinal emilimleri, renal atılımları ve farmakodinamiğinde proteine bağlanımları KY'de klinik kullanımdaki ilaçlar için aşağıda özetlenmiştir.

- Metoprolol, Karvedilol ve %50 Bisoprolol Lipofilik ön ilaçtır.
- Beta blokerlerin GİS emilimleri: Metoprolol %95, Atenolol %30, Karvedilol ve Bisoprolol %50.
- Renal atılım: Atenolol tamamen; Bisoprolol %50 böbrekten atılır, %50 kc'de metabolize olur. Diğerleri tamamen karaciğerde metabolize olur ve atılırlar.
- Proteine bağlanma: Metoprolol %12, Karvedilol %95, Bisoprolol %30 ve Atenolol %10.

Nörohormonal Blokajda Prensipler ve Klinik Pratik İpuçları:

- 1) NH blokaj almakta olanlarda; akut dekompanseasyon sırasında tedavi kesilmemeli ve hastanın tolere edebildiği en yüksek dozda kesintisiz devam ettirilmeli.
- 2) Akut dekompanseasyon sonrası NH blokaja başlamak veya zaten alıyorsa doz artırarak titrasyonu için; hemodinami stabil, tolere edilebilirliğini artırmak için diüretik ihtiyacı da optimum düzeyde olmalı.
- 3) Hasta gereksiz diüretik almamalı ve dehidrate olmamalı; tercihan hafif hipervolemik ve SKB ≥ 95 mmHg olmalı.
- 4) Nörohormonal blokaj almayanlarda: ACEİ/ARB'ler başlanırken günlük total doz; düşük, bölünmüş ve ilk doz akşamları verilir. Sistolik kan basıncı bazal düzeyine göre >10 mmHg düşmüş ve >90 mmHg ise sonra kalp hızına göre (>60 /dk) beta bloker başlanılır. Beta-bloker ile ACEİ/ARB alanlarda hipotansiyon gelişiminde şayet kalp hızı <70 /dk ise ACEİ/ARB dozu düşürülür, eğer hız $<60-70$ /dk ise özellikle çok düşük EF'li ileri KY ve hızlı volüm boşalan hastalarda bu hız düşük atım hacmini kompanse edemeyeceğinden beta-bloker tedavi dozu düşürülür.
- 5) İlaça hemodinamik cevap günlük doz verildikten veya atıldıktan yaklaşık 15 gün sonra değerlendirilmeli.

Sonuç olarak: Bilgili klinisyen ve kardiyovasküler tıbbın bulunduğu her yerde; sistolik KY mortalitesinde 2 yılda %80-90 artan azalma sağlayabilen kılavuz tedavi tavsiyelerine uyum pekiştirilmelidir. Tedavi ajanlarının seçimi kardiyak ve non-kardiyak komorbidler dikkate alınarak biçimlendirilmelidir.

Not Defterimdeki Tavsiyelere Destek Kaynaklar

1. Arduino A, Mangoni and Elzbieta A, Jarmuzewska. influence of heart failure on the pharmacokinetics of cardiovascular and non-cardiovascular drugs: a critical appraisal of the evidence. Br J Clin Pharmacol (2019) 85 20–36

2. Mitja Lainscak, MD, Cristiana Vitale, Petar Seferovic, Ilaria Spoletini, Katja Cvan Trobec, Giuseppe M.C. Rosano. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cardiovascular drugs in chronic heart failure. International Journal of Cardiology 224 (2016) 191–198
3. Ryuichi Ogawa, Joan M. Stachnik, Hirotochi Echizen. Clinical Pharmacokinetics of Drugs in Patients with Heart Failure: An Update (Part 2, Drugs Administered Orally). Clin Pharmacokinet (2014) 53:1083–1114
4. Michael D. Faulx and Gary S. Francis. Adverse Drug Reactions in Patients with Cardiovascular Disease. Curr Probl Cardiol 2008;33:703-768

KRONİK KY'DE ELEKTRİKSEL TEDAVİLER

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinin Cerrahi Olmayan Cihaz Tedavisi

Şu anda kanıtların; diğer tedavi edici teknolojiler ve spesifik kılavuz önerilerini desteklemek için yetersiz olduğu düşünülmektedir (baroreseptör aktivasyon tedavisi, vagal stimülasyon, diyafragmatik pacing ve kontraktilite düzenlemesi dahil).

Implante edilebilen Kardiyoverter Defibrilatör:

KY hastaları arasında yüksek oranda ölüm, özellikle daha hafif semptomları olanlarda aniden ve beklenmeksizin meydana gelir. Bunların birçoğu ventriküler taşiaritmiler, bradikardi ve asistoli dahil elektrik bozukluğa bağlı akut kardiyak arrest sonucundadır (ani kalp ölümü). Bununla birlikte akut koroner, serebral veya aortik vasküler olaylar gibi diğer bazı sebepler olabilir.

Kardiyovasküler hastalığın progresyonunu düzelten veya geciktiren tedaviler yıllık ani ölüm oranını azaltacaktır; ancak bu tedavilerin yaşam boyu risk üzerine çok az etkisi olabilir ve meydana geldiklerinde aritmik olaylar tedavi edilemeyeceklerdir. ICD bradikardiden korunma ve potansiyel letal ventriküler aritmilerin düzeltilmesinde etkilidir. Bazı aritmik ilaçlar ise taşiaritmiler ve ani ölüm oranını düşürebilir; fakat genel mortaliteyi azaltamaz, hatta artırabilirler.

Ani Kalp Ölümünün Sekonder Korunması: Amidaron tedavisi ile mukayese edildiğinde, ICD'ler kardiyak arrestten kurtulanlar ve sürekli semptomatik ventriküler aritmi epizotları yaşayan hastalarda mortaliteyi azaltır.

- Sağkalım arttırmak istendiğinde bu hastalarda ICD önerilir; İmplant kararı alınırken, hastanın görüşü ve yaşam kalitesi, LVEF (SVEF >0.35 olduğunda faydası belirsizdir) ve ertesi yıl içerisinde ölüme neden olabilecek diğer hastalıkların yokluğu dikkate alınmalıdır.

Ani kalp Ölümünün Primer Korunması: Her ne kadar KY eski çalışmalarında Amiodaron'un mortaliteyi azalttığı görülse de beta-blokerlerin yaygın olarak kullanılmasından bu yana yapılan güncel çalışmalar KYDEF hastalarında mortaliteyi azaltmadığını gösterdi.

Bazı kılavuzlar ani kalp ölümünü önlemek için Beta-bloker, MRA, sakubitril/valsartan ve CRT'li kalp pilleri (CRT-Ps) de dahil olmak tedavileri önermiştir.

ICD, KYDEF'li hastalarda ani aritmik ölüm oranını azaltır. Orta veya şiddetli KY'li hastalarda ICD ile azalan ani ölüm, kötüleşen KY nedeniyle artan ölüm ile ('ölümün değişen modeli') kısmen veya tamamen dengelenebilir.

Ortalama olarak, İKH'li hastalar DKMP'li hastalardan daha fazla ani ölüm riski altındadır. Bu nedenle, rölatif yararlar benzer olsa da mutlak yarar İHD hastalarında daha fazladır.

Daha uzun QRS süresi olan (dal bloklü) hastalar da ICD'den daha fazla fayda görebilir; ancak bu hastalara sıklıkla CRT -D cihazı kullanılmalıdır.

- ICD miyokard enfarktüsünden sonraki 40 gün içinde takılmışsa yararı yoktur; ICD bu hastalarda ani aritmik ölümleri azaltılmış olmasına rağmen, aritmik olmayan ölümlerde artışla bu yarar dengelenmiştir. Buna göre, ICD bu süre zarfında kontraendikedir.
 - ICD implantasyonu, yalnızca OTT'nin (optimal tıbbi tedavi) yeterli süre kullanımına (en az 3 ay) rağmen SVEF'nin $>35\%$ 'e yükseltilememesi durumunda önerilir.
 - QRS süresi ≥ 130 ms olan hastalar, ICD yerine CRT (CRT-D) olan defibrilatör için düşünülmelidir.
 - ICD tedavisi, CRT'ye, VAD ve kalp transplantasyonuna aday olmayan farmakolojik tedaviye dirençli şiddetli semptomları olan NYHA Sınıf IV'teki hastalarda önerilmemektedir. Çünkü bu tür hastalar çok sınırlı bir yaşam beklentisine sahiptir ve bunların pompa yetersizliğinden ölme olasılığı yüksektir.
 - 1 yıldan fazla yaşam sürmesi muhtemel olmayan ciddi komorbiditesi olan hastaların bir ICD'den önemli ölçüde yararlanma olasılığı düşüktür.

Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi:

CRT, uygun şekilde seçilmiş hastalarda kalp performansını, semptomları düzeltir ve iyi olmayı artırır; neticede morbidite ve mortaliteyi düşürür. Orta ile şiddetli KY'li hastalarda CRT ile kalite ayarlı yaşam yıllarında düzelmeyen; üçte ikisi düzelmiş yaşam kalitesine, üçte biri de uzamış yaşam süresine atfedilebilir.

Fakat tüm hastalar CRT'ye olumlu cevap vermez. Bazı özellikler morbidite ve mortalitede düzelmeyi öngörür ve ters remodeling CRT'nin yaygınlığında en

önemli etki mekanizmalarından biridir. İskemik etiyojisi olan hastalarda miyokard nedbe dokusu fazla olduğunda, uygun yeniden biçimlenme geçirme olasılığı daha düşük olacağından SV fonksiyonu daha az iyileşme gösterecektir. Tersine, kadınlar muhtemelen daha küçük vücut ve kalp büyüklüğü nedeniyle erkeklerden daha fazla yanıt verebilir.

- EKG’de QRS genişliği CRT yanıtını öngörür. Ancak, QRS morfolojisi de CRT’ye olan olumlu yanıtla ilişkili olmuştur. Sol dal bloğu morfolojisine sahip hastalarda CRT’ye olumlu yanıt verme olasılığı daha yüksektir. Bununla birlikte, QRS süresinin mi yoksa QRS morfolojisinin mi CRT’ye faydalı bir cevabın ana belirleyicisi olduğu tartışmalı olsa da var sol dal bloğu morfolojisi olan hastaların (komplet sol dal bloğu) genellikle QRS süresi daha geniştir.
- QRS süresi <130 ms iken CRT’den olası zarar ima edilmiştir, bu nedenle QRS süresi <130 ms ise CRT implantasyonu önerilmez.
 - Bir hastaya ICD implantasyonu planlanıyorsa ve QRS süresi ≥ 130 ms ve sinüs ritmindeyse; eğer QRS 130 ile 149 ms arasındaysa CRT-D düşünülmelidir ve QRS ≥ 150 ms ise tavsiye edilir. Bununla birlikte, bir CRT implantasyonunun birincil nedeni semptomların hafifletilmesi ise klinisyen hangisini uygun görürse onu; CRT-P veya CRT-D’yi seçmelidir. Birbirine üstünlükleri (teknolojiler arasında mortalite ve morbidite farkı) gösterilememiştir.
 - CRT implantasyonunun birincil nedeni prognozu iyileştirmekse, kanıtların büyük çoğunluğu NYHA Sınıf II hastalar için CRT-D’ye ve NYHA Sınıf III-IV’teki hastalar için CRT-P’ye aittir.

Kanıtların çoğu NYHA Sınıf II’deki hastalar için CRT-D ve NYHA Sınıf II-IV’teki hastalar için CRT-P ile ilgilidir. CRT’nin ICD ihtiyacını azaltıp azaltmadığı (aritmi yükünü azaltarak) veya bir ICD’den faydayı artırıp artırmadığı (kötüleşen HF’den ölüm oranlarını azaltarak, aritmi riskine daha uzun maruz kalmaya yol açarak) belirsizdir.

- SVEF düştüğünde, sağ ventriküler pacing kardiyak senkronizasyonu kötüleştirebilir. CRT ile bu önlenebilir ve hastanın sonuçlarını düzeltilebilir.
 - Morbiditeyi azaltmak için ventriküler pacing endikasyonu olan NYHA sınıfından bağımsız olarak KYdEF’li hastalarda sağ ventriküler pacing yerine CRT önerilir.
 - Konvansiyonel kalp pili veya ICD almış ve daha sonra OMT’ye rağmen yüksek oranda RV pacing ile kötüleşen KY gelişen hastalarda, CRT’ye yükseltme düşünülebilir.

Yaygın miyokardiyal nebdesi olan hastalar, CRT ile SV fonksiyonunda daha az iyileşme göstereceklerdir; ancak bu, KYdEF’nin her tedavisi için geçerlidir, bu bulgu güvenilir olarak daha az klinik faydayı öngöremez. Nebdeli miyokardın

pacings eşikleri daha yüksektir, mümkünse ‘pacing’ telinin yerleştirilmesinde bu bölgelerden uzak durulmalıdır. Her ne kadar geniş nedbeli hastalar intrinsek olarak daha kötü prognoza sahip olsalar da bu hastaların CRT’den daha az prognostik fayda elde ettiklerini gösteren çok az kanıt vardır.

EKO, EKG kriterleri veya kan basıncı cevabı kullanılarak implantasyondan sonra AV veya VV aralıklarının optimize etmeye çalışmanın değeri belirsizdir, ancak CRT cevabı bozulan (hayal kırıklığı) hastalar için düşünülebilir.

"2016-ESC KY Kılavuzu tavsiyeleri ile Komorbidler" KALP YETERSİZLİĞİ SENDROMU PARÇALARINA KANITA DAYALI YAKLAŞIM

(*European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw128*)

Aritmiler ve İleti Bozuklukları:

Ayaktan elektrokardiyografik izleme (Holter EKG) aritmilere bağlı semptomların araştırılması için kullanılabilir. Ancak taşı ve bradiaritmilerin tanınması için KY’li tüm hastaların rutin, sistematik izlenmesini destekleyecek kanıt yoktur. KY’li hastaların rutin ayaktan elektrokardiyografik izlenmesine dayanan klinik kararların KY sonuçlarını iyileştirdiğine dair kanıt yoktur.

- Ayaktan elektrokardiyografik kayıt, hemen hemen tüm KY’li hastalarda ventriküler erken kompleksleri saptar; asemptomatik, süregelen-olmayan VT epizotları da yaygındır,
- KY ve ventriküler disfonksiyonun ciddiyeti ile sıklığı artar ve KY’li hastada kötü prognozu işaret eder, fakat progressif KY’ye bağlı ölüm veya ani kalp ölümü arasında ayırım yapılmasına çok az katkı sağlar.
- Bradikardi ve ‘ara’lar (pause) da özellikle geceleri, genellikle düşük sempatik aktivite ve daha yüksek parasempatik aktivite ile daha yaygındır, uyku apnesi bir tetikleyici olabilir
- Ara’lar KAH ve SV disfonksiyonlu hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir. Bradikardiler KY’li hastalarda ani ölüme önemli katkı sağlar.

Atrial Fibrilasyon:

Atrial fibrilasyon (AF) eşlik eden SVEF’den bağımsız KY’de görülen en yaygın aritmidir; tromboembolik komplikasyonların riskini artırır ve kalp fonksiyonlarını bozabilir, KY’nin semptomlarının kötüleşmesine yol açar.

- AF tarafından presipite edilen KY daha iyi huylu bir prognoza sahiptir. Ancak KY'lı bir hastada yeni başlayan AF muhtemelen hem daha hasta bir hastanın markeri olması hem de kardiyak fonksiyonu bozması nedeniyle daha kötü sonuçlarla ilişkilir.
- Kronik KY ve kalıcı AF'li hastalarda sinüs ritmine göre sonuçlar daha kötüdür, prognoz üzerine bu olumsuz etkisi büyük ölçüde daha ileri yaş ve KY ciddiyeti ile açıklanır.
- Persistan >150/dk kalp hızında; hızın kontrolü ve ritminin düzeltilmesi ile düzelen KYdEF'ye sebep olabilir (Taşikardiyomiyopati).
- SVEF'ye bakılmaksızın, özellikle ilk tanı konan AF veya paroksizmal AF atağı olan AF ile başvuran HF'li hastalarda, potansiyel olarak düzeltilebilir nedenlerin (hipotiroidizm veya hipertiroidizm, elektrolit bozuklukları, kontrolsüz hipertansiyon, mitral kapak hastalığı) ve presipitan faktörlerin (son günlerdeki cerrahi, göğüs enfeksiyonu veya KOAH/astımın alevlenmesi, akut miyokardiyal iskemisi, alkol alımında aşırı kullanım) tanımlanması önemlidir, tedavi stratejisini belirleyebilir;
 - İnme riskinin ve antikoagülasyon ihtiyacının değerlendirilmesi;
 - Ventriküler hız ve hız kontrolü ihtiyacının değerlendirilmesi;
 - HF ve AF semptomlarının değerlendirilmesi.
- Kalp yetersizliğinde AF'nin sınıflama ve tedavisi günümüz kılavuzlarına göre yapılmalıdır (ilk teşhis edilen epizot, paroksizmal, persistan, uzun süre kalan, kalıcı).

Kalp Yetersizlikli Hastalarda Atrial Fibrilasyonun Önlenmesi:

ACEİ'ler, ARB'ler, beta blokerler ve MRA'lar gibi KY için kullanılan birçok tedavi AF insidansını da düşürecektir, İvabradin ise AF'yi artırabilir. CRT'nin AF insidansında etkisi çok azdır.

- Amiodaron AF insidansını azaltacak, farmakolojik kardiyoversiyona sebep olacak, kardiyoversiyondan sonra daha fazla hastanın sinüs ritminde kalmasını sağlayacaktır; paroksizmal AF'li hastalarda beta-blokerlerin yetersiz kaldığı durumda semptomları kontrol etmek için de kullanılabilir.
 - Amiodaron paroksizmal AF veya persistan AF'de sinüs ritmini elde etmeye yardımcı olmak ve kardiyoversiyondan hemen sonra yüksek oranda tekrarlayan AF'yi azaltmak için kısa süreli (6 ay) kullanımla sınırlandırılmalıdır.
 - KY ve AF'li hastalarda Dronedarone kontraendikedir.

Kalp Yetersizliği Hastasında Yeni Başlayan, Hızlı Atrial Fibrilasyonun Tedavisi:

- Eğer hastanın KY'nin sıkıntılı konjestif semptomları bulunmuyorsa, ventrikül hızını kontrol etmek için oral beta-blokerler başlanabilir.
- Belirgin konjesyon ile beraber dinlenimde çok az semptomları olan hastalarda ilk tedavi olarak oral veya intravenöz Digoksin tercih edilir.
- Hemodinamik olarak stabil olmayanlarda intravenöz bolus Digoksin veya amiodaron dokuların içerisine ekstrasvazasyonu engellemek için aşırı dikkat ederek periferik venden verilmelidir.
- Venöz erişim konusunda belirsizliğin (venöz damar yolu sağlanamadığında) olduğu durumlarda, bu yolla amiodaron verilmemelidir.
- Amiodaronun daha uzun süreli infüzyonu periferik ven flebitini önlemek için yalnızca santral veya uzun süreli venöz giriş yolu ile verilmelidir.
- Hemodinamik kollapslı hastalarda acil elektriksel kardiyoversiyon önerilir.

Hız Kontrolü:

Radiyal nabızdan ventrikül hız kontrolünün değerlendirilmesinde; özellikle KY hastasında ventrikül aktivasyonu her zaman palpe edilebilen nabız oluşturmaya-çağından ideal değildir.

- Klinik FM'de AF tanısını destekleyen bulgular: a) Kalbin oskültasyonunda birinci kalp sesinin düzensiz ritmi ile şiddetinin vurudan vuruya değişmesi, (b) oskültasyon ile kalp sesi ve palpasyonda periferik nabız vurularının dakikalık sayısı arasında fark, "defisit". Radiyal arterin periferik nabız muayenesi yerine sırtüstü yatan (sırtı 45 derece yükseltilmiş) hastada antekubital çukurda başparmağın distal falanksının pulpasıyla brakial arter vurularının (amplitüdü ve tepesinin biçimi) palpasyonu ile değerlendirilmesi tavsiye edilir. Ventrikül hız kontrolü mutlaka elektrokardiyografik olarak belgelenmelidir.

Giyilebilir cihaz; istirahat, egzersiz ve uyku sırasında ventrikül hızının değerlendirilmesini sağlar, ancak rutin ritim izlemenin değeri henüz belirlenmemiştir. Kalp pilleri, CRT veya ICD'ler gibi implante edilen cihazlar da ventrikül hızının ölçümü için kullanılabilir.

- AF ve KY'li hastalarda dinlenimde ideal optimal ventrikül hızı belirsizdir, fakat 60-100/dk arasında olabilir. Bir çalışma, dinlenimde 110/dk'ye kadar ventrikül hızının hala kabul edilebilir olabileceğini ima etmiştir.

- 2016- ESC AF kılavuzları bu eşği hız kontrolünün hedefi olarak tavsiye etmiştir. Bununla birlikte, 2016 ESC KY kılavuzları, KY'li hastalar için daha düşük bir hızın tercih edilebileceğine inanmaktadır (60-100/dk).
- Ventrikül hızı <70/dk kötü sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. Bu KYdEF ve AF'li hastalarda kılavuz hedef dozlarına göre titre edilen beta-blokerlerin morbidite ve mortaliteyi niçin düşüremediğini açıklayabilir. Bu AF'nin bazı gözlemsel çalışmalarından bildirilen, digoksin ve olumsuz sonuçlar arasındaki ilişkiyi de açıklayabilir.
- Egzersiz sırasında optimal ventrikül hızı ise belirsizdir; hafif egzersiz sırasında <110/dk olabilir.
 - Ventrikül hızını kontrol etmek için beta-bloker, digoksin veya kombinasyonları kullanılabilir. Hangi tedavi yaklaşımının optimal olduğu belirsizdir. Beta-blokerlerin, AF'li hastalarda morbidite ve mortaliteyi azalttığı açık olmasa bile, birinci-sıradaki ajan olarak güvenli görünüyor.
 - Digoksin geceleri daha büyük bir etki gösterirken, Beta-blokerler aktivite periyodu sırasında ventrikül hızını azaltırlar.
 - Kalıcı yüksek ventrikül hızları tirotoksikoz veya diürece cevap verebilen konjesyona bağlı aşırı sempatik aktiviteyi gösterebilir.
 - Bununla birlikte Amiodaron ve non-dihidropiridin KKB'ler (verapamil, diltiazem) ventrikül hızını kontrol edebilirler, bunların daha fazla olumsuz etkileri vardır; genellikle KYdEF'li hastalarda ve daha az da (belirsiz olarak) KYKEF ve KYmrEF'li hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır.
 - Nadiren tek başına farmakolojik anlamda ventrikül hız 100-110/dk'nın altına düşürülemez ve ventrikül uyarı verme (pacing) ile AV düğüm ablyasyonu düşünülebilir; bu durumda KYdEF'li hastalarda geleneksel sağ ventriküle uyarı-verme yerine CRT düşünülmelidir. AF ve dinlenimde ventrikül hızı 110-110/dk olan hastalarda farmakolojik tedavi ile AV ablyasyon ve CRT'nin mukayese edildiği Kayıtlardan başka bu stratejiyi destekleyen çok az kanıt vardır.
 - Ancak hızlı ventrikül cevaplı ve inatçı semptomlu hastalarda, AV düğüm ablyasyonu düşünülebilir. Ayrıca, eğer hastada ICD endike ise, özellikle orta ve ciddi semptomları bulunan hastalarda AV ablyasyon ve CRT-D tercih edilen seçenektir.

Ritim Kontrolü:

Kronik KY'li hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak için ritim kontrol stratejisinin (farmakolojik veya elektrik kardiyoversiyon dahil) hız kontrol stratejisinden üstün olduğu gösterilememiştir.

- Acele kardiyoversiyon yalnızca AF yaşamı tehdit ettiğinde endikedir, diğer taraftan hem KY hem de ventrikül hızı kardiyoversiyon öncesinde kontrol edilmelidir.
- Ritim kontrol stratejisi muhtemelen en iyi; sekonder AF'nin geri dönüşlü sebeplerine (hipertiroidizm gibi) veya belirgin bir presipitanı olan (yeni pnömoni gibi) ve hız kontrolü ve KY tedavisinin optimizasyonundan sonra AF'ye bağlı tahammül edilebilirliği zor sıkıntılı semptomları bulunan hastalara saklanmalıdır.
- Sınıf I antiaritmikler ve dronedaron kullanımı AF ve KY'li hastalarda morbidite ve mortaliteyi artırır, bunların kullanımından kaçınılmalıdır.
 - Amiodaron bazı kronik AF'li hastaların sinüs ritmine dönmesine neden olabilir; semptomatik paroksizmal AF'yi azaltabilir ve spontan veya elektrikli kardiyoversiyondan sonra sinüs ritminin idame etmesine yardımcı olabilir. Amiodaron kullanıldığında ve alınımına devam etmek gerektiğinde düzenli gözden geçirilmeli ve düzeltilmelidir.
 - Kalp yetersizliğinde ritim kontrolü olarak atriyum ve pulmoner venlerde kateter ablasyonun etkinliği ve emniyeti; taşikardinin neden olduğu kardiyomiyopati hariç günümüzde belirsizdir.

AF ablasyonunun; AV düğüm ablasyonu ve CRT'den daha üstün olduğu küçük bir çalışmada ima edilmiştir; bir başka çalışmada persistan AF, KY ve ICD veya CRT'li hastalarda, AF'yi düzeltmede AF ablasyonu amiodarondan üstün bulunmuştur, bu daha az KY için hastane yatışı ve daha düşük mortalite ile ilişkilidir.

Bir meta-analizden elde edilen en son kanıtlar; AF'li SV disfonksiyonlu hastalarda SVEF'deki ve fonksiyonel kapasitedeki sağlanan düzelmeler, AF PV ablasyonun teşvik edici başarısını gösterdi.

Tromboembolizm Profilaksisi

KY ve AF'li hastalar genellikle antikoagüle edilmelidir. Fayda ve kanama riski (CHA2DS2-Vasc ve HAS-BLED skorları kullanılarak dengelenip AF için ESC kılavuzlarında tavsiye edildiği gibi değerlendirilmelidir.³¹⁶ (**bakınız Tablo 14 ve 15**): KY'li hastaların önemli bir bölümünün risk ve fayda skorlarının ikisi de ≥ 3 'tür, bu Bir oral antikoagülan reçete edilmeden önce dikkat edilmesini ve eğer antikoagülan verilmişse daha sonra (ele alınan kanama için düzeltilebilir risk faktörleri) düzenli olarak gözden geçirilmesi gerektiğini belirtir.

- CHADVAsc skoru erkekler için = 0, kadınlar için = 1. antitrombotik tedavi yok.
- CHADVAsc skoru erkeklerde = 1, kadınlarda = 2. Oran antikoagülan düşün.
- CHADVAsc skoru erkeklerde ≥ 2 kadınlarda ≥ 3 . Antikoagülan tedavi öneri.

Tablo 14. Atriyal Fibrilasyonda İnme Riskini CHA2DS2- VASc Skoruna Göre Değerlendirmek

CHA2DS2-VASc Klinik Parametreler	Puanlar
Konjestif KY veya SV disfonksiyonu	1
Hipertansiyon	1
≥75 yaş	2
Diabetes Mellitus	1
İnme, Transiyent iskemik atak veya trombo-embolizm	2
Damar hastalığı (Mİ, periferik arter hastalığı aortik plak)	1
Yaş 65-74	1
Kadın cinsiyet	1
Maksimum skor	9

Tablo 15. Atriyal Fibrilasyonda Oral Antikoagölan Kullanımında Kanama Riskinin HAS- BLED Skoruna Göre Değerlendirilmesi:

HAS-BLED Klinik Parametreler	Puanlar
Sistolik kan basıncı ≥160 mmHg	1
Anormal karaciğer ve böbrek fonksiyonu (herbiri 1)	1 veya 2
İnme	1
Kanama eğilimi veya predispozisyonu	1
Labil INR(warfarin tedavisinde ise)	1
Yaşlı ≥65 yaş	1
İlaçlar (NSAİİ) veya alkol (herbiri 1 puan)	1 veya 2
Maksimum skor	9

HAS-BLED skoru ≥ 3 , oral antikoagülasyon reçete edilirken düzenli gözden geçirmenin önerildiği ve geri dönüşümlü kanama risk faktörlerinin ele alındığına dikkat edildiğini göstermektedir.

- Yeni oral antikoagölanlar (YOAC) KY'li non-valvüler AF'de tercih edilir; vitamin K antagonistleri ile mukayese edildiğinde KY olmayanlara göre KY'li hastalarda en azından benzer etkilidir, KY'li yaşlı hastalardaki ve kötü böbrek

fonksiyonlarındaki güvenliğine ilişkin kaygılar olmasına rağmen daha emniyetli bile (daha az intrakraniyal kanama) görünmektedir.

- Mekanik kapaklarda veya en azından orta derece mitral darlığı bulunan AF'li KY hastalarında tromboembolik inmenin korunmasında sadece vitamin K antagonistleri kullanılmalıdır.
- Kreatinin klirensi: 30-49 ml/dk'da. Dabigatran günde 2 x 110 mg'a düşürülmelidir. Kreatinin klirensi: 30-50 ml/dk'da. *Rivaroksaban* 1 x 15 mg/gün ve *Edoksaban* 1 x 30 mg/gün.
- Eğer hastada (yaş: ≥ 80 yıl, serum kreatinin: $\geq 1,5$ mg/dl veya vücut ağırlığı: ≤ 60 kg) gibi faktörlerden iki veya daha fazlası varsa *Apixaban* günde 2 x 2,5mg.

Sol atriyal oklüzyon cihazı AF'li bir hastada antikoagülasyon riskine bağlı kanama riskini önlemek için hem tromboembolizm hem de kanama riski yüksek olanlarda oral antikoagülanın alternatifi olarak düşünülebilir.

Semptomatik Kalp Yetersizliğinde (NYHA sınıf II- IV) Paroksizmal/Persistan/Kalıcı AF'de Tromboembolizmin Önlenmesi için Tavsiyeler:

Tavsiye ve kanıt düzeyleri: CHA2DS2-VASc ve HAS-BLED skorları, KY hastalarında sırasıyla tromboembolizm riskinin ve oral antikoagülasyon ile ilişkili kanama riskinin tahmini için önerilen yöntemlerdir. (Sınıf IB).

- Paroksizmal veya persistan/kalıcı AF ve CHA2DS2-VASc skoru ≥ 2 olan ve kontrendikasyonları olmayanlarda; kullanılan hız veya ritim tedavi stratejisine bakılmaksızın tromboembolizmi önlemek için tüm hastalara oral antikoagülan önerilir (başarılı kardiyoversiyondan sonra da dahil) (sınıf IA).
- Mekanik kapaklar veya en az orta ciddiyette mitral darlığında; yeni oral antikoagülanlar (YOAK) kontrendikedir (Sınıf IIIB).
- AF süresi ≥ 48 saat veya bilinmediğinde; elektriki veya farmakolojik kardiyoversiyon öncesinde ≥ 3 hafta tedavi dozlarında oral antikoagülan tavsiye edilir (Sınıf IB).
- ≥ 3 hafta boyunca antikoagülan dozunda tedavi edilmeyen ve hayatı tehdit eden bir aritmi için acilen elektrikselsel veya farmakolojik kardiyoversiyon gereken hastalar için; intravenöz heparin veya DMAH ve TOE (*transoesophageal echocardiography*) ile yönlendiren strateji önerilmektedir (Sınıf IC)
- Kronik (akut olaydan >12 ay sonra) koroner veya başka bir arteriyel hastalığı bulunanlarda; ciddi yüksek kanama riskinden dolayı oral antikoagülan ve antitrombosit ajan kombinasyonu tavsiye edilmez. (Sınıf IIIC). Tek başına oral antikoagülan 12 ay sonra tercih edilir.

- KY ve non-valvular AF'li CHA2DS2-VASc skoruna dayanan antikoagülasyon için uygun hastalarda; gastrointestinal kanama riskinden daha ağır basan düşük inne, kafa içi kanama ve mortalite riski ile ilişkili olarak antikoagülasyon için Varfarinlerden ziyade YOAK'lar düşünülmelidir (Sınıf IIa, B)

Ventriküler Aritmiler:

Asemptomatik ventriküler aritmilerin başlangıçtaki tedavisi özellikle düşük serum potasyum ve magnezyum gibi elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi, aritmileri provoke edebilen ajanların kesilmesi ve KYdEF'li hastalarda tümü ani ölüm riskini azaltan ACEİ'leri, beta-blokerler, MRA'lar ve sakubutril/valsartan ile farmakolojik tedavinin optimize edilmesidir.

İskemi kaynaklı aritmi olguları anekdotal mevcut olmasına rağmen, ventriküler aritmilerin provokasyonunda miyokardiyal iskeminin klinik önemi belirsizdir. Randomize çalışmalarda KYdEF'li hastalarda anjina veya miyokard iskemili hastaların alt gruplarında bile revaskülarizasyon ile tedavi genel mortaliteyi azaltamamıştır; ancak ileri analizler ani ölümden azalma olduğunu ima etmiştir.

- Amiodaron (çoğunlukla beta-bloker ile kombinasyonu) semptomatik aritmileri baskılamak için kullanılabilir, fakat özellikle daha ciddi KY hastalarında prognozu olumsuz etkileyebilir. Diğer aniaritmik ilaçlardan, (özellikle sınıf Ia'lar) kaçınılmalıdır.
- Transkateter radyofrekans ile aritmojenik kaynakların modifikasyonu uygun ICD deşarjlarının (ATP ve DC çöklar) sayısını azaltabilir ve KY'li hastalarda aritmik fırtınaları ve sık tekrarlayan ventriküler taşiaritmileri sonlandırmak için kullanılabilir; bu hastalarda düşünülmelidir.

Kalp Yetersizliğinde Ventriküler Aritmilerin Tedavisi için Tavsiyeler:

Tavsiye ve kanıt düzeyleri:

- Ventriküler aritmili hastalarda potansiyel ağırlaştırıcı /tetikleyici faktörler (potasyum/magnezyum, devam eden iske mi) aranmalı ve düzeltilmelidir (Sınıf IIa, C).
- Beta-blokerler, MRA ve sakubutril/valsartan ile tedavi ani ölüm riskini azaltır ve KYdEF'li ventriküler taşiaritmili hastalarda (diğer hastalardaki gibi) kullanımını tavsiye edilir (Sınıf IA).
- KYdEF'li seçilmiş hastalarda ICD, CRT-D implantasyonu tavsiye edilir (Sınıf IA).
- ICD'li (veya ICD uygun olmayan) hastalarda, tekrarlayan semptomatik aritmileri azaltmak için risk faktörlerine ve KY'nin optimal tedavisine dikkat edilme-

li, Amiodaron, kateter ablasyonu ve CRT dahil değişik farklı stratejiler düşünülmelidir (Sınıf IIa, C).

- KY ve asemptomatik ventriküler aritmilerde; antiaritmik ajanların güvenliği ile ilişkili olarak (KY'nin kötüleşmesi, proaritmiler ve ani ölüm) rutin kullanımı tavsiye edilmez (Sınıf IIIA).

Semptomatik Bradikardi, Aralar (pauses) ve Atrio-Ventriküler Blok:

ESC 'Pacing ve CRT' kılavuzları; semptomlar ile ilişkisi olmasa bile aralar 6 saniyeyi aştığında girişim tavsiye etmektedir (*Eur Heart J 2013;34:2281–2329*). Fakat bu tavsiyeler esasen belirgin miyokardiyal disfonksiyonu olmayan hastalarda oluşturulmuştur; KYdEF'li hastalarda daha kısa aralarda dahi girişim gerekebilir.

- Eğer elektrokardiyografik izlemde aralar >3 saniye bulunmuşsa, hastalarda aşağıdaki ilaçlar (hız sınırlayan KKB'ler ile başlayarak sonra amiodaron, digoksin ve ivabradin) durdurulur veya dozları azaltılır.
- AF'li hastalar için Beta-blokerlerin dozu: Bunların AF'li hastalarda sonucu iyileştirdiğine dair kanıtlar eksik olduğundan; alınmakta olan beta-bloker dozunun “gündüz saatlerinde dinlenimde kalp hızınının 70-80/dk hızına kadar yükselmesine izin veren doza kadar” düşürülmesi düşünülebilir.
- Araları olan fakat sinüs ritmindeki hastalarda; aralar semptomatik, uzamış veya sık olmadıkça beta-blokerlerin dozunun düşürülmesi engellenmelidir; bu durumda beta-bloker dozunun azaltılması, kesilmesi veya biventriküler uyarı-vermenin rölatif değeri düşünülebilir.
- Bununla birlikte, geleneksel endikasyonu olmadığında, sadece beta-bloker tedavisinin başlatılması veya titrasyonuna izin vermek için Pacing stratejini destekleyecek kanıt olmadığından bu strateji tavsiye edilmemektedir.
- Yüksek dereceli AV bloğu ve KYdEF'li hastalarda, SĞV pacing yerine CRT tercih edilir.
- Bradikardi veya ara'nın nedeni, normal AV iletimli sinüs düğümü hastalığı olduğunda; ventrikül disenkronizasyonuna sebep olan/indükleyen tedavi stratejilerinden kaçınılması tercih edilir.

Kalp Yetersizliğinde Bradiaritmilerin Tedavisi:

Tavsiye ve kanıt düzeyleri:

- EKG'de aralar >3 sn. bulunduğu veya bradikardi semptomatik ve dinlenimde ventrikül hızı sinüs ritminde <50/dk, AF'de <60/dk ise; herhangi bir hız

sınırlayıcı ilaç ihtiyacı olup olmadığı gözden geçirilmelidir; sinüs ritmindeki hastalar için beta-blokerler dozu azaltılmalı ya da sadece son çare olarak kesilmelidir (Sınıf IIa, C).

- Hız kısıtlayıcı ilaçların ayarlanmasına rağmen, semptomatik, uzamış ve sık aralar bulunan hastalar için; sonraki adım olarak ya beta-blokerlerin kesilmesi ya da pacing düşünülebilir (Sınıf IIb, C).
- Geleneksel Pacing endikasyonu yokluğunda, Pacing'e sadece beta-bloker tedavinin başlanması ve titrasyonu için izin verilmesi için tavsiye edilmez (Sınıf III, C).
- KYdEF'li Pacing gereken veya yüksek derece AV blok bulunanlarda sağ- ventriküler pacing'den ziyade CRT önerilir (Sınıf I, A).
- KYdEF'li hastalarda Pacing gereken yüksek derece AV blok olmayanlarda; ventriküler dissenkroniye sebep olan veya şiddetlendirmekten kaçınan Pacing modları dikkate alınmalıdır (Sınıf IIa, C).

KALP YETERSİZLİĞİNDE KOMORBİDLER:

Kalp yetersizliğinde baştan- sona (patofizyolojisi- tedavisi ve sonuçları- prognozu-na) komorbidlerin büyük önemi vardır. (Aşağıda başlık altında özetlenmiştir), KY tedavisinin kullanımını etkileyebilir (örneğin ciddi böbrek disfonksiyonlu hastalarda RAAS inhibitörlerini, ileri yaşlarda YOAK'ları kullanmak mümkün olmayabilir). Bununla birlikte, komorbidlerin tedavisinde kullanılan ilaçlar da KY'nin kötüleşmesine sebep olabilir (örneğin artrit için verilen non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar ve bazı anti-kanser ilaçlar gibi). Komorbidlerin tedavisi, KY'li hastaların 'bütünsel' tedavisinin önemli bir bileşenidir; komorbidlerin prevelansı KYdEF'de KYdEF'ye göre daha yüksektir ve bunların birçoğu bu KY sendromunun ilerlemesinde etkili olabilir.

KY'li Hastalarda Komorbidlerin Önemi:

- Kalp yetersizliğinin tanısız sürecine karışır (örneğin dispnenin potansiyel olarak kafa karıştırıcı bir nedeni olarak KOAH).
- KY semptomlarını şiddetlendirir ve yaşam kalitesini daha da bozar.
- 1- 3 ayda yeniden hastane kabullerinin ana nedeni olarak hastaneye yatış yükü ve mortaliteyi artırır.
- KY tedavilerinin kullanımını etkileyebilir (örneğin ciddi renal disfonksiyonlu hastalarda ACEİ'ler veya astımda beta-blokerler rölatif kontrendikedir).
- KY tedavisi için kanıt dayalı tedavilerin etkinliği (komorbidler girişimin etkinliği ve güvenliği ile ilgili çalışmaların çoğunda dışlama kriteri alındığından), komorbidlerin varlığında çoğunlukla eksiktir.

- Komorbidleri tedavi için kullanılan ilaçlar KY'nin kötüleşmesine sebep olabilir (NSAİ ilaçlar, empaglitazonlar hariç glitazonlar oral antidiyabetikler, antikan-ser tedaviler).
- KY'nin tedavisi için kullanılan ilaçlar ile komorbidlerin tedavisi için kullanılan ilaçlar arasında etkileşimler; daha düşük etkinliğe, daha kötü güvenilirliğe ve yan etkilere (örneğin KYdEF için beta-blokerler, KOAH ve astıma için beta-agonistler) sebep olur.

Anjina ve Koroner Arter Hastalığı:

Farmakolojik Tedavi

- Beta-blokerler ve seçilmiş hastalarda İvabradin, anjina kontrolünün yanı sıra KYdEF tedavisinin de uygun hastalarda gerekli ve önemli bir parçası olan, et-kili ajanlardır. KYkEF'de ayrıca anjinanın rahatlaması için de kullanılabilirler (*bu asla resmi olarak test edilmedi*). KY olmayan aktivite sınırlayıcı anjinası olan hastalarda ivabradin, kardiyovasküler nedenlerden ölümü veya ölümcül-olmayan MI riskini arttırmıştır ve bu nedenle bu ortamda önerilmemektedir (SIGNIFY- N *Engl J Med* 2014;371:1091–1099).
- Trimetazidinin, sinüs ritmindeki KY ve anjinalı hastalarda beta-blokerlere ek-lendiğinde bazı yararlı etkiler göstermiştir. KYdEF hastalarında NYHA fonk-siyonel kapasiteyi, egzersiz süresini ve SV fonksiyonunu düzeltebileceği ima edilmiştir.
- KYdEF/SV disfonksiyonlu hastalarda bazı diğer etkili antianginal ilaçlar araşt-ırılmış ve güvenli oldukları gösterilmiştir (örneğin amlodipin, nikorandil ve nitratlar).
- KYdEF'li hastalarda Ranalozin gibi diğer antianjinal ilaçların güvenliği belir-sizdir.
- Kalsiyum kanal blokerlerinden nondihidropirimidin grubu Diltiazem ve Ve-rapamil KYkEF'te kullanılsalar da KYdEF'li hastalarda güvenilir olmadıkları düşünülür. Dihidropiridin KKB'lerin tümü sempatik tonusu artırır ve KY-dEF'de (amlodipin ve felodipin hariç) ve KYkEF'de bunların (başta kısa etki süreli nifedipin) güvenliği belirsizdir.

Miyokardiyal Revaskülarizasyon

Perkütan ve cerrahi revaskülarizasyon KYkEF'de anjinanın semptomatik rahat-laması için tamamlayıcı yaklaşımlardır, ancak bu müdahalelerin klinik sonuçları iyileştirip iyileştirmediği tam olarak net değildir.

- Miyokardiyal revaskülarizasyon üzerine yeni ESC kılavuzları; “anlamli sol ana koroner arter darlığı ve sol ana koroner eşdeğer hastalığında (hem sol ön inen koroner [LAD] ve hem de sol sirkümfleks arter [LCX]’in proksimal darlıkları)” prognozu düzeltmek için CABG (*coronary artery bypass grafting*) ameliyatını tavsiye etmiştir (*Eur Heart J 2014;35:2541–2619. Eur Heart J 2013;34:2949–3003*). Bu öneri yalnızca uzman görüşüne dayanmaktadır.
 - STICH çalışmasında sol ana koroner arter hastalığı olan ve CCS sınıf III-IV anjinalı hastaların dışlanmasına rağmen, kardiyovasküler ölüm ve hastane yatışlarını azaltmak için KYdEF, anlamli KAH (sol ön inen arter veya çok damar hastalığı) ve SVEF \leq %35 olan hastalarda da ACBG önerilmiştir (*N Engl J Med 2011;364:1607–1616*): Revaskülarizasyon için hasta seçiminde bu yaklaşım kanıtlanamamasına rağmen; >10 disfonksiyonel fakat canlı SV miyokardı bulunan hastaların miyokard revaskülarizasyonundan yararlanma olasılığı daha yüksektir. Disfonksiyonel canlı miyokardı \leq %10 olanların ACBG’den yararlanma olasılığı ise daha düşüktür. Bu çalışmada ne miyokardiyal canlılık varlığı ne de SV remodelingin şiddeti CABG’nin mortaliteyi azaltan faydasının görüleceği hastaları tanımlayabilmiştir.
 - STICH çalışması ‘posthok’ (olaylar oluştuktan sonra yapılan) analizleri: İndüklenebilir miyokard iskemisi (radyonüklid stress ve dobutamin stress) veya anjina varlığının; kötü prognozu ve OMT’ye göre ACBG’den daha fazla fayda sağlayacak hastaları tanımlamadığını ortaya koydu. Bununla birlikte, ACBG tek başına optimal tıbbi tedaviye göre anjinayı daha çok düzeltmiştir (*J Am Coll Cardiol 2015;66:2092–2100, J Am Coll Cardiol 2013;61:1860–1870*).
 - ACBG ve PKG arasında seçim, hastanın klinik durumu ve koroner anatomisi, tam revaskülarizasyon beklentisi, eşlik eden kapak hastalığı ve komorbidler dikkatlice değerlendirildikten sonra ‘Heart Team’ (deneyimli uzmanlar) tarafından yapılmalıdır.

Kaşeksi ve Sarkopeni (Frailite frailty)

Kaşeksi: Tüm vücut bölümlerini (örneğin; yağsız doku [iskelet adalesi], yağ dokusu [enerji rezervleri] ve kemik dokusunu [osteoporoz]) etkileyen genelleştirilmiş anlamda “aşırı zayıflamadır”. KY hastalarının %5-15’te, özellikle KYdEF ve daha ileri KY hastalarında meydana gelebilir.

- Kaşeksi; önceki 6-12 ay içinde toplam vücut ağırlığının (ödemli olmayan) \geq %6’sının istemsiz kaybı olarak tanımlanabilir ve teşhis edilebilir.

Kaşeksi ciddi komplikasyonlar, daha ağır semptomlar, düşük fonksiyonel kapasite, daha sık hastane yatışı ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir.

Sebepleri multifaktöriyeldir ve bireysel hastalarda zor belirlenir. Bunlar birlikte katabolik/anabolik dengesizlik ile karakterize edilen pro-enflamatuvar immün aktivasyon, nörohormonal dengesizlik, kötü beslenme ve malabsorbsiyon, bozulmuş kalori-protein dengesi, anabolik hormon direnci, azalmış anabolik çalışma, uzamış immobilizasyon ve dekondisyonu kapsayabilir.

İskelet adalesi kaybı, bozulmuş mobilite ve semptomlar (sarkopeni veya miyopeni diye adlandırılır) ile ilişkili olduğunda KYDEF'li hastaların %30-50'de görülür. En ağır şekilde frailite; kötü morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

- Tedavi yaklaşımı; yararları hiçbirinin kanıtlanmış olmamasına ve güvenliklerinin bilinmemesine rağmen potansiyel tedaviler: Besin takviyeleri ve anti-katabolik müdahalelerin uygulanması ile birlikte; iştah uyarıcılar, egzersiz eğitimleri ve testosteron dahil anabolik ajanları kapsayabilir.

Kanser

Bazı kemoterapi (KT) ajanları SV sistolik disfonksiyon ve KY'ye neden olabilir (veya ağırlaştırır). Bunların en iyi bilinenleri, Antrasiklinler (örneğin, doksorubisin gibi), Trastuzumab ve Tirozin kinaz inhibitörleridir. Yakın tarihli bir 'Cochrane' incelemesi, '*dexrazoxane*'nin, antrasiklin alan hastalarda kardiyovasküler koruma sağlayabileceğini buldu.

- Miyokard strain görüntüleme mümkün ise, kardiyotoksik kemoterapi alan hastalarda önemlidir.
 - Kardiyotoksik kemoterapi (KT) alan hastalarda, eğer temin edilebilirse miyokard 'strain' görüntüleme (myocardial strain imaging) ile KT öncesi ve sonrası SVEF'nin değerlendirilmesi esastır. Trastuzumab tedavisi sırasında KY gelişme riski taşıyan meme kanseri olan kadınların belirlenmesi için yaş, kemoterapi detayları, bazal kardiyovasküler durum ve diğer ko-morbidlere dayanan ve yararlı olabilen bir risk skoru geliştirilmiştir.
 - Orta ve ciddi SV sistolik disfonksiyonu gelişen hastalarda kemoterapi kesilmeli ve KYDEF tedavisi başlanmalıdır. Eğer SV fonksiyonu düzelse, ilerideki kemoterapinin riskleri ve faydalarının gözden geçirilmesi gerekir.

Mediastinal radyasyon da uzun dönemde çeşitli kardiyak komplikasyonlara neden olabilir.

Kardiyak biyomarkerler (NP'ler ve troponinler), daha yüksek kardiyotoksikite riski taşıyan hastaları belirlemede kullanılabilir ve kardiyotoksik sitotoksiklerin kullanımı ve dozunun izlenmesinde yardımcı olabilir.

Kardiyak Disfonksiyon Riskinin Artışına Yatkınlık Kazandıran Kansere Tedavilerinin Seçimi için 2019-ASCO (American Society of Clinical Oncology) Kılavuzunun Tavsiyeleri:

- Yüksek-doz Antrasilin veya yüksek-doz radyoterapi
- Düşük-doz antrasilin veya trastuzumab tek başına + iki risk faktörü (kansere tedavisinde en az 60 yaş veya kardiyak fonksiyon bozukluğu [MI hikayesi, EF %50- 55,orta derecede kapak hastalığı]).

Santral Sinir Sistemi (Depresyon, İnme ve Otonomik Disfonksiyon)

İnme ve KY, ortak risk faktörlerinin örtüşmesi nedeniyle bir arada yaygın olarak bulunur. Her ikisi de daha kötü bir prognoza katkıda bulunur. İnme KY hastasında kişisel bakımı daha da zorlaştırabilir. Yüksek riskli inme hastalarının tedavisi, antikoagülan ve antitrombosit tedavilerin riskinin (kanama) dengelenmesini gerektirebilir.

- KYdEF’li hastalarda özellikle ciddi KY’de otonom disfonksiyon yaygındır. Düşük kan basıncı ile birleştiğinde bayılma ve Kafa travması dahil kırıklar, yaralanmaların meydana gelmesini (ortostatik hipotansiyon ve senkop ile) daha olası hale getirebilir. Beta-bloker, ACEI, ARB ve MRA’ların optimal dozda kullanımına karşı olabilir ve etkileyebilir. Postüral hipotansiyonun ciddiyetini azaltmak için diüretik dozu düşürülebilir.
- Depresyon da sık görülür ve KY’nin daha kötü klinik durumu ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Aynı zamanda zayıf (tedaviye) uyum (‘adherence’) ve sosyal izolasyona da katkıda bulunabilir. Özellikle yaşlılarda, tanı koymak için yüksek bir şüphe indeksi gerekir. Doğrulanmış bir anket kullanarak rutin tarama iyi bir uygulamadır.
 - Bugüne kadar, KY’li hastalarda depresif ruh halinin değerlendirilmesinde; “Beck Depresyon Envanteri (BDI- Beck Depression Inventory)” ve “Kardiyak Depresyon skalası” resmi olarak güvenilir araçlar olarak onaylanmıştır (*J Affect Disord* 2015;184:256-260,/ *Health Qual Life Outcomes* 2012;10:141).
 - KYdEF ve depresyonlu hastalarda Psikososyal girişim ve farmakolojik tedavinin yanı sıra egzersiz eğitimi faydalıdır.
 - Majör depresyonlu KY hastalarında standart bakımın ötesinde bilişsel davranışçı tedavi ve yapılandırılmış eğitim programı depresyonun şiddetini, kaygıyı ve yorgunluk belirtilerini azaltabilir, yanısıra sosyal işlevselliği ve zihinsel ve KY ile ilgili yaşam kalitesini düzeltir.
 - Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (*Selective serotonin reuptake inhibitors*) güvenli olduğu düşünülmektedir (SADHEART).

Bununla birlikte, “the Sertraline Antidepressant Heart Attack” çalışması KYdEF’li hastalarda plaseboya göre Sertalinin depressif semptomlarda büyük düzelme ve kardiyovasküler durumda düzelme sağladığını kanıtlayamamıştır (*J Am Coll Cardiol* 2010;56:692–699.). Benzer şekilde Sitalopram (escitalopram)’ın KYdEF ve depresyonlu hastalarda plaseboya kıyasla 24 ay takip sırasında hem depresyon hem de klinik sonuçlar üzerinde etkisi olmamıştır.

- Önemli olarak, trisiklik antidepresanların hipotansiyona, KY’de kötüleşmeye ve QT intervalini uzatarak aritmilere sebep olabileceklerinden kullanımları engellenmelidir.

Diyabet

Disglisemi ve diyabet kalp yetersizliği hastalarında çok yaygındır, diyabet daha kötü fonksiyonel durum ve çok kötü prognoz ile ilişkilidir. KYdEF’li hastalarda mortalite ve morbiditeyi düşüren tedavi girişimleri diyabetin varlığı veya yokluğunda benzer faydalar sağlar:

- Örneğin, beta-blokerler, hastanın diyabeti olsun ya da olmasın sonucu benzer şekilde düzeltmesine rağmen farklı beta-blokerlerin glisemik indeksler üzerindeki etkileri değişiklik gösterebilir. Katı glisemik kontrolünün KY’li hastalarda kardiyovasküler olay riskini değiştirip değiştiremediği belirsizdir. Diyabet tedavisi görmemiş KY hastalarında daha yüksek HBA1c, daha yüksek kardiyovasküler olay riski ile ilişkilidir. Fakat diyabet tedavisine başlandıktan sonra bu durum böyle olmayabilir.
- Diyabet ve KY’li hastalarda glisemik kontrol; güvenli ve etkili olduğu kanıtlanmış Metformin gibi ilaçlar tercih edilerek yavaş yavaş ve hafifçe yapılmalıdır. Önceden inanılanın aksine metformin KYdEF’li hastalarda kullanımı güvenilir olan bir oral anti diyabetiktir. KYdEF’li hastalarda güvenlidir ve KY’li hastalarda tedavi seçeneği olmalıdır. Ancak ciddi böbrek veya karaciğer bozukluğunda laktik asidoz riskinden dolayı kontrendikedir.
- İnsülin, tip-1 diyabet hastalarında hipergliseminin tedavisi ve tip-2 diyabet hastaları ve pankreas beta adacık hücre yorgunluğunda gerekir. Fakat insülin güçlü sodyum-tutucu bir hormondur ve bu ‘antinatriüretik’ etkisi glikozürde azalma ile kombine edildiğinde sıvı retansiyonu ve konjesyonu şiddetlendirebilir ve KY’nin kötüleşmesine yol açar. Kalp yetersizliği hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.
- Sülfonilüre türevleri oral antidiyabetik ilaçlar da KY’nin yüksek kötüleşme riski ile ilişkili olup KY’li diyabetik hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Tiyazolidinedionlar (glitazonlar) su ve tuz retansiyonuna sebep olur ve kötüleşen KY ve hastaneye yatma riskini arttırmırlar. KY’li hastalarda kullanımı tavsiye edilmez.

- Dipeptidilpeptidaz- 4 inhibitörleri [DPP-4i'ler (*Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors* (*DPP4is*; *gliptins*))]; gliptinler, inkretin sekresyonunu artırarak insülin salımını uyarırlar ve uzun etkili Glukagon- benzer peptid 1[GLP-1(*glucagon-like peptide 1*)] reseptör antagonistleri de inkretini taklit ederek (mimetik) etki eder, glisemik endeksleri düzeltmekle birlikte, kardiyovasküler olaylar ve KY'nin kötüleşme riskini azaltamaz hatta arttırabilir. KY'li hastalarda gliptin ve GLP-1 analoglarının güvenliği hakkında veri yoktur.
- Son zamanlarda, bir sodyum glukoz cotransporter-2 inhibitörü olan Empagliflozin, KY için hastane yatışı ve mortaliteyi azaltmıştır; fakat bazıları KY olan ve yüksek kardiyovasküler risk taşıyan diyabetli hastalarda miyokard enfarktüsü veya inme riskini etkilememiştir. Bu gruptan ilaçlarla yapılan başka çalışmaların yokluğunda; epaglifozin ile elde edilen sonuçlar sınıf etkisinin bir kanıtı olarak kabul edilemez.

Glisemik düzensizlik ilerledikçe, glisemik kontrol hakkındaki yargı kalp koşullarına göre yapılmalıdır ve eğer yeni diyabetik ilaçların reçetelenmesi gerekiyorsa, hastaların bir KY ekibi tarafından yakından izlenmeleri gerekir.

Günümüzde gelişen yeni antihiperglisemik ajanların kullanıma girmesi ile ilgili kılavuzların (ADA/EASD) tip 2 diyabet tedavisine yaklaşımında hedeflerin neredeyse tamamı ile aterosklerotik KV hastalık (ASKVH) riskinin önlenmesine ve ASKVH morbidite ve mortalitenin düşürülmesine yönelmiştir.

2018-Tip 2 Diyabetli Hastaların Tedavisi için ADA/EASD Tedavi Kılavuzları

Tavsiyelerin Başlıkları:

- Temelde tedavi, yaşam tarzı ve metformin ile ilgili tüm eski yönergelerin yaptığı gibi başlarlar. Bu gerçekten tip 2 diyabetli hastalarımız için temel terapimiz olacak.
- Öyleyse, eski kılavuzlardan gerçekten farklı oldukları nokta, ikinci tedavi nedir? Yaptığımız ilk şey sormaktır: Hastanın bilinen kardiyovasküler hastalığı (KVH) var mı yok mu?
- Cevap evet ise, KVH'yi biliyorlarsa, hastanın eGFR'si 45'in üzerinde mi yoksa altında mı olduğunu değerlendirmek için algoritmaya bir karar kutusu girersiniz.
- Tavsiye, KV riskini azaltan bir ilaca başlamaktır ve bunlar SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistlerinin bazılarıdır; ancak SGLT2 inhibitörleri kullanımını, bildiğimiz gibi, böbrek fonksiyonu ile sınırlıdır.
- Eğer bir hastanın bilinen KVH yoksa, bu hastalar algoritmanın diğer tarafına giderler ve temelde tüm ilaç seçeneklerine sahip olurlar. Yeni yönergeler temel

olarak sülfonilüre ajanlarını alır ve onları kenara bırakır. Öneri, hipoglisemiye veya kilo alımına neden olmayan ajanları kullanmaya çalışmak ve hastalarınızın hedeflerine bu yan etkiler olmadan ulaşmalarını sağlamaktır.

- Sonra her zaman vurgulanan, hedefler ve tedavileri bireyselleştirmeyi vurguluyorlar. Bu gerçekten hastalarınıza ve çalıştığınız sağlık sistemine, formlere bağlıdır; örneğin kılavuz, hipoglisemi veya kilo alma riski taşımayan hastalarda sülfonilüre ajanlarını kullanabileceğini söylüyor.
- Şimdi, muhtemelen tip 2 diyabetli hastaların çoğunun zaten hipoglisemi ve kilo alma riski altında olduğu iddia edilir; ama ne olursa olsun, bu ilaçlar hâlâ listede vardır. Kesinlikle ikinci basamak tedavi olarak sülfonilüre ajanlarını kullanmamız gereken hastalar vardır.
- Daha sonra, geri kalanı aşağı yukarı tedavi kombinasyonlarını takip eder; ancak enjekte edilebilir bir tedavinin kullanımı açısından belirli bir farklılık vardır. İlk enjekte edilebilir tedavinin bir GLP-1 reseptör agonisti olması ve çoğu durumda insülin olmaması gerektiğini önermektedirler.
- Unutmayın, daha çok tip 1 DM geliştiriyormuş gibi görünen veya çok fazla insülin eksikliği olan hastalar olacaktır; açıkça insülini kullanabilirler, ancak çalışmaların çoğu, GLP-1 reseptör agonisti kullanmanın çoğu hasta için en iyi enjekte edilebilir tedavi olduğunu göstermektedir. A1c ne olursa olsun, daha sonra başka bir ajana ihtiyaç duyarlarsa insülin eklenebilir.

Yeni ADA/EASD Diyabet Kılavuzu: “Önce hastanın KV Durumu Değerlendirilir”

Tip 2 diyabete yönelik tedavi yaklaşımı, ADA ve EASD'den gelecek 2018 ortak fikir birliği beyanının taslağına göre, KVH durumu, diğer komorbiditeler ve hasta tercihlerinin değerlendirilmesi ile başlamalıdır.

İlk Adım: Kardiyovasküler Durumu Değerlendirin-

Genel olarak, ADA/EASD belgesi, tedavi yaklaşımını belirlemede ilk adım olarak kardiyovasküler durumunun değerlendirilmesini önerecektir. Aynı algoritmalar, ASCVD'li (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*) ve KY olan hastalara hitap edecektir.

Yaşam tarzı değişikliği ve panel, metforminin birinci basamak farmakolojik tedavi olarak devam eden rolünü tartışmasına rağmen metformin hala tedavinin temel taşları olarak kabul edilmektedir. Nihayetinde, düşük maliyet ve kanıtlanmış güvenlik ve etkinlik nedeniyle şimdilik tavsiyeye bağlı kalmayı seçtiler. Daha sonra, ASCVD'nin baskın olduğu hastalar için, CVD yararı kanıtlanmış bir GLP-1 reseptör agonisti veya CVD yararı kanıtlanmış SGLT2 inhibitörü (hastanın yeterli böbrek fonksiyonuna sahip olması koşuluyla) bu sırayla önerilir.

KY'nin baskın olduğu hastalarda sıra tersine çevrilir: İlk listede, alternatif bir seçenek olarak KVH yararı kanıtlanmış bir GLP-1 reseptör agonisti ile bir KV sonuç çalışmasında (hastan yeterli böbrek fonksiyonuna sahipse) KY'yi azalttığına dair kanıtlar içeren bir SGLT2 inhibitörü. Liste 2015'ten bu yana yeni olan şey, bu komorbiditelerin her şeyden önce dikkate alınmasının önerilmesidir; çünkü bunlar belirli bir glikoz düşürücü ilacın seçimini etkilerler. KVH varlığı, belirli glikoz düşürücü ilaçların seçimi için zorlayıcı bir göstergedir.

- Taslak algoritma aslında bir SGLT2 inhibitörünün veya GLP-1 agonistinin yalnızca hastanın metformin ve yaşam tarzı ile HbA1c hedeflerine ulaşamaması durumunda eklenmesi gerektiğini belirtmez: Sınıflar içinde, LEADER çalışmasına göre GLP-1 reseptör agonistleri arasında liraglutide ve EMPA-REG SONUÇUNA dayalı olarak SGLT2 inhibitörleri arasında empagliflozin tercih edilir (2018). CVD Olmayan Hastalar İçin Diğer Bireysel Faktörlere Odaklanılmalı- ASCVD veya KYH olmayan hastalar için bir sonraki öncelik, kilo alımı ve hipoglisemiden kaçınmak için bireysel hastanın ihtiyaçlarına ve tercihlerine odaklanmaktır. Belge, spesifik ajanlar için rehberlik sağlar.

Hastanın karşılayabileceği tek şey buysa, sülfonilüreler, tiazolidindionlar veya daha eski insülinleri reçete etmenin hala gerekli olabileceği kabul edilerek, ilaçların maliyeti de ele alınacaktır.

ADA 2018 Standartları, KV Fayda ile Diyabet İlaçları Ele Alındı

Organizasyon ayrıca diyabette 140/90 mmHg olan mevcut hipertansiyon tanımına sadık kalmayı seçmiştir, buna karşın son zamanlarda kılavuzlarını değiştiren kardiyoloji cemiyetlerinde diyabet dahil $\geq 130/80$ mmHg, "1. aşama hipertansiyonu" temsil etmektedir.

Muhtemelen ADA'dan en çok beklenen ve etkili yeni öneri, GLP-1 agonisti liraglutide gibi kanıtlanmış KV yararı olan bir glikoz düşürücü maddenin ve/veya mortalitede azalma -SGLT2 inhibitörü empagliflozin ile gözlenenler gibi - yaşam tarzı değişikliği ve metformin ile glisemik hedefleri karşılanmayan yerleşik ASK-VH'li T2D hastalarında kullanılmasını gerektirmektedir.

T2D hastalarında artık sadece glisemik kontrolü düzeltmek için endike olmayan, aynı zamanda kardiyovasküler riski ve mortaliteyi azaltan ilaçlar var. Bu nedenle, bazı KV sonuçlarının çalışmalarına dayanarak, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık geçmişi varsa, metformin tedavisi başarısız olan T2D'li yetişkinlerin tedavisi için yeni öneriler vardır.

Bir başka önemli tablo, diyabet tedavisini etkileyebilecek tüm ilaca özgü ve hastaya özgü faktörleri özetlemekte ve hipoglisemi riski, kilo etkileri, böbrek etki-

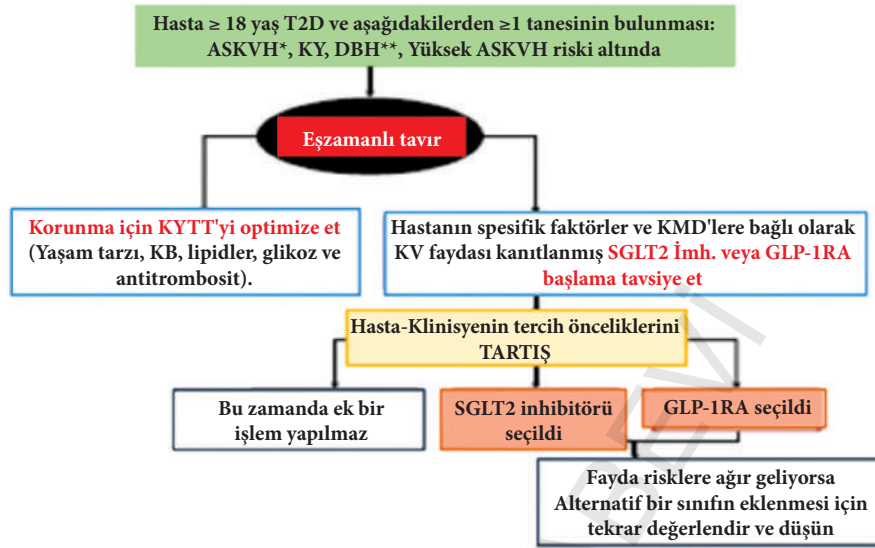
leri ve tercih edilen tüm diyabet ilaçlarının maliyeti gibi, ilgili hususları içermektedir. Antihipoglisemik ajanların seçimine rehberlik etmek için tek bir yerde, “hasta” sağlayıcı ortak karar verme sürecinin bir parçasıdır

Bakım standartları, diyabetin optimal tedavisi için birincil kaynaktır. Diyabet teşhisi, diyabet ve diyabetle ilişkili komplikasyonların kanıta dayalı önlenmesi için güncellenmiş kılavuzları kapsar.

2020 Tip 2 Diyabetli Hastalarda KV Riskinin Azaltılmasına Yönelik Yeni Tedaviler Üzerine Uzman Uzlaşısı Karar Yolu: American College of Cardiology Çözüm Seti Gözetim Komitesi Raporu

ACC Çözüm Seti Gözetim Komitesi'nin T2D'li hastalarda KV riskinin azaltılmasına yönelik yeni tedavilere ilişkin bir raporundan hatırlanması gereken 10 kilit nokta:

1. T2D'li hastalarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir.
2. T2D'li hastalarda KV sonuçlarını iyileştirmek için tedavi stratejilerinin geliştirilmesi önemli bir öncelik olmaya devam etmektedir.
3. SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2) inhibitörlerinin ve GLP-1RA (glucagon-like peptide-1'lerin receptor agonists) yakın zamandaki gelişimi, ilk kez, spesifik glikoz düşürücü tedavilerin KV sonuçlarını doğrudan iyileştirebileceğini göstermiştir (**Şekil 7**).
4. Bu Uzman Uzlaşısı Karar Yolu, KV riskini azaltmak için SGLT2 inhibitörlerinin ve GLP-1RA'ların başlatılması ve izlenmesi için KV uzmanlarına pratik bir rehber sağlar.
5. Bu Uzman Konsensüs Karar Yolu, KV hastalığı, klinik ASKVH (aterosklerotik kv hastalık), KY ve/veya DBH'ye (Diyabetik böbrek hastalığı)'ye sahip veya için çok yüksek risk altında olan olan T2D'li hastalar için klinik takip ziyareti sırasında SGLT2 inhibitörü ve/veya kanıtlanmış CV yararı olan bir GLP1RA kullanımı hakkında bir hasta-klinisyen tartışması başlatılmasını önerir (**Şekil SGLT**).
6. T2D ve KY'li, özellikle KYdEF'li KY'li veya KY, DBH, klinik olarak belirgin ASKVH veya bu koşulların herhangi bir kombinasyonunu geliştirme riski yüksek olan hastalar için kanıtlanmış KV yararı olan bir SGLT2 inhibitörü önerilir. ASKVH saptanmış veya çok yüksek risk altında olan hastalar için kanıtlanmış KV yararı olan bir GLP-1RA önerilir. (**Şekil 8**)
7. Hem bir SGLT2 inhibitörü hem de bir GLP-1RA, belgelenmiş KV yararı ile, klinik olarak endike ise, böyle bir kombinasyon tedavisi KV riskinin azaltılması için çalışılmamış olsa bile, kullanılması makul görünmektedir.



Şekil 7. 2020 T2D'li Hastalarda KV Riskinin Azaltılmasına Yönelik Yeni Tedaviler Üzerine Uzman Uzlaş Karar Yolu nun özet grafiği.

Kısaltmalar: T2D- Tip 2 diyabet; ASKVH- Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; DBH- Diyabetik böbrek hastalığı; KMD-Komorbidler. (JACCVOL. 76, NO. 9, 2020. 2020 Novel Therapies for CV Risk With T2D Pathway SEPTEMBER 1, 2020:1117– 45)



Şekil 8. 2020 T2D'li Hastalarda KV Riskinin Azaltılmasına Yönelik Yeni Tedaviler Üzerine Uzman Uzlaş Karar Yolu'nun özet grafiği. (JACCVOL. 76, NO. 9, 2020. 2020 Novel Therapies for CV Risk With T2D Pathway SEPTEMBER 1, 2020:1117– 45)

8. Bu tedavi algoritmaları, lipitler, kan basıncı ve antitrombosit tedavi kılavuzları dahil olmak üzere T2D'li hastalarda majör adversolumsuz kardiyak olayların önlenmesine yönelik yerleşik risk faktörü modifikasyon kılavuzlarıyla uyumlu olarak kullanılmalıdır.
9. T2D hastalarına yönelik bakımın temel amacı, hayatta kalma ve yaşam kalitesini düzeltmektir.
10. T2D'li hastalarda kapsamlı KV risk azaltımını destekleyen veriler göz önüne alındığında, KV klinisyenlerinin hastalarımızın güçlü savunucuları olarak hem şampiyon hem de değişim ajanı olması, sağlık hizmeti sunumunda karşılanmamış ihtiyaçları tanımak ve KV olay oranlarını azaltan yeni kanıta dayalı tedavilerin uygulanmasında konfor alanlarını genişletmeleri gerekir.

Kan Basıncındaki Hedeflerindeki Değişimin Aksine, 2021 ADA Kılavuzu Bireyselleşmeyi Vurguladı

- Yeni ADA standartları yakın zamanda yeni bir kılavuzda ortaya konmuş 140/90 olan hipertansiyon öncesi tanımını değiştirmiyor. Bu, ACC/AHA ve diğer kuruluşların 130/80 mmHg'ı özellikle diyabetli insanlar için dahil olmak üzere "1. Evre hipertansiyon" varsayan son bildirisiyle çelişiyor.

ADA belgesi farkı kabul ediyor ve diyabetli kişiler için 140/90 sınırını desteklemek için ayrıntılar sağladı. Onaylanmış hipertansiyonlu diyabet hastasında 2021-ADA tavsiyelerine göre hipertansiyon tedavisi Şekil ADA'da sunuldu

Bu, sistolik <120 mmHg'ı hedefleyen yoğun KB kontrolünün bileşik birincil KV son noktasını düzeltmediği 4733 tip 2 diyabet hastasını içeren ACCORD-BP çalışmasını içerir. ADVANCE BP, 11.140 tip 2 hastayla, toplanmış son nokta düzelmiştir; ancak müdahale grubunda ulaşılan kan basıncı seviyesi 136/73 idi. SPRINT de dahil olmak üzere daha yoğun kan basıncını düşürmenin yararını gösteren diğer büyük çalışmalar, diyabetli hastaları kaydetmedi. Bu üç çalışma ve HOT çalışması, yeni bir tabloda özetlenen, diyabetli ve hipertansiyonlu çoğu yetişkinin <140/90 mmHg hedef KB'ye sahip olması gerektiği şeklindeki ADA önerileri için destek sağlar.

Bununla birlikte, ADA standartları ayrıca KVH riski yüksek olanlar gibi seçilmiş diyabetli hastalar için; "Antihipertansif tedavinin <140/90 mmHg'dan (ör. <130/80 veya <120/80 mmHg) daha düşük KB'yi hedefleyecek şekilde yoğunlaştırılması yararlı olabilir" dedi.

- ADA'nın kılavuzları, her şeyde olduğu gibi KB tedavisinde de kişiselleştirmeyi tavsiye eder; "belirli hastaya ve komorbiditelerine göre bakımın kişiselleştirilmesi öneriliyor".

- ADA, diyabetli ve hipertansiyonlu hastaların *maskeli* veya “*beyaz önlüklü*” hipertansiyonun üstesinden gelmek ve ilaçlara uyumu iyileştirmek için KB’larını evde izlemeleri için yeni AHA/ACC ve diğer grupların tavsiyelerine katılıyor. Ayrıca, preeklampsi riskini azaltmak için, önceden bulunan tip 1 veya tip 2 diyabeti olan tüm gebe kadınların ilk trimesterin sonundan itibaren günlük düşük doz aspirini düşünmeleri gerektiği de yeni bir öneridir.

Onaylanmış/ Yerleşmiş Hipertansiyonlu Diyabet Olgularında Tedavi Tavsiyeleri:



Şekil 9. Diyabetik hastada Hipertansiyon tedavi Algoritması.

Kısaltmalar: *- ACEİ veya ARB hipertansiyon ile KAH hastaları veya idrar albümin- kreatinin oranı 30- 299 mg/g ve albümin- kreatinin oranı ≥ 30 mg/g ‘de kesinlikle önerilir.

** - Tiyazid benzer diüretik; uzun-etkili ajanların (indapamid, klortalidon gibi); kardiyovasküler olayları önlediği gösterildi.

*** - Dihidropiridin Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB). KB- Kan basıncı; KAH- Koronerarter hastalığı.

(Diabetes Care volume 44, Dupplement 1, January 2021)

Hipokalemi ve Hiperkalemi

Hipokalemi ve hiperkaleminin ikisi de KY ve KY tedavisinde kullanılan birçok ilaç ile ilişkilidir. İkisi de ventriküler aritmileri ağırlaştırabilir.

Kulp-diüretığı ve tiazid diüretikleri serum potasyumunu düşürürler, buna karşılık ACEİ’ler, ARB’ler ve MRA’ların tümü serum potasyum konsantrasyonunu yükseltebilir.

- Amilorid (Amiloride) ve triamteren (triamterene) dirençli ödemin tedavisinde ve hipokaleminin önlenmesine yardım etmek için bazen ilave diüretik olarak

kullanılır. Hipokaleminin tedavisi yüksek potasyumlu gıdaların önerilmesi veya potasyum takviyelerinin yazılmasını da kapsayabilir.

- Akut hiperkaleminin tedavisinde (>6.0 mmol/L) potasyum-tutucu ajanları ve RAAS inhibitörlerini kısa süre kesmek gerekebilir; ancak bu süre en aza indirilmeli ve RAAS inhibitörleri potasyum düzeylerini izlerken mümkün olan en kısa sürede dikkatlice tekrar kullanılmalıdır.
- İki yeni potasyum bağlayıcı (patiromer and *sodium zirconium cyclosilicate*) bulunmuştur. KY hastalarında ilk sonuçların temin edilebilen etkinlik ve kanıtı; RAAS inhibitörleri ile tedavi bağlamında KY ve kronik böbrek hastalarında serum potasyum düzeyini düşürme ve tekrarlayan hiperkaleminin önlenmesinde (*Eur J Heart Fail 2015;17:1050–1056*) bu tedavilerin etkinliği onaylanmıştır (*Eur J Heart Fail 2015;17:1057–1065*).

Dislipidemi

Yükselmiş düşük-dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol konsantrasyonu KYdEF hastalarında yaygın değildir; ileri KYdEF'li hastalarda düşük dansiteli lipoprotein sıklıkla düşük konsantrasyonda bulunur ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir.

Rosuvastatin ile İKH olan/olmayan KY hastalarında iki büyük çalışmada primer toplanmış mortalite/morbidite sonlanım noktalarını azaltmadı; ancak riski de arttırmamıştır, hastaneye yatış azalmış olabilir (*N Engl J Med 2007;35:2248–2261, J Am Coll Cardiol 2014;64:660–668*).

- Dolayısı ile KY'li hastaların çoğunda statinlerin başlatılmasını önerecek bir kanıt yoktur. Fakat zaten KAH için statin almakta olan hastalarda, bu tedaviye devam edilmesi düşünülebilir.

Hipertansiyon

Hipertansiyon, Kalp yetersizliği gelişme riskinin artışı ile ilişkilidir; antihipertansif tedaviler, KY insidansını belirgin şekilde düşürür (KY'yi önlemede diğer antihipertansiflerden daha az etkili olan alfa-reseptör blokerleri hariç).

Yeni bir prospektif kohort çalışmasında (ALLHAT, *JAMA 2000;283:1967–1975*) KY olayı ile bir popülasyonda, optimize edilmiş kan basıncı kontrolünün önemini daha da destekleyen; daha yüksek bazal sistolik, diyastolik ve nabız basıncı seviyelerinin daha yüksek oranda olumsuz olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (cohort study -uzun süreli grup incelemesi [Bir kohort çalışması, bir kohortu örnekleyen ve zamanla aralıklarla bir enine kesit gerçekleştiren belirli bir uzunlamasına çalışma şeklindedir]).

- Kan basıncı kontrolü, KY'li hastaların bütünsel tedavisinin bir parçasıdır.
- Negatif inotropik KKB'ler (yani diltiazem ve verapamil), KYdEF'li hastalarda hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılmamalıdır (Fakat KYkEF'de güvenli olduklarına inanılmaktadır). Mortaliteyi arttırdığından, KYdEF'li hastalarda Moksonidin (*moxonidine*) de kullanılmamalıdır.
- Kan basıncı ACEI'ler (veya ARB'ler) ile kontrol edilemezse, bir beta-bloker, bir MRA ve bir diüretik, daha sonra da hidralazin ve amlodipin (veya felodipin) sistolik KY'de güvenli olduğu gösterilen ilave kan basıncı düşürücü ajanlardır.

Hipertansiyon kılavuzlarında önerilen kan basıncı hedefleri KY'de de uygulanabilir. KYdEF'li hastalarda kontrolsüz hipertansiyon, KY'nin optimal olarak tedavi edilmesi şartıyla çok nadir görülür. Aksine, KYkEF'li hastalarda hipertansiyon tedavisi önemli bir konudur. AKY'li hastalarda, kan basıncını düşürmek için intravenöz nitratlar (veya sodyum nitroprussid) önerilir.

2018- ESC/ESH Hipertansiyon Kılavuzları Tavsiyeleri:

(*European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104doi:10.1093/eurheartj/ehy339*)

Ofis Kan Basıncına Göre Hipertansiyon Tedavisinin Başlatılması

Tavsiyeler: Herhangi bir KV risk seviyesinde derece 2 veya 3 hipertansiyonu olan hastalarda yaşam tarzı değişikliklerinin başlamasıyla eş zamanlı olarak BP düşürücü ilaç tedavisinin derhal başlatılması önerilir.

Evre 1 Hipertansiyon Hastaları:

- BP'yi normalleştirip normalleştirmeyeceğini belirlemek için yaşam tarzı müdahaleleri önerilir.
- Düşük orta riskli ve HMOD kanıtı olmayan derece 1 HTA'lı hastalarda, yaşam tarzı müdahalesi döneminden sonra hastanın hipertansif kalması durumunda BP düşürücü ilaç tedavisi önerilir.
 - Hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda (80 yaşından büyük olsa bile), SBP>160 mmHg olduğunda BP düşürücü ilaç tedavisi ve yaşam tarzı müdahalesi önerilir.
 - SBP sınıf 1 aralığında (140-159 mmHg) olduğunda, daha iyi tolere edilebilmesi koşuluyla, BP düşürücü ilaç tedavisi ve yaşam tarzı müdahalesi, daha yaşlı hastalar (>65 yaş <80 yaş) için önerilir.
 - Tolere edilirse zayıf yaşlı hastalarda antihipertansif tedavi de düşünülebilir. BP-düşürücü ilaç tedavisinin yaş bazında geri çekilmesi, hastalar >80 yaşına ulaşırsa bile, tedavinin iyi tolere edilmesi şartıyla tavsiye edilmez.

Kan Basıncı (KB) Yüksek Normal Hastalarda (130-139/85-89 mmHg):

- Yaşam tarzı değişiklikleri önerilir.
- Belirlenmiş KVH, özellikle KAH nedeniyle KV'leri çok yüksek olduğunda ilaç tedavisi düşünülebilir.

Hipertansif Hastalarda Ofis Kan Basıncı Tedavisinin Hedefleri Tavsiyeler:

- Tedavinin ilk amacı tüm hastalarda KB'yi <140/90 mmHg'ya düşürmek olmalıdır ve tedavi iyi tolere edilirse tedavi edilen BP değerleri çoğu hastada 130/80 mmHg veya altına hedeflenmelidir.
- BP düşürücü ilaç alan 65 yaşın altındaki hastalarda, SBP'nin çoğu hastada 120-129 mmHg BP aralığına düşürülmesi önerilir.

Kan Basıncını Düşürücü İlaçlar Alan Yaşlı Hastalar (65 Yaşından Büyük):

- SKB'nin 130-139 mmHg BP aralığına hedeflenmesi önerilir.
- Bu KB hedefleri, herhangi bir KV risk düzeyindeki hastalar ve belirlenmiş KVH'si olan ve olmayan hastalar için önerilir.

Risk düzeyi ve komorbiditelerden bağımsız olarak tüm hipertansif hastalar için <80 mmHg'lık bir DKB hedefi düşünülmelidir.

Demir Eksikliği ve Anemi

KY'de demir eksikliği, diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi yaygındır ve anemi ve/veya anemi olmadan iskelet kası disfonksiyonuna neden olabilir. KY popülasyonunda demir eksikliği kötü prognoz ile ilişkilidir.

- KY ve demir eksikliği (serum ferritin <100 mcg/l veya ferritin 100-299 mcg/l ve transferrin saturasyonu <%20) bulunan, hem anemisi olan hem de olmayan hastaların ikisinde de özellikle intravenöz demirin rolü araştırılmıştır(J Card Fail 2014;20:611-622.):- İV *ferric carboxymaltose* (FCM), kendi kendini bildiren hastanın global değerlendirmesini, yaşam kalitesini ve NYHA sınıfını (6 aydan fazla) düzelttiği gösterilmiştir (*FAIR-HF*); hem anemik hem de non-anemik KY hastalarının ikisinde de egzersiz kapasitesi 24 haftada düzelmiştir, sekonder sonlanım noktalarının analizinde İV demir KYDEF'li demir eksikliği hastalarında, KY için hastane yatış riskini de azaltmıştır(*CONFIRM-HF*).

- Bir metaanalizde, demir eksikliği olan KYdEF'li hastalarda İV demir tedavisinin 52 haftada hastaneye yatış oranlarını azalttığı ve KY semptomlarını, fonksiyonel kapasitesini ve yaşam kalitesini düzelttiği gösterilmiştir (*Eur J Heart Fail. 2016 Jan 28. doi: 10.1002/ehf.473*).
- Yukarıdaki nedenlerle İV. FCM ile tedavi, fonksiyonel kapasite, semptomlar ve yaşam kalitesinde sürdürülebilir düzelmeye neden olabilir. Ölüm sayısı ve olumsuz olayların insidansı benzerdi. Tedavi aynı zamanda KY kötüleşmesi nedeniyle hastanede yatışlarda belirgin bir azalma ile ilişkilendirildi. Ölüm sayısı ve olumsuz olayların insidansı benzerdi.
- KYkEF/KYmrEF'de demir eksikliği tedavisinin etkisi ve KYdEF, KYmrEF ve KYkEF'de uzun süreli demir tedavisi güvenliği bilinmemektedir. KY ve hemoglobin <15 gr/dl hastalarda İV demir tedavisinin güvenliği bilinmemektedir. Demir eksikliği bulunan hastalarda, muhtemel her tedavi edilebilir/geri dönüşlü sebeplerin (örneğin kanamanın gastrointestinal kaynağı) taranması gerekir.

Anemi; hemogloblin konsantrasyonunun erkeklerde <13 gr/dl ve kadınlarda <12 gr/dl olması olarak tanımlanır. Özellikle hastanede yatan KY hastalarında yaygındır: özellikle kadınlar, yaşlılar ve böbrek yetersizliği olan hastalarda daha sık görülür ve ileri miyokard remodelingi, enflamasyonu ve aşırı volüm yüklenmesi ile ilişkilidir. Anemi; ileri semptomlar, daha kötü fonksiyonel durum, KY için hastane daha büyük yatış riski ve azalmış sağkalm ile ilişkilidir.

- Herhangi bir anemi bulgusuna sebep aramak için teşhis çalışmaları endikedir (Gizli kan kaybı, demir eksikliği, B12/folat eksikliği, kan diskrazileri). Ancak birçok hastada spesifik sebep bulunamamıştır.
- Eritropoetin-uyarıcı darbepoetin alfa; hafif- orta derece anemisi bulunan KYdEF'li hastalarda klinik sonuçları düzeltememiştir, ayrıca aşırı tromboembolik olaylara yol açtığından bu önerilmemektedir (N Engl J Med 2013;368:1210–1219.).

Böbrek Disfonksiyonu (Kronik Böbrek Hastalığını, Akut Böbrek Hasarını, Kardiyö-Renal Sendromu ve Prostatik Obstrüksiyonu ihtiva eder)

KY ve kronik böbrek disfonksiyonu hastalığı (KBH) sıklıkla birlikte bulunur, birçok risk faktörünü (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi) paylaşır ve kötüleşen prognozla etkileşime girer.

- “KBH genel olarak eGFR <60 ml/dk/1.73 m² ve/veya albuminürinin bulunması ile (30-300 mg: Yüksek albuminüri veya >300 mg albumin/1 gr idrar kreatini: Çok yüksek albuminüri) tanımlanır. Ciddi renal disfonksiyonlu hastaların

(eGFR <30 ml/dk/1.73 m²) kanıta dayalı tedavisi için bunlar dışlandığından ilgili çalışmaları eksiktir.

- Renal fonksiyonun daha fazla kötüleşmesi “*kötüleşen renal fonksiyon*” diye adlandırılır ve kreatinin düzeyindeki yükselmeyi işaret etmek için kullanılır (genellikle 0,5 mg/dl veya %25 artış ve/veya GFR’de %20 düşüş).

Görünüşe göre bu küçük değişikliklerin önemi; sık olmaları, KBH’nin gelişimini ve ilerlemesini teşvik eder ve sonuçta KY’nin prognozunu kötüleştirir. AK-Y’nin hastanede yatışı sırasında kreatinin yükselmesi özellikle uygun dekonjesyon, diürez ve hemokonsantrasyon eşlik ettiğinde her zaman klinik ile ilgili değildir."

- Serum kreatininde büyük artışlar, akut böbrek hasarı olarak (*acute kidney injury*) adlandırılır. KY’de rölatif olarak seyrek ve bazı antibiyotikler (gentamisin ve trimetoprim gibi), kontrast madde, ACEİ’ler, ARB’ler, NSAİİ’ler gibi olası nefrotoksik ilaçlar ile diüretik tedavinin kombinasyonu ile ilişkilidir. İlgili olarak eğer böbreklerden atılırlarsa bu ilaçlardan bazıları birikebilirler. Kalp yetersizliğinde kötüleşen böbrek fonksiyonu özellikle RAAS inhibitörü tedavisinin başlatılması ve artırılarak titrasyonu sırasında rölatif siktir.
 - RAAS blokerleri KY hastalarında sıklıkla GFR’de bir azalmaya neden olabilir. Bu azalma genellikle küçüktür ve belirgin bir azalma olmadığı sürece tedavinin kesilmesine neden olmamalıdır; çünkü bu hastalarda tedavi faydası büyük ölçüde sürer.
 - Serum kreatinininde büyük artışlar meydana geldiğinde, hastanın detaylı değerlendirilmesine özen gösterilmeli ve sıklıkla kötüleşen böbrek fonksiyonu ile çakışan olası bir renal arter darlığı, aşırı hiper veya hipovolemi, eşlik eden ilaçlar ve hiperkalemi varlığı değerlendirilmelidir.
- Diüretikler: çok düşük GFR düzeyinde özellikle tiazidler ve kulp-diüretikleri daha az etkili olabilir; eğer kullanılacaksa, uygun şekilde dozları ayarlanmalıdır (benzer etki sağlamak için daha yüksek dozlar). Böbrekten atılan ilaçlar (digoksin, insülin ve düşük molekül ağırlıklı heparinler) renal bozukluğu olan hastalarda birikebilir ve eğer böbrek fonksiyonu kötüleşmişse doz düzenlemesi gerekebilir.
- KY, koroner ve periferik arter hastalığı bulunan hastalar kontrast madde kullanılarak anjiyografiye gittiğinde akut renal disfonksiyon riskindedirler (kontrast kaynaklı böbrek hasarı [*contrast-induced acute kidney injury*]).
- Prostatik obstrüksiyon yaşlı erkeklerde yaygın olabilir ve böbreğin fonksiyonuna karışabilir; dolayısı ile KY’li erkeklerde, böbrek fonksiyonları kötüleştiğinde göz ardı edilmemelidir.

- α -adrenoseptör blokerler hipotansiyon, sodyum ve su retansiyonuna sebep olur ve KYdEF’de güvenli değildirler. Bu nedenlerden dolayı KY’li hastaların prostatik obstrüksiyonunda *genellikle 5- α -redüktaz inhibitörleri* tercih edilir.

Akciğer Hastalığı (*Astım ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*)

Kalp yetersizliği hastasında, semptom ve bulgularının örtüşmesine bağlı olarak KOAH ve astımın teşhis edilmesinde; aynı zamanda, özellikle KYkEF’de spirometrinin yorumlanmasında zorluklar ve sorunlar olabilir (KY’li hastalarda KOAH (ve astıma) fazla teşhis edilebilir).

Pulmoner konjesyonun alveol ve bronşiyollerin eksternal obstrüksiyona neden olan etkilerinden kaçınmak için Spirometri hasta en az 3 ay için stabil ve övolemik olduğunda kullanılmalıdır.

KOAH KYdEF’li hastalarda kötü fonksiyonel durum ve prognoz ile ilişkilidir.

Beta blokerler sadece astımda rölatif olarak kontrendikedir, fakat KOAH’da kontrendike değildir. Buna rağmen daha selektif β 1-adrenoreseptör agonistleri tercih edilir: Bisoprolol, metoprolol hemisüksinat veya nebivolol. Astıma’da beta-bloker kontrendikasyonu genç astımlılarda çok yüksek başlangıç dozuna dayanmaktadır (1980’ler ve 1990’ların sonunda yayınlanan küçük çalışma serilerinde).

- Klinik pratikte kardiyoselektif beta-blokerlerin düşük dozlarında havayolu obstrüksiyonu bulgularının (wheezing, nefes darlığı uzamış ekspirasyon) yakın izlemi ile birlikte başlanması KYdEF’de, özellikle gerçek ciddi astımın nadir görüldüğü yaşlı insanlarda tam olarak etkin, etkili beta-blokerler kullanılmasına izin verebilir.
- Astım mutlak bir kontrendikasyon değildir; ancak bu ilaçlar, kullanım riskleri göz önünde bulundurularak, sadece bir uzman tarafından tıbbi gözetim altında kullanılmalıdır (2015 GINA global strateji raporuna göre 395,396).
- Uzun süreli kardiyookaktif inhale pulmoner ilaçların güvenliği belirsizdir; özellikle astım ve KOAH’ta yararları yalnızca mortalite üzerinde net etkisi olmadan semptomatik olabileceğinden, KYdEF hastalarında kullanımlarına yönelik gereksinim yeniden gözden geçirilmelidir.
- Oral kortikosteroidler sodyum ve su tutulumuna neden olarak potansiyel HF’nin kötüleşmesine yol açabilir, fakat bunun inhale edilen kortikosteroidler için bir sorun olduğuna inanılmamaktadır.

Pulmoner hipertansiyon, sonuç olarak, daha yüksek sağ KY ve konjesyon olasılığı ile uzun süredir devam eden KOAH’ı zorlaştırabilir. Geleneksel tedaviye eklenen non-invaziv ventilasyon, akut akciğer ödemi durumlarında KOAH veya KY’nin hiperkapnik alevlenmesi nedeniyle akut solunum yetersizliği olan hastalarda sonuçları iyileştirir

Obezite

Obezite kalp yetersizliğinin risk faktörü olup tanısını zorlaştırır; çünkü dispne, egzersiz intoleransı ve ayak bileği ödemeine neden olabilir ve transtorasik ekokardiyografi incelemesi düşük kaliteli görüntülerle sonuçlanabilir. Obez bireylerde NP seviyeleri de azalmıştır. Obezite KYdEF'ye göre KYkEF'li hastalarda daha sıktır; yanlış teşhisin prevelanstaki bu farkın en azından bir kısmını açıklayabilmesi mümkün olsa da obezite KY gelişiminin bağımsız risk faktörüdür;

- Obezite bağımsız bir RF olarak tanınmasına rağmen, obezitenin geniş bir aralıkta (BMI) düşük mortalite ile ilişkili olduğu da iyi bilinmektedir (diğer kronik hastalıklarda da görülen sözde “obezite paradoksu”). Obezite, eğer amaç KY'nın gelecekteki gelişimini önlemekse “kardiyovasküler hastalığının önlenmesine ilişkin ESC kılavuzlarında” önerildiği gibi yönetilmelidir.
- Bununla birlikte, bu kılavuzlar, daha yüksek VKİ'nin olumsuz olmadığı KY hastasından bahsetmezse de hastanın semptom faydası ve risk faktörü kontrolü için sıklıkla önerilse de kilo kaybının KYdEF'de hiçbir zaman yararlı veya güvenli olduğu gösterilmemiştir.

KY'de kilo kaybı, Orta derecede obezite (VKİ: 35 kg/m²) ile KY'li hastalarda yüksek mortalite ve morbidite, kötü semptom durumu ve kötü yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir.

- Orta derecede şişmanlık ile (VKİ: <35 kg/m²) KY'li hastalarda kilo kaybı önerilmemektedir.
- Daha ileri obezite (VKİ: 35-45 kg/m²), semptomları ve egzersiz kapasitesini tedavi etmek için kilo kaybı düşünülebilir.

EMA TIP KİTABEVİ

1.4.A.

Düzelmiş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

Geçmişten Kaçmak Mümkün mü?

En eski vazodilatör tedavi çalışmalarından beri, KYdEF'li hastalarda SVEF'sinin tedavi süreci sırasında düzelebileceği kaydedilmiştir.¹ KYdEF için tıbbi ve cihaz tabanlı yeni tedaviler geliştirildikçe, araştırmacılar, tedavi ile veya tedavi olmaksızın SVEF'de önemli ölçüde düzelme gösteren bir hasta alt kümesini defalarca belirleyip dikkat çektiler.²

- Bizim kendi gözlemlerimizde [CTF Kardiyoloji ABD KY polikliniği 2012-2020] ise SVEF $< \%35$ hastaların bazılarının KYTT'lerin tam olarak uygulanmasını zamanla belirgin düzeldiği ve SVEF'nin $\geq \%40$ 'a ulaştığı görülmüştür; bu hastaların başlıca etiyolojileri: Gebelik kardiyomiyopatisi, antikanser tedaviler ile kardiyotoksisite ve hızlı ventrikül cevaplı kronik atriyal fibrilasyon ve akut miyokarditlerdir; bazı hastalarımızda idiyopatik (?) dilate kardiyomiyopati tanısı vardı.

Tanım ve Nomenklatür

SVEF'si “düzelmiş veya iyileşmiş” farklı bir hasta kohortunun var olduğu kabul edilmekle birlikte, şu anda bu kohortun tanımı hakkında bir uzlaşma yoktur.

- Mevcut ACC/AHA kılavuzları, SVEF'si $> \%40$ olan KYKEF (korunmuş EF'li KY), ancak daha önce SVEF'si $\leq \%40$ olan ve “düzelmiş” hastaların bir kohortunu da tanımlamaktadır.³

- ESC kılavuzları ise KYmrEF (HF [orta-arada EF'li KY]) (SVEF %40 ile %49) olarak adlandırılan yeni bir kategori sunmuş; ancak bu tanımda daha önce SVEF'si düşük ve hiç KYdEF geçirmemiş hastalar arasında ayırım yapılmamaktadır.⁴
- Diğer araştırmacılar, iyileşmiş EF (KYiyEF) veya daha iyi EF'ye (KY daha iyi EF) sahip KY hastalarından oluşan bir kohortu SVEF'si %50, ancak daha önce belgelenmiş SVEF <%50 olan hastalar olarak tanımladı.^{5,6}
- **Düzelmiş EF'li KY** (KYdzEF), daha önceden <%35 olarak belgelenmiş, SVEF'si >%40 hastaları tanımlamak için önerilmiştir.⁷
 - Görüntüleme tekniklerinin tekrarlanabilirliği ve değişkenliğinin ötesinde bu hastalarda SVEF'si <%40 olan ve bu LVEF'de herhangi bir iyileşme yaşayan hastaları tanımlamak için KYdzEF terimini kullanmayı önerilmiştir (*Gaurav Gulati, James E. Udelson. JACC. Heart Failure 2018 Vol. 6;9:725–33*). Değişen derecelerde düzelle olabileceğinden ve değişimin büyüklüğünün olası prognostik imalara sahip olduğunu kabul ettiğinden bu tanım olumlu karşılanmıştır.

Devam eden KY terapi ihtiyacı KYdzeF hastalarında belirsiz olduğundan ve bu hastalarda devam eden KY tedavisinin gerekliliği ile ilgili klinisyenlerin soruları tartışılmaktadır.

Ayrıca bu klinik varlığın 2 önemli özelliğini vurguladığından “iyileşmiş”(-recovered) yerine “düzelmiş” (*improved*) terimini de kullanılıyor: (1) Çok düzelmiş veya hatta normalize edilmiş SVEF'sine sahip olmalarına rağmen, bu hastalar klinik KY ve fonksiyonel bozukluğun anormal biyomarker bulgularına sahip olmaya devam edebilirler ve (2) bu hastaların yaşadığı iyileşme, altta yatan yapısal kardiyomiyopatik süreçlerden iyileşmeyi mutlaka yansıtmaz. Dahası, KYdzVEF'deki iyileşme genellikle miyokardiyal ve ventriküler yapısal ve fonksiyonel seviyelerde meydana gelen ters remodeling sürecinin bir temsilcisi olarak kabul edilir ve bu nedenle, bu süreçte buna SV volümlerinde bir azalma da eşlik etmelidir.⁸

Ejeksiyon Fraksiyonu Düzelmiş Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi

SVEF'nin Düzelle Sıklığı: Stres kardiyomiyopatisi (Takotsubo) gibi bazı hastalarda, tıbbi tedavi olmasa bile SVEF'sinde iyileşme hızla ortaya çıkabilir; diğerlerinde ise tıbbi tedavi SVEF'sinin düzelmesinden kısmen veya tamamen sorumlu olabilir. Bununla birlikte, daha net olan şey, SVEF'de iyileşme sıklığının, altta yatan kardiyomiyopatinin nedenine bağlı olmasıdır.

- Kapsamlı bir incelemede yakın zamanda başlayan (<6 ay) kardiyomiyopatili hastalarda taşikardi, Takotsubo ve hipertiroidizm gibi kardiyomiyopatinin nedenleri düşünüldüğünde SVEF'sinin düzelme oranları (SVEF >%50'ye kadar düzelme) %60-%100 olarak bildirilmiştir.
- Kronik KY'li hasta kohortlarında SVEF'de iyileşme oranları daha düşüktür. 1.800'den fazla KY'li hastadan oluşan üçüncü basamak bir bakım merkezi kohortunda, hastaların sadece %10'unda KYdzEF vardı (SVEF'e \geq %50).⁵ Benzer şekilde, Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)'den analiz için seçilen yaklaşık 4,500 hastanın sadece %9'u, izlemin ilk 12 ayında SVEF'de \geq %40'lık bir düzelme yaşamıştır.⁷
 - CRT (cardiac resynchronization therapy) uygulanan hastaların SVEF'sinin düzelme oranları da değişkendir. MADIT-CRT(Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy)'de hastaların %79'unda SVEF'de kısmi iyileşme olmuştur (%30'luk bir başlangıçtan %36 ile %50'ye); ancak hastaların sadece %7,3'ü "**süper yanıt**" verenlerdi ve bunlarda SVEF düzelmesi >%50'ye ulaştı.¹⁰ Daha küçük kohortlarda, süper yanıt oranları %12 ile %17 arasında değişiyordu.^{11,12} Süper yanıt verenlerde CRT varlığı, bu hastalarda, diğer KYdEF hastalarının aksine, SV dissenkronisinin SV disfonksiyonunun başlıca nedeni olduğunu düşündürmektedir.

Düzelme sıklığı, kısmen KYdzEF'in farklı tanımları nedeniyle değişkendir, aynı zamanda KY'nin kaynağı, süresi ve alta yatan tıbbi tedaviye ilişkin çalışma popülasyonlarının heterojenliğine bağlı olarak da değişkendir. İdeal olarak, yeni başlayan KYdEF'li hastalarda SVEF'sinin düzelme sıklığı dikkatle değerlendirilmelidir; bu hastalarda, eksiksiz tam bir KYTT başlanması, çağdaş tedavi ile SVEF'sinin düzelme insidansının daha saf ve doğru bir değerlendirmesini sağlayacaktır.

SVEF Düzelmelerini Öngören Faktörler

KYdzEF tanımındaki farklılıklara rağmen, birkaç demografik ve klinik özellik, düzelmiş SVEF'sinin daha yüksek düzelme olasılığı ile ilişkili tekrar tekrar tanımlanmıştır:

- Bunlar arasında kadın cinsiyeti, KY'nin iskemik olmayan nedeni, daha kısa KY süresi ve ilk değerlendirmede daha az şiddetli olumsuz kardiyak remodeling bulunması. Bu faktörler ayrıca CRT'ye süper yanıt ile de ilişkilendirilmiştir.¹³ Bununla birlikte, sol dal bloğu varlığı CRT yanıtının öngörenidir; sol dal bloğu tek başına, optimal tıbbi tedavi ile SVEF'de azalmış düzelme veya düzelme olmaması ile ilişkilidir.^{14,15} Bu tutarsızlık, bazı hastalarda sol ventrikül disfonksiyonunun sürdürülmesinde dissenkroninin önemini hatırlatarak vurgulamaktadır.

Ayrıca genetiğin SVEF düzelmesi üzerindeki etkisine dair veriler de vardır. Anjiyotensin dönüştürücü enzimdeki (ACE) veya β 1-adrenerjik reseptör genlerindeki aktive edici mutasyonlar, tıbbi tedaviye daha az olumlu SVEF yanıtı ile ilişkilendirilmiştir.¹⁶

Sarkomerik proteinlerdeki mutasyonlar bir rol oynayabilir; titin-A geninde kesik (truncating) mutasyonları olan hastalar KYTT ile tedavi alan LMNA mutasyonlu idiopatik dilate kardiyomyopati hastalarla karşılaştırıldığında SVEF’de daha da fazla yüksek düzelme ($>10\%$) vardı.¹⁷

Bununla karşılık, peripartum kardiyomyopati (PPCM) üzerinde yapılan bir çalışmada, kesik (truncating) titin-A mutasyonları olan hastaların, bu tür mutasyonları olmayan hastalara göre bir yılda SVEF’de normalleşme gösterme olasılığı daha düşüktü.¹⁸

Düzelmeyi Takiben KYdzEF Hastalarının Özellikleri

SVEF’si düzelmiş hastalar hem KYdEF’li hastalara hem de genel popülasyona kıyasla farklı bir klinik ve biyokimyasal profile sahip olmaya devam edebilir.

Araştırmacılar, analiz sırasında KYdEF (SVEF $<40\%$) olanlarla KYdzEF hastalarının özelliklerini karşılaştırdı; buna göre:

- Ortalama olarak, KYdzEF hastaları KYdEF’li hastalara kıyasla daha genç ve koroner hastalığa yakalanma olasılığı daha düşükken, atriyal fibrilasyon oranları, hipertansiyon ve diyabet benzerdi.²
- KYdzEF hastalarının KYdEF hastalarından sistolik kan basınçları daha yüksek ve SV volümleri daha küçüktü.
- İlginç olarak, KYdzEF hastalarında SV volümleri KYkEF hastalarına göre daha büyüktü ve bu bulgu, SVEF’de düzelmeye rağmen bir dereceye kadar rezidüel ters remodelingin varlığını düşündüren bir bulgudur.²
- B-tipi natriüretik peptid ve troponin seviyeleri de KYdzEF hastalarında KYdEF hastalarına göre daha düşüktü; ancak bu seviyeler KYdzEF hastalarının yaklaşık yarısında hala normalin üstündeydi ve bu bulgu devam eden nörohormonal aktivasyonu ve miyokardiyal stres ve hasarı gösterir.⁵
- KYdzEF hastalarının egzersiz kapasitesi de sağlıklı kontrollere göre rölatif azalmış gibi görünmektedir ve ortalama zirve oksijen tüketimi 17 ile 18 ml/kg/dak olarak bildirilmiştir (%53 öngörülen).¹⁹
- KYdzEF hastalarında, KYdEF hastalarından daha iyi yaşam kalitesi bildirildi,²⁰

- Tıbbi tedaviye iyi uyum sağlamasına rağmen %25 ile %75 hastada hala süren KY semptomları bildirilmiştir.^{2,5,19}

Özetle, SVEF düzelmesinin ardından, KYdzEF hastalarının klinik, biyomarker ve fonksiyonel özellikleri, KYdEF hastalarından daha olumluydu. Bununla birlikte, grup olarak KYdzEF hastaları sağlıklı kontrollerden farklı bulunmuştur. Fenotipik düzelmeleri, olumsuz yapısal remodeling veya remisyonun tam iyileşmeyi yansıtmaması gerekir.

KYdzEF Hastalarında Klinik Sonuçlar

Yansıyan biyokimyasal profilleri ile KYdzEF hastaları, KYdEF hastalarına göre daha olumlu klinik sonuçlara sahiptir. Birkaç orta ölçekli KYdzEF kohortunda 5 yıllık sağkalım oranlarının %80 ile %90 olduğu bildirilirken, KYdEF hastalarında bu oranın %65 ile %75 olduğu bildirildi.^{19,21,22} Bununla birlikte, SVEF'si normalleşen hastalar en olumlu sonuçlara sahip olsa da SVEF'de kısmi iyileşme yaşayanların bile (<%35'ten %41-%49'a yükselen), SVEF'si kalıcı olarak %41 ile %49 olan hastalara göre daha olumlu sağkalıma sahipti.¹⁹

SVEF düzelmesi, bazal SVEF, KY süresi, NYHA fonksiyonel sınıfı ve-blokerleri ile tedavideki farklılıkları hesaba kattıktan sonra bile ölüm veya kalp transplantasyon olmaması ile bağımsız ilişkili kalmıştır. Sağkalımın artmasına yol açan şeyin tersine remodeling olduğunu düşündürmüştür.^{14,23} KYdEF'li hastalara kıyasla KYdzEF hastalarında hastaneye yatışlar da azalmıştır.^{5,24}

- Bununla birlikte, KYdzEF'de genel sağkalım hala sağlıklı kontrollerden daha kötüdür.²¹
- Daha şiddetli SV remodelingi daha düşük SVEF düzelmeleri ile ilişkili olduğu gibi, daha büyük SV boyutuna sahip KYdzEF hastaları, SVEF'de gelecekte daha yüksek bozulma riski altında görünmektedir.^{21,25}

SV deformasyon mekanikleri, tekrarlayan KY riski taşıyan hastaları tanımlamak için kullanılabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, SVEF'sinin düzelmesi sırasında daha az negatif global uzunlamasına gerilmenin (negative global longitudinal strain), SVEF'de gelecekteki düşüş riskini daha yüksek olarak öngördüğünü göstermiştir.²⁶

Bir çalışma sol dal bloğu varlığını KYdEF tekrarının bağımsız risk faktörü olarak tanımladı.²¹ Bununla birlikte, daha yüksek KYdEF tekrarı olasılığı ile ilişkili bazı risk faktörleri tanımlanmış olsa da bireysel olarak hangi KYdzEF hastalarının risk altında olduğunu kesin olarak öngörmek hala güçtür.

Sol Ventriküler EF Düzelmesinin Mekanizmaları

Ters remodeling mekanizmalarının ötesinde, KY tedavisine uyum ve SVEF düzemesi arasındaki bağlantı, KY tedavileri ile hedeflenen yolların SVEF'sinin düzeme sürecine mekanistik bir bakış açısı sağlayabileceğini gösterir. KYdEF hastalarında görülen nörohormonal aktivasyona benzer şekilde arttırarak regüle edilmiş (upregulated) anjiyotensin II sinyalleşmesi, “dönüştüren büyüme faktörü-beta (transforming growth factor-β) ve endotelin-1 aracılı” zararlı miyosit hipertrofisine yol açar.²⁷

- ACE inhibitörleri, fibroblast sinyali ve kolajen birikimini suprese ederek, bu yolu indirgeyerek regüle eder (downregulated), böylece miyokardiyal fibrozu azaltır.²⁸
- ACEİ'ler ve ARB'ler ayrıca, beta-agonistlerin pozitif inotropik etkilerini azaltan miyokardiyal nitrik oksit üretimini arttırarak beta-adrenerjik stimülasyonun etkisini azaltır.^{29,30}
- Adrenerjik reseptör stimülasyonu, miyosit hipertrofisine ve sonunda G-protein-bağlı reseptör yolları aracılığıyla KY gelişimine neden olur.^{31,32} Beta blokerler, normal G-proteine bağlı reseptör fonksiyonunu onarır, eski haline getirir ve miyokardiyal kasılmayı arttırırlar.³³ Ayrıca, ryanodin reseptör fonksiyonunu normalleştirerek normal kalsiyum sinyalleşmesini onarır, ki bu kasılmanın artışı ile sonuçlanır.³⁴

Elektrofizyolojik süreçler de tersine remodelingde anahtar roller oynarlar.

- CRT'ye cevap verenlerde; alfa-miyozin ağır zinciri ve fosfolambanın artmış ekspresyonu ve beta-miyozin ağır zincirinin azalmış ekspresyonu ile kontraktıl proteinlerin gen ekspresyon profili değişmiştir.^{35,36}
- Atriyal fibrilasyonun varlığı da tersine remodelingi inhibe edebilir. KYdEF hastalarında AF'nin kateter ablasyonu ile sinüs ritmine onarılması (ritm kontrolü) SVEF'de yüksek oranda normalizasyona neden olabilir; bu fenomen sadece hız kontrolü ile daha az siktir.^{38,39}

Bu düzelmenin altında yatan moleküler mekanizmalar hala belirsizdir. Bununla birlikte, ister anormal nörohormonal veya isterse elektriksel aktivitenin zayıflaması ve KY tedavilerinin neden olduğu yapısal değişiklikler, ters remodeling mekanizmalarına az da olsa ışık tutmuştur.

KYdzEF Hastalarının Tedavisi

Günümüzde KYdzHEF hastalarında tedavi stratejilerini karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Bununla birlikte, KYdzEF hastalarının gözleminde biyokimyasal profilin sürdürülebilir, devam eden NH aktivasyonu ve KY tekrarı ve olumsuz kardiyovasküler olay riskleri altında kalan hastayı işaret eder.

- Nörohormonal blokajın devam ettirilmesinin genellikle KYdzEF hastaları için faydalı olacağını gösterir.^{5,21,22} Küçük prospektif çalışmaların bulguları KYdzEF hastalarında Beta-bloker teavilerin devam etmesini desteklemiştir. En eski bildirimlerden birinde daha önce 6- 50 ay beta-blokerler ile tedavi edilen ve ortalama EF %46'ya yükselen KYdzEF hastalarında, sonra beta-bloker kesilenlerde SVEF neredeyse hastaların tamamında (13 hastanın 11'de) kötüleşmiştir (ortalama SVEF %35) ve %40'ında KY tekrarının semptomları bulunmuştur.⁴⁰ Tedavinin kesilmesi 1 yıl içinde SVEF'de %32'ye ve NYHA fonksiyonel sınıfında düşüşe neden oldu. Ayrıca, Beta-bloker tedavinin kaldırıldığı yerden devam ettirilmesi, kesilme öncesi başlangıç/bazal değerlerine kadar kısmi klinik ve ekokardiyografik düzelme ile sonuçlandı.⁴¹ KYdzEF'li hastalarda ACE inhibitörlerinin veya ARB'lerin kesilmesine ilişkin çok az veri mevcuttur.
 - Kronik KY'de ACEİ kullanımına ilişkin ilk çalışmalarda, progresif SV genişlemesi ve remodelingini önlediği ve kesilmesinin kronik KY hastalarında klinik kötüleşmeye yol açtığı gösterilmiştir.^{42,43} SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) çalışması bağlamında yaklaşık 3 yıllık tedaviden sonra 2 ile 3 hafta süreyle ACEİ'lerin kesilmesi, plaseboya kıyasla gözlemlenen olumlu remodeling değişikliklerinin bir miktar kaybına yol açtı.⁴² Ancak, SVEF'si daha önemli ölçüde düzelen hastalarda ACE inhibitörünün kesilmesinin ne gibi bir etkisi olacağı hala bilinmemektedir.

KYdzEF'de ACEİ tedavisinin sürdürülmesini destekleyen gözlemsel veriler, KYdzEF'li 42 hastadan oluşan bir kohort çalışmasından gelmektedir, SVEF düzelmesinden sonra medyan 41 ay takip edilenlerde düzelmiş SVEF "ortalama % 26 ± 7'den ≥%40'a ve mutlak ≥%10'luk artış" olarak tanımlanmıştır.⁴⁴ Hastaların %20'sinde tekrarlayan sistolik disfonksiyon gelişmiştir ve ACEİ'ler dahil olmak üzere KY tedavilerinin kesilmesi, çok değişkenli analizde KY tekrarları ile ilişkili tek risk faktörü olarak bulunmuştur.⁴⁴

Spesifik kardiyomiyopatiler: Yukarıdaki tartışma genel olarak KYdzEF hastaları için geçerli olsa da belirli spesifik kardiyomiyopati hastalarının SVEF'leri düzelmiş veya normale dönmüşse, ilaç kesilmesini daha iyi tolere edebilir.

SVEF'si düzemiş (>%50'ye kadar) PPKMP'li (peripartum kardiyomiyopati) 22 hastadan oluşan küçük bir kohortta, hastaların yarısı ACEİ veya beta-bloker tedavisini, 5 hasta ise her iki ilacı da bıraktı. Bu 16 hastadan hiçbirisi, medyan 29 aylık takip süresinde tekrarlayan SV disfonksiyonu yaşamadı.⁴⁵ Önemlisi, bu hastaların hiçbirinin takip süresi boyunca daha sonra bir hamileliği olmamıştır.

Gebelik tekrarı, daha önce PPKMP'si olan hastalarda SVEF'si tamamen düzelenlerde bile, yüksek SV disfonksiyonu tekrarlama riski ile ilişkilidir.

Hasta daha sonra arzulanan gebelikleri için kardiyologlar ve obstetrisyenler ile tartışmalıdır. Yine de PPKMP hastalarının önemli bir azınlığında persistan kalp yetersizliği riskini taşıyan dilate kardiyomiyopati ile ilişkili gen mutasyonlarının varlığında dikkatli olunması gerekir.⁴⁸ Bu hastaların genetik dilate kardiyomiyopatiye sahip olduğu düşünülmesi gereken ayrı bir PPKMP alt kümesini temsil edip etmediği henüz bilinmemektedir.

Veri eksikliği göz önüne alındığında, PPKMP'den iyileştikten sonra KY ilaçlarının kesilmesi, hasta ve klinisyen arasında paylaşılan bir karar olmalıdır.

Olası bir yaklaşım; her biri 6 aylık klinik izleme ve seri ekokardiyogram periyodları ile ayrılmış her seferde 1 ilacı azaltmaktır.⁴⁶

Fulminan miyokarditten iyileşen hastalar için de benzer hususlar geçerli olabilir. Derin kardiyovasküler bozukluklar sergilemelerine rağmen, bu hastalar akut hastalıklarını atlattırlarsa genellikle mükemmel uzun dönem sonuçlarla SVEF'sinde düzelmeye yaşarlar.

Takotsubo kardiyomiyopati hastaları da sıklıkla SVEF normalleşmesine ve mükemmel uzun önem sağkalmaya sahiptir.⁴⁷ Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan bir çalışma, bu hastalarda incelikli; ancak kalıcı fenotipik anormalliklerin olabileceğini öne sürmüştür.⁴⁸

Cihaz Tedavisi: Daha önce ani kardiyak ölümün önlenmesi için ICD implante edilen KYdzEF hastalarının alt grubunda, ICD tedavisine duyulan ihtiyaç belirsizdir.

- Ani kalp ölümünde primer korunma için ICD implante edilen KYdzEF hasta çalışmalarının yeni bir meta-analizi SVEF'de düzelmeye uygun ICD tedavisinin daha düşük oranı ile ilişkili olduğunu gösterdi.⁴⁹ Bununla birlikte, SVEF'de düzelmeye rağmen hastaların bazı aritmik risklerinin devam ettiği açıktır.

SCD-HeFT'in (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*)'in yakın tarihli bir analizi, ICD tedavisi ile ilişkili ölüm oranındaki azalma SVEF'si $\geq 35\%$ 'e kadar düzelen hastalar ve böyle bir düzelmeye göstermeyenlerde benzerdi.⁵⁰

Sekonder korunma hastaları arasında sonuçlar benzerdir, SVEF'deki düzelme uygun ICD tedavilerinde anlamlı azalma ile ilişkili olmuştur; bununla birlikte KYdzEF'li hastalarında %29'u hala aritmiler geçiriyordu.

- CRT endikasyonu olan hastalar için, SVEF'deki düzelme, ventriküler aritmi oranlarında azalma ile ilişkilidir.⁵¹ SVEF'sinin düzelme derecesi ile risk azalması arasında bir ilişki var gibi görünmektedir. Bir çalışma, SVEF \geq %50 olan hastaların en düşük ICD tedavi oranına sahip olduğunu bulurken, bunu SVEF'si %36-%50 SVEF hastalar izledi.¹⁰ fakat yine de bu popülasyonda aritmik risk kalıntısı kalmıştır.
- Jeneratör replasmanının kullanım kriterleri; SVEF'si \geq %50 hastalarda ICD jeneratör replasmanı halen uygun olabilenler: QRS kompleksi geniş olan hastalarda, CRT-pacemaker tedavisi ile CRT- defibrilatör tedavisine devam edilmesi uygun olur, CRT-defibrilatörün CRT- pacemaker tedavisi ile değiştirilmesi de uygun olabilir.

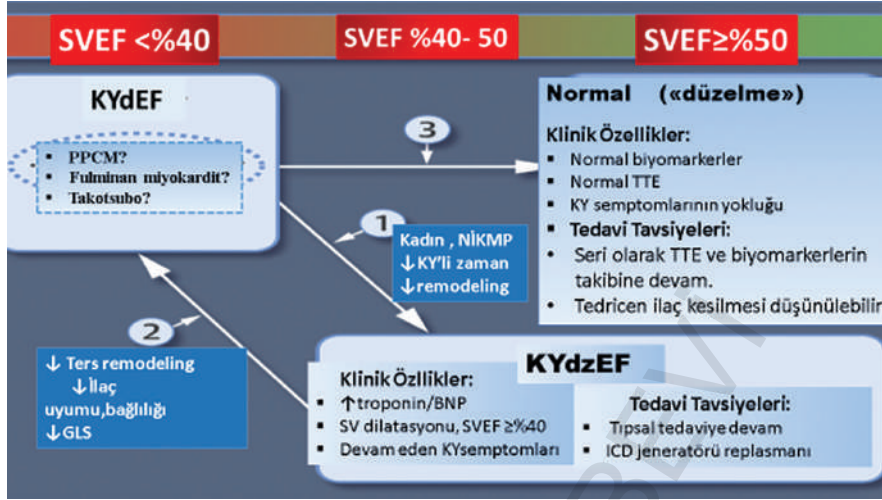
Unutulmaması Gereken Sonuçlar

SVEF'sinde neredeyse normale yakın veya hatta normal seviyelere kadar düzelme gösteren KY'li hastalar, benzersiz bir KY hastaları grubunu temsil eder. Ne yazık ki, SVEF'deki düzelmeye rağmen, altta yatan miyokardiyal ve biyokimyasal anormallikler tamamen çözülmeyebilir.

- Bu tür hastalar genellikle devam eden KY semptomlarına dair kanıtlara sahiptir, bunlar nörohormonal aktivasyonun bulgularını, anormal biyomarker profilini ve saptanabilir fonksiyonel anormallikleri göstermeye devam edebilir.
 - Bu nedenle, rölatif yüksek kaliteli veri eksikliğine rağmen, SVEF düzelmesinden sonra KY tedavisine devam etmek akıllıca görünüyor.⁶
 - Bununla birlikte, PPKMP, Takotsubo kardiyomiyopatisi ve iyileşmiş fulminan miyokardit hastaları gibi benzersiz hasta alt gruplarının, yakın gözetim altında KY ilaçlarını yavaşça kesmek mümkün olabilir (**Şekil 1**).

KYdzEF'li hastalar hakkında öğrenilecek çok şey vardır. Daha yüksek oranda SVEF düzelmesi olasılığı ile ilişkili klinik faktörler tanımlanmış olmasına rağmen, gerçek pozitif ve negatif öngörücü değerleri, bireysel hastalar için prognostik araçlar olarak kullanılamayacak kadar düşüktür.

KYdzEF hastalarının temel özelliklerini klinik sonuçlarla korele etmek ve prognostikasyona yardımcı olmak için düzelmiş biyomarker ve genetik fenotipleme gereklidir. SVEF düzelmesinin mekanizmalarının araştırılması, remodeling sürecine yeni bir ışık tutabilir ve SVEF yükselmesini teşvik etmek için benzersiz tedavi hedefleri belirleyebilir.



Şekil 1. KYdEF ile düzelmiş SVEF'li hastaların Tedavisi ve Tanımları. KYdEF ve SVEF iyileşen hastalarda sıklıkla NH aktivasyonu, yapısal anormallikleri devam eder ve KY semptomları vardır ve bu hastalar KYdzEF olarak düşünülmelidir (1), SVEF düzelmesi ile ilişkili faktörler belirtilmiştir. Bu hastalar, tekrarlayan kardiyomiopati geliştirme riski altında kalır, KYTT'ye devam edilmelidir (2), KYdEF tekrarlaması ile ilişkili özellikler belirtilmiştir. Aksine, SVEF normalizasyonunu yaşayan PPKMP (peripartum cardiomyopathy), fulminant miyokardit veya Takotsubo kardiyomiopatisi gibi belirli kardiyomiopatilerde KYdEF'li bazı hastalar gerçek yapısal ve fonksiyonel iyileşmeye sahip olabilir ve "normal" hale gelebilir (3), bu hastalar ilacı kesmeye aday olabilirler; ancak seri ekokardiyogram ve biyomarkerlerin değerlendirmesi ile bunlar izlenmeye devam edilmelidir.

Kısaltmalar: KYdEF-Düşük EF'li kalp yetersizliği; GLS- global longitudinal strain; NIKMP-Nonis-kemik kardiyomiopati; TTE- trans torasik ekokardiyografi. (Gulati, G. et al. *J Am Coll Cardiol HF*. 2018;6(9):725–33).

Son olarak, KYdzEF hastalarının tedavi yaklaşımı tartışılmaya devam etmektedir. Kesin tavsiyelerde bulunulmadan önce ilaç tedavisinin kesilmesi dahil olmak üzere tedavi stratejilerini karşılaştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bundan başka, klinisyenlerin SVEF düzelmesinden sonra cihaz tedavilerine devam edilmesi konusunda karar vermeye rehberlik edecek ek verilere de ihtiyacı vardır. Bu tür çalışmalar yapılırken KY'nin nedenine önem verilmelidir, çünkü tüm KYdzEF hastalarının aynı tedavi yaklaşımı stratejisinden yararlanamaması mümkündür.

Kaynaklar

1. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547–52.
2. Punnoose LR, Givertz MM, Lewis EF, Pratibhu P, Stevenson LW, Desai AS. Heart failure with recovered ejection fraction: a distinct clinical entity. *J Card Fail* 2011;17:527–32.

3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147–239.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200m.
5. Basuray A, French B, Ky B, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation* 2014;129:2380–7.
6. Stevenson LW. Heart failure with better ejection fraction: a modern diagnosis. *Circulation* 2014;129:2364–7.
7. Florea VG, Rector TS, Anand IS, Cohn JN. Heart failure with improved ejection fraction: clinical characteristics, correlates of recovery, and survival: results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2016;9:e003123.
8. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a metaanalytic approach. *J Am Coll Cardiol* 2010;56: 392–406.
9. Givertz MM, Mann DL. Epidemiology and natural history of recovery of left ventricular function in recent onset dilated cardiomyopathies. *Curr Heart Fail Rep* 2013;10:321–30.
10. Ruwald MH, Solomon SD, Foster E, et al. Left ventricular ejection fraction normalization in cardiac resynchronization therapy and risk of ventricular arrhythmias and clinical outcomes: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation* 2014; 130:2278–86.
11. António N, Teixeira R, Coelho L, et al. Identification of “super-responders” to cardiac resynchronization therapy: the importance of symptom duration and left ventricular geometry. *Europace* 2009;11:343–9.
12. Tian Y, Zhang P, Li X, et al. True complete left bundle branch block morphology strongly predicts good response to cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2013;15:1499–506.
13. Proclemer A, Muser D, Facchin D. What we can learn from “super-responders”. *Heart Fail Clin* 2017;13:225–32.
14. Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B, Barbati G, Di Lenarda A, Sinagra G. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1468–76.
15. Sze E, Samad Z, Dunning A, et al. Impaired recovery of left ventricular function in patients with cardiomyopathy and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:306–17.
16. Rigolli M, Cicoira M, Bergamini C, Chiampan A, Rossi A, Vassanelli C. Progression of left ventricular dysfunction and remodelling under optimal medical therapy in CHF patients: role of individual genetic background. *Cardiol Res Pract* 2011;2011: 1–6.
17. Jansweijer JA, Nieuwhof K, Russo F, et al. Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2017;19:512–21.
18. Ware JS, Li J, Mazaika E, et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;374:233–41.
19. Nadruz W, West E, Santos M, et al. Heart failure and midrange ejection fraction: implications of recovered ejection fraction for exercise tolerance and outcomes. *Circ Heart Fail* 2016;9: e002826.
20. Joyce E, Chung C, Badloe S, et al. Variable contribution of heart failure to quality of life in ambulatory heart failure with reduced, better, or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF* 2016;4:184–93.
21. de Groote P, Fertin M, Duva Pentiah A, Goéminne C, Lamblin N, Bauters C. Long-term functional and clinical follow-up of patients with heart failure with recovered left ventricular ejection fraction after b-blocker therapy. *Circ Heart Fail* 2014;7:434–9.
22. Lupón J, Díez-López C, de Antonio M, et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1615–23.
23. Udelson JE, Konstam MA. Ventricular remodeling: fundamental to the progression (and regression) of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1477–9.

24. Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulos V, et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2016;1:510–8.
25. Park J-S, Kim J-W, Seo K-W, et al. Recurrence of left ventricular dysfunction in patients with restored idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2014;37:222–6.
26. Adamo L, Perry A, Novak E, Makan M, Lindman BR, Mann DL. Abnormal global longitudinal strain predicts future deterioration of left ventricular function in heart failure patients with a recovered left ventricular ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003788.
27. Gray MO, Long CS, Kalinyak JE, Li HT, Karliner JS. Angiotensin II stimulates cardiac myocyte hypertrophy via paracrine release of TGF β 1 and endothelin-1 from fibroblasts. *Cardiovasc Res* 1998;40:352–63.
28. Hale TM. Persistent phenotypic shift in cardiac fibroblasts: impact of transient renin angiotensin system inhibition. *J Mol Cell Cardiol* 2016;93:125–32.
29. Wittstein IS, Kass DA, Pak PH, Maughan WL, Fetters B, Hare JM. Cardiac nitric oxide production due to angiotensin-converting enzyme inhibition decreases beta-adrenergic myocardial contractility in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:429–35.
30. Hare JM, Loh E, Creager MA, Colucci WS. Nitric oxide inhibits the positive inotropic response to beta-adrenergic stimulation in humans with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1995;92:2198–203.
31. D'Angelo DD, Sakata Y, Lorenz JN, et al. Transgenic Galphaq overexpression induces cardiac contractile failure in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:8121–6.
32. Engelhardt S, Hein L, Wiesmann F, Lohse MJ. Progressive hypertrophy and heart failure in beta1-adrenergic receptor transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:7059–64.
33. Böhm M, Deutsch HJ, Hartmann D, La Rosée K, Stäblein A. Improvement of postreceptor events by metoprolol treatment in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:992–6.
34. Reiken S, Wehrens XHT, Vest JA, et al. Betablockers restore calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure. *Circulation* 2003;107:2459–66.
35. Iyengar S, Haas G, Lamba S, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on myocardial gene expression in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2007;13:304–11.
36. Vanderheyden M, Mullens W, Delrue L, et al. Myocardial gene expression in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy responders versus nonresponders. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:129–36.
37. Sachse FB, Torres NS, Savio-Galimberti E, et al. Subcellular structures and function of myocytes impaired during heart failure are restored by cardiac resynchronization therapy. *Circ Res* 2012;110:588–97.
38. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:31–8.
39. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERAMRI study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1949–61.
40. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Adverse effects of beta-blockade withdrawal in patients with congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980;44:134–42.
41. Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, Bergh CH, Hjalmarson A. Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy: effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. *Circulation* 1989;80:551–63.
42. Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. *Circulation* 1993;88:2277–83.
43. Pflugfelder PW, Baird G, Tonkon MJ, DiBianco R, Pitt B. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. The Quinapril Heart Failure Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1557–63.
44. Moon J, Ko Y-G, Chung N, et al. Recovery and recurrence of left ventricular systolic dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2009;25:e147–50.
45. Amos AM, Jaber WA, Russell SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J* 2006;152:509–13.

46. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J* 2015;36:1090–7.
47. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. natural history and expansive clinical profile of stress (Tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:333–41.
48. Scally C, Rudd A, Mezincescu A, et al. Persistent long-term structural, functional, and metabolic changes after stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation* 2018;137:1039–48.
49. Smer A, Saurav A, Azzouz MS, et al. Metaanalysis of risk of ventricular arrhythmias after improvement in left ventricular ejection fraction during follow-up in patients with primary prevention implantable cardioverter defibrillators. *Am J Cardiol* 2017;120:279–86.
50. Adabag S, Patton KK, Buxton AE, et al. Association of implantable cardioverter defibrillators with survival in patients with and without improved ejection fraction secondary analysis of the sudden cardiac death in heart failure trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:767–74.
51. Chatterjee NA, Roka A, Lubitz SA, et al. Reduced appropriate implantable cardioverterdefibrillator therapy after cardiac resynchronization therapy-induced left ventricular function recovery: a meta-analysis and systematic review. *Eur Heart J* 2015;36:2780–9.

2020-ACC Paneli Notları; İyileşmiş 'EF'li KY' Üzerine Tanımlar, Öneriler:

EF'si iyileşmiş (geri kazanılan) KY hastaları karmaşık ve çeşitli bir grup olduğundan, bu büyüyen popülasyonun nasıl tanımlanacağı, teşhis ve tedavi edileceği konusunda çok az uzlaşma sağlanmıştır. Bu hedefe yönelik, bu hastaların belirlenmesi ve tedavisi için bir miktar açıklık kazandırmak için, "Amerikan kardiyoloji koleji (American College of Cardiology) bilimsel uzman paneli" Journal of the American College of Cardiology (JACC) dergisinde bir uzlaşma belgesi ile yayınladı (Wilcox JE et al. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:719-34.). Bu panel iyileşmiş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin (KYiyEF) geçerli bir tanımını (*heart failure with recovered ejection fraction* [HFrecEF]) sağladı ve tedavi ve takip için yaklaşımlar önerdi.

JACC SCIENTIFIC EXPERT PANEL: *Heart Failure with Recovered Left Ventricular Ejection Fraction. (JACC Vol. 76, No. 6, 2020 August 11, 2020 :719–34)*

Yeni bir KY Sınıfının Tanımlanması

İyileşmiş EF'li KY (KYiyEF), hakkında çok az şey bilinen yeni keşfedilmiş bir KY biyolojisidir ve bunu sadece ejeksiyon fraksiyonuna bağlamak çok kafa karıştırıcıdır.

- Panel iyileşmiş EF'li KY'nin geçerli/yeterli tanımı için üç bileşenin varlığı önerilmiştir:
 1. Başlangıçta SVEF'sinin %40'ın altında dokümantasyonu;
 2. LVEF'de %10 veya daha fazla mutlak düzelme ve,
 3. İkinci bir SVEF ölçümünde SVEF >%40.

Birçok kafa karıştırıcı terminolojiden dolayı Panelde “KYiEF’nin ne olduğunu açıkça gösteren” bir isimlendirme (nomenklatur) yapılmaya çalışılmıştır.

Panelde; ‘*hafifçe iyileşmiş*’ EF sözlüğünde belirtilen terimler arasında: KY ile İyileşmiş (recovered) EF’y (KiyYEF)’ye ek olarak; KY ile düzelmiş (improved) EF (KYdzEF), korunmuş (preserved) EF(KYkEF) ve orta- aralık/arada (midrange) EF (KYarEF) ile sınırdaki EF vardır.

- Panel ayrıca KYiEF’nin biyoloji ve klinik epidemiyolojisi daha iyi anlaşılana kadar KYiEF (KYiEF) için kılavuza dayalı tıbbi ve cihaz tedavilerinin süresiz olarak devam etmesini ve KY’nin nüksetme riskinin yüksek olması nedeniyle bu hastaların yakın klinik takip altında olması gerektiğini önermiştir.

EF’nin Yörüngesini Belirleme

Açıklamada sunulan bulgular, kardiyologların KYiEF’yi KYkEF’den ayırmasına yardımcı olmaya katkı sağlar. EF Hareket ettiğinden seyirindeki gidişatın izlenmesinin önemi vurgulanmıştır.

- EF’nin nerede olduğunu bilmek yeterli değildir; daha çok nereden geldiğini bilmek zorundayız. Daha yüksek veya daha düşük bir sayıdan gelmesi durumunda, hastanın hastalığının durumu bilgilendirmeye yardımcı olacaktır.
- Bu bağlamda Panel, SVEF’deki değişimin seviyesi (yörüngesi) miyokardiyal hasarın doğası, boyutu, SV remodelinginin derecesi, süresi ve belirtilen tedavi türü hakkında ipuçları sağlayacağını belirtmektedir.
 - Klinisyenler, ESC’nin onayladığı bir tanım olan HFmrEF (Heart Failure with midrange ejection fraction)’i, SVEF yörüngesi (seyri) hakkında veri bulunmayan KYiEF’ten farklı bir varlık olarak değerlendirmelidir.

Panelin açıklaması, KYiEF’in biyolojisine giriyor, ters SV remodelingini, diastol sonu basınç ve volümünün normalizasyonuna sola doğru kayma ile sonuçlanan kardiyak miyosit boyutu ve SV boşluğu geometrisine bir miktar normalizasyonun restorasyonu olarak tanımlanır.

Panel ayrıca, ters SV remodelinginde kardiyak remodeling ve SV fonksiyonunun iyileşmesinin çift yönlü olduğu ve bunun kalbin boyutu, şekil ve fonksiyonundaki değişikliklere katkıda bulunan çok sayıda moleküler ve hücrel çoklu değişiklikleri içerdiğini ve KY ile ilişkili SV değişikliklerinde gen ekspresyonunun rolünü belirtti.

- Panel açıklaması sol ventrikül fonksiyonunun iyileşmesini araştırıyor, spontan iyileşme sıklıkla miyokardiyal disfonksiyonun nedeninde çözülmenin ortaya çıkması ile açıklanır. Kronik taşikardi ve tiroid hastalığı yaygın nedenlerdir.

Bu panel, kardiyak resenkronizasyon tedavisine “*süper yanıt verenlerin*” KYiyEF hakkında bilgi sağlayabileceğini bildirmiştir: Olumlu yanıt verenler arasında kadınlar dahil, iskemik olmayan KY hastaları, sol dal bloğu morfolojisi ile birlikte EKG’de çok geniş ventriküler depolarizasyon dalga uzunluğu (geniş QRS kompleksi) ve Eko’da dissenkronizasyon yer alır.

- Panel’in belirttiği:”KYiyEF’in tanımına bakılmaksızın” kanıtlar; genç hastalar, kadınlar ve iskemik olmayan kalp hastalığı, daha kısa hastalık süresi ve nispeten daha az komorbiditesi olanlarda SVEF’sinin iyileşme olasılığı daha yüksek olduğunu göstermekte; bunların sonuçları tipik olarak düşük EF’li KY (KYdEF) ve korunmuş EF’li KYkEF’li hastalarından daha iyidir.
- Bununla birlikte, klinisyenler, kılavuzların yönlendirdiği tıpsal tedavi (KYTT) ile SV yapısı ve fonksiyonunda tam normalleşme sağlanan hastaların SV disfonksiyonu ve KY tekrarına eğilimli olduğunu akılda tutmalıdır.
- Panel, KY’nin üç farklı etiolojisi için potansiyel tedavinin rolünü araştırdı:
 - Takotsubo kardiyomiyopatisi SV disfonksiyonunun geçici bir formu olarak düşünüldü. Bu hastaların kaç tanesinde KYdEF gelişeceği veya KYTT’den fayda göreceği açısından hakkında çok az şey bilinmektedir.
 - Alkole bağlı kardiyomiyopati, fulminant ve fulminant olmayan miyokarditli hastalarda olduğu gibi, KYiyEF’li olsalar bile tıbbi tedaviye devam etmelidirler.

İyileşmiş EF’li KY’de Tedavi Yaklaşımı

Tedavi yaklaşımı, Juguler venöz dolgunluğun değerlendirmesi dahil “özellikle KYiyEF ile ilgili” aşırı volüm yükünün bulgularını kapsamalıdır.

- EKG maliyeti etkin yatak başı tanısal bir yöntemdir ve saptanan sol dal bloğu bulguları sadece KYTT ile düşük başarının öngörenidir.
- Panel ayrıca, Ani Kalp Ölümü riskini belirlemek için üç kuşak geriye giden aile öyküsü ve genetik testlerin dikkate alınmasını önerdi.
- İki boyutlu Ekokardiyografi, KYTT yanıtını tahmin etmeye yardımcı olabilir. Kardiyovasküler manyetik rezonans görüntüleme (CMRI), KYdEF tanısı sırasında miyokardiyal yapı hakkında bilgi sağlayabilir.

Öne Çıkanlar: Bu uzlaşma belgesi KYiyEF’li hastaların tedavi yaklaşımı için hiçbir kılavuz olmadığı için oluşturulmuştur. Literatürdeki çalışmaların çoğuyla tutarlı geçerli olan KYiyEF tanımı aşağıdakileri içermiştir: (1) SVEF’nin başlangıçta düşük, <40 dokümantasyonu; (2) SVEF’de ≥ 10 mutlak düzelme ve (3) ikinci bir ölçümde SVEF > 40 .

- KYiyEF’li hastalarda KYTT ve cihaz tedavisi sürecin biyoloji ve klinik epidemiolojisi daha iyi anlaşılana kadar devam ettirilmelidir.
- Kalp yetersizliğinin yüksek nüksetme riski nedeniyle KYiyEF hastaları klinik olarak yakından takip edilmelidir.

Özetle: Ters SV remodelingi ve SV fonksiyonunun geri kazanımı, KYiyEF’li hastalarda iyileşmiş klinik sonuçlar ile ilişkilidir. Giderek artan sayıda kanıtlar, SVEF’de tam normalleşme yaşayan hastaların bile önemli bir kısmında tekrarlayan KY olaylarına eşlik eden tekrarlayan SV disfonksiyonu geliştirecektir. Bu dramatik bulgu, KYiyEF hastalarında tedavi yaklaşımının nasıl olması gerektiğini anlama konusunda yoğun ilgiye yol açmıştır.

KYiyEF için standart bir tanımın olmaması ve KYiyEF hastalarının doğal seyirine ilişkin klinik verilerin yetersizliği, bu hastaların nasıl takip ve tedavi edilmesi gerektiğine dair henüz güncel bir kılavuz yoktur.

Kaynak: Wilcox JE et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:719-34.

1.4.B.

İyileşmiş SVEF'li Kalp Yetersizliğine Genel Bakış

- *Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında kalp yetersizliğinin standart KY tedavileri altında bazal düzeyine göre EF'lerinin normalleşmesi veya düzelmesi kabaca iyileşmiş EF'li KY(KYyEF) olarak adlandırılır. Bu olay pratikte sık rastlanmasa da daha çok seri ekokardiyografik takibe bağımlı olduğundan ayaktan hastalarda kolayca belirlenemediğinden fazla dikkat çekmemektedir. Kendi KY polikliniğimizde sürekli takipte olan KYdEF'li hastalarımızda yaklaşık %10 altında iyileşmiş EF'ye rastlanmış olup; bu hastaların altta yatan KYdEF etiyojileri bizim çok disiplinli bir üniversite hastanesi olmamızla ilgili olarak olağan dışıdır: Kanser ilaçları ile kardiyotoksikite, gebelik kardiyomiyopatisi ve akut miyokardit, akut primer perkütan girişim ile reperfüze edilen akut koroner sendromlar, tirotoksikoz ve hızlı ventrikül cevaplı AF.*

Bizim SVEF'si bazal değerine göre yükselerek iyileşen KYdEF hastalarındaki tedavi yaklaşımımız:

- (1) *Hasta standart KYdEF tedavileri ile klinik semptom ve bulguları stabilize olduktan sonra,*
- (2) *Altta yatan primer etiyojije yönelik tedaviler gerekiyorsa (antitiroid, antikanser ilaçlar) veya KY dışı etiyojiji düzelten ilaçlara (anti aritmik veya steroid gibi) devam edilir ve*
- (3) *Mevcut semptom ve bulguların olmamasına rağmen KY tedavisi değiştirilmeden (önceki konjesyonun hikayesine göre diüretikler dahil) aynen sürdürülür.*
- (4) *Bu durumda KYyEF hastaları KYdEF'de KY nüks riskinin en yüksek olduğu 3. 6. 9. ay ekokardiyografi ve klinik muayene ile seri takip edilmeye devam edilir. Eğer EF'de düşüş veya KY'de kötüleşme olmazsa, önce diüretik tedavi yavaşça azaltılır; ancak RAAS inhibisyonu ve Beta-bloker tedavi mutlak kontrendikasyonu bulunmadıkça ömür boyu sürdürülür. Etiyojije yönelik standart tedaviler ise ilgili protokollere göre uygulanır.*

- Aşağıda, KYiyEF hastalarının tanımı, takip tedavi yaklaşım stratejilerine açıklık kazandırmaya çalışan kanıt kalitesi, sayısı ve düzeyi diğer kılavuzlara (örneğin akut koroner sendromlar, kronik kalp yetersizliği gibi) kıyasla oldukça düşük “2020 ACC panelinin” görüş, tavsiye ve önemli bulduğumuz kanıtları özetlenmiştir.

İyileşmiş SVEF’li KY’ye Genel Bakış

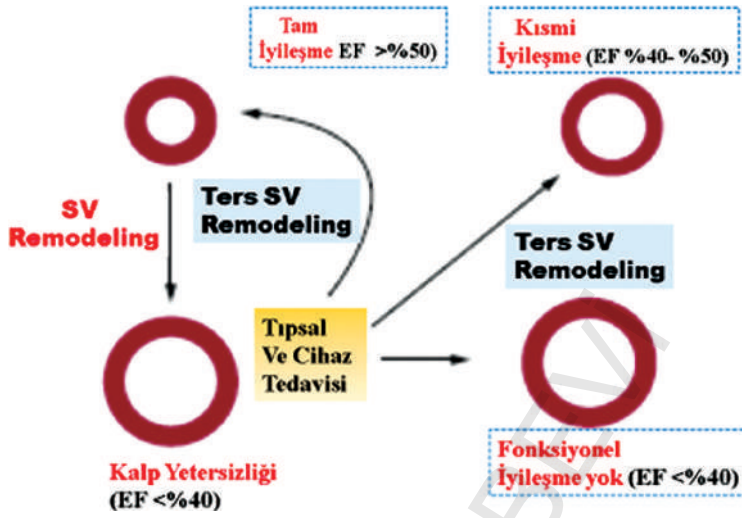
Kılavuzların yönlendirdiği tıbbi ve cihaz tedavileri (KYTT ve CT) ile Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki (SVEF) düzelmeler, SVEF’nin tam normalleşmesine (yani $>50\%$) veya kısmi normalleşmesine (40% ile 50%) yol açabilir (**Şekil 1**). Değişken tanımlamalar ve hem gözlemsel hem de klinik araştırma veri setlerinin kullanılmasından, düzelmiş SVEF oranı ile ilişkin tahminlerin aralığı büyük ölçüde geniştir ((örneğin, 10% ile 40%). SVEF’deki artışlar bazı dilate kardiyomyopati (DKMP) formlarında “spontan olarak meydana gelebilse de değişiklikler genellikle KYTT&CT ortamında meydana gelir. Dahası, çoğu hasta KYTT&CT ile tedavi edildiğinden miyokardiyal fonksiyondaki iyileşmenin spontan bileşenini açıkça ayırt etmek genellikle mümkün değildir.

- İyileşmiş SVEF’si olan KYdEF hastalarının alt grubunun, KY semptom ve bulgularının varlığı ile SVEF $>50\%$ olan korunmuş EF’li KY hastalarından klinik olarak farklı olduğunun bilinmesi önemlidir.

Sonuçta 40% ile 50% arasına düşen bir SVEF’si ile SVEF’nin mütevazı bir şekilde iyileşmesi konusu, KY düzelmiş EF(KYdzEF), KYkeF, sınırda KYkeF, KY iyileşmiş EF (KYiyEF) ve KY orta aralık EF (HFmrEF [KYarEF]) dahil yeni isimlendirmelerin çoğalmasıyla sonuçlandı.

SVEF’nin önceden dokümantasyonunun yokluğunda, SVEF’in bu hasta grubunda yükselip yükselmediğine dair yalnızca spekülasyon yapılabilir, bu da SVEF yörüngesini (gidişatını) bu hasta grubunda zaman içinde seri olarak SVEF değerlendirmeleri yaparak takip etme ihtiyacı ve gerekliliğini vurgular.

- Aslında, önceki çalışmalar, 40% ile 50% arasında orta aralıkta SVEF’si (HFmrEF [KYarEF]) hastalarının doğası gereği heterojen olduğu ve SVEF’si düzelmiş (KYdEF) KY hastaları ile SVEF’si düşmüş KYkeF hastalarının bir karışımını temsil ettiğini gösterir.
- KYmrEF (KYarEF), ESC tarafından yeni bir KY kategorisi olarak onaylanmasına rağmen, SVEF yörüngesi hakkında bilgi eksikliği; KYmrEF hastalarının ne biyolojik ne de klinik olarak iyileşmiş SVEF’li KYdEF hastaları ile eş anlamlı olduğu düşünülmelidir.



Şekil 1. Kılavuzların yönlendirdiği tıbbi ve cihaz tedavileri ile tedavi edilen iyileşmiş EF’li KY hastalarında (KYiyEF) SVEF’inde tam (>%50), kısmi (%40-%50) iyileşme olabilir veya SVEF’de fonksiyonel iyileşme olmayabilir (SVEF<%40). (*JAm Coll Cardiol* 2020;76:719–34).

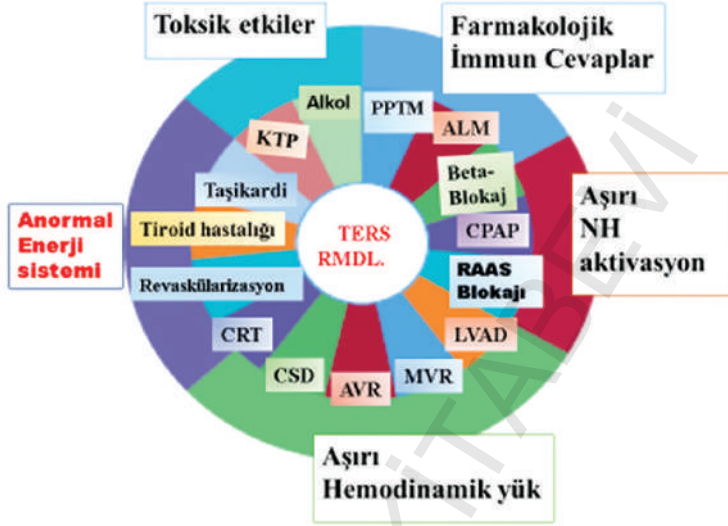
Ters SV Remodelinginın Epidemiyolojisi ve SV Fonksiyonunun İyileşmesi

Sol ventrikül fonksiyonunun iyileşmesi ile birlikte ters SV remodelingi, çeşitli farklı klinik ortamlarda spontan olarak ortaya çıkabilir (**Şekil 2**). Klinik bu gözlemler, ters SV remodelingin altında yatan biyolojiye ipuçları sağlar. Dikkat çekici şekilde, KY veya kardiyak disfonksiyonun ciddiyeti şiddetli olduğunda bile, bireylerin önemli bir kısmında sol ventrikül fonksiyonunda iyileşme meydana gelir.

Sol ventrikül fonksiyonunun spontan iyileşmesi en yaygın olarak miyokardiyal fonksiyonu tehlikeye atan, bozan tetikleyici stresin çözülmesinden sonra ortaya çıkar. (**Şekil 2**)’de gösterildiği gibi, SV fonksiyonunun spontan iyileşmesi ve ters SV remodelingi ile ilişkili miyokardiyal hasarın 3 ana etiyolojisi: Anormal enerji, toksik etkiler ve enflamasyondur.

- Sol ventrikül fonksiyonunun en yüksek iyileşme oranları; kronik taşikardi, hipertiroidizm ve hipotiroidizm gibi kardiyak fonksiyonu tehlikeye attığı bilinen olumsuz metabolik veya enerji durumların iyileşmesi ile ilişkilidir.
- SV fonksiyonunun ikinci en yüksek iyileşme oranları; peripartum kardiyomyopati, akut lenfositik miyokardit ve sistemik enflamatuvar yanıt sendromu gibi immün yanıtlarla ilişkili DKMP’ler ile ilişkilendirilmiştir. SV fonksiyonunun iyileşmesi, en yaygın olarak etanol ve antrasiklinler, tirozin kinaz inhibitörleri ve monoklonal antikorlar dahil kanser tedavileri gibi kardiyotoksinlerin kesilmesi ile ilişkilidir.

- Dilate KMP'de SV fonksiyonunun iyileşmesi kadınlar ve erkeklerin yanı sıra beyaz ve siyah hastaların arasında da Kadınlarda ve beyaz hastalarda sol ventrikül fonksiyonunda daha fazla iyileşme ve olaysız hayatta kalma ile farklı görünmektedir.



Şekil 2. En dıştaki halkamın segmentleri, özellikle orta halkayı içeren klinik ortamlar olmak üzere, ters SV remodelinginden yeniden kaynaklanan patofizyolojik süreçleri vurgular.

Kısaltmalar: ALM -acute lymphocytic myocarditis (akut lenfositik miyokardit); AVR - aortic valve replacement (aort kapak değişimi); CPAP- continuous positive airway pressure (Devamlı pozitif havayolu basıncı); CRT- cardiac resynchronization therapy (kardiyak resenkronizasyon tedavisi); CSD- cardiac supportdevice (Kalbe destek cihazı); LVAD - left ventricular assist device (sol ventriküle yardımcı cihaz); LVEF - left ventricular ejection fraction (SV ejeksiyon fraksiyonu);PPTM-Peripartum Miyopati; MVR - mitral valve repair/replacement (Mitral kapak tamiri/değişimi); RAAS - reninangiotensin-aldosterone system (Renin anjiyotensin aldosteron sistemi) (J Am Coll Cardiol 2020;76:719–34).

İskemik kalp hastalığı olan hastalarda yapılan çok sayıda çalışma, bu hastaların koroner arter revaskülarizasyonundan sonra ters SV remodelingi için önemli potansiyeller olduğu göstermiştir. Bu ortamda miyokardiyal canlılık testinin rolü belirsiz kalsa da çok sayıda çalışma, canlı miyokardiyal segmentlerin varlığında revaskülarizasyondan sonra SV fonksiyonu, fonksiyonel kapasite ve sağkalım olasılığında düzelmeye daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

- Sempatik sinir sistemi (SSS) ve Renin anjiyotensin aldosteron sistem (RAAS)'ın farmakolojik inhibisyonu ters SV remodelingi, düzelmiş SV fonksiyonu ve düzelmiş klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir.
 - o Farklı kanıtlara dayalı nörohormonal antagonistler arasında Beta- adrenerjik blokerlerin kullanımı ters SV remodeliği ile en güçlü ilişkisi bulunan ilaçlardır.
 - o Oysa RAAS antagonizminin ileriye doğru SV remodelingini (progresyonunu) engellediğine dair önemli kanıtlar olmasına rağmen, yerleşik SV remo-

delingini geriletmesi için kanıtlar ACEİ'ler ve aldosteron antagonistleri için daha az kesindir.

- Bununla birlikte, ARB'lerle tedavi, SV diyastolik iç çapında önemli azalmalar ve SVEF'de artışlar ile ilişkilidir.
- Daha yakın zamanlarda, sakubitril/valsartan ile tedavinin KYdEF'li hastalarda ters SV remodelingini indüklediği ve SV fonksiyonunu düzelttiği gösterilmiştir. Birlikte incelendiğinde bu çalışmalar ileriye doğru SV remodelinginin patogenezinde adrenerjik ve RAAS sinyallesinin önemini ima etmiştir, bu mekanizmaları hafifletmenin ters SV remodelingini (faydalı) desteklediğini, olumlu yönde etkilediğini gösterir.

Tablo 1. KYdEF'li Hastalarda Ters SV Remodelinginin Öngörünleri:

Klinik Parametreler:	Noniskemik etiyojoloji Daha düşük KY süresi Kadın cinsiyet Sol dal bloğu olmaması CRT de sol dal bloğu
Genetik Faktörler	Yapısal hücre iskeleti (cytoskeletal) proteinleri veya Z disk proteinlerini içermeyen patojenik gen varyantları.
Ekokardiyografi/CMR Görüntüleme	Daha düşük SVEF, strain görüntülemeye daha fazla kasılma Daha büyük SV çapları LGE (late gadolinium enhancement) yok.
Biyomarkerler	Daha düşük NT-proBNP Daha düşük troponin Daha düşük ST2 Galectin-3, incelenen biomarkers (mimecan, microRNAs, orexin).

- Yukarıda (**Tablo 1**), ters SV remodelinginin belirlenmiş klinik öngörülerini özetlemektedir. KYdEF'in prevelansı primer olarak retrospektif tek merkezli raporlardan derlenmiş veya birkaç merkezin araştırmalarının veri tabanlarından toplanmıştır. Bu tür hastaları dikkatlice karakterize eden ilk raporlardan birinde; araştırmacılar İyileşmiş SVEF'li KY prevelansını merkezlerinde %34 olarak bildirdi; özellikle, KYdEF olarak etiketlenen hastaların %70'inde geçmişte KYdEF belgesi vardı (*Punnoose LR, et al. J Card Fail 2011;17:527–32.*); KYdEF'si olan ve SVEF'si başlangıçta <%40 olan ve daha sonra >%40'a düzelen hastalar daha gençti, koroner arter hastalığına yakalanma olasılığı daha düşüktü ve daha az komorbiditeye sahipti.

- İşbirliğine dayanan 3 merkezli Penn Kalp Çalışmasında (*Collaborative Penn Heart Study*) bu ön bulgular genişletildi; KY hastaları neredeyse 9 yıl izlendi. Yazarlar KYİyEF'yi önceden <%50 belgelenen SVEF'sinin >%50'ye yükselmesi ile tanımladı; buna göre tüm kohortun sadece %10'u KYİyEF olarak sınıflandırıldı ve SVEF'de ortalama 29 ay boyunca ortalama %28 bir iyileşme oldu. (Basuray A, French B, Ky B, et al. *Circulation* 2014;129:2380–7). Yukarıdaki çalışma gibi KYİyEF hastaları daha gençti, komorbidite ve semptomla birlikte koroner hastalığı bunlarda daha azdı. Önemli olarak, KYİyEF hastaları, KYdEF hastalarına göre kıyaslanabilir, birbirine yakın KYTT kullanıyordu. KYİyEF grubuna karşı KYdEF grubunda tüm nedenlere bağlı ölüm, kalp transplantasyonu, LVAD yerleştirme için tehlike oranı (Hazard ratio [HR]) 4.1 idi, oysa KYkEF ve KYİyEF için düzeltilmemiş tehlike oranı (Unadjusted HR) 2.3'tür. Şaşırtıcı bir şekilde, KYİyEF'li hastalarda KYkEF'li hastalara benzer KY için hastaneye yatış riski yanı sıra enflamatuvar, nörohormonal ve miyokardiyal hasarın persistan biyomarker kanıtı vardı. Bu bulgular prospektif kayıtlarda da gösterildi; buna göre ayakta tedavide kanıt dayalı tıbbi tedavilerin kullanımını düzeltmenin araştırıldığı *IMPROVE-HF* çalışmasında 3.994 hasta dahil edilerek hastaların neredeyse üçte birinde 24 aylık takipte SVEF'de %10'luk bir mutlak artış yaşandı (%24,5 ile %46,2). Bu seride kadın cinsiyet, iskemik olmayan etioloji ve miyokard enfarktüsünün olmaması SVEF'deki düzelmeye ile ilişkili bulundu (*Wilcox JE, Fonarow GC, Yancy CW, et al. IMPROVE HF. AmHeart J* 2012;163:49–56.e2).
- Bir üniversite programından, 1 yılda başlangıç ve takip ekokardiyogramları olan prospektif ardışık bir hasta serisinde, başlangıçta SVEF <%45 olan hastaların dörtte biri, SVEF'lerinde ortalama %21'lik bir artış yaşadı. Kadın cinsiyet, iskemik olmayan etioloji ve daha genç yaşa ek olarak, araştırmacılar, daha kısa KY süresinin ve sol dal bloğu yokluğunun, ters SV remodelingini ve SVEF'in iyileşmesini öngördüğünü bulmuşlardır (*Lupon J, Diez-Lopez C et al. Eur J Heart Fail* 2017;19:1615–23).
- Emory Üniversitesinde çalışılan ayakta hasta kohortunda, başlangıçta LVEF'si <%50 olan hastaların %16'sı KYTT'de LVEF >%50'ye iyileşmiştir. İyileşmiş SVEF'si >%50 olan hastalar KYkEF ve KYdEF kohortlarına kıyasla KY için hastaneye yatış riskinin yanı sıra tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler mortalitede azalma göstermiştir (*Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulou V, et al. JAMA Cardiol* 2016;1:510–8).
- Kalp Kası Hastalığı kayıtlarında (*Heart Muscle Disease Registry of Trieste*), DKMP hastalarının %9'unun SVEF'sinin >%50'ye iyileştiği ve KYTT'de SV diyastol sonu boyutunun normalleştiği bildirildi. Önemli olarak, bu alt grubun yaklaşık %40'ı SVEF'de daha sonra bir düşüş yaşadı ve bunların %5'ine kalp transplantasyonu gerekti veya 15 ±4,7 yıllık takipten sonra öldü (*Merlo M et al. J Am Heart Assoc* 2015;4:e001504).

- **Val-HeFT** (Valsartan Heart Failure Trial)'de, SVEF <%35 olan hastaların %9'unda 1 yılda LVEF >%40'a düzeldi: Yedi değişken (erkek cinsiyeti, iskemik orijin, vücut kitle indeksi, diyastolik kan basıncı, sol ventrikül iç çapı/vücut yüzey alanı, başlangıç beta-bloker tedavisi ve valsartan tedavisi) bağımsız olarak KYİyEF ile ilişkilendirilmiştir (*Florea VG, Rector TS, Anand IS, Cohn JN. Circ Heart Fail 2016;9*). Bununla birlikte, 7 faktörün tümünün varlığında bile, hastaların sadece birkaçında SV fonksiyonunda önemli iyileşme görülmüştür (KYİyEF'nin median probability: 0.15 [%95 CI: 0.08 - 0.22]).
- Bazı KYdEF hastaları arasında CRT'ye dramatik cevaplar, "süper yanıt" verenler olarak adlandırılır. Bu durum KYİyEF'nin içyüzünün anlaşılmasında fikir verebilir. İskemik olmayan KY, sol dal bloğu morfolojisi, kadın cinsiyet ve ekokardiyografik dissenkroni kanıtı olan çok geniş QRS'li hastalar CRT'ye olumlu yanıt verir. Özellikle, küçük prospektif randomize bir çalışma, süper yanıt verenlerin %78'inin CRT deaktivasyonundan sonraki 12 ay içinde klinik ve ekokardiyografik parametrelerde bir bozulma yaşadığını göstermiştir (*Cay S, Ozeke O, Ozcan F, Aras D, Topaloglu S. Europace 2016;18:842-50*).
 - Özetle, tanımına bakılmaksızın KYİyEF için verilerin üstünlüğü şunu göstermektedir: Genç yaş, kadın cinsiyet, iskemik olmayan etiyoloji, daha kısa hastalık süresi ve daha az komorbidite, daha yüksek SVEF iyileşme olasılığı ile ilişkilidir. Dahası, KYİyEF hastalarının klinik sonuçları, ölümle ilgili olarak KYdEF ve KYkEF'li hastalara kıyasla düzelmiştir.
 - Bununla birlikte, KYİyEF hastalarında KYdEF hastalarına kıyasla daha az sıklıkta olsalar da KY olayları hala meydana gelmekte ve semptomlar kalmaktadır.

İyileşmiş SVEF'nin Doğal Hikayesi

Ters SV remodelingi ve SV fonksiyonunda iyileşme düzelmiş klinik sonuçlarla ilişkilidir. KYTT'nin uygulanmasından sonra SV yapısı ve fonksiyonunda tam bir normalleşme yaşayan hastalar arasında bile, giderek artan sayıda kanıt vardır; bunların önemli bir kısmında tekrarlayan KY olaylarının eşlik ettiği tekrarlayan SV disfonksiyonu gelişecektir.

Sol ventrikül yapısı ve fonksiyonu düzelen bazı hastaların, neden KY olaylarından (*miyokardiyal remisyon*) uzak kaldığı ve sol ventrikül yapısında ve fonksiyonunda benzer düzelme gösteren diğer hastaların ise neden tekrarlayan KY olayları yaşamaya devam ettiğine ilişkin biyolojik bir açıklama yoktur.

- Ters remodeling kalbinin, yetersizlik kalbinin birçok moleküler özelliğini koruduğuna dair tutarlı bulgulara dayanan bu fenomen için makul bir açıklama:

- Ters SV remodelingi, normal koşullar altında SV'nin pompa fonksiyonunun sürdürülmesi için kalbin yeni, fakat daha az patolojik ve “*sabit bir duruma*” geçişini temsil etmesidir.
- Bununla birlikte, bu adaptasyon “daha az biyolojik ve kasılma rezerv kapasitesine sahiptir”; dolayısı böyle bir kalp hemodinamik, nörohormonal veya çevresel strese yanıt olarak SV fonksiyon bozukluğunu daha kolay yeniden geliştirmeye daha yatkındır.

Bu rezerv kapasitesinin kaybından sorumlu olan kesin biyolojik motifler bilinmemekle; kardiyak miyositlerin progresif kaybı, kardiyak miyositlerin transkriptom, metabolom ve proteomunun persistan disregülasyonu ve kardiyak miyositleri çevreleyen hücre dışı matrisin doğal 3 boyutlu organizasyonunun progresif erozyonu muhtemel ters SV remodelingine katkıda bulunur.

Bu bakış açısı, uzun süreli ve/veya kalıcı hasarlardan (enerji anormallikleri, miyokardiyal enfarktüs) ziyade, kalıcı klinik stabilite ile ilişkili sol ventrikül fonksiyonunun spontan iyileşmesinin klinik örneklerinin büyük çoğunluğunun geçici hasarlanmadan (enerji defektleri, miyokardiyal oksinler) sonra meydana geldiği gözlemlenebilir.

Kardiyomiyopatinin Etiyolojisi

KY'nin patofizyolojik temelini anlamak, KYiEF'li hastaların prognoz ve tedavisini anlamak için çok önemlidir. Gerçekten de spesifik kardiyomiyopatilerin tedavisi; özellikle Kardiyonkoloji alanında, trastuzumab ile ilişkili ventriküler disfonksiyon ve immün kontrol noktası inhibitörlerine enflamatuvar yanıtlar gibi gelişen bir alandır.

ErbB2 (HER2/neu) sinyalinin (örneğin trastuzumab) bloke eden monoklonal antikorlar, kardiyak homeostazı ve miyokardiyal onarımı bozar; sistolik ve diyastolik disfonksiyona neden olur.

- Meme kanserli hastalarda, trastuzumab tedavisinin erken SVEF düşüşlerine ve 3 yılda tam olmayan iyileşmeye (örn., persistan subklinik disfonksiyon) neden olduğu bildirilmiştir (*Narayan HK et al. Circulation 2017;135: 1397–412*).
- SVEF düşüşüyle en tutarlı şekilde ilişkilendirilen ekokardiyografik parametreler: SV volümleri; uzunlamasına ve çevresel gerginlik (longitudinal and circumferential strain); arteriyel yük ve ventriküler arteriyel bağlantı oranıdır (arterial load, and the ventricular arterial coupling ratio [Kalp ve arteriyel sistem arasındaki etkileşimi değerlendirme]).
- **Takotsubo kardiyomiyopatisi**, daha önce duygusal sıkıntıların yol açtığı ve SVEF'sinin mutlak iyileşmesiyle düzelen geçici, şiddetli bir SV disfonksiyonu dönemi olarak düşünülmüştür.

- Normal SVEF'sine dönüşe ve serum biyomarkerlerinin normalleşmesine rağmen, önceden Takotsubo kardiyomiyopatisi olan hastalar benek izleme ekokardiyografi'de (*speckle-tracking echocardiography*) kalıcı azaltılmış apikal çevresel gerinim ve azaltılmış global boylamsal gerinim ve ayrıca kardiyak manyetik rezonans (CMR) üzerinde doğal T1 haritalama değerlerinde artış yaşadı.
- Bu kalıcı subklinik kardiyak disfonksiyon, aynı zamanda, miyokardiyal makrofaj enflamatuvar infiltratlı düşük dereceli kronik enflamatuvar durum ve sistemik proenflamatuvar sitokinlerde artışla da karakterize edilir.

Ayrıca, **InterTAK** kayıtlarından son veriler Takotsubo kardiyomiyopatisinin morbiditesinin, uzun vadeli sonuçlarının akut koroner sendromlara benzer olduğunu vurguladı (*Ghadri JR, Kato K, et al. J Am Coll Cardiol 2018;72:874–82*).

Bununla birlikte, makale yazımı sırasında, bir KYiyEF fenotipi geliştirecek Takotsubo kardiyomiyopatisi hastaların oranı bilinmemektedir ve bu hastaların devam ettirilen KYTT'den fayda sağlayıp sağlamayacağı da net değildir.

- **Alkole bağlı kardiyomiyopati** hastalarında, genellikle alkol tüketiminin kesilmesinin ardından önemli ölçüde tersine SV remodelingi vardır. Gözlemsel bir çalışma, alkole bağlı kardiyomiyopatisi denekler arasında 15 yıllık takipte diğer KY etiyojilerine kıyasla iyileşmenin devamlılığının arttığını göstermektedir.
 - Alkole bağlı kardiyomiyopati ve DKMP'de, çoğunlukla kesilen/budanan Titin (TTN- *To Truncating variants in Titin*) varyantları nedeniyle ortak bir genetik yatkınlık bildirmiştir (*Ware JS, Amor-Salamanca A, et al. J Am Coll Cardiol 2018;71:2293–302./ Fauchier L, Babuty D, et al. Eur Heart J 2000; 21:306–14*).
 - Sağkalım önyargısı ile sınırlı diğer çalışmalarda, **Panel** alkole bağlı kardiyomiyopatisi KYiyEF hastalarında bile KY için tıpsal tedaviye genel olarak devam edilmesini önerir.
- **Fulminant miyokardit**, nispeten nadir görülen bir sendromdur ve genellikle kardiyojenik şok için akut mekanik destek gereken hastaların ilk epizottan sağ çıkması durumunda, bunlar 11 yıllık >%90 transplantasyonsuz mükemmel sağkalımla ilişkilidir.
 - Johns Hopkins'in klinikopatolojik bir çalışmasında, daha katstrofik bir klinik sunumu, akut ataktan kurtulularda daha yüksek tam miyokardiyal iyileşme olasılığı ile ilişkilendirildi (*Lieberman EB, Herskowitz A, Rose NR, et al. Clin Immunol Immunopathol 1993;68:191–6*). Fulminan miyokarditin prezentasyonunun biyolojisi dramatik olarak farklı hayatta kalma eğrilerine sahip olmaları göz önüne alındığında, fulminan-olmayan prezentasyonlu akut miyokardit biyolojisinden muhtemelen farklıdır.

- Bir başka çalışmada, fulminant olmayan akut miyokardit, 11 yılda %45 transplantasyonsuz sağkalım oranı ile ilişkilendirildi. Buna karşılık, fulminant ve fulminant olmayan miyokarditin uluslararası kayıtlarından elde edilen veriler, fulminant lenfositik miyokarditi olan erişkinlerde, 60. günde ve 7 yıllık takipte, fulminant olmayan lenfositik miyokarditli erişkinlere kıyasla daha sık kalp ölümü veya kalp transplantasyonunun meydana geldiğini ortaya koymuştur (*Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, et al. J Am Coll Cardiol 2019;74:299–311*).
- Fulminant ve fulminant- olmayan miyokardit hastalarının uzun vadeli klinik sonuçlarının çelişkili doğasından **Panel** KYİyEF hastalarının bu alt popülasyonlarının her ikisinde de KYTT'ye devam etmenin, ilave uzun vadeli sonuç verilerini beklerken uygun olduğuna inanıyor.

KYİyEF'nin Çalışan/Geçerli Tanımı

KYİyEF'li hastalar, KY için biyolojik substratı ve klinik seyri KYdEF ve KYkEF'li hastalardan farklı olan, belirgin şekilde yanıt veren KYdEF'li hastaların bir alt grubunu temsil eder.

Panel bunların, başlangıçta sol ventrikülü remodeling olmuş (örneğin dilate) KY hastaları olduklarını belirtmek için bu hastaların iyileşmiş (recovered) EF'li KY hastaları (KYİyEF) olarak adlandırılmalarını önerdi.

- Bu terminoloji ayrıca, bu hastaların SVEF>%50 olan KYkEF'li hastalarla ve aynı zamanda, SVEF'si kötüleşen KYkEF hastalarını temsil edebilen orta düzeyde (mid-range) SVEF'li (%40 ile %50) hastalarla karıştırılmasını öner.

Daha önce belirtildiği gibi, bu benzersiz hasta grubunu anlamamızın önündeki büyük engellerden biri, KYİyEF'nin tanımına ilişkin standardizasyon eksikliğidir. İkinci bir sınırlama, bu hastaların nasıl takip edilmesi gerektiğine ilişkin güncel kılavuzların olmamasıdır.

- Buna göre, **Panel** klinik bakıma rehberlik etmesi için aşağıdaki genel önerileri önerdi: KYİyEF'li hastaları tanımlarken, SVEF'deki değişikliklerin miyokardiyal hasarın doğası ve kapsamı, SV remodelinginin derecesi, süresi ve başlatılan tedavi türü dahil bir dizi farklı değişkeni birleştirdiğini kabul ederek, hastanın SVEF “yörüngesine” odaklanılması önemlidir.
- KYİyEF için geçerli bir tanım da Literatürdeki çalışmaların çoğuyla tutarlı bir KYİyEF tanımıdır:
 - (1) Başlangıçta düşük SVEF <%40 dokümantasyonu;
 - (2) SVEF'de \geq %10'luk mutlak düzelleme; ve
 - (3) SVEF'nin ikinci ölçümünde >%40 bulunması.

- SVEF'deki bu düzelmelere tipik olarak SV volümlerinde bir azalma, küçülme eşlik eder.
- KYiyEF SVEF'deki değişikliklerin ölçülmesi, bazal SVEF'den en az 3 ile 6 ay sonra; kalp hızı veya yüklenme koşullarına bağlı sekonder gelişecek SVEF'deki akut değişiklikleri önlemek için, hasta hemodinamik olarak stabil olduğunda elde edilmelidir.

Kardiyomiyopatisi İyileşmiş Hastaların Tedavi Yaklaşımı

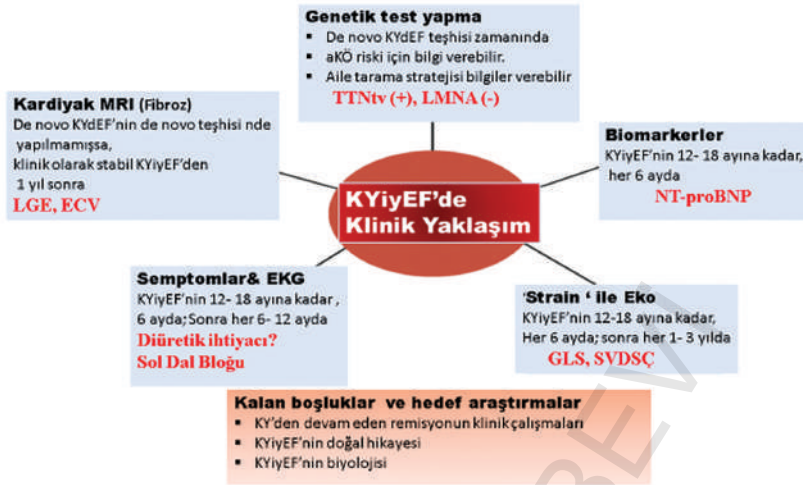
Sonuçlarda düzelmeye rağmen, KYiyEF'li hastalar, KY olmayan hastalara göre halen daha sonraki KY için hastaneye yatış ve ölüm riski altındadır; bu nedenle “normal” olmazlar veya KY'den gerçekten kür/tedavi olmazlar veya iyileşmezler.

- Daha önce tartışıldığı gibi, bazı hastalarda önemli ölçüde ters SV remodelingine rağmen normalize olan SVEF ve SV boyutlarında bile bu düzelmeler, çoğu kez gerçek KY'nin gerçek tedavisi/küründen ziyade *miyokardiyal remisyon*'u temsil eder. Daha az şiddetli bir fenotipe sahip olsa da bu önemli popülasyonun optimum klinik tedavisi, sağlam prospektif verilerin eksikliğinden dolayı belirsizliğini koruyor.
 - **Panel** mevcut en iyi kanıtları, varsayılan mekanistik iç görüleri ve klinik uygulama deneyimini kullanarak, bu soruların yanıtlarını bilgilendirmeye yardımcı olabilecek değerlendirme, sürveyans ve tedavi için aşağıdaki çerçeveyi önerdi.(Şekil 3 bkz. 252).

Klinik Muayene, Semptomatoloji ve Elektrokardiyogram

Juguler venöz distansiyon ve aşırı volüm yüklenme bulguları özellikle KYiyEF ile ilgilidir.

- Semptomların rahatlaması için hala kulp-diüretiklerine ihtiyaç duyan KYiyEF hastaları, daha yüksek bir risk popülasyonunu temsil edebilir; bunların tekrarlayan KY olayları (yani nüks) açısından daha yüksek risk altında olduklarını işaret eder.
 - Dahası, persistan efor dispnesi yaygındır; fakat dispnenin şiddeti genellikle daha azdır. Dinlenme veya egzersizle pulmoner kapiller uç basınçta daha az artış; kronotropik yetersizliği, pulmoner hipertansiyonu, sistemik vazodilatör rezervinin olmamasını ve/veya mikrovasküler disfonksiyonu yansıtabilir.
 - Elektrokardiyogram (EKG) ayrıca KYiyEF'li hastalarda risk sınıflandırması için maliyeti uygun bir yöntemdir.
 - Sol dal bloğu CRT yanıtı için öngörücü olmasına rağmen, sadece KYTT uygulandığında daha düşük düzelme olasılığı ile ilişkilidir.



Şekil 3. Semptomların ve EKG'nin klinik değerlendirmesi, daha yüksek nüks riski olan KYİyEF'li hastaları belirleyebilir. Diüretiklere duyulan persistan ihtiyaç ve sol dal bloğu, daha yüksek riskli alt grupları temsil eder. Kardiyak manyetik rezonans görüntülemeye geç gadolinium artışı (LGE) olmaması, iyileşme veya remodelingin güçlü bir prediktörüdür ve gelişmiş prognoz ile ilişkilidir. Yüksek ECV (extracellular volume) değerleri (ödem veya fibrozu ima eder), spesifik kardiyomyopatilerin tanısal anlayışını da düzeltebilir. Daha yüksek mutlak GLS (absolute global longitudinal strain [örneğin >%16] gibi), kısa süreli takipte SVEF'in stabilitesi ile ilişkilidir ve dilate kalpler arasında bile daha yüksek GLS, KYİyEF durumu ile ilişkilidir. Genetik dilate KMP'deki prognoz, TTNtv (with truncating variants of the titin gene) 'nin KYTT'ye olumlu yanıt verme ve KYİyEF durumuna ulaşma olasılığı daha yüksek ve LMNA mutasyonlarının, KYİyEF durumuna rağmen AKÖ'ye yanıt verme ve yüksek risk sunma olasılığı daha düşüktür. Nörohormonal KY tedavisi ile NT-proBNP'de daha büyük düşüşler, SV yapısı ve fonksiyonunda daha büyük düzelmelerin yanı sıra düzelen klinik sonuçlarla da ilişkilidir. KYİyEF hastalarında NT-proBNP'de bir artış, KY nüksünden önce gelebilir. KYİyEF'nin doğal hikayesini daha iyi anlamak için başlangıç kohortlarının geliştirilmesiyle ilgili boşluklar devam etmektedir. Yeni tedavi edici hedefler geliştirmek, KYİyEF biyolojisini daha iyi tanımlamak ve temel çalışmalarının yanı sıra klinik remisyonun sürdürülmesi için hangi klinik bakım unsurlarının önemli olduğunu tanımlamak için ek klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. **Kısaltmalar:** KYİyEF- İyileşmiş EF ile KY. GLS- global longitudinal strain; SVDAÇ- Sol ventrikül diyastol sonu çapı. LGE- late gadolinium enhancement.

- Ek olarak, yüzey EKG'sindeki repolarizasyon heterojenliği parametreleri (örneğin, QRST açısı, QT dispersiyonu), akut KY ve iskemik olmayan kardiyomyopati hastaları arasında miyokardiyal iyileşme ile ilişkilidir.
- EKG'nin tam olarak normalleşmemesi durumunda, miyokardiyal hastalığın var olduğu, kaldığı varsayılmalıdır.

Dilate Kardiyomyopatinin Aile Hikayesi ve Altta Yatan Genetik Riskin Değerlendirmesi

Hastanın prognozu ve iyileşmesinin yanı sıra çocukları ve diğer birinci derece akrabaları için çıkarımlar olduğu ölçüde SVEF veya klinik gidişattan bağımsız olarak, iskemik olmayan dilate kardiyomyopati (DKMP) hastalarda her zaman

kapsamlı bir 3 nesil aile öyküsü önerilir. Bir DKMP probandının tüm birinci derece akrabalarının ekokardiyografi, EKG ve klinik muayene ile klinik taramaya girmeleri önerilir.

- **Panel** ek olarak, klinisyenlerin iyileşmiş DKMP'ler arasında bile genetik test yapmak için istekli olmalarını tavsiye etmiştir; çünkü sonuçlar, aile için KY riskini bildirmenin yanı sıra, iyileşmenin sürekliliği, KY tekrarı veya ani ölüm riski ve atriyal aritmi riski hakkında prognozu bilgilendirebilir.
- 2012'de DKMP olgularının %15 ile %25'inin nadir görülen TTN (Truncating Titin) varyantları ile ilişkili olduğuna dair çığır açan bulgular yayınlandı; peripartum kardiyomiyopatili kadınların %15'inin TTN'de kesim (truncating) taşıdığı göstermiştir (*Ware JS, Seidman JG, et al. N Engl J Med 2016;374:2601–2.*).
 - Titin, sarkomerin uzunluğunu Z diskinden M bandına kadar uzanan, kalpteki en büyük proteindir ve kasılmayı düzenleyen moleküler bir yay olarak işlev görür. DKMP'nin bilinen diğer genetik etiyolojilerinin aksine, TTN'deki kesik varyantlar, KYTT ve SVAD (sol ventriküle yardımcı cihaz)'ye maruz kaldıktan sonra iyileşme ile uyumludur; ancak bu düzelmenin sürdürülebilirliği iyi karakterize edilemedi.
 - KYiyEF bakımında bir diğer önemli husus ise, KYiyEF hastasının ani kalp ölümü riskini belirlemesidir; bu risk altta yatan belirli kardiyomiyopatilerde SVEF'sinin iyileşmesine rağmen devam eder. Örneğin; DSP, SCN5A, LMNA ve FLNC'deki patojenik mutasyonlar, KYTT'ye ve SVEF'deki düzelmelere rağmen DKMP'nin diğer genetik ve genetik olmayan etiyolojilerine kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek malign aritmi riski taşır.

Biyomarkerler: Dolaşımdaki biyomarkerler, intrinsek miyokardiyal özelliklerin yanı sıra periferel ve lokal metabolik faktörlerden de etkilenirler.

- Natriüretik Peptidler -Ventriküler remodelingini, Troponin -Miyokardiyal hasarı, ST2 -Enflamasyonu ve Galektin-3 -Fibroz gibi miyokardiyal hasar ve onarımın genel olarak farklı mekanik yollarını yansıtır.
- Biyomarkerler KYdHFdEF'de bağımsız ilave prognostik bilgiler sağlayabilir.
 - KYiyEF ile ilgili olarak, KYTT ile NT-proBNP'de daha büyük bir azalma, SVEF'de daha fazla düşme ve SV volümünde daha fazla azalma ve düzelen klinik sonuçlar ile ilişkilidir.
 - Düşük SVEF hastasında çoklu biyomarkerler SVEF'de düzelme ile ilişkili bulunmuştur. Çünkü, KYiyEF'de hasta ve miyokardiyum tekrarlayan SV fonksiyon bozukluğu riskinde olduğundan; hastanın düzenli poliklinik ziyaretleri ve seçilen görüntüleme modelleri ile spesifik biyomarkerlerin zaman içinde seri ölçümlerinin gerçekleştirilmesi dikkate alınmalıdır.

2- Boyutlu Ekokardiyografi: Klinik duruma ek olarak, KYTT'ye yanıt verenlerin durumu en sonunda 2- boyutlu ekokardiyografi ile belirlenir.

- Sol ventrikülün sistol ve diyastol sonu volümlerinde azalma, fonksiyonel mitral regürjitasyonunda düzelme ve sağ ventrikül disfonksiyonunun olmaması dahil olmak üzere, spesifik ekokardiyografik özellikler KYiyEF'in karakteristik özellikleridir.
 - Miyokardiyal fonksiyonlardaki büyük düzelmelere rağmen, global uzunlamasına gerinim (global longitudinal strain) ve diyastolik fonksiyon KYiyEF'de nadiren normalleşir.
 - Bununla birlikte, KYiyEF hastalarında, daha yüksek global uzunlamasına gerinim (örneğin >16 mutlak global longitudinal gerinim), kısa vadeli takipte SVEF stabilitesi ile ilişkilidir (yaklaşık 2 yıl). Ayrıca, daha yüksek başlangıçlı mutlak uzunlamasına gerinimin (örneğin >8), akut dekompanse KY'li DKMP hastalarının daha büyük SV boyutları olan bir retrospektif bir kohortunda bile, KYiyEF durumu ile ilişkili olduğu gösterildi.

Sine Manyetik Rezonans (CMR) Görüntüleme: CMR en iyi şekilde KydEF'nin 'de novo' tanısı sırasında etiolojinin anlaşılmasında miyokardiyal substratı karakterize etmek için kullanılır. Örneğin, geç gadolinyum artışı paterni, sarkoidoz ve bazı kas distrofilere gibi spesifik kardiyomiyopatileri için çok fikir verici olabilir.

- Geç gadolinyum artışının varlığı ve yaygınlığı, KY'nin iskemik ve iskemik olmayan durumlarının her ikisinde de nörohormonal tedavinin cevabı ve riskinin öngörenidir.
- İskemik olmayan kardiyomiyopatide, geç gadolinyum artışının olmaması iyileşme veya remodelingin güçlü bir öngörenidir ve düzelmiş prognoz ile ilişkilidir.
 - Hücre dışı volümünü ve interstisyel fibrozu ölçmek için CMR'de T1 haritalamanın kullanılması, KY'de tedaviye yanıtın ve gelişmiş prognostikasyonun bir başka öngörücüsü olarak umut vaat etmektedir. Bununla birlikte, bir dereceye kadar SV'de remodeling veya iyileşme meydana geldikten sonra CMR'nin faydası büyük ölçüde bilinmemektedir.

Klinik Senaryolar: Burada tartışılan bilgiler ve sınırlamalar çerçevesinde **Panel** KYiyEF'li hastaların tedavisinde sık sorulan klinik sorulara aşağıdaki yanıtları tavsiye ediyor.

1. KYiyEF’de KY ilaçlarından herhangi biri veya tümü durdurulabilir mi? Tedavi için bir “işaret” var mı?

Tedavi için bir “işaret” var mı? Açık etiketli (open label) randomize pilot TRED-HF (*Withdrawal of Pharmacological Treatment for Heart Failure in Patients With Recovered Dilated Cardiomyopathy*) çalışmasında, araştırmacılar “asemptomatik KYDEF hastalarında, SVEF’si <%40’tan >%50’ye çıkar, SV diyastol sonu volümü, hacmi normale döner ve NT-proBNP tedaviden sonra <250 ng/l ise KYTT’nin kesilebileceği hipotezini test etti: 936 hasta tarandıktan sonra, 51 hasta ya KYTT’nin KY protokolünün aşamalı kesme protokolüne ya da KYTT ile tedaviye devam olarak randomize edildi. 6 ay içinde, KYTT kesilen birinci gruptan 25 kişiden 11’i (%44) ve ikinci gruptan 25 kişiden 9’u (%36), “SVEF’de >%10 ile <%50’ye kadar düşüşle, SV diyastol sonu volümünde >%10 artışının normal aralığın üstüne çıkması ve NT-proBNP’nin >400 ng/l’ye iki katına çıkması veya klinik KY kanıtı” ile tanımlanan bir KY nüksü yaşadı; bu hastalarda önemli olarak ölüm olmadı. (*de Groot P, Fertin M, Pentiah AD, Goéminne C, Lamblin N, Bauters C. Circ Heart Fail 2014;7:434–9.*)

- **Panel** hafifleten koşullar olmadıkça, KYiyEF’li hastalarda KYTT’nin durdurulmamasını önerir.
- Bu bağlamda, TRED-HF’de, KYTT’nin kesilmesinden sonra KY’nin nüksetmesinin günler veya haftalar yerine aylar içinde meydana gelmesi dikkat çekicidir.
 - Buna göre, KYiyEF’li hastalar, nörohormonal antagonistleri birkaç gün boyunca araya giren bir hastalık veya başka bir klinik nedenden dolayı durdurursa, kısa vadede tekrarlayan yeniden KY gelişimi olası değildir.
 - Diüretik ajanların kesilmesi KYiyEF hastalarında teşvik edilir; gerçekten de diüretik eksikliğini tolere etme yeteneği, KYiyEF’de tekrarlayan KY riskinin daha düşük bir göstergesi olabilir (*Wilcox J, Yancy CW. Lancet 2019;393:8–10*).
 - **Panel**, KYiyEF’li bir hasta diüretiklere ihtiyaç duymaya devam ederse, KYTT’nin (hedef dozlara) daha fazla titrasyonunun (arttırılması) düşünülmesini önerir. Ek olarak, bir ACEİ yerine bir ARNİ (angiotensin receptor neprilysin inhibitör) kullanılması düşünülmelidir.
- PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*) ve PARAGON-HF (*Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction*) çalışmalarının son toplu analizleri, tek başına bir RAS inhibitörü ile karşılaştırıldığında, sakubitril/valsartanın tedavi edici etkilerinin KY ve hafif derecede düşük EF’li hastaları kapsadığını ortaya koymuştur (*Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Circulation 2020;141:352–61.*)

- Mevcut klinik uygulamada KYarEF (HFmrEF)'li hastaların çoğunda KYiyEF olması muhtemeldir, bu da muhtemelen KYarEF'de devam eden nöro-hormonal blokajın neden tedavi edici bir yarar olduğunu açıklamaktadır.
- **Panel** uzmanlarının deneyimlerine göre; belirli bir hastada KYTT'ye devam edip etmeme konusunda belirsizlik varsa, SVEF'de nüks ve tekrarlayan düşüş yaşayan hastalarda daha yüksek tekrarlayan miyosit hasarı olasılığı olduğu ve SVEF'sini ikinci kez iyileştirme yeteneğinin azaldığı şeklindeki klinik gözlemlerin varlığı nedeniyle ilaç tedavisine devam edilmelidir.

2. Bu hastalar nasıl takip edilmeli? Takip sıklığı ne olmalıdır?

Tablo 3'te, KYiyEF hastalarında tedaviye rehberlik etmek için test etme aralığı için Panelin uzlaşması ile alınan tavsiyesi özetlenmiştir:

- KYiyEF'li hastalar tedavi uygulayan klinisyen tarafından en az 1 yıl süreyle, "stabil" kabul edildiğinde; en az 3 yıl boyunca 6 ayda bir; daha sonra ise nüks ve KY nedeniyle hastaneye yatma riski nedeniyle en az her yıl görülmeleri tavsiye edilir.

Tablo 2. KYiyEF için Önerilen Takip Aralığı.

Takip Süresi Dönemi aralığı (KYiyEF Tanımını karşıladıktan Sonra)	Klinik muayene ve EKG	Holter Monitoring (24 saat)	NT- pro BNP	Mekanik 'strain' ile ekokardiyografi	CMR
KYiyEF'nin 12-18 ayına kadar her 6 ayda	x		x	x	
Her 6-12 ayda (minimum)					x*
Optimal ekokardiyografi/görüntüleme aralığı bilinmiyor. Stabil iyileşmeden sonra etiyojolojiye bağlı olarak sürekliliği her 1-3 yılda bir değerlendirmek makul klinik uygulamadır.	x		x		
Atriyal disritmi riski taşıyan belirli genetik kardiyomyopatiler için her 1-2 yılda bir (örn., TTN).		x		x	

- Daha yüksek risk altındaki hastalar: (ör. Persistan sol dal bloğu, genetik DKMP, daha yüksek biyomarker profilleri, daha fazla komorbidite) daha kısa bir görüntüleme takibi aralığı için seçilebilir.
 - Ek olarak, uzun süreli KYiyEF'li hastalar, koroner arter hastalığı gibi yeni edinilmiş bir durum veya daha erken bir zaman noktasında teşhis edildiğinde, mevcut olmayan yeni AF başlangıcı veya yeni bir aritmi görünümü nedeniyle nüks edebilir.

KYiyEF hastaları daha önce anlatıldığı gibi dikkatli bir şekilde takip edilmeli ve klinisyenler “tekrarlayan KY’lerin tümünün KYTT’nin başarısızlığından olmadığını” anlamalıdır ve yeni, eşzamanlı altta yatan yeni kardiyak koşulların varlığının bir açıklama olabileceğini kabul etmelidir.

3. KyiyEF hastalarında ICD jeneratör değişikliği indike mi?

SVEF \leq %35 iken Ani kalp ölümünün primer korunması, önlenmesi için ICD yerleştirilen KYiyEF hastaların alt kümesinin, SVEF iyileştikten sonra ICD tedavisinden yararlanmaya devam edip etmediği açık değildir.

Bununla birlikte, belgelenmiş SV disfonksiyonunun daha uzun sürmesi, ICD’si olan KYiyEF hasta alt grubunu, SVEF’si nispeten kısa bir zaman çerçevesi içinde $>$ %35 ile %40’a iyileşen ve bu nedenle ICD implantasyonu için uygun kullanım kriterlerini karşılamayan hastalara göre, doğası gereği daha yüksek riskli ani kalp ölümü kategorisine yerleştirebilir.

- Yakın zamanda yapılan bir meta analiz, \geq %45’e iyileşen EF hastaları arasında kalıcı aritmik risk olduğu görüşünü bu hastaların yılda %3,3 oranında uygun ICD tedavisi desteklemektedir (*Smer A, Saurav A, Azzouz MS, et al. Am J Cardiol 2017;120:279–86.*).

SCD HeFT'nin (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*)’nin bir analizi, takip sırasında EF $>$ %35’e iyileşme gösteren hastalar, EF’si \leq %35’te kalanlara kıyasla ICD ile benzer bir mortalite yararı gösterdi (*Adabag S, Patton KK, Buxton AE, et al. JAMA Cardiol 2017;2:767–74.*).

- KYiyEF hastalarında cihaz tedavisi, mevcut uygulama kılavuzlarında özel olarak ele alınmamıştır.
 - Bununla birlikte, kılavuzlar, ICD tedavisinin, klinik KY mevcutsa, SVEF’den bağımsız olarak yüksek aritmi riskiyle ilişkili belirli patojenik genetik mutasyonları taşıyan hastalar için uygun olabileceğini belirtmektedir (*Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic evaluation of*

cardiomyopathy—a Heart Failure Society of America Practice Guideline. J Card Fail 2018;24:281–302.)

- SVEF normalleşmesine rağmen ölümcül aritmiler meydana gelebileceğinden, LMNA, SCN5A ve FLNC gibi genlerdeki spesifik mutasyonlar için EF'den bağımsız olarak bir ICD'nin profilaktik yerleştirilmesine ilişkin hususlar önerilmiştir.

KYiyEF popülasyonları arasında ICD tedavisi için prospektif çalışma yoktur; ancak bugüne kadarki en iyi kanıta dayalı olarak veriler KYiyEF'li çoğu hasta için ICD jeneratör değişikliğini destekleyecektir; özellikle yüksek aritmi riski ile ilişkili zararlı bir genetik mutasyon bulunan, uygun şokların geçmişi belgelenen veya EKG anormal kalan hastalarda (*Thomas IC, Wang Y, See VY, Minges KE, Curtis JP, Hsu JC. Heart Rhythm 2019;16:733–40.*).

Kural olarak, CRT sürdürülmelidir; çünkü elektriksel uyumsuzluk ve SV remodelingi ilerlemesinin senkronizasyonun kaybıyla tekrarladığı bilinmektedir.

- Kalp yetersizliği tanımına ve evrelerine SVEF yörüngesinde özellikle hastalığın progresyonunun durdurulması ve ters remodelinge olumlu katkı sağlayan elektriksel cihazlar ve tıbbi farmakolojik tedavilerin klinik faydaları da dikkate alınarak evrensel yeni tanımlama yapılmıştır. KY ile İyileşmiş/düzelmiş EF'li hastaları da kapsayan tanım prensipleri aşağıda özetlenmiştir.

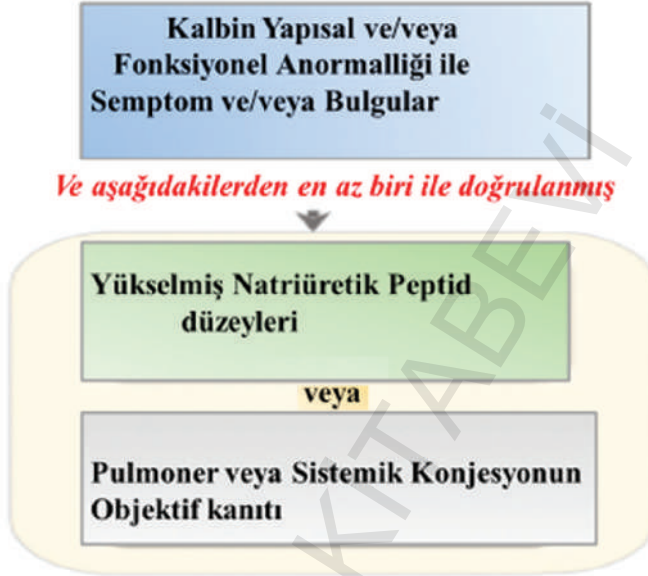
Uzlaşma beyanı: KY'nin Evrensel Tanımı ve Sınıflandırılması

HFSA HFESC, HFSJ ve Yazma Raporu KY'nin Evrensel Tanımı Komitesi ("*Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, the Cardiac Society of Australia and New Zealand, and the Chinese Heart Failure Association*" tarafından onaylandı) (*Journal of Cardiac Failure Vol. 00 No. 00 2021*)

Özetle: Bu belgede, aşağıdaki gibi evrensel bir KY tanımı önerildi: KY, yapısal ve/veya fonksiyonel bir kardiyak anormalliğin neden olduğu ve yüksek natriüretik peptid seviyeleri ve/veya pulmoner veya sistemik konjesyonun objektif kanıtıyla desteklenen semptomlar ve/veya belirtiler içeren bir klinik sendromdur (**Şekil 5**).

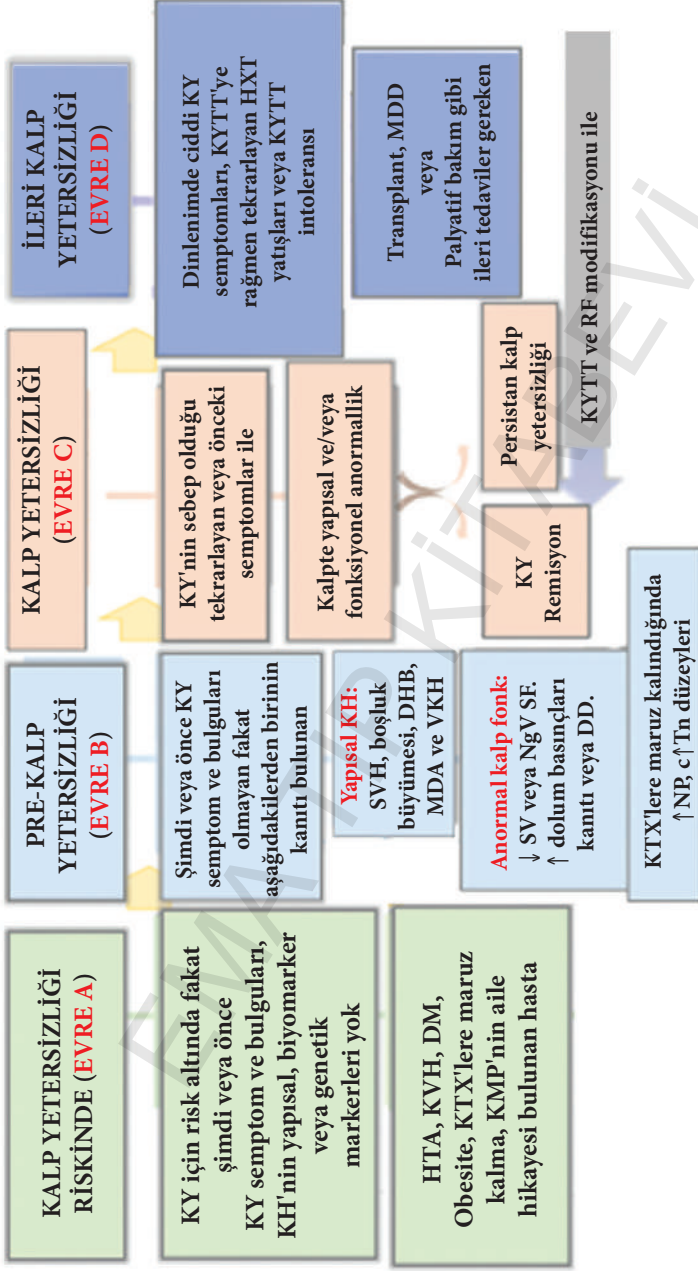
KY'nin yenilenmiş evreleri şu şekilde önerildi (**Şekil 6**): KY için riskli (Evre A), KY riski taşıyan; ancak şimdi veya önceden KY semptomları veya belirtileri olmayan ve yapısal veya biyolojik belirteçler ile kalp hastalığı kanıtı olmayan hastalar. Ön kalp yetmezliği (Evre B), mevcut veya önceden KY semptomları veya bulguları olmayan; ancak yapısal kalp hastalığı veya anormal kalp fonksiyonu kanıtı veya yüksek natriüretik peptid seviyeleri olan. Yapısal ve/veya fonksiyonel bir kardiyak anormalliğin neden olduğu mevcut veya önceki semptomları ve/veya KY belirtileri olan hastalar için KY (Evre C). Şiddetli semptomları ve/veya istirahat

KY belirtileri, KYTT'ye rağmen tekrarlayan hastaneye yatışlar, KYTT'ye karşı dirençli veya tolere edemeyen, transplantasyon, mekanik dolaşım desteği veya pal-yatif bakım gibi gelişmiş tedaviler gerektiren hastalar için ileri KY (Evre D).



Şekil 5. Kalp Yetersizliğinin Evrensel Tanımı (Journal of Cardiac Failure vol 00, number 00 2021) Kısaltmalar: HXT- Hastane; MDD- Mekanik dolaşım desteği; MDA- Miyokardiyal doku anormalliği; DF- Risk faktörleri; SğV- Sağ ventrikül; SV- Sol ventrikül; SF- Sistolik fonksiyon; SVH- Sol ventrikül hipertrofisi; DD-Diyastolik disfonksiyon; VKH- Valvüler kalp hastalığı; DHB- Duvar hareket bozukluğu; KTX- Kardiyo-toksinler; KYTT- Kılavuzların yönlendirdiği tıbbi tedavi; KH- Kalp hastalığı.

Son olarak, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (SVEF) göre yeni ve revize edilmiş bir KY sınıflandırması önerildi. Sınıflandırma, düşmüş EF'li KY'yi (KYdEF) içerir: SVEF \leq %40 olan KY; Orta aralık EF (KYHFarEF) ile KYHF: SVEF %41-49 ile KY; Korunmuş EF'li KY (KYkEF): SVEF \geq %50 olan HF; ve düzelmiş EF'li KY (KYdzEF): Başlangıç SVEF'si \leq %40 olan KY, başlangıç SVEF'inden \geq 10 puanlık bir artış ve SVEF'nin ikinci ölçümünün $>$ %40 olması.



Şekil 6. KY'nin gelişimi ve progresyonundaki evreler.

Kısaltmalar: HXT- Hastane; MDD- Mekanik dolaşım desteği; MDA- Miyokardiyal doku anormallığı; DF- Risk faktörleri; SgV- Sağ ventrikül; SV- Sol ventrikül; SF- Sistolik fonksiyon; SVH- Sol ventrikül hipertrofi; DD-Diyastolik disfonksiyon; VKH- Valvüler kalp hastalığı; DHB- Duvar hareket bozukluğu; KTX- Kardiyotoksinler; KYTT- Kılavuzların yönlendirdiği tıbbi tedavi; KH- Kalp hastalığı. (Kalp Yetersizliğinin Evrensel Tanımı ve Sınıflandırılması. *Journal of Cardiac Failure* vol 00, number 00 2021)

EMA TIP KİTABEVİ



BÖLÜM II

Konjestif Sendrom

- 2.1. Kalp Yetersizliğinde Sistemik Venöz Konjesyonun Etkisi
- 2.2. Ky'de Sistemik Venöz Konjesyonun Gelişimi
- 2.3. Konjestif Sendrom ve Dekonjesyonu Anlamak
- 2.4.A Kalp Yetersizliği Hastasında Klinik Muayenenin Rolü
- 2.4.B Kalp Yetersizliği Pratiği: Konjestif KY'de 10 Adımda Volüm Durumunu Değerlendirmek
- 2.4.C Kalp Yetersizliğinde Dekompansasyonunun Bir Markeri Torasik İmpedans
- 2.5. Kalp Yetersizliğinde Aşırı Volüm Yüklenmesi ve Konjesyon Patofizyolojisini Yeniden Değerlendirme Zamanı

EMA TIP KİTABEVİ

2.1.

Kalp Yetersizliğinde Sistemik Venöz Konjesyonun Etkisi

Sistemik venöz konjesyon, KY sendromunun farklı zararlı nörohormonal yolların aktivasyonundan kaynaklanan ayırıcı özelliklerinden biridir. Hastanın semptomlarına ve hastane başvurusuna neden olmaktan ayrı olarak konjesyonun kendisinin de kalp yetersizliğinin yapısal ve fonksiyonel bozukluğunun progresyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir. Ek olarak; sistemik venöz konjesyon, yetersiz organ perfüzyonuna bağlı olarak diğer organlarda (böbrek ve karaciğer gibi) zararlı etkiler meydana getirmektedir. Endotel hücre aktivasyonu, değiştirilmiş ventriküler geometri ve fonksiyonel mitral yetersizliği önerilen mekanizmalar arasındadır.

Diüretikler ve vazodilatörler (sadece klinik olarak semptomları rahatlatıcı dekonjesyon ve preload düşürücü etkileri ile), çoğunlukla altta yatan kardiyorenal mekanizmaların iyi anlaşılabilmesi nedeniyle tedavi seçeneklerinin temeli olmaya devam etmektedir. Son zamanlarda ultrafiltrasyon; diüretik direncinin belirlenmesinde invaziv bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır.

İdeal olarak konjesyon genellikle başlangıçta su ve tuz kısıtlamasıyla önlenmelidir.

Konjesyonun yeni “implante edilebilir sensör teknolojisi” (impedans) yardımıyla erken tespit olasılığı, konjesyonun semptom ve bulguları oluşmadan önce (asemptomatik evrede) hastaya gerekli tedavilerin verilme imkanını sunmaktadır.

Başlarken:

“Sistemik venöz konjesyon” terimi, klinik olarak yükselmiş juguler venöz basınç ile akciğerlerin dışındaki plevral effüzyon, spesifik karaciğer büyümesi, asit ve karakteristik olarak bilateral ayak bileklerinde ödem olarak ortaya çıkan sıvı birikimini ifade eder. Dispne ve egzersiz intoleransı ile birlikte, genellikle “konjestif” KY’ye atfedilen KY sendromunun en belirgin özelliklerinden biri olarak kabul edilir.

Kalp yetersizliği bulunan hastaların büyük bir bölümünde bulunmamasına rağmen, sistemik venöz konjesyon, semptomatik KY'nin çalışma tanımlarının çoğunda alınan temel bir bileşendir.^{1,2} Ayrıca KY alevlenmesi olarak hastaneye kabulün önde gelen nedenidir.³ ADHERE (*The Acute Decompensated Heart Failure National Registry*) kayıtlarında, hastaneye yatırılan hastaların %66'sında başvuru sırasında sistemik venöz konjesyonun önemli semptom ve bulgularının bulunduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, düşük debi durumundan (düşük sistolik kan basıncı gibi) veya sistemik son organ hipoperfüzyonu (karaciğer yetmezliği veya böbrek yetmezliği gibi) prezantasyonundan çok daha sık görülür.⁴

- ® Klinik pratikte, kalp yetersizliği öncelikle pulmoner ve/veya sistemik venöz konjestif bir sendrom olarak kabul edilmeli; tanısal ve tedavi edici yaklaşımları buna odaklanmalıdır.
 - Bu nedenle, sistemik venöz konjesyon önemli bir tedavi hedefidir ve konjesyonun giderilmesi veya önlenmesi genellikle tedavi başarısı olarak kabul edilir. Ancak sistemik venöz konjesyonun aynı zamanda KY için spesifik olmayabileceğinin bilinmesi de önemlidir; çünkü benzer klinik tablo karaciğer sirozu ve nefropatinin ileri evreleri gibi çeşitli son dönem organ disfonksiyonlarında da ortaya çıkabilir. Bu nedenle, KY hastalarında sistemik venöz konjesyonun kardiyak olmayan nedenlerinin tanımlanma ve tedavisi (böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu ve çeşitli hipoonkotik durumlar gibi) tedavi yaklaşımını doğrudan etkileyebilir.

SİSTEMİK VENÖZ KONJESYONUN PATOFİZYOLOJİSİ

Kalbin Rolü:

Yetersiz olan kalp, sayısız mekanizma kullanarak konjesyon gelişimini engellemek ve bozulmuş kontraktiliteyi kompanse etmek için preload ve afterload'u dengelemeye çalışır (**Şekil 1**). Bazen “*hemodinamik konjesyon*” olarak da adlandırılan; kabin dolum basınçlarında yükselme, düşen atım hacmini kompanse etmek için başlangıçta fizyolojik kompensatuvar sıvı tutulumu meydana geldikçe zaten boşalamamış sol kalp boşluklarına eklenen bu fazla sıvı volümü ile intrakardiyak ve sistemik basınçlarda progresif bir yükselişe neden olur.⁵

Her ne kadar çoğu durumda bu “kardiyosentrik görüş” kompensatuvar rezerv eksikliğinin göstergesi olsa da konjesyonun primer sorumlusu olarak kalp fonksiyon bozukluğu ile nedensellik oluşturmaz. Aslında, bozulmuş kontraktilitenin kendisi (örneğin, AMİ'den sonra), her zaman konjesyona neden olmaz. Örneğin, sağ ventrikül enfarktüsü (SĞVİ) tablosunda temiz akciğerlere rağmen hipotansi-

yon ile önce hemodinamik bozulma meydana gelir ve etkin dolaşımı sol ventrikül fonksiyonları korunmuş olsa da düşen pulmoner öne akım ve de pulmoner kapiller uç basıncına rağmen yeterli dolamayan sol kalp (hipodiyastoli) etkin atım hacmini korumak ve sağlamak için daha yüksek preload gerektiğinden muhtemelen su ve tuz tutulumu (ve birçok hipotansif SĞVİ’de sistemik perfüzyonu korumak için dışardan tedavi edici intravenöz sıvı desteği) ile progresif sistemik konjesyona katkıda bulunur.

- Bu, herhangi bir sistemik konjesyondan önce gelen vasküler yeniden dağılımla ortaya çıkabilen gerçek akut KY’li bazı hastaların (özellikle de birdenbire ortaya çıkmış pulmoner ödem veya akut valvüler regürjitasyon olanlar) fizyopatolojisinde doğrudan rol oynar
 - Gözlemler, sistemik venöz konjesyon gelişimine yetersiz kalbin katkısının heterojen olduğu ve büyük ölçüde konjesyonun ortaya çıktığı “pre-sipite edici” koşullara (iskemi, aritmi, kontrolsüz hipertansiyon gibi kardiyak ve nonkardiyak komorbidler; su, tuz tutulumu ve vazodilatör prostaglandin inhibisyonu ile konjesyonu şiddetlendiren nonsteroid anti-inflamatuarlar, COX-2 inhibitörleri, empaglitazon hariç diğer glitazon oral antidiyabetikler; kanser kemoterapisinde kardiyak toksik ilaçlar; gebelik kardiyomyopatisi, tiroid fonksiyon bozukluğu gibi) bağlı olduğunu vurgulamaktadır.



Şekil 1. Kalp yetersizliğinin Patofizyolojisi: Konjestif sendromda nörohormonal aktivasyonun hemodinamik ve miyokardiyal etkileri ile spesifik blokerleri. Kısalt: SSS- sempatik sinir sistemi; RAAS- renin anjiyotensin aldosteron sistemi; ANP- atriyal natriüretik peptid; BNP- brain natriüretik peptid. (*Curr Heart Fail Rep (2011) 8:233–241*)

Damar Sisteminin Rolü:

Vücutun dolaşım volümü bir bütün olarak görüldüğünde, arteriyel dolaşım kan volümünün sadece %30'unu oluşturur. Özellikle konjestif durumda venöz dolaşım fazla volüme uyum için büyük kapasitan (splanknik venöz ağ) yatak sağlar.

- İleri KY'li birçok hasta, ayak bileği ödemi veya dispneden ziyade karın şişkinliğinden şikâyet eder. Bu hastalarda sıklıkla gözlenen iştahsızlık ve abdominal dolgunluk hissi bağırsak konjesyonunu işaret eden semptomlar olabilir.

Bazı hastalarda asit veya hepatosplenomegali bulunabilirken; çoğunda standart diüretik tedavi ile sıklıkla zor rahatlayan splanknik dolaşımın kan volümünde genel bir artış vardır.

Geleneksel olarak, vasküler dağılımdaki bu gibi değişikliklerin, kanıtlanmamış olsa da progresif konjesyona cevap olarak gerçekleştiği varsayılmıştır. Kapak lezyonları veya perikardiyal konstriksiyon gibi bazı kardiyak anormallikler, venöz sistemdeki hidrostatik basınçlarda doğrudan bir artışa neden olur. Zamanla, hidrostatik ve osmotik basınç dengesizlikleri KY'de düşük onkotik basıncın da katkısı ile intravasküler bölmeden ekstravasküler bölmeye net sıvı kaymasına neden olabilir.

Böbreklerin Rolü:

Birçok anlamlı konjesyonun hemodinamik bozukluktan önce olabileceğine inanılmaktadır (klinik konjesyonun öncesinde invazif sağ kalp kateterizasyonu ve yükselen natriüretik peptid düzeyleri ile tanımlanabilen hemodinamik konjesyon). Tüm farklı sunum tiplerinde, su ve tuz tutma eğilimi KY sendromunun ayırt edici özelliğidir.

KY hastalarında renal sodyum klorür atılımında bozulma olduğu bilinmektedir;⁶ bunlar genellikle normal oral sodyum klorürdür, tuz yükünü dahi normal hastalarla aynı miktarda atamazlar.⁷ Geleneksel olarak su ve sodyum tutma eğilimi KY'nin kardiyorenal ve kalp-etkin kan dolaşımı volümü modelleri ile açıklanmaktadır.^{8,9}

Böbrekler tuz ve su homeostazının çoğunu kompanse ettiklerinden birçok mekanizma ile sistemik venöz konjesyonun gelişiminde önemli rol oynarlar:

1. Bozulmuş kalp debisi, böbreklere arteriyel kan akımının, perfüzyonunun yetersiz olmasına; yetersiz arteriyel dolun sonucunda böbrek arteriyel kan akımının düşmesi renal hipoperfüzyona neden olabilir. Böylece nörohormonal kompleks mekanizmalar ile algılanan hipovolemik duruma yanıt olarak böbrekten sodyum reabsorpsiyonu artırılır.
2. Spektrumun diğer ucunda böbrek venüllerindeki progresif venöz konjesyon sonucunda hızla yükselen intrarenal venöz basınç, Bowman kapsülü basıncında artmaya neden olur; böylece İntraglomerüler basınç normal olsa dahi düşen

glomerülo-tübüler gradient böbrekler boyunca ileri akımı engelleyecektir; böylece filtrasyon hızı azalır ve progresif parankimal böbrek hastalığının habercisi olarak tübüler atrofi ile protein atılımını artırır. Her iki durumda da glomerüler filtrasyon hızı (ve filtrasyon fraksiyonu) azalır ve sodyum retansiyonu meydana gelebilir.

Nörohormonların Rolü:

Nörohormonların keşfi ve bunların homeostazı sürdürmedeki rolü, değişmiş hemodinamikler ve su ve tuz dengesi arasındaki eksik bağlantıyı sağlar.

Bir endeks olay (miyokart enfarktüsü), kalbin kasılma fonksiyonuna zarar vererek, kalp debisinin bozulmasına neden olur. Bu, sol ventrikül, aort kemeri ve karotis sinüsündeki birkaç mekanoreseptör ve böbreğin baroreseptör benzeri jukstaglomerüler aparatları ile azalan etkin arteriyel kan volümünün etkin olarak saptanmasına yol açar; böylece reseptörlerin düşük aktivasyonu, merkezi sinir sisteminden sempatik çıkışta artışa, RAAS aktivasyonuna, Arginin Vazopressinin ‘non-osmotik’ salınımına ve susuzluğun uyarılmasına neden olabilir.¹⁰ Sodyum ve suyu tutarak, harekete geçen Frank-Starling prensibinin etkisi ile artan SV diyastol sonu volümü kalp debisi artışına neden olur. Yukarıda belirtilen yolların ‘arttırarak düzenlenmiş’ (upregüle) aktiviteleri, kalp fonksiyonu bozuk ancak ortaya çıkmış belli klinik KY’si olmayan hastalarda (daha az belirgin olmasına rağmen) hem de korunmuş EF’li KY’li hastalarda bulunabilir.^{11,12} Bu nedenle, bazıları nörohormonal ‘arttırarak düzenlemenin’ (upregülasyon) yalnızca yüksek dolum basınçlarına bağlı olamayabileceğini öne sürmüştür.

- Bununla birlikte, konjesyon belirtileri ve semptomları, bozulmuş ve korunmuş ejeksiyonlu hastalar arasında benzerdir.¹³ Bu nedenle, konjesyonun tetikleyicisi olarak yalnızca yüksek dolum basınçlarına bağlı olmayabilen nörohormonal aktivasyon ile yapılan patofizyolojik açıklama KEF için hala net değildir.¹⁴

Sistemik Venöz Konjesyonun Prognoz ve Semptomlara Etkisi

Sistemik venöz konjesyonun en kötü sonuçlarla ilişkili önemli prognostik etkileri vardır. Plasebo veya beta-blokerlere randomize edilmiş “klinik stabil KY” hastalarında; üç veya daha fazla konjesyon bulgusu olanların mortalitesi, konjesyon bulgusu olmayanlara kıyasla iki katına çıkmıştır (CIBIS-II).¹⁵ Ayrıca, KY’li hastalarda, KY ile kabul edildikten 4 ile 6 hafta sonra konjesyondan kurtulabilenler, tekrarlayan veya persistan konjesyon semptomları olanlara kıyasla anlamlı derecede daha iyi sağkalım gösterebilmişlerdir.¹⁶

- Bu nedenle, sistemik konjesyon ve intraventriküler aşırı volüm yüklenmesinin bulguları juguler venöz şişkinlik ve üçüncü kalp sesi gibi temel klinik bulguların hayati prognostik bilgiler taşıması şaşırtıcı olmamalıdır.¹⁷
- KY hastalarında kötüleşen veya tekrarlayan semptomlara ve daha sonra da hastane kabullerine götürdüğünden; düşük kalp debisinden ziyade konjestif durumun tanınması ve fark edilmesi önemlidir (**Tablo 1**). Büyük sicil kayıtlarının tümü hastanede yatan KY hastalarında benzer bulgular göstermiştir: sistemik venöz konjesyona atfedilen semptom yükünü ve sürekli düşük kardiyojenik şok prevalansını (%1-2) göstermektedir.^{4, 18,19}

Konjesyonun kendisi, volüm yükünün artışı sonucunda egzersiz toleransının azalması, depresyon, iştahsızlık ve hareketsizliğe yol açabilir.

Tablo 1. Sistemik Venöz Konjesyonun Diğer Organ Sistemlerine Etkisi:

Cilt: Ödem, staz dermatiti ve venöz ülser.

Karın: Asit, abdominal dolgunluk, şişkinlik hissi

İnce bağırsak: Bağırsak konjesyonu, bulantı, iştahsızlık ve ilaç malabsorpsiyonu.

Karaciğer: Yükselmiş karaciğer testleri (konjestif sendromunda hafif, iskemik hepatitte enfeksiyöz hepatiti taklit eder): SGOT, SGPT, alkali fosfataz, INR ve direkt ağırlıklı bilirubin yüksekliği, zor INR kontrolü, kardiyak siroz.

Böbrekler: Kronik böbrek hastalığı, akut dekompanse KY sırasında renal fonksiyonun kötüleşmesi, kardiyorenal sendrom, sistemik konjesyonda intrarenal venöz konjesyon ile distal tübüler sendrom.

Toraks: Sağda daha sık plevral effüzyon, dispne

Endotelium: Endotelial hücre aktivasyonu, enflamasyon, oksidatif stres.

Kan: Anemi.

Kalp: Remodeling, SV dilatasyonu, mitral regürjitasyon.

Kalp Yetersizliğinin Progresyonu

Sistemik (venöz) konjesyonun KY progresyonunu uyardığı, tetiklediği tam olarak açık değildir. Ancak miyokardın remodelingini şiddetlendiren SV duvar stresinin konjesyon ile arttığı bilinmektedir.

- Progresif konjesyonun bir sonucu olarak SV büyüklüğü yani volümünde artış; iskeminin ve fonksiyonel mitral regürjitasyonunun (kapak yapıları değişmeden genişleyen mitral halkası sonucunda) derecesinin artmasına neden olabilir;- sonraki yüksek regürjitasyon volümüne bağlı sol atriyal dilatasyona; SV aşırı volüm yüklenmesine (kaçak ve normal venöz dönüş ile artan SV dolu volümü); ve sonunda daha küresel bir SV'ye dönüşüme yol açar.

Hemodinamik düzenlemeler KY progresyonunu azaltabilir. İzosorbit dinitrat ve Hidralazin ile vazodilatör kombinasyonu, kronik KY'de diüretikler ve digoksin üzerinde mortalite yararı gösterilmiştir.²⁰ Nörohormonal antagonistleri ile yapılan çağdaş tedavide, hidralazin ve izosorbid dinitrat ile ilave kombinasyon tedavisi, anlamlı semptomları veya ileri hastalık durumları olan hastaların alt gruplarında halen artımlı fayda sağlamıştır.^{21,22}

- Daha yakın zamanlarda, SV sistolik fonksiyonu bozuk ve geniş QRS'li KY hastalarında CRT'nin (*cardiac resynchronization therapy*) hemodinamik profili onarıp; muhtemelen fonksiyonları düzelen SV'nin daha etkin kasılmasına bağlı kardiyak debiyi arttırdığı gösterilmiştir; ters SV remodelingi, hemodinamik düzelme ve KY progresyonunda azalma arasındaki bağlantıya indirekt destek sağlar. Fonksiyonel MR'nin azalması da düzelen öne-akımın, rahatlayan konjesyon ve azalan geriye doğru yetersizliğin potansiyel mekanizmasıdır.²⁴
- Sistemik venöz konjesyonun kendisinin kardiyak hemodinamik değişikliklerin ötesinde birçok mekanistik mekanizmanın KY progresyonu ve klinik bozulmayı arttırdığına inanılmaktadır. Biyomekanik kuvvetlerle endotel hücre aktivasyonu önerilen mekanizmalardan biridir ve konjesyonun ortaya çıkmasından çok önce meydana gelebilir.
- Konjesyonun ilk tetikleyicisi ne olursa olsun, bir kez ortaya çıkınca endotel hücrelerini aktive etme kapasitesi vardır. Böylece sentetik profillerini pasif sakin bir durumdan aktif, oksidan, proenflamatuvar ve vazokonstriktif duruma doğru değiştirir.²⁵ Endotel hücrelerinin çevresel stresteki değişiklikleri algılama ve bunu endotelin-1, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü- α gibi reaktif oksijen türleri ve enflamatuvar mediatörlerin oluşumuna çevirme kapasitesine sahiptir.²⁶ Oksidatif stres ayrıca vasküler nitrik oksit biyoyararlılığını azaltır. Tüm bu değişiklikler, daha fazla sıvı tutma, vazokonstriksiyon ve nörohormonal aktivasyonla sonuçlanan pozitif bir geri bildirim (feed-back) mekanizması oluşturur

Böbrek Fonksiyonu:

Kalbin dışında, sistemik venöz konjesyon aynı zamanda diğer organların disfonksiyonunda önemli rol oynar;

- En önce böbrekler, sonra karaciğer ve sonra da bağırsaklar sistemik venöz konjesyona (yükselmiş intravenöz hidrostatik basınca) duyarlı organlardır (**Şekil 2**). Böbrek fonksiyon bozukluğu ve kötüleşen böbrek fonksiyonu (düşük ölçülen GFR ile) akut dekompanse KY tedavisinde sıklıkla ortaya çıkar ve olumsuz uzun dönem sonuçlarla ilişkilidir.^{27,28} Önceden var olan böbrek fonksiyon bozukluğu,

konjesyon veya tedavi sonuçlarının yol açtığı olumsuz zorluklara cevap verebilen altta yatan “rezervin” daima en güçlü belirleyicilerindedir

• ® *Renal disfonksiyon; derecesi ne (klinik, subklinik) olursa olsun, başlangıçta ve tedaviye dirençli sistemik konjesyonda [persistan, tekrarlayan “sistemik- intrarenal” venöz basıncın gecikmeden (asit’in parasentez ve anazarka tipinde ödemin ultrafiltrasyon ile)] düşünülmesi gereken önemli bir komorbittir.*

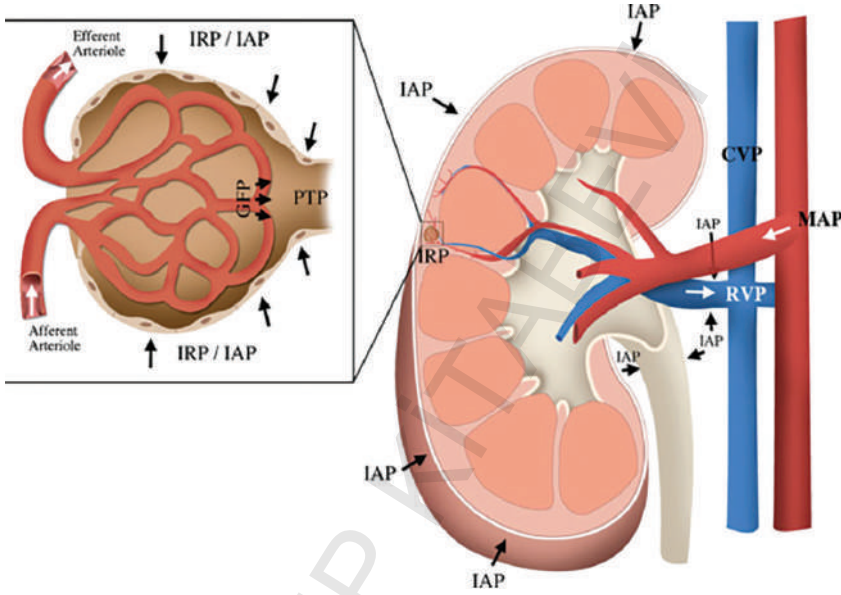
- Diğer faktörler: Örneğin; yetersiz arteriyel dolum sonucunda intravasküler azalan volüm veya yüksek debi durumlarına bağlı çok güçlü vazodilatasyon (geniş damar yatağına göre, nispeten yetersiz kalan debi ile) veya düşük kalp debisi ile sistemik organlara öne- doğru etkin kan akımı volümünün mutlak azalması ile böbreğin hipoperfüzyonuna yol açabilir; ayrıca sistemik venöz konjesyonun geriye yansımaları, intrarenal venöz basınç yükseldiğinde, idrar debisi ve sodyum atılımı düşer.²⁹
- Santral venöz basınçla (CVP) ölçülen sistemik venöz konjesyon, bağımsız olarak böbrek yetmezliği ve kötüleşen böbrek fonksiyonu ile ilişkilidir.^{30,31} Aksine, kötüleşen böbrek fonksiyonu ile kalp debisi arasında ilişki yoktur.³¹
- Tam patofizyolojik mekanizmalar belirsizliğini korurken, böbrekler kapsüllenmiş organlar olduğundan, nefronlardaki konjesyonun miktarı nedeniyle, **a)** intrarenal venöz basınç artışı (afferent arterolar ve intraglomerüler basınç düşmese bile), glomerülo-tübüler gradient ve GFR’yi düşürür ve, **b)** eksternal tübüler kompresyon ile tübüler atrofiye bağlı yükselen Bowman kapsülü basıncı ile glomerüllerde filtrasyon gradienti yanında progresif parankimal böbrek hasarına götürecektir böbrek tübülleri düzeyinde hasara (albümin, sodyum kaybı ile) yol açabilir.

Bununla birlikte, bu tür birliktelikler, CVP’nin düşürülmesi ile böbrek fonksiyonunun uygun olarak düzeleceği anlamına gelmez. Aslında, akut KY için tedavi edilen hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonunun ekokardiyografik özellikleri; böbrek fonksiyonunda en büyük düzelme yanıtı gösterdi. Bu bulgular kötüleşen böbrek yetmezliği gelişiminde sistemik venöz konjesyonun (altta yatan sağ KY’nin bir sonucu olarak) katkısını işaret etmiştir.³²

Sistemik venöz konjesyonda böbrek fonksiyon bozukluğunun alternatif açıklaması böbreklerin dışında olabilir. Asit, visseral ödem ve hatta ileri konjestif KY’de splanknik dolaşımın dolup şişmesi ve intraabdominal basıncın (IAB) yükselmesi, bozulmuş böbrek fonksiyonu ile ilişkili ekstrarenal “kompresyon” ile sonuçlanabilir.³³

- Bir hasta alt grubunda, refrakter böbrek yetmezliği tekabül eden persistan yüksek intraabdominal basıncı (IAB), çoğu durumda diüretik ve vazoaaktif tedavi kombinasyonu normal aralığa düşürebilir. Düzeltilen IAB’nin GFR düzeltilmesindeki etkisini göstermektedir.

- Bu durumda parasentez veya ultrafiltrasyonun her ikisi de böbrek fonksiyonlarında düzelme olabileceği anlamına gelen İAB'de etkin düşüş sağlamıştır.³⁴ Adenozin reseptör antagonisti Rolofilin altta yatan hafif orta böbrek yetersizliği bulunan ve akut dekompanse KY ile kabul edilen hastalarda kan akımını muhtemelen iyileştirirken sonuçları düzeltmemiştir.³⁵



Şekil 2. GFR'nin (glomerular filtration rate) Hemodinamik Belirleyicileri: Toplam nefron miktarının ve kalitesinin bir parçası olan GFR, çoklu hemodinamik faktörlere bağlıdır. Sıvıyı glomerüler kapiller damarlardan kapsüler boşluğa doğru hareket ettiren mekanik kuvvet (böbrek) filtrasyon gradyanıdır (FG; PTP- proksimal tübül basınç). PTP, ikisi de venöz konjesyon ile artan interstisyel renal basınca (IRP) ve karın içi basıncına (IAP) bağlıdır. GFP (glomerüler filtrasyon basıncı) renal kan akışına bağlıdır (renal perfüzyon basıncı [ortalama arter basıncı {OAP} - renal venöz basınç {RVP}]/renal vasküler direnç). RVP santral venöz basınçla (CVP) yakından ilişkilidir ve venöz konjesyonun varlığında yükselir. GFP, afferent ve efferent arteriolar venöz vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki karmaşık etki-ileşim ile de düzenlenir.

Curr Heart Fail Rep (2011) 8:233–241

Karaciğer Fonksiyonu:

KY'de karaciğer fonksiyon testi (KFT) anormallikleri yaygındır. Kabaca iki örneği tanımlanabilir:

1. İlk şekli “*iskemik hepatit*” veya “şok karaciğer” olarak adlandırılır ve serum aminotransferaz seviyelerinde keskin ve akut bir artış (normalin üst sınırının

>20 katı) ile karakterize edilir. Histolojik ayırıcı özelliği, merkezci (sentri-lobular) nekrozdur. Baskın patofizyolojik mekanizması hipoperfüzyon ve hepatositlerin ciddi hipoksisine yol açan kardiyojenik şoktaki sistemik kan basıncında ani ve derin düşüşün olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu açıklama karaciğerde gözlemlenen anormallikleri yeterince açıklayamayabilir. Çünkü kan basıncı ve travma ortamındaki perfüzyondaki benzer düşüşler, hepatoselüler nekroza neden olmaz. Karaciğer kompleks çift kan akımı nedeniyle, hemodinamik karmaşada iskemiye nispeten dirençlidir. Bu nedenle, kardiyojenik şok tablosunda, karaciğerin en çok konjesyona atfedilen diğer faktörlerden dolayı bu tür hasara daha duyarlı olması muhtemeldir.³⁶ Ayrıca daha önce de belirtildiği gibi, kardiyojenik şok en sık görülen KY sunumu değildir.

2. Karaciğer fonksiyon testi anormalliklerinin ikinci örneği, “*konjestif hepatopati*” olup; KY popülasyonu büyük oranda incelendiğinde çok daha yaygındır.³⁷ Bu, hem direkt hem de indirekt bilirubin, alkalın fosfataz ve γ -glutamil transferazın iskemik hepatitten farklı hafif yüksekliği ve serum albümin düşüşü, INR yüksekliği ile kolestatik bir paterni tanımlar.

Özellikle sağ atriyal basıncın ölçülmesi ve triküspit yetersizliği ile nitelendirilen sistemik venöz konjesyon hepatik disfonksiyonun bu paterninin yukarıdaki ikinci örneği ile en çok ilişkili faktörlerdir.³⁸ Bu karaciğerin histopatolojisi, değişen kırmızı merkez ve sarı periportal bölgeler nedeniyle “*küçük Hindistan cevizi karaciğeri*” (*nutmeg livers*) olarak tanımlanmaktadır. Bu patolojik süreç uzun süre boyunca devam ettiğinde en sonunda köprüleme fibrozu ve “kardiyak” siroz oluşmasına neden olabilir.

Anemi:

Kalp yetersizliği, bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkilendirilen yüksek anemi insidansı ile karakterizedir.

- Etiyolojisinin; kronik enflamasyon, demir emilim bozukluğu, renal hipoperfüzyona bağlı azalmış eritropoetin üretimi ve en fazla belirtilen mekanizma olarak da kemik iliğinde bozulmuş eritropoetik aktivite ile çok faktörlü olduğuna inanılmaktadır.

Konjesyon ayrıca anormal kemik iliği fonksiyonuna; visseral ödem, demir emilim bozukluğuna, karaciğer ve dalakta normal mononükleer fagosit sisteminin potansiyel bozulmasına yol açabilir.

- ‘*Sahte anemi*’ (Pseudo-anemia), eritrosit kütlelerinin ekstraselüler sıvı tarafından dilüsyonudur. Önemli olup gerçek anemiden bile daha kötü bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir.
- Ekstraselüler sıvıdaki bu artış, sıvı tutulumunun semptom ve bulgularının yokluğunda meydana gelir.³⁹

Sistemik Venöz Konjesyon:

Su ve Tuz Kısıtlaması- Randomize klinik çalışmalarda titizlikle test edilmemiş olsa da KY hastalarında konjesyonu önlemek için tuz ve su kısıtlaması çok önemlidir.

- Tavsiye edilen tipik tuz alımı, günde ortalama 2 ile 3 gr’dır ve bu “ortalama” bir diyetin dörtte biridir. Belli bir dereceye kadar daha fazla tuz alımı, genellikle diüretiklerle aşılabılır (natriürez ile üstesinden gelinebilir). Ancak diüretikler, nörohormonal aktivasyonu tetiklediği ve GFR’yi düşürdüğü için geri tepen (rebound) su- tuz tutulumu ile, patofizyolojik açıdan diüretik kullanımını teşvik etmek daha az cazip görünmektedir.
 - Genellikle tipik olarak su alımını günde <2 L ile kısıtlamak; diüretiklere dirençli ileri KY ve hiponatremi (<130 mEq/L) bulunanlara saklanmalıdır.¹

Diüretik Tedavisi:

Güvenlik ve etkinliklerini destekleyen yüksek kaliteli veri olmamasına rağmen diüretikler konjestif KY’de en yaygın kullanılan ilaçlardır ve volüm durumunun kontrolü için günlük tedavide çok önemlidirler.

Patofizyolojik açıdan hastaların çoğunun tedaviden sonra semptomları iyileşmiş gibi görünse dahi, kulp-diüretiklerinin KY’de neden zararlı etkileri olabileceğini açıklayan birkaç mekanizma vardır:

- 1) İlk olarak, kulp-diüretikleri alındıktan kısa bir süre sonra RAAS ve sempatik sinir sistemini aktive ederek sistemik vasküler direnç ve dolmuş basınçlarını akut olarak yükseltir.⁴⁴
- 2) İkincisi, kulp-diüretikleri, muhtemelen renal kan akışındaki azalma nedeniyle GFR’de belirgin bir düşüşe neden olabilir.⁴⁵

Bu iki etki, öncelikle kısa vadelidir ve genellikle böbreklerin hemodinamiğini direkt değiştirdiği için “*prerenal*” olarak kabul edilir. Dekonjesyon sağlandığında, dekompanse KY’de nörohormonal aktivasyon azalabilir.²³ Bununla birlikte, kısımlen övoleminin korunmasını gerektiren konjesyonlu hastaları tanımladıkları için yüksek doz diüretik tedavisinin kullanılması genellikle daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir.⁴⁶

Ultrafiltrasyon:

Diüretiklerin yanı sıra konjesyon, sıvının mekanik olarak (ultrafiltrasyon) alınmasıyla da hafifletilebilir.

Hipotonik sıvıları çıkaran diüretiklere kıyasla bu yöntem daha büyük miktarlarda tuz atabilme ve plazma yeniden dolum hızı ile dengelendiğinde izotonik sıvıyı sabit bir şekilde çıkarabilme gibi teorik avantajlara sahiptir.

- Yavaş ve sürekli ultrafiltrasyon, furosemid tedavisine kıyasla muhtemelen daha az renin salgılanması ve daha az sodyum yeniden emilimi sonucu sürekli kilo kaybına neden olabilir.⁴⁷

Ultrafiltrasyonun standart intravenöz diüretik tedavisi ile karşılaştırıldığı akut dekompanse KY 'li hastalarda, UF ile benzer semptomatik rahatlamaya rağmen, UF yapılan hastalarda daha fazla kilo kaybı ve sıvı kaybı meydana gelmiş; ayrıca UF, kötüleşen KY ile yeniden hastaneye yatış oranlarında düşme ile ilişkilendirilmiştir.⁴⁸

Vazodilatörler:

Özellikle hem akciğerde hem periferik dokularda, hidrostatik basınçtaki belirli bir artışın artan lenfatik drenaj artması ile telafi edilebileceği kanıtlanmıştır.⁴⁹ Sadece belirli bir eşğin üstünde, bu kompensatuvar mekanizma başarısız olursa interstisyel sıvı birikir. Bu şekilde, hemodinamik konjesyon klinik konjesyon artarak çok fazla olmadan bulunabilir. Yoğunlaştırılmış nörohormonal blokaj ve/veya vazodilatörler ile tedavi (nitroprussid, nesiritide, hidralazin ve nitratlar) bu durumu tersine çevirmek için yeterli olabilir.^{20,21,50,51}

Dekonjesyonu sağlamak: Akut dekompanse KY ile hastaneye yatış sonunda, ortalama kilo kaybı beklenenin uzağında kalır ve önemli miktarda hasta hala konjeste halde iken hastaneden çıkarılır. Bu, klinisyenlerin kalbin dolum basınçlarını yeterli değerlendirebilmelerinin sınırlı olmasının bir sonucu olabilir. Ancak, tedaviyi yönlendirmek için pulmoner arter kateterinin rutin kullanımı sonuçları düzeltmemiştir.⁵² Bu gözlemler, mevcut tıbbi tedaviyi kullanarak yeterli dekonjesyon elde edilecek uygun hasta seçimini tespit etmede çok önemli olabileceği anlamına gelir.⁵²

Ayrıca, kötüleşen renal fonksiyona (serum kreatininde yükselme ile ölçülen) rağmen diüretik tedavisi ile hemokonsantrasyon kabiliyeti, daha uzun süreli kötü sonuçlardan ziyade direkt daha iyi ile ilişkilidir.⁵³

Kardiyorenal sendrom ile karşılaştırılması sonucunda, doktorun dekonjesyon sağlanmadan önce diüretik tedavisini geri çekmesini gerektirebilir. Sebep ne olursa

olsun dekonjesyonun yeterli düzeyde sağlanamaması, KY'li hastalarda gözlenen yüksek yeniden hastane yatışına (6 ayda %50'ye yakın) katkıda bulunur.³

Sonuç olarak: Sistemik venöz konjesyon KY sendromunun önemli semptomlarından biridir. Gelişme eğilimi, korunmuş EF'li KY'de, düşük EF'li KY'de olduğu gibidir. Kalp yetersizliği sadece sistemik venöz konjesyon, semptomlar ve hastane yatışlarını provoke etmez; NH bozukluklar ile birlikte aynı zamanda KY progresyonu ve SV remodelingini daha da arttırır. Ek olarak, konjesyonun yüksek sistemik venöz basınç, uzamış sistemik venöz dönüş zamanı, yükselmiş periferik oksijen ekstraksiyonu ve artmış intra-renal, hepatik ve serebral venöz basınç gibi sekonder etkileri diğer organlar üzerinde disfonksiyona yol açar.

Kaynaklar

1. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al. Executive summary: HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail.* 2010;16:475–539.
2. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009;119:1977–2016.
3. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med.* 1997;157:99–104.
4. Adams Jr KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149:209–16.
5. Yu C-M, Wang L, Chau E, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation.* 2005;112:841–8.
6. Fitcher PH, Schroeder HA. Studies on congestive heart failure, II: Impaired renal excretion of sodium chloride. *Am J Med Sci.* 1942;204:52–62.
7. Braunwald E, Plauth Jr WH, Morrow AG. A method for the detection and quantification of impaired sodium excretion: results of an oral sodium tolerance test in normal subjects and in patients with heart disease. *Circulation.* 1965;32:223–31.
8. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (1). *N Engl J Med.* 1988;319:1065–72.
9. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:248–54.
10. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:577–85.
11. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 1990;82:1724–9.
12. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA.* 2002;288:2144–50.
13. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. A report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:76–84.

14. Hogg K, McMurray J. Neurohumoral pathways in heart failure with preserved systolic function. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;47:357–66.
15. Damman K, Voors AA, Hillege HL, et al. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:974–82.
16. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J.* 2000;140:840–7.
17. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, et al. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:574–81.
18. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003;24:442–63.
19. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J.* 2004;148:43–51.
20. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1986;314:1547–52.
21. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Usefulness of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine as add-on therapy in patients discharged for advanced decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2009;103(8):1113–9.
22. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351(20):2049–57.
23. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronisation on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539–49.
24. Rosario LB, Stevenson LW, Solomon SD, et al. The mechanism of decrease in dynamic mitral regurgitation during heart failure treatment: importance of reduction in the regurgitant orifice size. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1819–24.
25. Colombo PC, Banchs JE, Celaj S, et al. Endothelial cell activation in patients with decompensated heart failure. *Circulation.* 2005;111(1):58–62.
26. Ganda A, Onat D, Demmer RT, et al. Venous congestion and endothelial cell activation in acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2010;7:66–74. This review highlights the current evidence and pathophysiologic mechanisms for endothelial cell activation as a consequence of venous congestion.
28. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation.* 2006;113:671–8.
29. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:61–7.
30. Winton FR. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol.* 1931;72:49–61.
31. Damman K, Van Deursen VM, Navis G, et al. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:582–588.
32. Testani JM, Khera AV, St John Sutton MG, et al. Effect of right ventricular function and venous congestion on cardiorenal interactions during the treatment of decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2010;105(4):511–6.
33. Mullens W, Abrahams Z, Skouri H, et al. Elevated intraabdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:300–306.
34. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Prompt reduction in intra-abdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2008;14(6):508–14.
35. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, et al. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363(15):1419–28.
36. Seeto RK, Fenn B, Rokey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med.* 2000;109:109–13.

37. Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:170–7.
38. Lau GT, Tan HC, Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol.* 2002;90:1405–9.
39. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J.* 2005;26:2232–7.
40. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA.* 1989;261:884–8.
41. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363:2301–2309.
42. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377:658–666.
43. Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB, et al. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASSHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1073–9.
44. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, et al. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart-failure – activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med.* 1985;103:1–6.
45. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, et al. BG9719 (CVT-124), an A (1) adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation.* 2002;105:1348–53.
46. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;97:1759–64.
47. Agostoni P, Marenzi G, Lauri G, et al. A Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: failure of furosemide to provide the same result. *Am J Med.* 1994;96(3):191–9.
48. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:675–83.
49. Vanderheyden M, Houben R, Verstreken S, et al. Continuous monitoring of intrathoracic impedance and right ventricular pressures in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2010;3(3):370–377.
50. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52 (3):200–7.
51. Publication committee for the VMAC investigators. Intravenous neseritide versus nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: the VMAC trial. *JAMA.* 2002;287:1531–40.
52. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA.* 2005;294(13):1625–33.
53. Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation.* 2010;122 (3):265–72.

EMA TIP KİTABEVİ

2.2.

KY'de Sistemik Venöz Konjesyonun Gelişimi

Venöz Konjesyon Kavramı

Kesin hemodinamik kriterleri göz önüne alındığında, sistemik venöz konjesyon; sağ kalp kateterizasyonunda pulmoner kapiller uç basıncın (PKUB; PCWP) >12 mmHg'ya veya sol ventrikül diyastol sonu basıncının da (SVDSB) >16 mmHg'ya artışı olarak ölçülür.¹ Ancak bu tanım yöntemlerin invaziv oluşu nedeniyle pratikte pek kullanılmamaktadır.

- Kalp yetersizliğindeki sistemik venöz konjesyon, düşük atım hacmine bağlı her sistol sonrası gittikçe yükselen intraventriküler diyastolik basınç ile vasküler volümün artışı ve yükselen intrakardiyak basınçların geriye taşınması sonucunda gelişen intravenöz volüm artışından kaynaklanmaktadır.

Dahası, ventriküler diyastolik basınçtaki artış 2 koşulun direkt sonucudur: (1) Direkt miyokard hasarı (iskemik kalp hastalığı veya kardiyomyopatilerde olduğu gibi) ve (2) Santral ven basıncında (*CVP-Central Venous Pressure*) artışa neden olan önceki ventriküler fonksiyon bozukluğu ile ilişkili preloaddaki artış. Kalp yetersizliği her iki koşulda da SVEF'ye bağlı olarak meydana gelir.

- SVEF >%50 için korunmuş EF; SVEF %40-49 ara ürün (midrange-intermediyer) EF'den bahsedilir ve SVEF <%40 ise düşük olarak kabul edilir.⁷

Akut KY'de konjesyonun belirlenmesi birincil öneme sahiptir. ADHERE çalışmasındaki (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*)³ hastaların %66'sında başvuru sırasında bir dereceye kadar sistemik konjesyon saptanmıştır.

Konjesyonun Semptomları:

Klasik olarak, konjesyon, aşağıdaki klasik bulguların varlığını ortaya çıkaran fiziksel muayene ile tespit edilir: Juguler venöz dolgunluk, hepatomegali, yüzeysel kollateral venöz dolaşım, asit ve yerçekimine bağımlı bölgelerde ödem. Akciğer konjesyonu temel olarak solunum eforu veya hızında artış ve oskültasyon ile inspi-rasyon sonunda rallerin duyulması ile tanımlanır.⁴

Konjesyonun bulguları ve cilt perfüzyonunun derecesi akut KY'li hastaların klinik olarak tedavi ve prognoz için çağrışımlar ile 4 alt fenotipini yapılandırır.⁵ (Şekil 1)



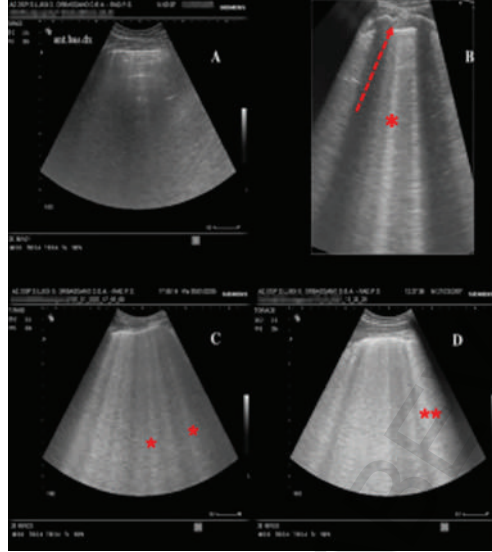
Şekil 1. Konjesyonun derecesi ve cilt perfüzyonunun derecesine göre 4 hasta fenotipinin tarifi

Kısaltmalar: Sempt KB- semptomatik düşük kan basıncı; JVB- Juguler ven basıncı; HJR- Hepatojuguler reflü; P2 pulmoner ikinci ses. (JAMA 2002;287; 628- 40).

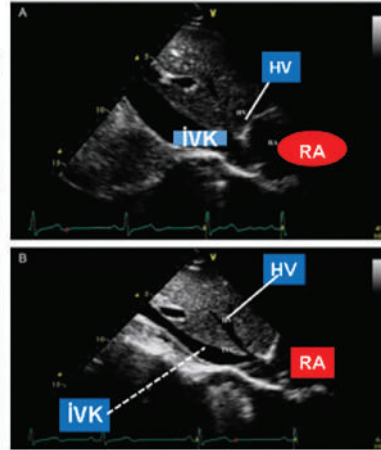
- Fizik muayene sırasında daha fazla konjesyon bulgusu gösteren hastaların, pulmoner arterde uç basıncı daha yüksek ve prognozu da daha kötüdür.³⁻⁷

Ancak, özellikle yatakbaşında ustalıkla doğru uygulandığında yararlı olmasına rağmen fizik muayenenin, özellikle subklinik evrelerde konjesyon varlığını tespit etmesi veya dışlamasının duyarlılığı düşüktür.⁴ Konjesyonun miktarı ve derecesini kantitatif olarak belirlemek veya ölçmek, fiziksel muayene ile zordur.

- Son yıllarda ve teknoloji alanındaki gelişmeler sayesinde, istirahatte KY'de venöz konjesyonu tespit etmek ve ölçmek için daha objektif tamamlayıcı incelemeler geliştirilmiştir (impedans odiyometri,⁸ pulmoner ultrasonografi^{9,10} ve inferior vena kava çapını ve kollapsını ölçmek)¹¹ (Şekil 2, Şekil 3).



Şekil 2. Pulmoner ultrasonografide akciğer konjesyonu örnekleri. Düşey (vertikal) A- Artifaktlar olmayan (“kuyruklu yıldız kuyrukları” veya B çizgileri*) normal transtorasik ultrason (ABD) akciğer taraması. B- Uzunlamasına (longitudinal) akciğer US taramasında, 2 komşu kaburga (“yarasa işareti”) arasındaki plevral çizgi (“yarasa işareti”- ok ile gösterilen).C- Akut dekompanse KY’li (ADKY) bir hastada oblik transtorasik akciğer US taramasında B+. D- ADKY ve ileri pulmoner ödem ile gelen hastada birbirine karışmış çoklu ve büyük B çizgileri (“parlayan veya beyaz” akciğer**) *American Journal of Emergency Medicine* (2008) 26, 585–591)



Şekil 3. İnspiratuvar İ inferior vena kava çap değişiminin ultrason ile incelenmesi. Yatak başı elle tutulan Mini ultrason cihazı (Mini Eko) ile Hasta sırt üstü yatar (solda), (A) subkostal transtorasik. İVC’yi orta derecede şiddetli genişleyen dilate gösteren transtorasik subkostal ekokardiyografik görüntü, azalmış inspirasyon çöküşü ile (<%50). (B) Normal inspirasyon çöküşü ile normal İVC boyutunu gösterir (>%50). Sol lateral dekübitüs pozisyonunda hastada. HV, Hepatik ven; İVC, İ inferior vena kava; RA, Sağ atriyum.

- Dolayısıyla, inferiyor vena kava (IVC)'nin ultrason çapı, inspirasyonda >21 mm olduğunda ve kollaps (çöküş) bazal çapının <%50'si olduğunda; sistemik konjesyonun varlığı düşünülür.¹¹ Sistemik konjesyonu bu metot ile hesaplanan hastaların akut KY epizodundan taburcu olduktan 6 ay sonra prognozu daha kötü bulunmuştur.¹²⁻¹⁴
 - Akciğer konjesyonunu değerlendiren bir diğer ultrason tekniği Kerley B çizgilerini (*kuyruklu yıldız kuyruğunun işaretleri*) görselleştirmek için kullanılan ultrasonografidir.¹⁵ Ultrasonun akciğer muayenesine yönelik bu yeni yaklaşımı, interstisyel ödem tespitinde yüksek sensitivite (%94) ve spesifiteye (%92) sahiptir; kardiyojenik ve solunum dispnesinin ayırımında yardımcı olur. Konjesyonlu KY hastalarında; akciğer alanlarındaki çeşitli yapay görüntülerin sayısı ile NT-proBNP konsantrasyonları ve KYkEF'nin değerlendirmesinde hayati önemi olan ekokardiyografik E/e oranı arasında bulunan korelasyon, konjesyonun yoğunluğunun ölçülmesine ayrıca yardımcı olur.^{9,10,16}
 - Son olarak, kalp pili teknolojisi içerisine yerleştirilen pulmoner empedans odyometresi, IMPEDANCE-HF çalışmasında gösterildiği gibi, kronik KY hastalarında KY için yeniden hastane yatışlarının azaltılmasına yardımcı olmuştur.¹⁷ Yerleşik bu yeni tekniklere rağmen, hastanın konjestif durumunu belirlemek yine de zordur.
- ® *Bizim görüşümüz: Klinik olarak konjesyonlu kalp yetersizliğinin teşhis ve tanınmasında en pratik, en doğru ve en değerli yöntem "Hastanın deneyimli klinisyen tarafından 'özenle ve ustalıkla' hikayesinin alınması ve fizik muayenesinin yapılmasıdır".*

KY için hastaneye yatırılan hastalarda (NYHA III ile) daha önce evlerinde veya ambulatuvar yaşamlarında izlenen hayati bulguları, günlük vücut ağırlıklarının tele-izlem ile takip edilmesinin dekompanseasyonlarını erken tespit edemediğini ortaya koymuştur (hasta dekompanseasyon semptomları göstermeden önce).¹⁸ Bu çalışmadan çıkarılacak dersler:

- Hastaların hastaneye kabulünden (dekompanseasyonun semptomları gösterdi) bir hafta sonra vücut ağırlığında belirgin bir artış vardır, bu konjesyonun klinik bulgulardan önce başladığını ima etmiştir. Hemodinamik parametreleri izlenen hastalarda (*Chronicle Offers Management to Patients with Advanced Signs and Symptoms of Heart Failure [COMPASS-HF]*); KY ile dekompanseasyondan önce bir fenomen olarak ventriküler diyastolik basınçlarda artış olduğunu göstermiştir (klinik konjesyon öncesinde gelen hemodinamik konjesyon).¹⁹
- Hemodinamik zeminde giden klinik bu süreç konjestif bulguların başlamasından önceki '*oligoseptomatik*' evreyi tanımlar. Aynı durum için kliniğe

yansımayan yükselmiş SV dolum basınçlarını tanımlayan “**hemodinamik konjesyon**” ismi de kullanılır (*Gheorghide et al*).

- “**Klinik konjesyon**” terimi ise hemodinamik konjesyon durumunun yol açtığı veya eşlik ettiği dispne, ortopne, raller, ödem ve juguler venöz dolgunluğa yol açan diğer durumlar için saklanmıştır.²⁰

Kavramın daha iyi anlaşılmasına rağmen, klinik patikteki önemi; konjesyonun ortaya çıkarılması, tanınması, tespit edilmesi ve miktarının belirlenmesi için geleneksel fizik muayene tekniği, göğüs radyografisi ve natriüretik peptid ölçümü gibi yatak başı araştırmalara daha ileri teknikler dahil edilse bile bu durum klinik bir sorun olmaya devam etmektedir.

Kalp Yetersizliğinde Konjesyonun Prognostik Anlamı:

Akut KY, Amerika BD hastanelerinde yılda yaklaşık bir milyon başvuruya neden olmaktadır ve bu hastaların %76’sında geçmişte KY hikayesi vardır.²¹ ADHERE kayıtlarında, hastaların %66’sı sistemik konjesyon belirtileri göstermiştir.³ SOLVD (*the Studies Of Left Ventricular Dysfunction*) çalışmasının post-hoc analizinde; başvuruda juguler venöz şişkinlik veya üçüncü kalp sesinin varlığı (konjesyonun taşıdığı belirtiler olarak) KY için yeniden kabul ve ölüm için yeniden kabul riski arasında bir korelasyon bulunmuştur.²²

- Günlük uygulamada tedaviye yanıt, konjesyonun azalması ve kaybolmasının gözlemlenmesi ile değerlendirilir ve bu fenomende sabit diüretik dozları korunduğunda ve devam ettirildiğinde hastaneden çıkışla devam etmek standart bir prosedürdür.^{22,23}
 - Fakat, konjestif bulgular tedavinin ilk günlerinden sonra kaybolduğunca, SV dolum basınçları daha sonra yüksek erken yeniden kabul riski ile yüksek kalabilir (hemodinamik konjesyon).²⁰ Hastaların %48 kadarında çıkışta konjesyonun bazı rezidüel semptomları bulunur.²⁵
 - Çıkışta 3 veya daha fazla konjesyon belirtisi olan hastaların, konjestif bulgusu olmayan hastalara göre taburcu olduktan sonraki ilk 60 günde daha yüksek ölüm oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir.²⁴
 - NYHA fonksiyonel sınıf IV, ortalama SVEF %20 olan hastalarda, hastaneye yatıştan sonraki 4 ve 6. haftalarda konjestif semptomların olmaması daha uzun sağkalm ile ilişkilidir.²⁶

Bu nedenle, hastaneden çıkmadan önce optimal bir dekonjesyon durumuna ulaşmak çok önemli bir tedavi hedefidir. Venöz konjesyon, özellikle böbreklerin organ disfonksiyonlarında da rol oynar. Akut KY’li hastaların yaklaşık %30’unda Akut KY ile ilişkili kötü prognoz ile sonuçlanan böbrek fonksiyon bozukluğu var-

dır.²⁷ Sistemik konjesyon kaynaklı böbrek fonksiyon bozukluğu, “*konjestif böbrek yetersizliği*” olarak adlandırılır.²⁸

- Her 40 mg furosemid tedavisi için ilk 72 saat boyunca kilogram cinsinden ağırlık değişimi olarak tanımlanan “diüretik cevabı” akut KY ile yeniden gelişin markeri da olabilir.²⁹
 - Hemogloblin konsantrasyonu konjesyonun yerine geçen bir marker olarak da kullanılmıştır.

Hemogloblin konsantrasyonuna bağlı kötü diüretik yanıtı olarak hemodilüe kalan hastaların taburcu olduktan sonraki 60 gün içinde daha yüksek geri geliş riski bulunmuştur.

- Konjesyon yerine geçen bir biyomarker CA125, böbrek fonksiyonundaki değişiklikler (ölçülen kreatinin konsantrasyonundaki değişikliklerle) ile intravenöz kulp-diüretik dozu arasında direkt bir ilişki bulunmuştur.³⁰ CHANCE (*The Carbohydrate Antigen 125-guided Therapy in Acute Heart Failure*) çalışmasında Akut KY tedavisini yönlendirmek için plazma CA125 konsantrasyonlarının kullanımı, semptom ve bulgulara dayanan standart stratejiden daha iyi sonuçlar vermiştir.³¹

Kardiyo-Renal Etkileşimde Konjesyonun Rolü:

Konjesyon klasik olarak, kalp debisinin düşüşüne neden olan miyokardiyal disfonksiyon sonucunda düşen kalp debisi ile yükselen intrakardiyak basınçlar sonucunda geriye taşkın olarak açıklanır. Miyokardiyal, yapısal veya fonksiyonel kötüleşme neticesinde düşen kalp debisine bağlı intravasküler volümün azalması çeşitli baroreseptörlerin uyarılmasıyla uyumlu nörohormonal yanıtın aktivasyonuna yol açar:

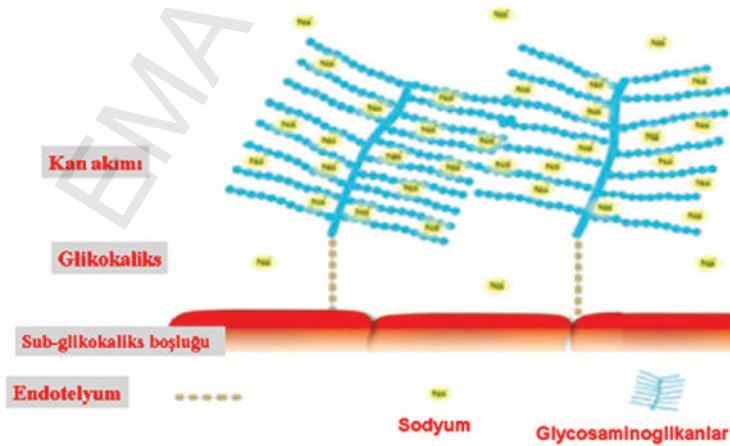
1. Birincisi, santral sinir sistemi periferik dolaşımın arterioler vazokonstriksiyonu yoluyla kan akımının yeniden dağılımına ve düşük kalp debisini kompanse etmek için (Kalp debisi = [atım hacmi x kalp hızı]) kalp hızının artışına neden olarak hayati organların perfüzyonunu sağlar.³²
2. İkincisi, Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi ve vazopressinin aracılı cevap. İlki (RAAS), distal kıvrık- tübülüsten sodyum reabsorpsiyonunu kolaylaştırır ve sonucusu da (Vazopressin), toplayıcı- kanallardan (tübülüs) serbest su atılımını (aquarezis) azaltır.^{32,33} Bu sistemlerin aktivasyonu, optimal kan hacminin kısmen geri kazanılmasını ve hayati organların kısa süreli perfüzyonunu sağlar (*fizyolojik adaptasyon cevabı*). Bununla birlikte, orta ile uzun vadede,

bu aktivasyon, kalp fonksiyonunu kötüleştiren doku hasarını (otofajik miyosit ölümü ile miyositolizis ve fibrozis gelişimi) arttırır (uyumsuz yanıt- 'maladaptive response- 'patolojik adaptasyon cevabı').

3. Nörohormonal ve santral sinir sisteminin birlikte aktivasyonu, mümkün olan maksimum kapasiteye ulaşıncaya kadar venöz sistemde intravasküler bölmede aşırı sıvı toplanmasına (genişlemesi) neden olur.
- Kalp debisi düştüğünde, yukarıdaki nörohormonal mekanizmaların aktivasyonu sonucunda santral ven basıncının yükselişi ile abdominal organ konjesyonuna, vücut ağırlığında progresif artışa ve interstisyel bölmenin genişlemesine ve sonra da klasik KY semptomlarının başlamasına yol açar.³⁴

Sistemik konjesyon başlangıçta diüretiklerle tersine çevrilebilir.^{23,35} Uzun dönemde diüretiklerin etkisi ve hastalığın ilerlemesine kompleks kaçış ve diüretiklerin etkisine böbrek adaptasyon mekanizmaları ile kalıcı refrakter konjestif durum ve ayrıca organ disfonksiyonu belirtileri (örneğin. Böbrekler, karaciğer ve akciğer) gelişir;³ yüksek mortaliteye dönüşen ve kötüleşen yaşam kalitesi ve KY için daha fazla geliş meydana gelir.²⁴ Tüm hastalar, dekonjestif (volüm boşaltıcı) tedaviye eşit şekilde cevap vermez, bu konjesyonun heterojen olduğunu ve volümün hemodinamik ve vasküler yeniden dağılım probleminin ötesine geçtiğini gösterir.

Halen tam olarak anlaşılmamış Venöz konjesyon ve enflamasyon arasındaki ilişki (Sıkıştırılmış, şiş ve konjeste venden alınan kan örneklerinde interlökin-6, endotelin-1 ve anjiyotensin II konsantrasyonlarında belirgin artışı gibi)³⁷ çeşitli karmaşık mekanizmaların, KY'deki doku hasarını sürdürmede SSS ve RAAS (renin-angiotensin-aldosterone system) ile birlikte hareket etmesi muhtemeldir.^{37,38}



Şekil 4. Sodyum Glukozaminoglikanlar, intertisyum, vasküler endotelium ve enflamasyon arasındaki ilişki. (Rev Clin Esp. 2017;217(3):161-169)

KY'li hastalarda konjesyonun gelişmesinde bir diğer temel faktör, abdominal dolaşım ve daha spesifik olarak splanknik venöz ağdır.^{39,40} Fizyolojik koşullarda, splanknik venülleri toplam kan hacminin %25'ini içerir ve hastanın hemodinamik durumunda yanılma olmadan kan hacminin yaklaşık %65'ini depolayabilir.

- SSS aktivasyonu meydana geldiğinde, venüllerde bulunan volümün bir kısmının sistemik venöz sisteme portal ven yoluyla anormal şekilde döküldüğü ve sistemik venöz konjesyona katkıda bulunduğu düşünülür. Bu hipotez kısmen kilo alma yokluğunda konjestif semptomların başlangıcını açıklar.³⁹ Kanamadan sonra sağlıklı bir kişiyi canlı tutabilen Bu cevap mekanizması; kronik SSS stimülasyonunun splanknik yatağın aşırı duyarlılığına neden olduğu ve aynı zamanda baroreseptörlerin inhibitör yanıtını azalttığı düşünülse de KY'li hastalarda fonksiyonel değildir.³⁹ Bu nedenle, rölatif hipovolemi varlığında KY'de SSS'nin ani aktivasyonu, kardiyak debideki düşüş ile gösterilen, splanknik bölgenin kan volümünün portal ven yoluyla venöz dolaşıma doğru engelsiz büyük bir mobilizasyonuna neden olur.³⁹ Splanknik venöz sistem; lenfatik sistem ve interstisyel boşluk ile yakından ilişkilidir.⁴¹
- İnterstisyel boşluk, fazla sıvının depolandığı âtil bir boşluk değildir, aksine hücre dışı volümün homeostazında aktif bir işlev görmektedir. İntertisyumun glukozaminoglikanlar (büyük disakkaritler zincirleri ve negatif yüklü proteinler tarafından oluşturulan biyopolimerler), sodyum iyonu için özel bir çekiciliğe sahiptir. Vücut sodyumunun %65'e kadarı hücre dışı alanda depolanır. (Şekil 4)^{39-41,45}
- Bu bölmedeki sodyumun bir kısmı, intertisyumun glukozaminoglikanlarına bağlanır ve burada, vücudun total sodyum içeriğini, özellikle de KY homeostazında çok önemli bir rol oynayabilecek hipertonic bir ortamı oluşturur.

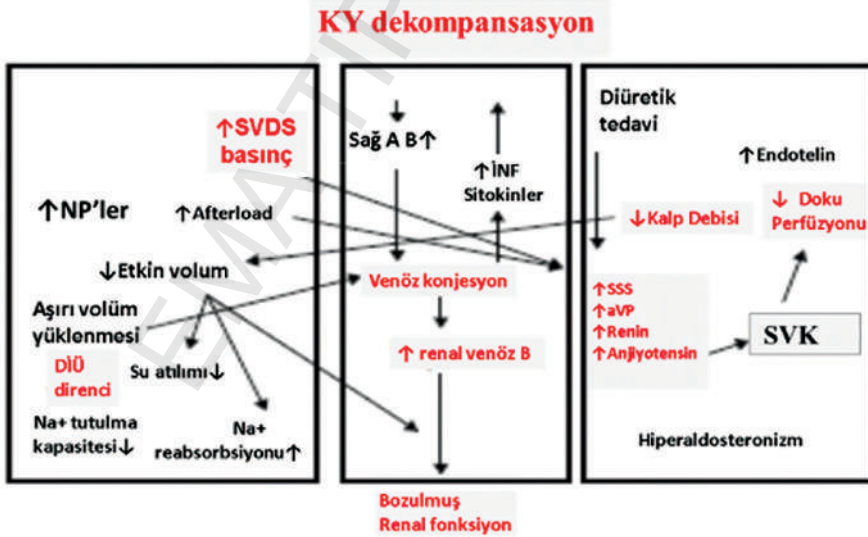
Bu hipertonic biyopolimer ağının KY'de nörohormonal aktivasyon ile bozulması, KY alevlenmeleri sırasında konjesyona karışan kilit mekanizmalardan biri olabilir.⁴³ Bu biyopolimerler, endotel fonksiyonunun düzenleyici sinyallerinde mekanik ve biyokimyasal uyarıların iletilmesinde önemli bir rol oynadıkları (KY hastaları için çok yaygın bir durum olan aşırı sodyum yüklenmesi ile karşı karşıya kaldığında nitrik oksit üretimindeki artış ile) vasküler endotelde (glikokaliks) de bulunurlar.⁴¹ Bununla birlikte, bu moleküller yapılarındaki mekanik değişikliklere karşı oldukça hassastır.

Maksimum genişleme noktasına ulaşıldığında (esas olarak aşırı yüklenmesi ve nörohumoral aktivasyon ile sebep olunan), endotel disfonksiyonu ve sodyumun intravasküler boşluğa salınmasına yol açan moleküller fonksiyonlarını kaybeder.^{43,44} Bu nedenle, KY'de konjesyon ile enflamasyon mekanizmaları, endotel disfonksiyonu ile intertisyumun protein bileşimindeki değişiklikler arasında bir bağlantı vardır.

Daha önce de belirtildiği gibi, akut KY dekompanseasyonları sırasında kalp ile en çok ilişkili organlardan biri böbreklerdir.⁴⁶

- Akut veya kronik KY bağlamında böbrek fonksiyon bozukluğunu belirleme kriterleri yoğun gözden geçirme ve tartışmaya konu olmasına rağmen, son KY kılavuzları, bazal düzeyine göre kreatinin konsantrasyonu 0,3 mg/dl'den fazla veya %25 arttığında⁴¹ veya GFR bazal düzeyine göre %20'den fazla düşerse² böbrek fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülür.²⁷ Bu kriterlere göre, KY'li hastaların %30'u kadarında böbrek fonksiyon bozukluğu vardır; bu da kısa, orta ve uzun dönem kötü prognoz ile sonuçlanabilir.^{47,48}

Kardiyorenal etkileşime katılan patofizyolojik mekanizmalar kısmen bilinmektedir.⁵⁰ (Şekil 5) İlk olarak, kalp debisinin düşmesi, GFR'de düşüşe ve tübüler disfonksiyon ile sodyum ve su reabsorbsiyonunda artışa neden olan renal perfüzyonunda bir azalma ve periferik vazokonstriksiyon oluşturur.⁵¹ Bununla birlikte, böbrek fonksiyon bozukluğu derecesi ile SVEF ve kardiyak output, kalp debisi gibi hipoperfüzyonun objektif ölçümleri arasında ilişki yoktur.⁵² Bu nedenle bunlar, kardiyorenal sendromun gelişimi için uygun olan renal arteriyel perfüzyonun bağımsız faktörleri olmalıdır.⁵³ CVP'deki artış, GFR'yi düşüren transglomerüler basınçta bir düşüşe neden olur.⁵⁴ Sistemik venöz konjesyon, bu bağımsız faktörler arasında bir "faktör anahtarı" olarak kabul edilir. CVP'deki artış, renal venede basınç artışı ile intrarenal venöz hipertansiyon ve yükselen Bowman basıncı ile transglomerüler basınçta (glomerülo-tübüler gradiente) düşüşe neden olarak,



Şekil 5. Bir KY epizodu sırasında böbrek fonksiyon bozukluğuna karışan çeşitli mekanizmalar. **Kısaltmalar:** AB- atriyal basınç; SVDS- sol ventrikül diyastolunu; NP- natriüretik peptid; DİÜ- diüretik; Na+ - sodyum; İNG- enflamasyon; B- basınç; SSS- sempatik sinir sistemi; AVP- arginin vazopressin. SVK- Sistemik vazokonstriksiyon (Rev Clin Esp. 2017;217:161---169).

GFR’de azalmaya ve eksternal kompresyon ile tübüler hasara neden olur.⁵⁴ Pulmoner hipertansiyon ve ikincil sistemik konjesyonlu hastalar, kontrol olguları ile karşılaştırıldığında kreatinin ve NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocal*) düzeylerinde bir artış gözlenmiştir. Biyomarkerlerdeki bu artış, dokulardaki matris metalloproteinaz protein 9 ekspresyonunun artmasıyla ve renal tübüler epitel ve miyokarda daha yüksek oranda hücre ölümü ile korele idi.⁵⁷

Ek olarak, diğer deneysel modellerde elde edilen sonuçlara benzer şekilde, glomerüler yapı etkilenmeden venöz konjesyonun; böbrek intertisyumunda artmış basınç, NGAL ve MMP 9 protein seviyelerindeki artışla gösterilen endotelial inflamasyon mekanizmaları ile tübüler hasara neden olduğu gösterilmiştir.³⁷ Böbrek fonksiyonunun konjesyona bağlı kötüleşmesinde rol oynayan bir diğer mekanizma; Kronik KY hastalarında akut dekompanseasyon dönemlerinde ortaya çıkan bağırsak duvarı ödeminden kaynaklanan intestinal bakteriyel translokasyondur.

Kronik KY’de akut dekompanseasyon epizodu sırasında NYHA fonksiyonel sınıf IV hastalarda suprahepatik venlerden elde edilen numunelerde endotoksinlerin kan konsantrasyonları, sol ventrikülden ekstrakte edilenlerle karşılaştırıldığında bir artış gözlenmiştir.⁵⁸ Bu mekanizmalara ek olarak, komorbidite etkisi de vardır; KY ile komorbiditelerin sık birlikteliği, özellikle KYkEF’de patofizyolojik açıdan önemlidir, “kendi başına” doku hasarına katkıda bulunur veya konjesyon, enflamasyon ve endotel fonksiyon bozukluğu ile tetiklenen zararlı mekanizmaları artırır.⁵⁹

Kalp Yetersizliğinin Prognozunda Dekonjesyonun Önemi

KY alevlenmeleri sırasında CVP’deki artış, tüm nedenlere bağlı ölümlerin bağımsız bir faktörü olan kötüleşen renal fonksiyonu belirler.⁶⁰

- Konjestif semptomların hastanede çıkışta sebat etmesi ve KY atağı sırasında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesi kötü prognozla ilişkili faktörlerdir;⁶¹ burada kendiliğinden dekompanseasyon sırasında “kreatinin konsantrasyonundaki artışın konjestif durum devam etmediği (persistan konjesyon) sürece daha fazla olumsuz olay ile ilişkili olmadığı” gösterildiğinden bu hastalarda uygun düzeyde bir dekonjesyonun sağlamanın önemi vurgulanmalıdır.⁶¹ Daha sonra, bazı ilaçların titrasyonu (diüretikler ve RAAS inhibitörleri ile) veya etkili bir dekonjesyonla ilişkili kreatinin konsantrasyonlarındaki artışın, kötü prognoz bulguları oluşturmadığı gösterilmiştir.^{27,47,48} Konjestif KY’de pulmoner arter kateterizasyonu ile dekonjestif tedavinin hemodinamik izlem ile yönlendirildiği ESCAPE (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*) çalışmasında, daha fazla kilo kaybeden ve hastaneden çıkışta daha fazla hemo-konsantrasyon derecesine sahip olan hastaların kreatinin konsantrasyonlarının artmış olup

olmadığına bakılmaksızın, 180 günlük takipte daha iyi bir prognoza sahip olduğu görülmüştür.⁶²

- o Sonuç olarak, Akut KY tedavisinde temel amaç, serum kreatinin seviyelerinde bir artış sergilese bile, etkili bir dekonjesyon sağlamaktır.²⁷

Dekompanse KY'li hastalarda ekstraselüler kan volümünün yeniden sağlanması ve en iyi stratejinin belirlenmesi için yüksek ve düşük dozlarda 2 diüretik (oral veya intravenöz) rejimini karşılaştıran klinik çalışmada; Primer güvenlik ve etkinlik son noktaları, sırası ile dispne düzelme (görsel analog skala kullanılarak hesaplanan) ve serum kreatinin konsantrasyonlarında 72 saatteki değişiklik idi. Sonuçlar AKY'li hastalar için çeşitli stratejiler arasından konjestif semptomların klinik olarak düzelmesi veya böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi anlamında anlamlı fark olmadığını gösterdi.⁴⁹

- Persistan konjestif KY semptomları olan hastalarda yüksek doz kulp-diüretiklerin kullanımı GFR'de hafif bir artış sağlarken, sağkalım ve KY için yeniden geliş açısından prognozu düzeltmemiştir.⁶²
 - o Diüretik tedavi ile semptom kontrolünün iyi olmasına rağmen, bunun prognostik anlamda özellikle uzun dönem sonuçlara olumlu katkısı yetersiz olabilir.

Kaynaklar

1. How to diagnose diastolic heart failure. European StudyGroup on Diastolic Heart Failure. Eur Heart J. 1998;19:990---1003.
2. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J HeartFail. 2016;18:891---975.
3. Yancy CW, Fonarow GC, ADHERE Scientific Advisory Committee. Quality of care and outcomes in acute decompensated heart failure: the ADHERE registry. Curr Heart Fail Rep. 2004;1:121---8.
4. Damy T, Kallvikbacka-Bennett A, Zhang J, Goode K, Buga L, Hobkirk J, et al. Does the physical examination still have a role in patients with suspected heart failure? Eur J HeartFail. 2011;13:1340---8.
5. Stevenson L. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. Eur J Heart Fail. 1999;1:251---7.
6. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1797---804.
7. Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJ. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. N Engl J Med. 1976;295:1356---62.
8. Samoni S, Vigo V, Reséndiz LI, Villa G, de Rosa S, Nalesso F, et al. Impact of hyperhydration on the mortality risk in critically ill patients admitted in intensive care units: comparison between bioelectrical impedance vector analysis and cumulative fluid balance recording. Crit Care. 2016;20:95.
9. Al Deeb M, Barbic S, Featherstone R, Dankoff J, Barbic D. Point-of-care ultrasonography for the diagnosis of acute cardiogenic pulmonary edema in patients presenting with acute dyspnea: a systematic review and meta-analysis. Acad Emerg Med. 2014;21:843---52.

11. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lungwater: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J*. 2016;37:2097---104.
12. De Vecchis R, Baldi C. Inferior vena cava and hemodynamic congestion. *Res Cardiovasc Med*. 2015;4:e28913.
13. Josa-Laorden C, Giménez-López I, Rubio-Gracia J, Ruiz-Laiglesia F, Garcés-Horna V, Pérez-Calvo JI. Valor pronóstico de la medición del diámetro y colapso inspiratorio de la vena cava inferior en la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Clin Esp*. 2016;216:183---90.
14. Lee HF, Hsu LA, Chang CJ, Chan YH, Wang CL, Ho WJ, et al. Prognostic significance of dilated inferior vena cava in advanced decompensated heart failure. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30:1289---95.
15. Pellicori P, Carubelli V, Zhang J, Castiello T, Sherwi N, Clark AL, et al. IVC diameter in patients with chronic heart failure: relationships and prognostic significance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:16---28.
16. Porcel JM. Ecografía pleural para clínicos. *Rev Clin Esp*. 2016;216:427---35.
17. Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, Rover MM, Martins VM, Mantovani A, et al. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:1141---51.
18. Shochat MK, Shotan A, Blondheim DS, Kazatsker M, Dahan I, Asif A, et al. Non-Invasive Lung IMPEDANCE-Guided preemptive treatment in chronic heart failure patients: a randomized controlled trial (IMPEDANCE-HF Trial). *J Cardiac Fail*. 2016;22:713---22.
19. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill T, Krumholz A. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation*. 2007;116:1549---54.
20. Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation*. 2008;118:1433---41.
21. Gheorghade M, Filippatos G, de Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med*. 2006;119(Suppl):S3---10.
22. Kozak LJ, Owings MF, Hall MJ, for the National Center for Health Statistics. National Hospital Discharge Survey: 2002 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat* 13. 2005;1---199.
23. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:574---81.
24. Verbrugge FH, Grieten L, Mullens W. Management of the cardiorenal syndrome in decompensated heart failure. *Cardiorenal Med*. 2014;4:176---88.
25. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzeddine OF, et al. Relief and recurrence of congestion during and after hospitalization for acute heart failure: insights from Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail*. 2015;8:741---8.
26. Negi S, Sawano M, Kohsaka S, Inohara T, Shiraishi Y, Kohno T, et al. Prognostic implication of physical signs of congestion in acute heart failure patients and its association with steady-state biomarker levels. *PLOS ONE*. 2014;9:e96325.
27. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, Fonarow GC, Woo MA, Flavell CM, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J*. 2000;140:840---7.
28. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*. 2015;36:1437---44.
29. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:589---96.
30. Ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Cleland JG, Givertz MM, Metra M, et al. Combining diuretic response and hemoconcentration to predict rehospitalization after admission for acute heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002845.
31. Núñez J, Llacer P, Núñez E, Ventura S, Bonanad C, Bodí V, et al. Antigen carbohydrate 125 and creatinine on admission for prediction of renal function response following loop diuretic administration in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;174:516---23.

32. Núñez J, Llàcer P, Bertomeu-González V, Bosch MJ, Merlos P, García-Blas S, et al. Carbohydrate antigen 125-guided therapy in acute heart failure. CHANCE-HF: a randomized study. *JACC Heart Fail.* 2016;4:833---43.
33. Guyton CG, Hall JE. Insuficiencia cardíaca. In: Tratado de Fisiología Médica. Tomo I. 11.ª ed. España: Elsevier; 2005. p. 283---94.
34. Longo L, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Heart failure and cor pulmonale. In: Mann DL, Chakinala M, editors. Harrison's principles of internal medicine. Tomo II. 18th ed. EE. UU.: McGraw-Hill; 2012. p. 1910---5.34.
35. Dupont M, Mullens W, Tang WH. Impact of systemic venous congestion in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2011;8:233---41.
36. Martens P, Nijst P, Mullens W. Current approach to decongestive therapy in acute heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2015;12:367---78.
37. Casado Cerrada J, Pérez Calvo JI. Daño orgánico y síndrome cardiorenal en la insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clin (Barc).* 2014;142 Suppl. 1:26---31.
38. Colombo PC, Onat D, Harxhi A, Demmer RT, Hayashi Y, Jelic S, et al. Peripheral venous congestion causes inflammation, neurohormonal, and endothelial cell activation. *Eur Heart J.* 2014;35:448---54.
39. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381:29---39.
40. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WH, et al. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:485---95.
41. Nguyen VQ, Gadiraju TV, Patel H, Park M, Le Jemtel TH, Jaiswal A. Intra-abdominal hypertension: an important consideration for diuretic resistance in acute decompensated heart failure. *Clin Cardiol.* 2016;39:37---40.
42. Nijst P, Verbrugge FH, Grieten L, Dupont M, Steels P, Tang WH, et al. The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:378---88.
43. Titze J, Machnik A. Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19:385---92.
44. Wang S, Meng F, Mohan S, Champaneri B, Gu Y. Functional ENaC channels expressed in endothelial cells: a new candidate for mediating shear force. *Microcirculation.* 2009;16:276---87.
45. Li J, White J, Guo L, Zhao X, Wang J, Smart EJ, et al. Salt inactivates endothelial nitric oxide synthase in endothelial cells. *J Nutr.* 2009;139:447---51.
46. Kopp C, Linz P, Wachsmuth L, Dahlmann A, Horbach T, Schöfl C, et al. (23)Na magnetic resonance imaging of tissue sodium. *Hypertension.* 2012;59:167---72.
47. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1527---39.
48. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;102:203---10.
49. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail.* 2002;8:136---41.
50. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364:797---805.
51. Kazory A, Elyayay U. Cardiorenal interactions in acute decompensated heart failure: contemporary concepts facing emerging controversies. *J Card Fail.* 2014;20:1004---11.
52. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:577---85.
53. Guglin M, Rivero A, Matar F, Garcia M. Renal dysfunction in heart failure is due to congestion but not low output. *Clin Cardiol.* 2011;34:113---6.
54. Gibson JG, Evans WA. Clinical studies of the blood volume. III. Changes in blood volume, venous pressure and blood velocity rate in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest.* 1937;16:851---8.
54. Afsar B, Ortiz A, Covic A, Solak Y, Goldsmith D, Kanbay M. Focus on renal congestion in heart failure. *Clin Kidney J.* 2016;1:39---47.
55. Ross EA. Congestive renal failure: the pathophysiology and treatment of renal venous hypertension. *J Cardiac Fail.* 2012;18:930---8.

56. Gottschalk CW, Mylle M. Micropuncture study of pressures in proximal tubules and peritubular capillaries of the rat kidney and their relation to ureteral and renal venous pressures. *Am J Physiol.* 1956;185:430--9.
57. Angelini A, Castellani C, Virzi GM, Fedrigo M, Thiene G, Valente M. The role of congestion in cardiorenal syndrome type 2: new pathophysiological insights into an experimental model of heart failure. *Cardiorenal Med.* 2015;6:61--72.
58. Peschel T, Schönauer M, Thiele H, Anker SD, Schuler G, Niebauer J. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:609--14. 59. Van Heerebeek L, Paulus WJ. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today? *Neth Heart J.* 2016;24:227--36.
59. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:582--8.
60. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail.* 2012;5:54--62.
61. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation.* 2010;122:265--72.
62. Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J, Cleland J, Komajda M, Wedel H, et al. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:328--36.

2.3.

Konjestif Sendrom ve Dekonjesyonu Anlamak

KONJESTİF KALPYETERSİZLİĞİNDE VOLÜMÜN YENİDEN DAĞILIMININ ROLÜ

Volüm Yüklenmesi:

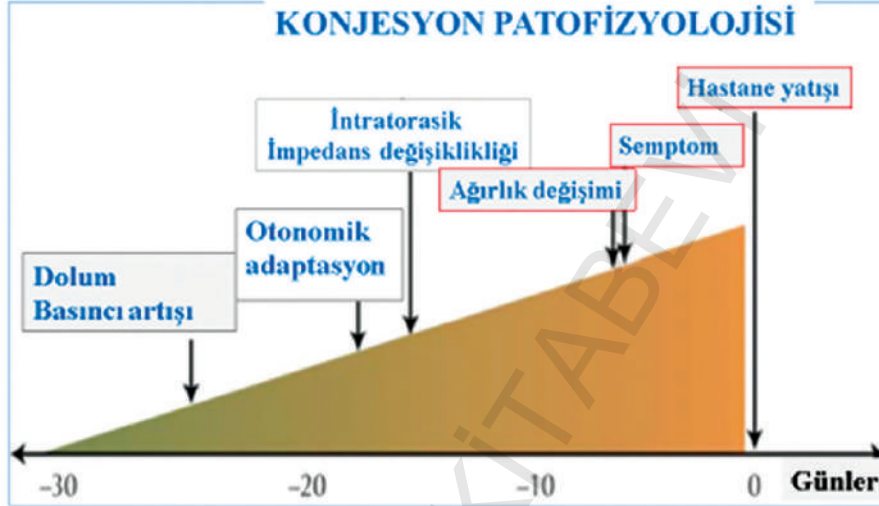
Mevcut kalp yetersizliği korunma veya tedavi programlarının çoğu, kardiyovasküler dekompansemanın, öncelikle kardiyopulmoner konjesyona yol açan aşırı volüm yüklenmesinden kaynaklandığını varsaymaktadır. Daha sonra, KY tedavilerinin “en etkileyici parçası” kardiyovasküler sistemin dekonjesyonudur.

Diüretik ilaç tedavilerinin KY semptomlarını daha hızlı düzelttiği bilinmektedir, ancak ultrafiltrasyon gibi daha agresif volüm azaltma stratejilerinin KY’de etkili (uzun dönemde prognozu belirleyen tekrarlayan dekompanseman ile hastane kabulü, mortalite) olduğu kanıtlanmamıştır.^{1,2} Longitudinal KY tedavisi için mevcut stratejiler çoğu zaman ayaktan tedavi, vücut ağırlığı ve volüm durumunu hedef alan bir çeşit çıkış sonrası sağkalıma odaklanır.

Evde ya da uzaktan izleme çalışmaları genellikle, vücut ağırlığındaki akut bir değişimin tıbbi tedavide bir değişikliğe neden olacak günlük vücut ağırlığı ölçümlerine dayanır. Hastaneye yatış öncesi bu tür vücut ağırlığı değişimlerinin duyarlılığı çok düşük (%9), özgüllüğü ise yüksek (%97) bulundu.³

- Özellikle, birçok hasta akut dekompanse kalp yetersizliği (ADKY) nedeniyle hastaneye yatmadan önce kilo değişikliği yaşamadı. Aslında, hastaların %50’sinde, hastane yatıştan önceki günlerde vücut ağırlığı anlamsız miktarda (<2 pound (1 pound =0,45 kg) veya <2 kg) artmıştır (çalışmaya dayanarak).^{3,4} Benzer şekilde, ASCENDHF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure)’deki DKY hastalarının post-hoc analizlerinde; Hastaların %26’sı hastanede yatış sırasında hiç kilo kaybı göstermemiştir (-1 kg ≤ değişim <1 kg). Aslında %8’i kilo artışı (≥1 kg) göstermiştir.⁵

- Önemli olarak, ambulatuvar ortamda intrakardiyak dolun basınçlarını değerlendiren araştırmalarda; genellikle sağ ve sol kalp basınçlarının ADKY ile hasta yatışından önce ve vücut ağırlığında kayda değer bir değişiklik olmadan önce yükselmeye başladığını tespit etmiştir.^{6,7} (Şekil 1)



Şekil 1. Kalp yetersizliği patofizyolojisinin basitleştirilmiş anlayışının içeriği; hemodinamik izleme cihazları kullanarak dolun basınçlarındaki değişiklikler, ölçülen kalp hızı değişkenliği ile otonom adaptasyon ve torasik empedansı kullanarak intratorasik sıvı içeriğindeki değişiklikler.

(*J Am Heart Assoc.* 2017;6:e006817. DOI: 10.1161/JAHA.117.006817).

- o Bu nedenle, birçok durumda sağ ve sol kalp dolun basınçlarında artış, vücut ağırlığı (kilo alımı) veya toplam vücut volümü artışı yokluğunda ortaya çıkar.^{8,9}

Destekleyici kanıtı, vücut volümü analizi kullanılarak “iyodo-hipurat sodyum I 131 işaretli insan serum albümin indikatör-dilüsyon tekniği” kullanılarak sağlanmıştır. Bu teknolojiyi kullanarak yapılan araştırmalar, çoğu durumda KY için kabul edilen hastaların (%34), genellikle ya normal plazma volümü ile normovolemik ya da hipovolemik olduğunu göstermiştir.^{10,11}

- Klinik sunumun heterojenitesi, sıvı retansiyonunun tutulmasındaki eksikliğe rağmen artmış dolun basıncını ve ardından ADKY gelişimini açıklayan tamamlayıcı bir mekanizmanın var olduğunu ima etmektedir.
 - o Potansiyel katkıda bulunan bir mekanizma, insan vücudundaki farklı damar bölümleri arasında kan volümünün vücuttaki total miktarı değişmeden yeniden dağıtılması olabilir (volüme redistribüsyon).

İnsan Vücudunda Kanın Dağılımı:

Kan, insan vücudundaki suyun %5'ini oluşturur. Kanın çoğu genellikle venlerin olduğu düşünülen kapasitan damarlarda tutulur. Sonuç olarak, venöz sistem toplam kan hacminin %70'ini içerir ve kanı depolamak için arteriyel sisteme göre 30 kat daha uyumludur.¹²

Yüksek vasküler kompliyans (uyum), kan hacmindeki değişikliklere venlerin daha kolay uyum sağlar. Büyük uyumu ile kan damarları büyük miktarlarda kanı depolayabilir ve kapasitans damarları olarak adlandırılır. Bununla birlikte, kapasitans damarlar sadece kanı depolamakla kalmaz, aynı zamanda damarların aktif kasılmaları ile kalbin ve kalp debisinin (preload'un) düzenlenmesinde aktif olarak rol oynarlar (aktif kapasitan). İlginçtir ki, venöz sistem vasküler kapasitansa eşit şekilde katkıda bulunmaz. Splanknik damarlar olarak adlandırılan batın venleri, diğer taraftan ekstremit ve cildin venlerinden çok daha uyumludur.¹³

Birçok diğer organın aksine iç organlar doku hacmi ile mukayese edildiğinde rlatif olarak büyük miktarda kanla dikkat çeker.

Düşük damar direnci ve yüksek kapasitans nedeniyle, splanknik sistem kalp debisin %25'ini alır ve splanknik venler ise toplam kan volümünün %20 ile %50'sini içerir,^{14,15} splanknik organlar arasında yaklaşık olarak dağılım: Karaciğer %14; dalak %12; bağırsaklar ve mide yaklaşık %10'dur.¹⁶

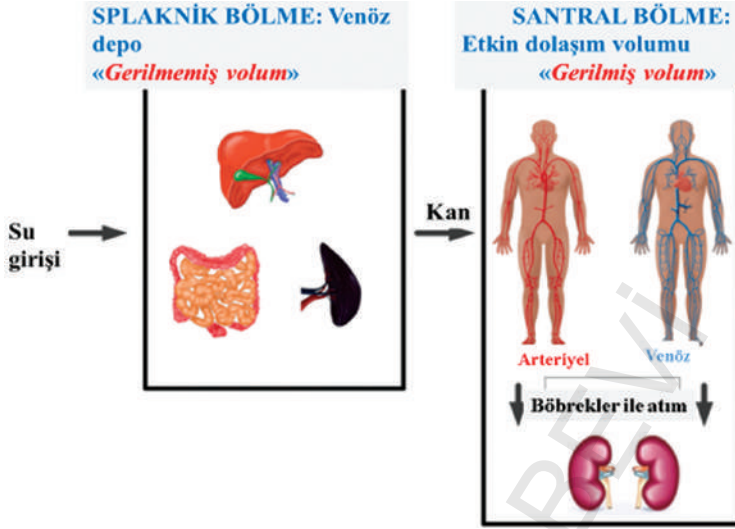
- Özgün özellikleri nedeniyle, splanknik vasküler bölme, dolaşımdaki kan hacmindeki herhangi bir değişikliğin büyük kısmını aktif ve pasif bir şekilde alabilen veya salabilen ana kan rezervuarı görevi görür ("Venöz rezervuar" veya "gerilmemiş volüm").

"**Etkili dolaşım volümü**" veya "**gerilmiş hacim**" fizyolojik olarak ifade edilir; ancak anatomik olarak ayrı bir bölme değildir (**Şekil 2**). Santral bölme esas olarak arteriyel sistem ve splanknik olmayan venöz damarlardaki kanı ihtiva eder. "Etkili dolaşım hacmi", kalbin preload'unun ana belirleyicilerinden biridir.^{17,18}

Splanknik Kan Volümünün Düzenlenmesi

Venöz kapasitans damarlarının kan hacmindeki değişiklikleri, pasif veya aktif bir mekanizma ile tetiklenebilir.

Pasif mekanizma, transmural basınç değişimlerinin sonucudur. Aktif mekanizma ise vasküler düz kasların kasılma seviyesindeki bir değişim sonucudur. KY ile ilgili pasif mekanizma örneği, öne doğru bükülürken dispne semptomunu ifade eden "bendopne'dir.¹⁹ Aktif mekanizmanın ana belirleyicilerinden biri, epinefrin ve norepinefrin yoluyla venöz damarlarda kasılmaya (venokonstriksiyona) neden



Şekil 2. (Ortak Çizim): Resimli, insanın kan havuzunun 2 bölmeli modeli. Sol- Splanlık bölme venöz rezervuar/gerilmemiş hacim olarak işlev görür. Sağda-etkili dolaşım/stresli hacme katkıda bulunan merkezi bölme vardır ve böbrekler yoluyla volümü içeriğini düzenler. (J Am Heart Assoc. 2017;6:e006817. DOI: 10.1161/JAHA.117.006817)

olan, splanlık kapasitansı azaltan ve etkin dolaşım volümünün toplanmasına sebep olan sempatik sinir aktivitesidir (SSS).

Burada, kardiyopulmoner ve arteriyel baroreflleksler vasküler veya kardiyak doluluk basınçlarındaki düşüş; baroreseptörler ve refleks döngüsünün bir parçası olarak algılanır; splanlık ve periferik bölmeden kalbe kan almak için sempatik tonusun arttırdığı durumlarda SSS'nin düzenlenmesinde anahtar rol oynar.²⁰

Venöz vasküler tonus ve SSS arasındaki güçlü ilişki splanlık vaskülatür üzerinde bulunan çok sayıda adrenerjik reseptörler (damarlarda arterlere göre 5 kat daha fazla adrenerjik terminal yoğunluğu) ile açıklanabilir.^{12,21} Sonuç, splanlık sistemde diğer vasküler bölgelere kıyasla daha belirgin bir venöz vazomotor cevap vardır.

SSS, splanlık bölmeyi Çölyak pleksusta birleşen ve sempatik torasik ganglionlardan dallar (T6-11) aracılığıyla splanlık vaskülatürü innerve ederek splanlık bölmeyi kontrol eder.^{22,23} SSS azaldığında vasküler kompliyans artar ve ardından splanlık rezervuar hacmi artar. Öte yandan, sempto-adrenal stimülasyon (venokonstriksiyon ve artan kan akımı hızı ile), splanlık rezervuardan kan hacmini santral dolaşıma aktarır.

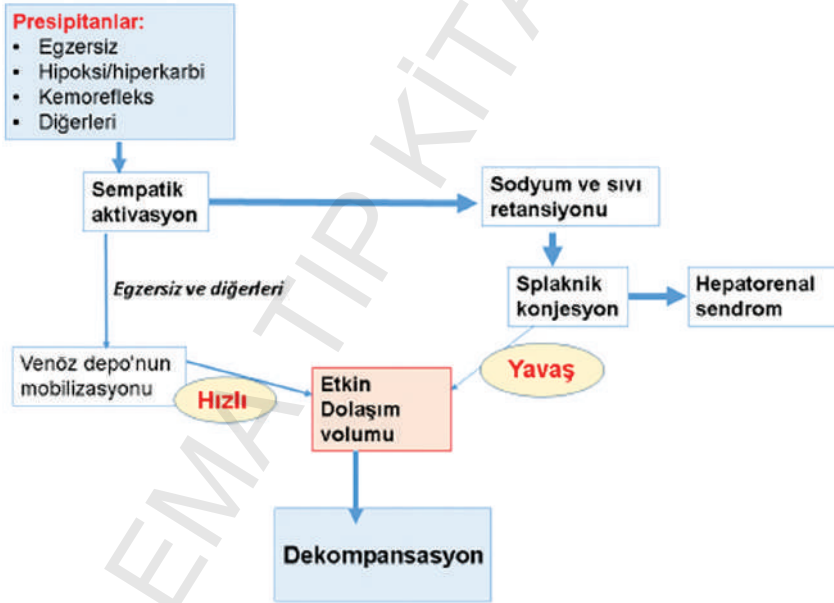
İnsanda sinirlerin uyarılması, 2 dakika içinde preload (%50) ve kalp debisinde (%200) artışa neden olur.²⁶

- Egzersiz, ortostaz ve kanama; splanlık yatak vazokonstriksiyonu yoluyla gerilmemiş volümün hızlı bir şekilde toplanmasını gerektiren, artan talep ve birdenbire azalan etkin dolaşım hacmi/preload'un 3 klasik örneğidir.^{12,27}

KY'de Splanknik Kapasitans:

Kalp yetersizliğinde, nörohormonal aktivasyon ve splanknik vasküler bölme³, akut ve kronik KY'nin volüm düzensizliğinin merkezindedir. Akut dekompanse KY'nin var olan tedavi ve korunma stratejileri, intravasküler sıvı volümünün genişlemesi ve kalbin dekompanseasyonundan sorumlu klasik bir görüş olan tuz ve sıvı tutulumuna odaklanmıştır.

- Bununla birlikte, bozulmuş intravasküler sıvı dağılımı kavramı, toplam vücut suyu ve tuzu artışı bulunmadan bile kronik KY ve/veya ADKY sürecinde önemli bir rol oynayabilir.¹⁷ (Şekil 3)
 - Splanknik vasküler bölmenin KY hastalarında uygun olmayan, yersiz volüm kullanımı/tutuluma katkıda bulunan 3 primer mekanizma olduğu görünmektedir:



Şekil 3. Kronik dekompanse KY'den akut KY'ye progresyonun önerilen mekanizması. Sodyum retansiyonu ve sıvı genişlemesi retansiyonu ve sıvı ekspansiyonu 'gerilmemiş' volüm artışı ve sonra da plaknik konjesyon ile sonuçlanır. Bu süreç yavaş olup günler haftalar alır. Hızlı komponent aşırı sempatik sinir sistemi aktivitesi ile otonomik giden dekompanseasyondan önce birkaç gün içinde saplanır. Bu, merkezi dolun basınçlarında daha sonra hızlanan bir artışla birlikte bölümler arası sıvıların merkezi sirkülasyona kaymasına neden olur. Hızlı sıvı mobilizasyonu aktivite ile de ortaya çıkar ve KY hastalarının yaşadığı egzersiz sınırlamalarını açıklayabilir. (*J Am Heart Assoc.* 2017;6:e006817. DOI: 10.1161/JAHA.117.006817)

1. **Pasif:** Ekstra sıvıyı tamponlama kabiliyetini azaltan splanknik vasküler yatağın bozulmuş depolama kapasitesi.
2. **Aktif:** Sempatik tonusta artış; sıvıyı splanknik bölme dışına, etkin dolaşım içerisinde taşıır, bu ödemdir.
3. **Kardiyorenal/Hepatorenal:** Splanknik vasküler bölme ile böbrekler arasında uygunsuz/yersiz sıvı tutulumu ile sonuçlanan direkt etkileşim.

Deneysel kanıt:

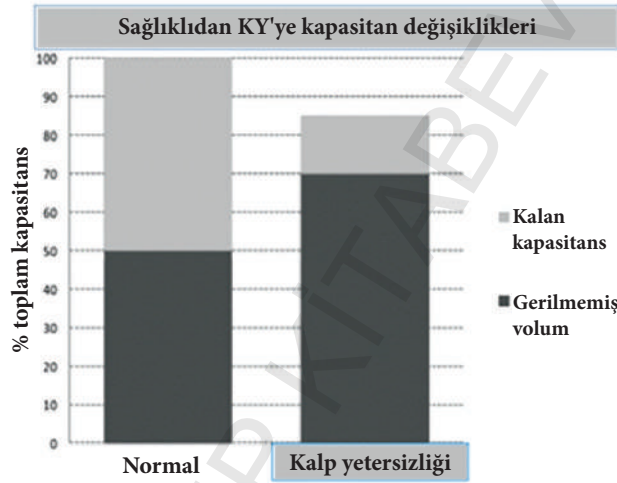
Teorik olarak, Akut sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ile ilişkili kalp debisinde azalma ve periferik vasküler dirençte artış yüksek pulmoner vasküler basınçları tek başına açıklayamayabilir.²⁸ Kanıtlar, santral volüm dağılımı ile ilişkili venöz kapasitedeki ek değişimin, pulmoner venöz basınçlardaki artışa önemli katkı sağlayıcı olduğunu ima etmiştir.²⁸⁻³⁰

- Hızlı sağ ventrikül pacing'inin neden olduğu KY, toplam vasküler kapasitansta derin bir azalma veya başka bir deyişle vücudun kan depolama kapasitesinin azalmasına yol açar.
- Bilindiği gibi, zaman içinde az çok stabil kan volümü göz önüne alındığında, dolaşımın dolum basınçları artar.³¹ Birkaç hafta boyunca toplam vasküler kapasitans üzerindeki bu derin etkiler, kalbin yükleme/doldurma koşullarında büyük değişikliklere neden olur.
 - Sonuç olarak, volüm yüklenmesini takip eden KY modelinin dekompanasyonu; gerili volümün birincil artışından (örneğin eksternal sıvı bolusu ile) ziyade kanın splanknik vasküler bölmeden (gerilmemiş volüm) santral bölmeye (gerilmiş volüm) kaymasına bağlanmıştır.³² Splanknik vasküler yatağın, ADKY'de gözlenen zararlı sıvı kaymalarına önemli bir katkıda bulunduğu kanıtlanmıştır: Kalp debisi ve ortalama sağ atriyal basınç değişimleri, splanknik sempatik sinirlerin uyarılması ile farklı dolaşan kan volümlerini harekete geçirir. Yüksek dolaşım volümleri, daha fazla volüm infüzyonuna uygun olarak kalp debisi ve aort basıncını değiştirmemiştir; fakat splanknik sinirlerin uyarılması periferik direnç ve aort basıncını yükseltmiş ve genellikle sol ventrikül atım hacminde artışa neden olmuştur.²² Splanknik damarların vazokonstriksiyonu, tek başına kalbin dolum basınçlarının artışında eksternal volüm yüklemeden daha etkilidir.

Bozuk Splanknik Kapasitansın Klinik Kanıtları:

İntravasküler kan volümünün dağılımını incelemek ve bölgesel sempatik tonusu ölçmek için basit tekniklerin bulunmadığını belirtmek önemlidir. İnsanlarda

ADKY mekanizması olarak bölmeler arası sıvı değişimi kavramını kanıtlayacak kesin çalışmalar yapılmamıştır. KY olan hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında; bir tarafta splanknik kan akımının azaldığı, diğer tarafta splanknik kan volümünün gerçekte arttığı bulunmuştur.³³ Bu sonuçlar, bazı hastalarda baskın olan yüksek sağ kalp dolum basınçları ve abdominal konjesyon nedeniyle şaşırtıcı değildir, bu ayrıca sağ taraf KY'nin ağır basan bulgusudur. Ancak, KY hastalarında artımlı splanknik kapasitenin (kalan depolama alanı) sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında sınırlı olduğu varsayılabilir. (Şekil 4)



Şekil 4. Bu grafik, sağlıklı ve hastalık durumları arasında splanknik vasküler kompliyansdaki (uyumdaki) hipotez edilen değişimi göstermektedir. KY splanknik bölmenin total vasküler kapasitanında azalma ile belirtilir. Splanknik bölmenin kalan depolama kapasitesi, vücudun volüm yüklenme durumuna bağlıdır. (*J Am Heart Assoc.* 2017;6:e006817. DOI: 10.1161/JAHA.117.006817)

Periferik vasküler kapasitan KYkeF ve KYdeF’de kontrollere kıyasla değişmeden kalır.³⁴ Barorefleks normalde bu vasküler yatağa sempato-inhibitör etki sağlayarak sıvının, splanknik rezervuardan uzağa kaymasını önler.³⁵

- KY’deki azalmış barorefleks fonksiyonu; vücudun kronik, fakat özellikle akut hastalık durumlarında, etkin dolaşım volümünün nihai yükselişini tamponlama fonksiyonunu inhibe eder.^{36,37} Mantıksal olarak, ana depolama bölmesinin azalmış tampon fonksiyonu (“pasif”), total vücut volümünün arttığı durumda (oral veya intravenöz sıvı alımında) dekompanyasyona (“taşma”) predispozedir.
- Splanknik vasküler bölme KYkeF’li hastalarda özellikle önemli bir rol oynayabilir. KYkeF’li hastalar özellikle egzersizde fazla volüm yüklenmesine duyarlıdır ve sıklıkla sol atriyal basıncında egzersiz sırasında meydana gelen dikkat çekici geçici bir artış intravasküler volümün dekonjesyon ile düşürülmesi ile

hızla çözülür.^{38,39} Örneğin sağ kalp kateterizasyonu sırasında pasif bacak yükseltilmesi uç basınçlarda (tıkalı pulmoner arter uç 'kama' basıncı) anlamlı artışa sebep olur, bu sadece egzersiz (tırmanma, merdiven çıkma ve yokuş yukarı yürümek gibi) ile devam eder.⁴⁰ Uç basınçtaki bu artışlar, kardiyak preload'daki küçük değişikliklerin bile önemini gösterir.

- Bununla birlikte, KYkEF'nin patofizyolojisine başlangıçta SV diyastolik fonksiyonunun sebep olduğu düşünülse de son çalışmalar çoklu anormalliklerin daha kompleks tutulumunu işaret etmiştir.⁴¹
- KYkEF'in birçok hastada teşhisi, sadece dinlenimdeki klinik, ekokardiyografik ve hatta invaziv hemodinamik ölçümlere dayanıyorsa gözden kaçırılabilir.⁴²
- Uyumsuz (non-komplian) kardiyopulmoner sistemin yanı sıra potansiyel olarak uygun olmayan volüm-hacim dağılımını ima eden KYkEF'li bir hasta alt grubu "dinlenimde konjesyon kanıtı olmadan egzersizle ilgili önemli semptomlar yaşar". Egzersize bağlı sempatik aktivasyon ile kan, splanknik bölmeden uzağa yönlendirilir ve aktif olarak karın içinden kalp ve akciğerler gibi santral vasküler bölmeğe taşınır.⁴³ Hepsi birlikte değerlendirildiğinde, splanknik vasküler bölmenin aktif ve pasif katkısı, egzersiz ile kardiyopulmoner konjesyona önemli ölçüde katkıda bulunabilir.

Hipoksi ve hiperkarbiye artmış hipersensivite; splanknik vasküler kapasitansta azalma ile birlikte akut ve kronik sempatik bir stimülasyonun mekanizması olabilir.⁴⁴ (Şekil 1)

KY'li hastalarda solunum uyarılarına abartılı yanıtlara ve sempatik aracılı hipoksik stimülasyona kan basıncı yükselmesine yol açan periferik kemoreseptör duyarlılığı artmıştır.⁴⁵⁻⁴⁸

Bundan başka, periferik kemoreseptör hipersensivitesi KY'li hastalarda mortalitenin bağımsız öngöreni bulunmuştur.⁴⁹ Kemorefleks güdüsünün aktivasyonu SSS aktivasyonunu aktive eder ve sonuç olarak KYHFdEF ve özellikle KYkEF'li hastaların volüm intoleransını yönlendiren barorefleks fonksiyonunu daha fazla bozar.⁵⁰⁻⁵³ Obstrüktif veya santral uyku apneli hastalar, sık hipoksik ve hiperkarbiye maruz kalış dürtüsü ile özellikle yüksek kemoreseptör aracılı kemoreseptör- sempatik sinir aktivasyon artış riskindedir.⁵⁴

SPLANKNİK BÖLME: KY ve KARDİYORENAL SENDROM ARASINDA BAĞLANTI

Akut dekompanse KY bulunan hastalarda, venöz konjesyon renal fonksiyonun kötüleşmesini tetikleyen en önemli hemodinamik faktördür.^{55,56} Gelişimine birtakım mekanizmalar dahil edilmiştir, bunlar: Renal vazokonstriksiyona sebep olan

SSS'nin global aktivasyonu ve kötüleşen GFR.⁵⁷ Bu etkiler sistemik venöz konjesyona bağlı yükselmiş venöz basıncın böbrek üzerinde direkt etkisi ile birlikte diüretik direnci ve dolum basınçlarında daha fazla yükselmeye neden olur.⁵⁸

Ayrıca, kronik splanknik konjesyonun tek başına böbrek disfonksiyonu ile birlikte diüretik direncine neden olabileceğine dair kanıtlar vardır. Portal venin venöz duvarındaki gerilme, reseptörleri gibi lokal refleks sistemleri ve splanknik bölme ile böbrekler arasında bağlantı fonksiyonu görür. Bu lokal refleks, portal ven distansiyonu sırasında renal vazokonstriksiyona yol açan böbrek sempatik sinirlerini uyarıcı cevapta rol oynayabilir (hepatorenal refleks).⁵⁹

Karaciğer/dalak ve böbrekler arasındaki etkileşim komplekstir ve spesifik uyarıları algılayarak böbrekleri ve fonksiyonlarını doğrudan etkiler; nöral aracılı devreler yoluyla bunlara tepki vererek karaciğerde osmo-, kemo- ve baroreseptör varlığını gösterir.^{60,61} Reseptör aktivasyonu, sempatik sinir tonusunun artmasına ve böbrek boyunca sodyum ve su emilimine neden olur (KY'deki konjesyonun mekanizması için bu refleksin potansiyel önemli rolüne dekonjesyon tedavide dikkate alınmalıdır).

Splanknik konjesyon hepatik ve splenik baroreseptörleri aktive eder ve cevap olarak böbreklere ve kardiyopulmoner bölgelere (giden) sempatik efferent sinir aktivitesini artırır. Hepatik ve splenik mekanoreseptörlerin aktivasyonu; renal vazokonstriksiyon, renin salınımı ve tübüler su ve sodyum reabsorbsiyonunda artış veya glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek kan akımında azalma ile ilişkilidir.⁶² Buna karşılık, afferent veya efferent refleks kolunun kesilmesi, (renal efferent sinir refleks aktivitesini elimine eden anterior hepatik sinirlerin kesisinde görüldüğü gibi) hepatorenal veya splenorenal refleksini ortadan kaldırır.^{62,63}

- Hepatik/splenorenal, iki farklı splanknik konjesyon formunda belirginleşir.
- Kalp yetersizliğinde karın konjesyonu ve yükselmiş portal basınçlar, sodyum ve volüm retansiyonu ile yukarıda bahsedildiği gibi hepatorenal ve splenorenal reflekslerin aktivasyonuna yol açan splanknik mekanoreseptör distansiyonu ile karakterizedir.
- Refleks arkın kesilmesi ve bu reseptörleri boşaltmanın bu refleksini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Hepatorenal sendrom kliniğinde lomber sinirlerin perkütan sinir bloğu, artan idrar çıkışı ile böbrek fonksiyonlarını iyileştirmiştir.⁶⁴

Önemli olarak, karaciğer sirozu patolojisi portal hipertansiyon ve splanknik konjesyon bileşeninde karşılaştırılabilir.

Teşhis ve Tedavi Yaklaşımları

Hacim kaydırma çalışmalarındaki karmaşıklık, splenik bölmesinin katkısında ve KY patofizyolojisinde bölümler arası sıvının kaymasına dikkat edilmediğini açıklar.

- Natriüretik peptidler gibi biyomarkerler ve vasküler konjesyon (juguler venöz dolgunluk), ekstrasvasküler volüm (alt ekstremite ödemi ve asit) ve vücut ağırlığındaki değişikliğin kullanılarak yapıldığı rutin fizik muayene değerlendirilmesi, toplam vücut volüm durumu ile zayıf korelasyon gösterir,⁶⁵⁻⁶⁷ santral ve splanknik vasküler bölme arasında intravasküler volüm dağılımı hakkında az bilgi sağlar.
- Bölümler arası sıvı değişimlerini ölçmek için potansiyel olarak yararlı teşhis araçları arasında splanknik kan havuzu ölçümlerini sağlayan “radyonüklid ple-tismografi” bulunur.⁶⁸ Bununla birlikte, bu prosedürün teknik gereksinimlerinden dolayı klinik pratik kullanımı uygun değildir.⁷⁰ Ayrıca, biyo-empedans⁶⁹ ve biyoelektrans,⁷⁰ bölmeler arası sıvı değişimlerinin daha az karmaşık, fakat daha az doğru bir tahminini sağlayabilir.

Biyo-empedans ve biyoelektrans teknolojileri, insan dokusunun homojen olmayan bir elektrik iletkeni olduğu varsayımına dayanmaktadır. Doku boyunca hareket eden elektrik akımının özellikleri kan/sıvı içeriğindeki değişikliklerle değişir. Ancak bu teknolojiler intravasküler volümün ekstrasvaskülerden ayırt edilememeleri ile kısıtlıdır.

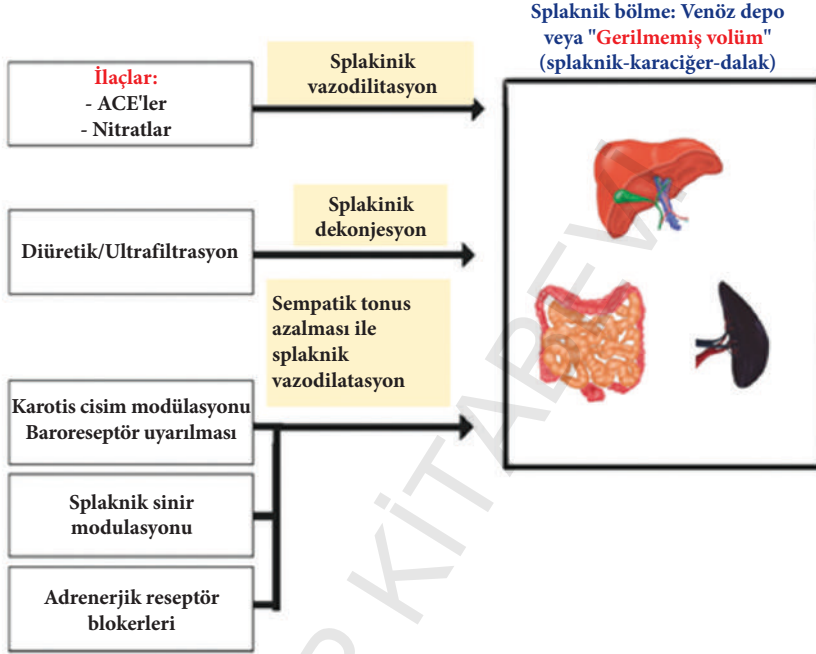
- Splanknik vasküler kapasitansı değerlendirmek için çok basit bir tanı aracı ortostatik strestir: Bunun ana bileşeni “ortostazla preloadda düşüşe yol açan pasif kan volümünün periferik kan damarlarından (kollar ve bacaklar) daha fazla yukarıya, karın ve pelvisdeki venlere kaydırılmasıdır”.⁷¹
- Kronik KY’de tilt-masa testine hemodinamik cevap atipiktir; dik duruşta kayda değer periferik havuzlanma yoktur.⁷² KY hastalarında ortostatik stresin daha iyi toleransı, kardiyak preload’da düşüşü önleyen daha yüksek dolum hacimleri ve azalan splanknik kapasitesi ile açıklanabilir.

KY hastalarında diüretik ile dekonjesyon⁷³ veya kan alma⁷⁴ daha önce sahip olmayan ortostatik hipotansiyon ile sonuçlanabilir;^{73,74} bunun anlamı:

- KY’li hastada ortostatik semptomların varlığı normal ile yüksek splanknik (ve periferik) venöz kapasitanstır (daha fazla pasif kan volümünün splanknik yatağa kayması, yeniden dağılımı ve preload düşüşü). Oysaki, ortostatik semptom eksikliği bunun tam tersini ifade eder.
- Çıkarılması gereken ders: KY’nin dekonjesyon tedavi stratejileri, sürekli ve kapsamlı olarak volüm durumunun dikkatlice değerlendirilmesini de kapsamalıdır.

Akut dekompanse KY’de, eksternal volüme ek olarak veya yerine volüm dağılımı sorun olabilir. Volüm kaymasını ve santral bölmeden ve/veya dekonjestan

her iki bölmeden uzağa böbrek fonksiyonunu riske atmadan ve çok fazla volüm uzaklaştırmadan volümün splanknik bölme içerisine doğru yönünün nasıl tersine çevrileceği ortaya çıkan zorluktur (Şekil 5).



Şekil 5. Kalp yetersizliğinde, splanknik vasküler bölmenin vasküler depolama kapasitesi düşer . Çizimde splanknik bölme içerisine kanın yeniden dağıtılmasını sağlamak için farklı terapötik yaklaşımlar gösterilmiştir. (J Am Heart Assoc. 2017;6:e006817. DOI: 10.1161/JAHA.117.006817)

Splanknik Vasküler Kapasitansı Arttıran İlaçlar

ACE İnhibitörleri ve nitratlar gibi ilaçların KYDEF'nin tedavisinde belirlenmiş, sabit rolü vardır. Fakat bir şekilde, her iki ajanın da splanknik kapasitansı arttırdığı gösterilmiştir.^{75,76} Akut ve kronik kaptopril kullanımı ile KY hastalarında ortostatik semptomlara bağlı kullanım zorluğu saptanmıştır.⁷⁷

Kaptopril; preload, pulmoner basınç, kama basıncı ve kalp indeksinde düşüğe neden oldu. Bu sonuçlar sistemik vasküler dirençteki değişiklikler (aslında arttı) ile açıklanamamıştır. Fakat büyük olasılıkla preload'daki akut azalmadan kaynaklanmıştır.

ACE inhibitörleri, Nitratlar ve Trimetafan gibi gangliyonik blokerlerin gözlenen etkileri kanın venöz hazne içerisine yeniden dağıtılması ile vasküler kapasitanstaki artıştan kaynaklanabilir ve böylece sol ventrikül diyastol sonu basıncını düşürür. Bu etkiler akut veya kronik olabilir.

Bununla birlikte, hidralazin gibi arteriyel vazodilatör ilaçlar, splanknik vasküler kapasitans üzerinde etki göstermemiştir.⁷⁸ Bir ilacın splanknik vazodilatör mekanizmasının, KY morbidite ve mortalitesi üzerindeki etkisine ne ölçüde yansıdığı daha fazla değerlendirilmelidir.⁷⁶

- Splanknik vazodilatasyon, adrenerjik reseptör blokerleri gibi ilaçlarla sempatik sinir tonusundaki azalma ile de sağlanabilir. Metoprolol ve Karvedilol gibi beta-blokerlerin KYdEF hastalarında kanıtlanmış yararı vardır;⁷⁹ ancak adrenerjik reseptör blokerleri kullanılarak SSS aktivitesinin global olarak azaltılmasının, splanknik bölmedeki lokal SSS aktivitesini modifiye etmek ve vasküler kapasitansı olumlu şekilde değiştirmek için yeterli olup olmadığı hala belirsizdir. Hedefi olan sempatik blokaja karşı sistemik konjesyonlu KY hastalarında, kötü klinik sonuçlarla bağlantılı sistemik KB'de potansiyel büyük düşüşün ve abartılı negatif inotropi etkisinin bedeli olarak beklenen splanknik vazodilatör etkiye neden olabilir.^{80,81}

Otonomik Modülasyon: Otonomik modülasyon, KY ve KRS için tanımlanan patomekanizmanın tedavisi için çekici bir seçenektir. Kavramsal olarak, splanknik sempatik tonusun azaltılması splanknik vasküler kapasitansta bir artışa neden olabilir. KYkEF'li hastalarda KYdEF'den daha fazla vasküler kapasitanstaki artış dispneyi ve egzersiz kapasitesini düzeltebilir. Ayrıca, santral venöz ve arteriyel sistemi boşaltmanın beklenen yararları, akut dekompanasyonların görülme sıklığı ve şiddetini azaltabilir.

Splanknik vasküler tonusun direkt modülasyonunun yanı sıra hedeflenen tedaviler; kemorefleks ve bozulmuş barorefleksin otonomik tonus üzerindeki zararlı etkisinin ve KY dekompanasyonunun tetikleyici rollerini değiştirebilir.

Renal denervasyon için deneysel terapi, otonomik dengeye katkıda bulunur ve görünen böbrekler ve SSS arasındaki kulpu hedefler. Bazı erken pozitif sonuçlara rağmen, bu girişim beklentileri karşılayamamıştır.^{85,86} Bununla birlikte, otonomik modülasyonun değerlendirilmesi devam etmekte ve KY'de hepatorenal ve splenorenal sendromun tedavisi için ümit vaat etmektedir.

Volüm azaltan Tedaviler- Splanknik ve santral vasküler bölmeler birbirine bağlı olduğundan, bunları seçici boşaltmak mümkün değildir.

Diüretik stratejilerinin üzerinde de ultrafiltrasyonun (UF) net bir faydası olmasına rağmen, ultrafiltrasyon daha hızlı ve daha yüksek volümlü dekonjesyon sağlama yeteneğine sahiptir.^{1,2,87} Ultrafiltrasyon intravasküler volümü kaldırır ve renal ve splanknik damarların hızlı ve kısmi dekompresyonunu sağlayabilir.⁸⁸ Bunun karşılığında portal mekanoreseptörleri boşaltır ve hepatorenal ve splenorenal refleksi engeller.⁸⁹ Hızlı intravasküler dekonjesyonun olumlu etkisi⁹⁰ ultrafiltrasyonun, oligüri ve ADKY ile kabul edilenlerde diürezde 5 kat artış sağladığı gösterilmiştir. Bu artış, kalbin debisi değişmeden kalsa bile meydana gelebilir. Buna

karşın, konjesyonu olmayan ancak normal idrar çıkışı olan hastalar ve kontrollerde diürece benzer bir düzelme ile cevap vermemiştir.

The UNLOAD (*Ultrafiltration versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure*) and AVOID-HF (*Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalization for Heart Failure*) çalışmalarında ultrafiltrasyonun normal bakım ile karşılaştırılan UF ile daha fazla ağırlık, net sıvı kaybı ve olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir.^{2,87} CARRESS (*Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure*) çalışmasının olası böbrek yetmezliği ile ilgili endişelerinden dolayı, bu tedavi şu anda sadece ikinci seçenektir.¹ Ultrafiltrasyonun böbrek yan etkileri ile bildirilen ilişkisi, aşırı agresif volüm çıkarılmasıyla ilişkilendirilebilir (UF, toplam vücut sıvısındaki bir artıştan ziyade, bölmeler arası volüm değişiminin baskın ayrışma nedeni olduğu durumlarda muhtemelen daha zararlıdır).

Ultrafiltrasyon,

- Ultrafiltrasyon ile İnvasküler volüm zorla (büyük miktarda ve hızla) alındığında ekstrasvasküler boşluğun volümünün yeniden dengelenmesi için yeterli zaman olmaz ve bu damarın az dolmasına yol açabilir. Toplam vücut sıvısı volümündeki artıştan ziyade, volümün yeniden yer değişimine bağlı dekompanasyonun ağırlıkta olduğu dekompanasyon durumlarda, UF (veya agresif diürez) muhtemelen daha zararlıdır.

Sonuç: İnvasküler volüm dağılımının bölmeler modelinin akut ve kronik KY’de rolüne; Splanknik vasküler bölmeye ve otonomik sinir sistemi ile regülasyonuna özel dikkat verilmelidir.

- Azalmış bir vasküler kapasitansın ve bölümler arası sıvı kaymasının, toplam vücut sıvı durumundan bağımsız olarak KY’nin alevlenmelerine nasıl yol açabileceği bilinmelidir.
- Bu kavram, kardiyovasküler dekompanasyonun ana itici güçleri olarak saptanan sodyum ve sıvı tutma kavramının tamamlayıcısıdır.
 - *Klinik pratiğe mesajımız: Dekompanasyonun tanı ve tedavisinde artmış total vücut volümünün ötesinde veya tersi, normal total vücut volümünde bölmeler arası yeniden sıvı dağılımı ve plazmanın yeniden dolum hızı ve bölmeler arası sıvı değişimine dikkat edilmelidir. Bunun zorluğu; olayın ciddiyeti ve öngörülemez sürekli değişen dinamiğinden dolayı, yatak başı fizik muayene ile anlık değerlendirme ve tespit etme zorunluluğudur: Tanıda geleneksel konjesyonun geleneksel semptom ve bulgularına eşlik eden ortostatik hipotansiyon, venöz fazı ağırlıklı uzamış dolaşımın indirekt kalitatif bulguları, ödemin cilt altı tipine intradermal ve yerçekiminden bağımsız ödemin eşlik etmesi gibi.*

Dekonjesyon Tedavisinin inceliği ve ustalığı ise diürez sırasında aşırı negatif sıvı dengesine ve hipotansiyona sürekli takipte dikkat edilmeli ve engellenmelidir; fazla negatif sıvı dengesizliği ve sistolik kan basıncı düşüklüğü halinde intravasküler boşluk izotonik volüm ile desteklenmelidir.

Kaynaklar

1. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofili EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Mascette AM, Braunwald E; Heart Failure Clinical Research N. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2296–2304.
2. Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, Bart BA, Heywood JT, Anand IS, Smelser JM, Kaneshige AM, Chomsky DB, Adler ED, Haas GJ, Watts JA, Nabut JL, Schollmeyer MP, Fonarow GC. Aquapheresis versus intravenous diuretics and hospitalizations for heart failure. *JACC Heart Fail.* 2015;16:69.
3. Lewin J, Ledwidge M, O'Loughlin C, McNally C, McDonald K. Clinical deterioration in established heart failure: what is the value of BNP and weight gain in aiding diagnosis? *Eur J Heart Fail.* 2005;7:953–957.
4. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation.* 2007;116:1549–1554.
5. Ambrosy AP, Cerbin LP, Armstrong PW, Butler J, Coles A, DeVore AD, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Felker GM, Fudim M, Greene SJ, Hernandez AF, O'Connor CM, Schulte P, Starling RC, Teerlink JR, Voors AA, Mentz RJ. Body weight change during and after hospitalization for acute heart failure: patient characteristics, markers of congestion, and outcomes: findings from the ASCEND-HF trial. *JACC Heart Fail.* 2017;5:1–13.
6. Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF, Aranda JM Jr, Abraham WT, Smart FW, Stevenson LW, Kueffer FJ, Bourge RC. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation.* 2008;118:1433–1441.
7. Adamson PB. Pathophysiology of the transition from chronic compensated and acute decompensated heart failure: new insights from continuous monitoring devices. *Curr Heart Fail Rep.* 2009;6:287–292.
8. Androne AS, Hryniewicz K, Hudaihed A, Mancini D, Lamanca J, Katz SD. Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *Am J Cardiol.* 2004;93:1254–1259.
9. Miller WL. Fluid volume overload and congestion in heart failure: time to reconsider pathophysiology and how volume is assessed. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002922.
10. Strobeck JE, Miller WL. Impact of blood volume quantification on decongestion strategy, readmission rates (RR), and mortality in hospitalized heart failure patients (HHF). *Am Coll Cardiol.* 2016;67:S1276.
11. Nijst P, Verbrugge FH, Bertrand PB, Martens P, Dupont M, Drieskens O, Penders J, Tang WH, Mullens W. Plasma volume is normal but heterogeneously distributed, and true anemia is highly prevalent in patients with stable heart failure. *J Card Fail.* 2017;23:138–144.
12. Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology.* 2008;108:735–748.
13. Hainsworth R. The importance of vascular capacitance in cardiovascular control. *Physiology.* 1990;5:250–254.
14. Delorme EJ, Mac PA, Mukherjee SR, Rowlands S. Measurement of the visceral blood volume in dogs. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci.* 1951;36:219–231.

15. Greenway CV, Lister GE. Capacitance effects and blood reservoir function in the splanchnic vascular bed during non-hypotensive haemorrhage and blood volume expansion in anaesthetized cats. *J Physiol.* 1974;237:279–294.
16. Greenway CV, Oshiro G. Comparison of the effects of hepatic nerve stimulation on arterial flow, distribution of arterial and portal flows and blood content in the livers of anaesthetized cats and dogs. *J Physiol.* 1972;227:487–501.
17. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation. *Circ Heart Fail.* 2011;4:669–675.
18. Rothe CF. Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement. *J Appl Physiol* (1985). 1993;74:499–509.
19. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, Patel PC, Mammen PP, Markham DW, Levine BD, Drazner MH. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail.* 2014;2:24–31.
20. Rowell LB. Reflex control of regional circulations in humans. *J Auton Nerv Syst.* 1984;11:101–114.
21. Birch DJ, Turmaine M, Boulos PB, Burnstock G. Sympathetic innervation of human mesenteric artery and vein. *J Vasc Res.* 2008;45:323–332.
22. Barnes RJ, Bower EA, Rink TJ. Haemodynamic responses to stimulation of the splanchnic and cardiac sympathetic nerves in the anaesthetized cat. *J Physiol.* 1986;378:417–436.
23. Greenway CV. Blockade of reflex venous capacitance responses in liver and spleen by hexamethonium, atropine, and surgical section. *Can J Physiol Pharmacol.* 1991;69:1284–1287.
24. Carneiro JJ, Donald DE. Change in liver blood flow and blood content in dogs during direct and reflex alteration of hepatic sympathetic nerve activity. *Circ Res.* 1977;40:150–158.
25. Greenway CV. Role of splanchnic venous system in overall cardiovascular homeostasis. *Fed Proc.* 1983;42:1678–1684.
26. Fudim M, Yalamuri S, Herbert JT, Liu PR, Patel MR, Sandler A. Raising the pressure: hemodynamic effects of splanchnic nerve stimulation. *J Appl Physiol* (1985). 2017;23:126–127. [jap 00069 2017](#).
27. Magder S. Volume and its relationship to cardiac output and venous return. *Crit Care.* 2016;20:271.
28. Burkhoff D, Tyberg JV. Why does pulmonary venous pressure rise after onset of LV dysfunction: a theoretical analysis. *Am J Physiol.* 1993;265:H1819–H1828.
29. Andersen MJ, Hwang SJ, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP, Fetterly K, Borlaug BA. Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right ventricular: pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2015;8:542–550.
30. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, Hastings JL, Shafer KM, Bhella PS, Carrick-Ranson G, Levine BD. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation.* 2013;127:55–62.
31. Ogilvie RI, Zborowska-Sluis D. Effect of chronic rapid ventricular pacing on total vascular capacitance. *Circulation.* 1992;85:1524–1530.
32. Ogilvie RI, Zborowska-Sluis D. Acute effect of rapid ventricular pacing and volume loading on total vascular capacitance. *Can J Cardiol.* 1992;8:1071–1078.
33. Rapaport E, Weisbart MH, Levine M. The splanchnic blood volume in congestive heart failure. *Circulation.* 1958;18:581–587.
34. Balmain S, Padmanabhan N, Ferrell WR, Morton JJ, McMurray JJ. Differences in arterial compliance, microvascular function and venous capacitance between patients with heart failure and either preserved or reduced left ventricular systolic function. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:865–871.
35. Hainsworth R. Vascular capacitance: its control and importance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1986;105:101–173.
36. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:375–385.
37. Creager MA, Hirsch AT, Dzau VJ, Nabel EG, Cutler SS, Colucci WS. Baroreflex regulation of regional blood flow in congestive heart failure. *Am J Physiol.* 1990;258:H1409–H1414.
38. Verhaert D, Mullens W, Borowski A, Popovic ZB, Curtin RJ, Thomas JD, Tang WH. Right ventricular response to intensive medical therapy in advanced decompensated heart failure. *Circ Heart Fail.* 2010;3:340–346.

39. Borlaug BA. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J*. 2014;78:20–32.
40. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:588–595.
41. Burkhoff D, Maurer MS, Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation*. 2003;107:656–658.
42. Obokata M, Kane GC, Reddy YN, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. The role of diastolic stress testing in the evaluation for HFpEF: a simultaneous invasive echocardiographic study. *Circulation*. 2016;135:825–838.
43. McAllister RM. Adaptations in control of blood flow with training: splanchnic and renal blood flows. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30:375–381.
44. Burchell AE, Sobotka PA, Hart EC, Nightingale AK, Dunlap ME. Chemohypersensitivity and autonomic modulation of venous capacitance in the pathophysiology of acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10:139–146.
45. Narkiewicz K, Pesek CA, van de Borne PJ, Kato M, Somers VK. Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. *Circulation*. 1999;100:262–267.
46. Chua TP, Ponikowski P, Webb-Peploe K, Harrington D, Anker SD, Piepoli M, Coats AJ. Clinical characteristics of chronic heart failure patients with an augmented peripheral chemoreflex. *Eur Heart J*. 1997;18:480–486.
47. Cutler MJ, Swift NM, Keller DM, Wasmund WL, Burk JR, Smith ML. Periods of intermittent hypoxic apnea can alter chemoreflex control of sympathetic nerve activity in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:H2054–H2060.
48. Niewinski P, Engelman ZJ, Fudim M, Tubek S, Paleczny B, Jankowska EA, Banasiak W, Sobotka PA, Ponikowski P. Clinical predictors and hemodynamic consequences of elevated peripheral chemosensitivity in optimally treated men with chronic systolic heart failure. *J Card Fail*. 2013;19:408–415.
49. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, Francis DP, Doehner W, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Piepoli MF, Coats AJ. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001;104:544–549.
50. Nazare Nunes Alves MJ, dos Santos MR, Nobre TS, Martinez DG, Pereira Barretto AC, Brum PC, Rondon MU, Middlekauff HR, Negrao CE. Mechanisms of blunted muscle vasodilation during peripheral chemoreceptor stimulation in heart failure patients. *Hypertension*. 2012;60:669–676.
51. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, Ondusova D, Webb-Peploe K, Harrington D, Anker SD, Volterrani M, Colombo R, Mazzuero G, Giordano A, Coats AJ. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation*. 1997;96:2586–2594.
52. Despas F, Lambert E, Vaccaro A, Labrunee M, Franchitto N, Lebrin M, Galinier M, Senard JM, Lambert G, Esler M, Pathak A. Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure. *J Hypertens*. 2012;30:753–760.
53. Funakoshi K, Hosokawa K, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Striking volume intolerance is induced by mimicking arterial baroreflex failure in normal left ventricular function. *J Card Fail*. 2014;20:53–59.
54. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;97:943–945.
55. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WH. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:589–596.
56. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:582–588.
57. Ammons WS, Koyama S, Manning JW. Neural and vascular interaction in renin response to graded renal nerve stimulation. *Am J Physiol*. 1982;242:R552–R562.
58. Firth JD, Raine AE, Ledingham JG. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in oedema? *Lancet*. 1988;1:1033–1035.

59. Koyama S, Nishida K, Terada N, Shiojima Y, Takeuchi T. Reflex renal vasoconstriction on portal vein distension. *Jpn J Physiol.* 1986;36:441–450.
60. DiBona GF, Sawin LL. Role of renal nerves in sodium retention of cirrhosis and congestive heart failure. *Am J Physiol.* 1991;260:R298–R305.
61. Rzouq F, Alahdab F, Olyae M. New insight into volume overload and hepatorenal syndrome in cirrhosis, “the hepatorenal reflex hypothesis”. *Am J Med Sci.* 2014;348:244–248.
62. Kostreva DR, Castaner A, Kampine JP. Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nerve activity. *Am J Physiol.* 1980;238:R390–R394.
63. Hamza SM, Kaufman S. Role of spleen in integrated control of splanchnic vascular tone: physiology and pathophysiology. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009;87:1–7.
64. Solis-Herruzo JA, Duran A, Favela V, Castellano G, Madrid JL, Munoz-Yague MT, Morillas JD, Estenez J. Effects of lumbar sympathetic block on kidney function in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. *J Hepatol.* 1987;5:167–173.
65. Kouw PM, Kooman JP, Cheriex EC, Olthof CG, de Vries PM, Leunissen KM. Assessment of postdialysis dry weight: a comparison of techniques. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4:98–104.
66. Lauster F, Gerzer R, Weil J, Fulle HJ, Schiffl H. Assessment of dry body-weight in haemodialysis patients by the biochemical marker cGMP. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5:356–361.
67. Frank Peacock W, Soto KM. Current technique of fluid status assessment. *Congest Heart Fail.* 2010;16(suppl 1):S45–S51.
68. Schmitt M, Blackman DJ, Middleton GW, Cockcroft JR, Frenneaux MP. Assessment of venous capacitance. Radionuclide plethysmography: methodology and research applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54:565–576.
69. Tang WH, Tong W. Measuring impedance in congestive heart failure: current options and clinical applications. *Am Heart J.* 2009;157:402–411.
70. Engineer RS, Benoit JL, Hicks CW, Kolattukudy SJ, Burkhoff D, Peacock WF. Hemodynamic changes as a diagnostic tool in acute heart failure—a pilot study. *Am J Emerg Med.* 2012;30:174–180.
71. Diedrich A, Biaggioni I. Segmental orthostatic fluid shifts. *Clin Auton Res.* 2004;14:146–147.
72. Abelmann WH, Fareduddin K. Increased tolerance of orthostatic stress in patients with heart disease. *Am J Cardiol.* 1969;23:354–363.
73. Ramirez A, Abelmann WH. Hemodynamic effects of diuresis by ethacrynic acid in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med.* 1968;121:320–327.
74. Duke M, Herbert VD, Abelmann WH. Hemodynamic effects of blood transfusion in chronic anemia. *N Engl J Med.* 1964;271:975–980.
75. Manyari DE, Wang Z, Cohen J, Tyberg JV. Assessment of the human splanchnic venous volume-pressure relation using radionuclide plethysmography. Effect of nitroglycerin. *Circulation.* 1993;87:1142–1151.
76. Wang SY, Manyari DE, Scott-Douglas N, Smiseth OA, Smith ER, Tyberg JV. Splanchnic venous pressure-volume relation during experimental acute ischemic heart failure. Differential effects of hydralazine, enalaprilat, and nitroglycerin. *Circulation.* 1995;91:1205–1212.
77. Cody RJ, Franklin KW, Kluger J, Laragh JH. Mechanisms governing the postural response and baroreceptor abnormalities in chronic congestive heart failure: effects of acute and long-term converting-enzyme inhibition. *Circulation.* 1982;66:135–142.
78. Okamoto LE, Gamboa A, Shibus C, Arnold AC, Celedonio JE, Diedrich A, Farley G, Paranjape SY, Biaggioni I. Abstract 018: sympathetic contribution to obesity hypertension: differential hemodynamic mechanisms from prehypertension and hypertension. *Hypertension.* 2014;64:A018.
79. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C, Levine GN, O’Gara PT, Halperin JL, Al-Khatib SM, Birtcher KK, Brindis RG, Cigarroa JE, Curtis LH, Fleisher LA, Gentile F, Gidding S, Hlatky MA, Ikonomidis J, Joglar J, Pressler SJ, Wijeyesundera DN. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2017; Apr 25. pii: S1071-9164(17)30107-0.

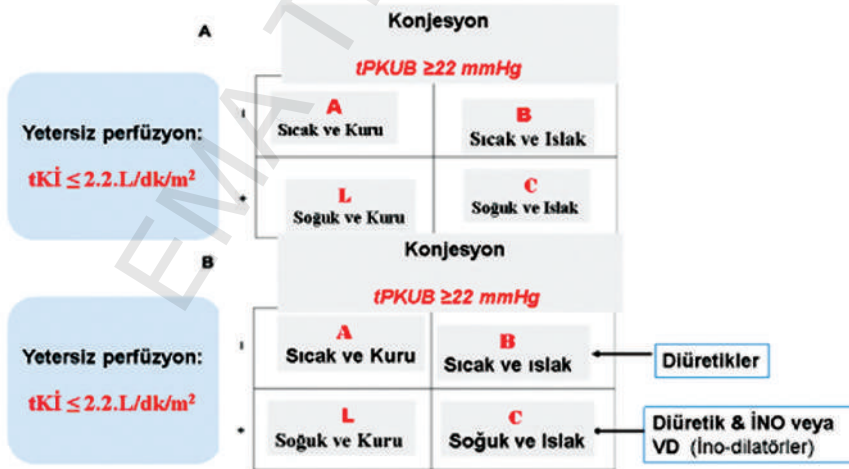
80. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ; Investigators M. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail.* 2003;5:659–667.
81. Swedberg K, Bristow MR, Cohn JN, Dargie H, Straub M, Wiltse C, Wright TJ; Moxonidine S and Efficacy I. Effects of sustained-release moxonidine, an imidazoline agonist, on plasma norepinephrine in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2002;105:1797–1803.
82. Fujita Y. Splanchnic circulation following coeliac plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1988;32:323–327.
83. Niewinski P, Janczak D, Rucinski A, Jazwiec P, Sobotka PA, Engelman ZJ, Fudim M, Tubek S, Janowska EA, Banasiak W, Hart EC, Paton JF, Ponikowski P. Carotid body removal for treatment of chronic systolic heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;168:2506–2509.
84. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M, Klug D, Lovett EG, Muller-Ehmsen J, Schafer JE, Senni M, Swarup V, Wachter R, Little WC. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2015;3:487–496.
85. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL; Investigators SH-. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370:1393–1401.
86. Patel HC, Rosen SD, Hayward C, Vassiliou V, Smith GC, Wage RR, Bailey J, Rajani R, Lindsay AC, Pennell DJ, Underwood SR, Prasad SK, Mohiaddin R, Gibbs JS, Lyon AR, Di Mario C. Renal denervation in heart failure with preserved ejection fraction (RDT-PEF): a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:703–712.
87. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA; Investigators UT. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:675–683.
88. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Tang WH. Prompt reduction in intra-abdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2008;14:508–514.
89. Nijijima A. The Reflex Effects of Hepatic and Mesenteric Afferents. In Zucker IH, Gilmore JP (eds): *Reflex Control of the Circulation.* Boca Raton: CRC Press; 1991, pp 529–549.
90. Marenzi G, Grazi S, Giraldo F, Lauri G, Perego G, Guazzi M, Salvioni A, Guazzi MD. Interrelation of humoral factors, hemodynamics, and fluid and salt metabolism in congestive heart failure: effects of extracorporeal ultrafiltration. *Am J Med.* 1993;94:49–56.
91. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V, Bihari D, Innes R, Cohen J, Singer P, Japiassu A, Kurtop E, De Keulenaer BL, Daelemans R, Del Turco M, Cosimini P, Ranieri M, Jacquet L, Laterre PF, Gattinoni L. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med.* 2004;30:822–829.
92. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Paganini E, Tang WH. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:300–306.

2.4.A

Kalp Yetersizliği Hastasında Klinik Muayenenin Rolü

Teknolojik gelişmelere rağmen, KY tedavisinin temelinde hastanın geleneksel klinik muayenesi (hikâye ve fizik muayene) kalmıştır. Diğer tanısal testler ile olduğu gibi, klinik muayenenin güçlü yönleri ve sınırlamaları her hasta için özellikle uzman ve deneyimli klinisyenlerce eleştirel olarak değerlendirilmelidir.

- Klinik muayene KY'li hastaların hemodinamik durumunu değerlendirmek için kullanılabilir. Dr. *Lynne Stevenson* tarafından önerilen; klinisyenin değerlendirmesi esas alınarak hastalar volüm (ıslak/kuru) ve perfüzyon (ılık/soğuk) durumlarına göre kategorize edilebilir:¹ (Şekil 1)
 - Tahmini pulmoner kapiller uç (kama) basıncı (PPKUB) 22 mmHg ise hastanın 'ıslak' olduğu söylenir, Aksi takdirde, hasta 'kuru' olarak kabul edilir.



Şekil 1. Kalp yetersizliğinin hemodinamik profilleri: (A) Hemodinamik profiller volüm durumuna ve perfüzyonun yeterliliğine dayanır.(B) Hemodinamik profillerin sınıflandırılmasının olası terapötik etkileri. PKUB- Pulmoner kapiller uç basıncı, tKİ- tahmini Kardiyak indeks; İNO-İnotrop. (JACC: HEART FAILURE VOL. 6, NO. 7, 2018 Clinical Examination in Heart Failure JULY 201 8: 543-51)

- Aynı şekilde, tahmini kardiyak indeks (CI) ≤ 2.2 l/dak/m² ise, hastanın ‘soğuk’ olduğu söylenir, aksi takdirde hasta ‘ılık’ olarak sınıflandırılır.

Dolayısı ile, bu hasta profillerinin her birinin (volüm durumu ve perfüzyon) klinik inceleme ile yatak başı nasıl değerlendirilebileceğinin öğrenilmesi önemlidir.

Volüm Durumunu Değerlendirme:

Islaklığın belirlenmesi, yüksek ventrikül dolum basınçları ile ilişkili herhangi bir bulgu veya semptomun varlığına dayanır. Klinik muayenedeki bu bulgular arasında juguler venöz dolgunluk (JVD), hepatojuguler reflü (HJR), ortopne, bendopne ve Valsalva manevrası sırasında kan basıncında (BP) kare-dalgası (*square-wave*) cevabı bulunur.

Volüm durumu spektrumunun karşı tarafı olan volüm durumunun azalması, boşalmanın saptanması olup, kan basıncı ve kalp hızındaki ortostatik değişiklikler ile değerlendirilebilir.²

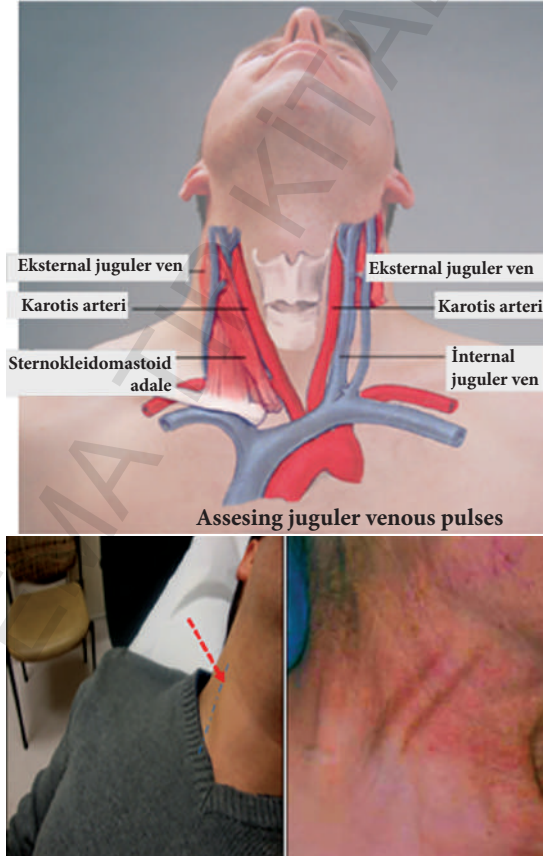
Juguler Venöz Dolgunluk

Juguler venöz dolgunluk (JVD) veya yükselmiş juguler ven basıncı ventrikül dolum basınçlarının değerlendirilmesinde en faydalı H&P (intravenöz hemodinami ile basınç ölçümü) bulgusu olarak bulundu.³ JVD juguler venöz basıncın (JVB) ≥ 10 cm H₂O tahmin edilmesi ile tanımlanır.⁴ Santimetre (cm) H₂O’nun tahminleri 1,36 cm H₂O = 1 mmHg ilişkisi kullanılarak mmHg’ya çevrilebilir.⁵ Eğer iç (internal) juguler veni anlamak ve damarı muayene etmek zor ise, dış (eksternal) juguler ven ile değerlendirilmesi (**Şekil 2**) kabul edilebilir.⁶ JVB’nin incelenmesi için bazı pratik ipuçları (**Tablo 1**)’de listelenmiş ve gösterilmiştir. JVD, dekompanse KY ile başvuran hastalarda sık görülür.^{7,8} JVB’nin değerlendirilmesi, sağ atriyal basıncını (RAB) tahmin etmek ve tedaviyi yönlendirmek için kullanılabilir.^{6,7,9}

- Kardiyoloji klinisyenleri JVB’nin tahminini diğer klinisyenlerden daha doğru tayin eder.¹⁰ Bu nedenle klinisyenlerin klinik muayene becerilerinin geliştirilmesi önemlidir.
- ESCAPE (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*) çalışmasında (önceden belirlenmiş bir ikincil amaç, ileri evre KY hastalarının hemodinamik durumunun H&P yoluyla yetenekli klinisyenlerce değerlendirilmesinin faydası araştırıldı); KY gelişmiş hastaların hemodinamik durumunu H&P ile klinisyenlerin değerlendirmesinde JVD; yüksek PKUB ile ilişkilendirilen klinik muayenenin (raller $\geq 1/3$, ödem

$\geq 2+$, JVB ≥ 12 mmHg, HJR) iki parametresinden sadece biri olmuştur (diğeri ortopne olan ≥ 2 yastık).⁷ SOLVD (*Left Ventricular Dysfunction*) çalışmasında, JVD'nin prognostik etkisine bakıldığında; JVD, S3 galo veya her ikisinin de bulunduğu asemptomatik KY hastalarında, KYHF için hastaneye yatış riski, KY için ölüm veya toplanmış hastaneye yatış ve pompa yetersizliğinden ölüm riski taşıyordu.^{12,13}

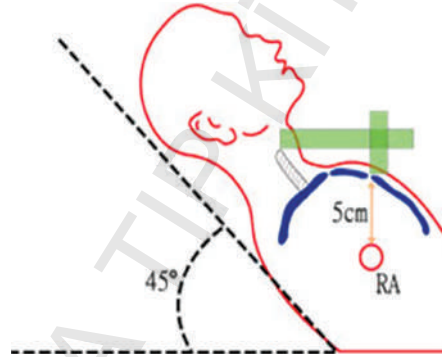
- Ayrıca, Akut KY ile başvuran hastalarda JVD; hastane içi artmış olumsuz etkiler, 30 gün, 1 yıl ve 10 yıl boyunca tüm nedenlere bağlı ölüm risklerinde artışla ilişkilendirildi.¹²
- Kussmaul'un işaretine eşdeğer venöz basıncın inspirasyonla artışı, sadece sıvı durumunun değerlendirilmesinde değil, aynı zamanda yüksek olumsuz sonuç riski olan hastaların tanımlanmasında da yararlı olan olumsuz prognozun belirleyicisidir.



Şekil 2. Normal Juguler Ven anatomisi: Juguler venöz basıncı doğru değerlendirebilmek için öncelikle internal ve eksternal juguler venlerin anatomi ve boyundaki lokalizasyonu doğru tayin edilmelidir [resimlerde internal (ortada kırmızı ok) ve eksternal (en sağda) şişmiş juguler venler].

Tablo 1. Sistemik Venöz Konjesyonun Diğer Organ Sistemlerine Etkisi:

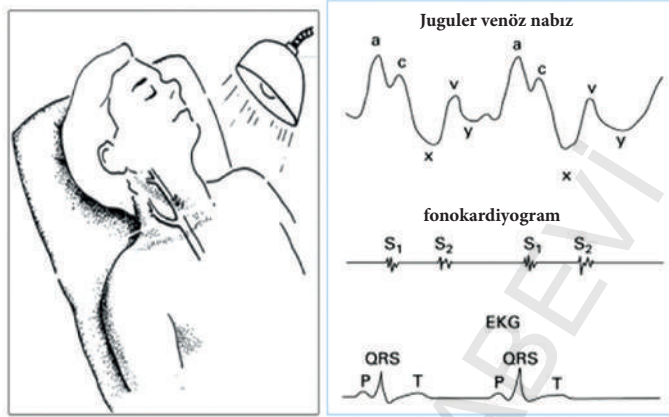
- 1) Hasta sırtüstü daha düşük bir açıda yatarken veya otururken özellikle pulsasyonların üst sınırını tespit etmek daha zor olabileceğinden; çok yükselmiş JVB'yı (alt çene köşesi ve kulak memesine kadar dolmuş ve pulsasyon oluşturamayan dış juguler ven) dışlamak için değerlendirmeye hasta dik otururken başlanır.
- 2) Gerçek venöz yapı yerine dalga/pulsasyonlar aranır; bunun için boynun, şişmiş vene teğet gelen bir ışık ile aydınlatılması venöz dalgaların daha net görülmesine yardımcı olabilir (dolgun venin ışığın aydınlatmadığı karşı kenarında oluşan venin gölgesinde).
 - En iyi değerlendirme; hastanın başını muayeneyi yapan doktorun karşı tarafına hafifçe döndürmesi ile boyun adalelerinin gevşemesi ve juguler venöz dalgaların daha iyi görülmesi ile mümkün olabilir.
 - Sırtüstü yatar pozisyonda ölçüm: Aşağıdaki figürdeki gibi- sternal açıdan zemine dik çıkılan çizgi, boyun venlerindeki pulsasyonların görüldüğü ortalama seviyenin dikey yüksekliğine; bu noktadan zemine paralel çizilen çizginin dikey çizgiyi kestiği noktanın Louise dikey uzaklığına 5 cm eklenmesi ile ortalama hesaplanabilir.



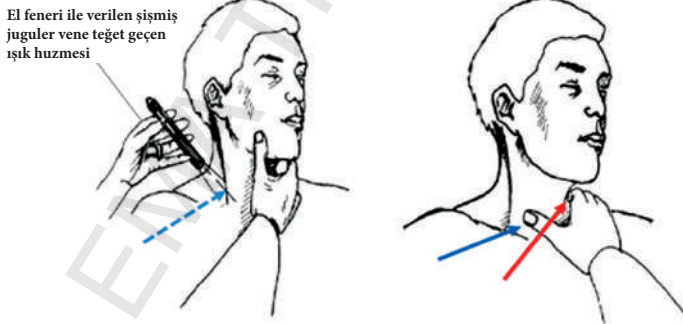
- 3) Hasta yatağında yatarken 1'den fazla miktarda yastık ile yatıyorsa genellikle boynu öne doğru büküldüğünden juguler venin görülmesi zorlaşır; bu nedenle, değerlendirme sırasında hastanın başının altında sadece tek yastık bırakılması önerilir.
- 4) Dalga formu görülebildiğinden boynun her iki tarafı da kontrol edilir.
 - Juguler venöz dalgalar pulsasyonların en iyi görüldüğü tarafta değerlendirilmelidir. Ya sağda ya da solda daha iyi görülebilir. Küçük bir azınlık hastada, juguler venöz dalgalar en iyi boynun önünde görülür (yani, 2 klavikula başı yukarısında orta çizgide).
- 5) İnternal juguler venin dalgaları görünmüyorsa, JVB'yi ölçmek için eksternal juguler ven kullanılabilir.
 - JVB ölçümünü kabul etmeden önce, eksternal juguler ven içindeki bir respiro-fazik komponenti (derin inspiyum ve ekspiyum ile venin dolgunluğunun değişimi) onaylanır (derin inspiyum ile venin şişkinliğinin azalması).

- 6) Pulsasyonlar boynun yaklaşık yarısında (kulak memesi ve klavikula üst kenarı arasında tahmini dış juguler ven görüntüsünün ortası) görülene kadar hasta yataydan çeşitli açılara (örneğin, sırtüstü, 30°-45° de, otururken veya ayakta dururken) kadar sırtı (toraks kafesi) tedricen dikleştirilerek JVB değerlendirilir.
- Yüksek bir JVB'nin sırtüstü pozisyonda görülmesinin zor olabileceğine dikkat edin; bu nedenle hasta dik otururken boyun venleri yeniden gözden geçirilip değerlendirilmesi tavsiye edilir.
- 7) Karotis ile juguler venöz impuls arasındaki farkı ayırt etmek için parmağınızla impulsun 1-2 cm altına bastırılır. Eğer nabız kaybolursa, juguler ven; eğer nabız devam ederse, karotis arteridir.
- Juguler ven dalgalarını tayin edip ayırt etmek, değerlendirmek için hasta başını muayene eden klinisyenden karşı tarafa çevirir ve doktor elinin (hastanın sağında duran klinisyenin başını sola çeviren hastada sağ el ile) parmakları (başparmak, işaret ve orta parmak “bir cismi kavrayıp sıkacakmış” gibi) açık olarak hastanın boynunu kavrar ve işaret veya orta parmak karşındaki karotis vurularını palpe ederken aynı elin başparmağı ile de boynun karşısını yani klinisyen bulunduğu taraftaki juguler ven dalgalarının en iyi görüldüğü noktayı işaret eder; dolayısı ile başparmağının işaret ettiği noktayı ‘izleyerek’ ve işaret veya orta parmağı ile ‘hissettiği’ vuruları karşılaştırarak venöz dalgaları detaylı olarak değerlendirebilir: *Normalde venöz A dalgası karotis vurusunun hemen öncesindedir ve pratik olarak neredeyse eşzamanlıdır.*
- 8) Respirofazik patern: Tipik olarak inspirasyonda azalır; ancak bazı hastalarda JVB inspirasyonla artar (Kussmaul bulgusu olarak bilinir) ve pozisyonel değişiklikler ile (hasta dik olduğunda boyunda aşağı doğru gider) dalgaların arteriyelden ziyade venöz olduğunu kanıtlamaya yardım eder.
- 9) JVB, hasta sırtüstü yatarken yüksek görünmüyorsa, Hepato-juguler reflü (HJR) bulunup bulunmadığını belirlemek için sırtüstü, tercihen yastıksız veya en fazla yüksek olmayan tek yastıkta yatan hastanın karnına (epigastrium veya sağ hipokondrium, konjestif ağırlı hepatomegaliye dikkat edilerek) bastırılır. Birçok hastada, abdominal basınç ilk kez uygulandığında JVB'nin geçici olarak yükseleceğini (yani 1-2 saniye yukarı doğru titreyeceğini) unutmayın, sonra normale döner. Her ne kadar bu bulgunun “pozitif HJR” olarak kabul edilmesi için 10 sn. boyunca sürekli yükselme göstermesi gerekse de muayenede juguler venöz sütunun maksimum yüksekliğinin görüldüğünden emin olunmalıdır (böylece JV-B'nin eksik tahmin edilmesi dışlanır).
- 10) Yatakbaşı pratik ölçüm için en iyi sağ dış JV'nin gözlenmesidir; çünkü yaşlılarda sol internal JVB sol innominat venin ileri ateroskleroza bağlı bükülmüş sertleşmiş aorta tarafından parsiyel obstrüksiyonundan dolayı yükselebilir. Konjestif kalp yetersizliğinde (sağ kalp yetersizliği ve triküspit regürjitasyonu ile) dış JV pulsasyonları kulak memelerine kadar yükselebilir, konstriktif perikardite bağlı şişmiş internal JV'de pulsasyonlar daha az görülür (genellikle yoktur-pulse etmeyen şişmiş juguler ven).

Juguler Ven Basıncının Doğru Ölçümü (Şekil 3) ve Dalgalarının Tayin Edilmesi (Şekil 4) Aşağıdaki Çizimlerde Detaylandırılmıştır.



Şekil 3. Juguler Venöz Dalgalar ve Venöz Pulsasyonun Saptanması: Eksternal juguler ven sternokleidomastoid adalenin lateralindedir ve vertikal olarak kulağın arkasına doğru uzanır. Internal juguler ven kısa olup, pulsasyonu zayıftır. Juguler ven pulsasyonları normalde görülmez. Juguler ven basıncının yükselmesine bağlı V dalgalarının amplitüdünün artması ve oluşması durumunda belirginleşir ve görülür duruma gelir. *Hastanın pozisyonu* boyun venlerinin en iyi görüldüğü pozisyonudur. Şayet kalp yetersizliğine bağlı venler kulak memesi altına kadar çok dolgunsa hasta oturur pozisyonda muayene edilmelidir. (Abrams J. *Essentials of Physical Diagnosis*, Lea and Febiger 1987).



Şekil 4. Venöz vuruğu uygun değerlendirme tekniği: Solda-ışık kaynağı (kalem şeklinde küçük el feneri) ile başı karşı tarafa çevrilmiş hastanın juguler venine teğet geçen ışık huzmesi göndererek dalgaların görünür hale getirilmesi ve konumlanması. Sağda- bunun yanı sıra sağ elin üçüncü parmağını sol karotis arter üzerine yerleştirerek (kırmızı ok) ve hissedilen arter vurusu; önceden ışık yardımı ile yeri belirlenen ve aynı elin başparmağı ile yeri gösterilen (Mavi ok) juguler ven dalgasını gözleyerek, venöz dalgalar ve palpe edilen karotis arteri vuruşları eş zamanlı karşılaştırılarak değerlendirilir: A dalgası sağ atriyal kontraksiyonu yansıtır ve karotis vurusu öncesindedir, her zaman S1 ile senkronudur. V dalgası geç sistolde başlar ve erken sistolde sonlanır. Kabaca karotis vurusu ile nispeten A dalgası sonrası senkron olup S2'den hemen önce zirve yapar.

Hepato-Juguler Reflü-

HJR, JVB'de, karın üzerine elle bastırılarak 10 saniye süreli basınç uygulaması sırasında devam eden >3 cm'lik bir artış ile basınç serbest bırakıldıktan sonra ani bir düşüştür.¹⁶ HJR için test yapılması, yüksek ventrikül dolum basınçlarının ortaya çıkarılarak bulunmasına katkı sağlayabilir; çünkü HJR'nin varlığı, İzole sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu yokluğunda, yükselmiş PKUB >15 mmHg'yi güvenilir ve doğru olarak öngörür.¹⁷

- Pratikte önemli bir avantajı, klinikte HJR'nin değerlendirmesinde gözlemciler arasında iyi uyuma vardır.⁸ Bu bulgularla HJR'nin yüksek PKUB'li hastaların tanımlanmasında yararlı olabileceği düşünülebilir.⁸

Juguler ven dolgunluğuna benzer şekilde HJR varlığı ('HJR testi pozitif de denir') KY'li hastalarda kötü prognozu gösterir. Hastane çıkışında çözülmüş HJR'ye karşı persistan HJR'de 6 ayda mortalite daha yüksek bulunmuştur (ESCAPE); ayrıca, çıkış sırasında HJR (pozitif) ve JVD olanlarda, sadece HJR (pozitif) bulunanlara göre 6 aylık ölüm oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁸

- Bu nedenle hem JVD hem de HJR'nin sadece başvuru sırasında değil aynı zamanda hastaneden çıkışta da değerlendirilmesi dekompanse ile yatırılıp, tedavi ile kompanse edilen KY'li hastalarında prognostik bilgi sağlar.

Not Deferim-Hepatojuguler Reflü (HJR) Testi:

- 10 saniye veya daha fazla abdominal basıncın abdominal kompresyon ile artırılması sonucunda yükselen ortalama JVB: Sağ ventrikül enfarktüsü, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) hariç kronik sol kalp yetersizliğinde yükselmiş pulmoner kapiller uç basıncı ve mitral darlığı yokluğunda sol ventrikül diyastol sonu basıncını işaret eder.
- Dinlenimde veya muayenede HJR testi ile uyarılarak meydana gelen Juguler ven dolgunluğu yükselmiş sol ve sağ kalp basınçlarını tanımak için oldukça faydalıdır (sensitivite ve spesifitesi %80).
- Abdominal, göbek üzeri (subepigastrik) veya sağ-üst abdominal bölgeye (karaciğere) bastırmak latent veya sınırda yüksek olan JVB'yi görünür hale getirir, sağ kalp fonksiyonlarının indeksidir.
- HJR testi basit ve pratiktir. Bu teknik temel bulgusu olarak kronik sol kalp yetersizliği ile yükselmiş pulmoner uç (kapiller) basıncını ve pulmoner venöz hipertansiyonu gösterir.

Pozitif HJR testinin klinik anlamı: Daha ziyade subklinik yükselmiş sağ kalbin (sağ atriyum ortalama ve sağ ventrikül diyastolik) dolum basınçlarına sekonder gelişen sağ kalp yetersizliğidir; “sağ kalbe abdominal kompresyonla artan venöz dönüşün sığdırılmaması ile juguler venlere taşmasıdır”.

HJR testinin pozitif olduğu, sol ventrikül fonksiyonu normal olan durumlar: Sağ ventrikül enfarktüsü, aşırı sıvı yüklenmesi, SV diyastolik disfonksiyonu, primer veya sekonder pulmoner hipertansiyon, ciddi Triküspit regürjitasyonu veya akciğer hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonda izole sağ kalp yetersizliği (Cor Pulmonale). Bu durumların hepsinde de JV basınç sol ventrikül hastalığı olmadan yükselebilir.

- Solunumda derin nefes almakla (İnspirasyon ile) normalde ortalama venöz basınç düşer, ortalama JVB'nin yükselmesi (Kussmaul belirtisi) azalmış sağ ventrikül kompliyansının bulgusudur; sağ kalp yetersizliği, Konstriktif perikardit veya (inferoposterior miyokard enfarktüsüne bağlı) Sağ ventrikül enfarktüsünde görülür.
 - Kussmaul belirtisi kardiyak tamponadada genellikle görülmez.



Şekil 5. Dinlenimde boş görünen eksternal juguler ven bölgesi (solda orta ve işaret parmağı ile gösterilen) Abdominal kompresyon testinde şişer (sağdaki resim) = "Pozitif HJR testi"

Ortopne:

Ortopne veya sırtüstü yatınca oluşan dispne ≥ 28 , ≥ 30 , ≥ 32 mmHg ile tanımlanan yükselmiş PKUB ile ilişkilendirilmiştir (ESCAPE)⁷ (Hem ortopne hem de JVD, her birinden bağımsız olarak PCWP > 30 mmHg ile ilişkili kalmıştır). Bu nedenle, klinik muayene sırasında, sol ventrikül dolum basınçlarının yükselip yükselmediğini tahmin etmek için hastalar ortopne açısından rutin olarak değerlendirilmelidir.

Ortopne, ödemin varlığı ve ciddiyetine dayalı yeni bir kompozit “**Ortodema skoru**”^{*} ileri sürülmüştür.¹⁹ (Tablo 2) KY hastalarında yüksek ortodema skoru morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur.¹⁹

Ortodem:**Ortodem Skoru:**

Konjesyonun kombine edilen iki dinlenim semptomu sistematik kaydedildi: Periferik ödem ve ortopne.

- Ödem eser/hafif (0 puan), ölçülü orta (1 puan), ciddi (2 puan).
- Ortopne eğer bulunuyorsa ve yatınca rahatça nefes almak için en az 2 yastık istiyorsa (2 puan) veya yastık istemiyorsa (0puan).

Ortodem skoru; sonra bireysel ortopne ve ödem skorları toplanarak oluşturulur (Tablo 2).

Tablo 2. NHLBI Ağına Göre DOSE ve CARESS- HF Çalışmalarından Ortodem Skoru:

Ortopne	Ortodem skorları:
<ul style="list-style-type: none"> • 0 puan: Eğer <2 yastıkta yatıyorsa • 2 puan: Eğer ≥2 yastıkta yatıyorsa 	<ul style="list-style-type: none"> • Hafif ödem, ortopne yok- 0: Konjesyon yok. • Ölçülü ödem, ortopne yok- 1. Düşük- grade • Ortodem, konjesyon. • Ciddi ödem veya ortopne - 2. • Belirgin ödem ve ortopne - 3: Yüksek-grade ortodem/konjesyon • Ciddi ödem ve ortopne - 4.
Ödem	
<ul style="list-style-type: none"> • 0 puan: Eğer izlenmiyorsa • 1 puan: Eğer hafifse • 2 puan: Eğer şiddetli ise • Range 0-4 • Yok 0, Düşük 1-2, Yüksek 3-4 	

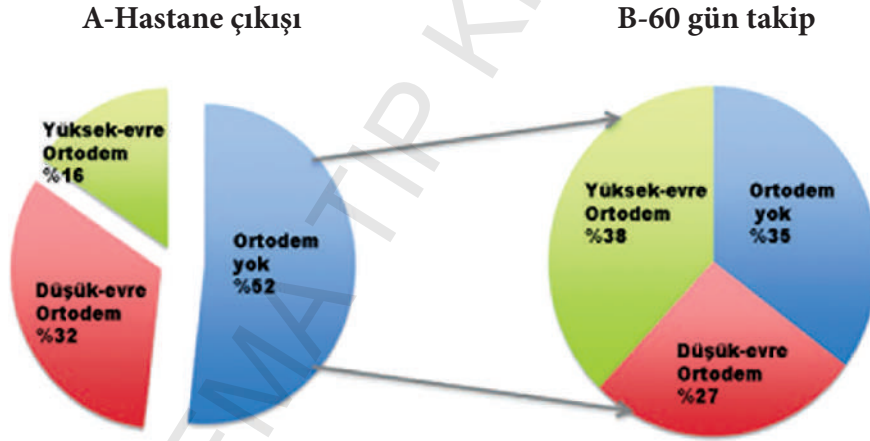
Toplam Skor -1, ortopne olmadan orta derecede ödem varlığını gösterir. Skor-2 ortopne veya şiddetli periferik ödem varlığını gösterir; ancak ikisini de birlikte göstermez. 1'den 2'ye kadar skorlar düşük dereceli konjesyonu temsil eder.

Yüksek dereceli konjesyon, skor-3 ile ortopne ve orta ödemi kapsar ve şayet ciddi ödem ile ortopne eşlik ediyorsa skor-4'tür.

Konjesyon akut dekompanse KY'de en sık hastaneye yatış sebebidir. Dekonjesyon, akut tedavinin ana hedefi olmasına rağmen, konjesyonun klinik komponentlerinin (örneğin, periferik ödem, ortopne) taburcu olduktan sonra sonuçlara nasıl katkıda bulunduğu ya da dekonjesyonun nasıl iyi idame ettirildiği ve bulunduğu açık değildir. **DOSE-AHF** (*Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure*) ve **CARESS-HF** (*Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure*) çalışmalarında:

Akut dekompanse KY ve klinik konjesyon ile hastanede yatış sırasında; Ortopne semptomlarına dayanarak basitçe bir Ortodem (orthodema) konjesyon skoru çıkışta ve 60 günlük takipte oluşturuldu; buna göre:

- Ortopne (≥ 2 yastık = 2 puan, < 2 yastık = 0 puan); ve periferik ödeme (eser = 0 puan, orta = 1 puan, şiddetli = 2 puan) dayanarak oluşturuldu. Yok (0 puan), düşük- derece (1-2 puan) ve yüksek- derece (3-4 puan) olarak sınıflandırılmış ve 60 gün içerisinde ölüm, yeniden hastane yatışı veya planlanmamış tıbbi vizitlerle ilişki değerlendirilmiştir.
- Başlangıçta, hastaların %65'inde yüksek dereceli ortodem ve %35'inde düşük dereceli ortodem vardı. Taburculuk sırasında ise %52 hasta ortodema içermiyordu (skor = 0) ve bu hastalarda 60 günlük ölüm, yeniden yatış oranları düşük dereceli veya yüksek dereceli ortodema ile karşılaştırıldığında (sırasıyla %52 ve %68) daha düşüktü (**Şekil 6**).
- Taburculukta 60 günlük takipte ortodem olmayan hastaların %27'si düşük dereceli ortodema'ya ve %38'i yüksek- dereceli ortodema'ya tekrarlamıştır.



Şekil 6. CARESS-F, DOSE-AHF çalışmalarında akut dekompanse KY ile hastaneye yatırılan hastalarda. A- Çıkışta konjesyon durumu. B- Çıkışta konjesyonu rahatlayan hastalarda, 60 gün takipte konjesyon durumu

- Sonuç olarak yukarıdaki basit ortodem değerlendirmesi ile konjesyonun ciddiyeti artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Yukarıdaki çalışmalarda; Konjesyonu hafifletme niyeti ile başlanan tedavi genellikle hastanede yatış sırasında ortodemiği hafifletmek veya taburcu olduktan sonra tekrarlamasını önlemede başarısız olmuştur (*Circ Heart Fail.* 2015;8:741-748.).

Kaynaklar

1. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF).
2. (*Circ Heart Fail.* 2015;8:741-748. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001957)

ÖDEM

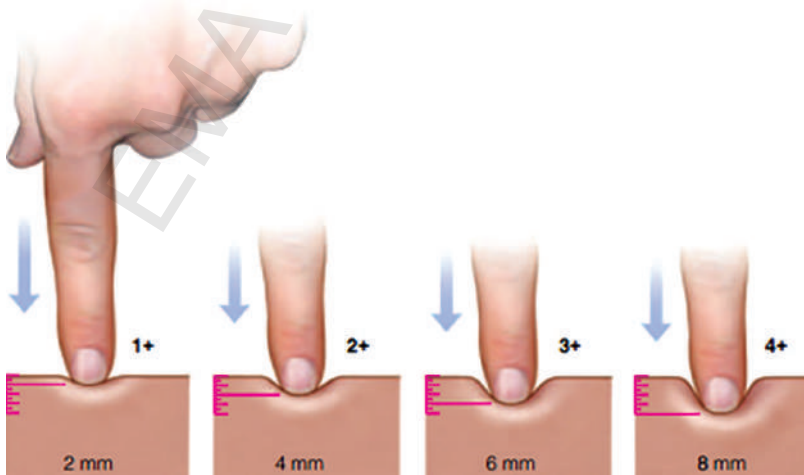
Periferik Ödemin Ciddiyeti; ortodem skorunun oluşturulmasında sistemik konjesyonun önemli diğer klinik parametresi de periferik ödemin ciddiyetinin evrenmesidir.

Ödemin Evrelemesi:

Ödem genel olarak vücut ağırlığının %10-30 kadarını oluşturur. Ağır Kwashiorkor olgularında oran %50'ye dahi ulaşır.

A. Çukurun Derinliği ve Kaybolma Süresi:

Çukurlaşan Ödem “1’den 4’e kadar” skalasında evrendirilir. (Şekil 7, Tablo 3) Ölçekleme, bırakılan çukurun derinliği ve kalıcılığına bağlıdır.



Şekil 7. Çukurlaşan ödemin 1'den 4'e evrendirilmesi

Tablo 3. Çukurun Kaybolma Süresine Göre Ödemın Evrelemesi

TANIM	
1+	Zar zor tespit edilebilen ve Acilen geri dönen, kaybolan: 2 mm veya daha az hafif çökme. Görünür distorsiyon yoktur, hızla kaybolur.
2+	Çukur derindir, birkaç saniyede geri döner: 2-4 mm biraz daha derin çukur, distorsiyonun okunabilir ve saptana bilirligi yoktur. 10-25 saniyede kaybolur
3+	Kolayca fark edilen derin çukur, derinligi 4-6 mm. Bir dakikadan daha uzun sürede kaybolur. Yerçekimine bağımlı olup ekstremıtelere şiş ve dolgun görünür.
4+	Çok derin çukur, derinligi 6-8 mm. 2-5 dakika kalır. Yerçekimine bağımlı ekstremıtelere aşırı distorsiyona bağılı çok çarpıktır.

B. Ödemın Vücuttaki Yaygınlığı ve Ciddiyeti:

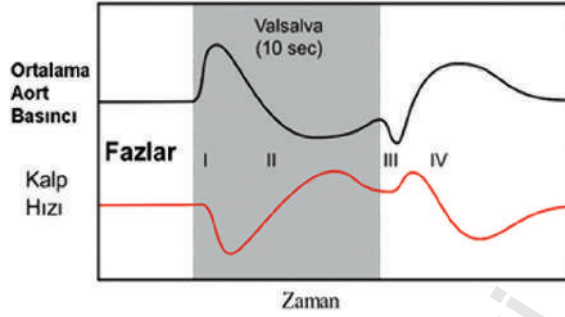
Bilateral çukurlaşan bilateral ödemın üç evresi vardır ve bulunmadığında “evre yoktur”. Bilateral çukurlaşan ödem evreleri pozitif (+) işaretleri kullanılarak sınıflandırılır: (Tablo 4)

Tablo 4. Ödemın Vücuttaki Yaygınlığı ve Ciddiyetine Göre Evrelemesi

Evre:	Tanımı:
1+	Hafif: Her iki ayak bileği /ayaklar.
2+	Orta: Her iki ayak, eller, ön kollar ve alt bacaklar.
3+	Ciddi: Her iki bacak, kol, ayaklar ve yüz dahil, bilateral, yaygın genelleştirilmiş çukurlaşan ödem.

Valsalva Manevrasına Cevap:

Valsalva manevrasına kan basıncı (KB) cevabı PKUB'nin tahmin edilmesini sağlar: Sağlıklı bireylerde, gerilme fazı** (*strain phase*) sırasında sol ventriküle pulmoner venöz dönüşün azalması nedeniyle KB düşer. Buna karşılık, yüksek sol taraf dolmuş basıncı olan hastalarda “*kare-dalga*” şeklinde bir yanıt görülür. KB ‘*strain*’ ile yükselir ve ‘*strain*’ boyunca sabit olarak yüksek kalır, sadece ‘*strain*’ salındığında taban çizgisine geri döner (Şekil 8.).



Şekil 8. Valsalva manevrasının fazları ve kalp hızı-kan basıncı cevapları

- Sağlıklı bireylerde BP, sol ventriküle pulmoner venöz dönüşünde bir azalma nedeniyle gerilme fazı sırasında düşer. Buna karşılık, yüksek sol taraf dolum basıncı olan hastalarda “kare dalga” cevabı görülür; çünkü önceden yüksek SV dolum basıncı^{20,21} göz önüne alındığında strain sırasında da SV yeterince dolu kalır, sadece strain salındığında bazale döner.
- Pulmoner venöz dönüşün azalmasına rağmen, strain sırasında BP’de azalma olmadığı unutulmamalıdır; çünkü sol ventrikül, gerilme öncesi yükseltilmiş SV dolum basıncı göz önüne alındığında yeterli derecede dolu kalır.^{20,21} Valsalva manevrasına “kare dalga” cevabı invaziv olarak ölçülen PKUB ile ilişkilidir.²²⁻²⁶

Valsalva Manevrasının Hemodinamikleri:

Valsalva manevrasının fazları ve kalp hızı kan basıncı cevapları:

Faz 1: İlk aşamada kan basıncında bir artış; ancak kalp atışlarında hafif bir düşüş meydana gelir. Damar kan basıncı, havanın kaçmasına izin verilmeyen ve ayrıca kapalı glottise karşı yukarı doğru zorlanan havadan kaynaklanan karın içi ve göğüs içi basıncı ile orantılı olarak artar. Aort hızlı bir şekilde, aortadaki baroreseptörler ile indüklenerek sıkıştırılır ve dolaşımın geri kalanında, muhtemelen dolaşımı dengelemek ve korumak için kan basıncı değişiminin daha hızlı ulaştırılmasına yol açar.

Faz 2: Bu noktada basınç, birkaç saniye boyunca glottis kapalı kalırken, dışarı atılan havanın vücuttan dışarı atılmasına izin verilmeyecek şekilde ayarlanır. Böylece, göğüs kafesinde solunum ve kardiyak bölgelerde basınç artar; vena kava inferior ile göğüs kafesi basıncına karşı kan geri vücuda gider. Sadece bu da değil, vena kava superior da yukarıdan aşağıya kalbe doğru kan akımını azaltmak için lümenini kapatır ve kalbe dönen kanın azalmasına neden olur. Artık kalbe dönüşü sınırlanan kan, vücudun çevresine giden yolu bulur ve bir tek periferdeki basınç intratorasik

basıncı aştığında kanın kalbe dönüşü sağlanabilir. Kalbin atım hacmi bu aşamada ventriküllere kan geri dönüşünün olmamasından dolayı %50'ye kadar düşer. Bundan sonra; kalpten vücuda pompalanan kan miktarının azalması için kalp atış hızı artar ve düşük atım hacmine bağlı düşmüş kalp debisi artarak kompanse edilir.

Faz 3: Bu adımda glottis açılır, hava dışarı atılır ve toraks içi basınçta ani bir düşüşe neden olur. İntratorasik basınçtaki bu ani düşüş, perifer ile torasik gövde arasındaki kan basıncının dengelenmesi nedeniyle vena kavanın genişlemesine neden olur ve kalbe doğru kan akımının tekrar artmasını sağlar. Kan akımındaki bu artış ve kan basıncının dengelenmesi periferik kan basıncında geçici bir düşüşe yol açar ve bu senkopa neden olabilir.

Faz 4: Bu evrede, kalbe doğru artan kan akımı ile (hızlı bir şekilde KB'yi normal dinlenme seviyelerine geri döndürmek için) %40 artan kalp debisi (cardiac overshoot- kardiyak ileri atma) sonucunda KB tam olarak düzelir, atım hacminin en yüksek olduğu evredir ve normalleşir.

Valsalva Manevrası Nasıl Yapılır:

Valsalva manevrası nefesi tutmayı içerir. Valsalva manevrası aşağıdaki adımlar ile yapılır:

- Derin nefes alın ve nefesi tutun.
- Bu pozisyonu kısa süre, genellikle yaklaşık 10 saniye boyunca tutun.
- Nefesi hızlı şekilde serbest bırakmak için zorla, ıkmır gibi nefes verin.
- Normal nefes almaya devam edin.
 - Alternatif bir yöntem ise 15 saniye boyunca uzanıp yatarken boş bir şırıngaya üflenmeyi içerir.
 - Valsalva manevrası vücutta çok sayıda etki yaratır; çünkü intraplevral basınç olarak bilinen plevral boşluktaki basıncı oluşturur.
- Bu artan basınç kalp boşluklarının ve vücuttaki önemli kan damarlarının (aorta, vena kava) sıkışmasına neden olabilir. Aortun sıkışması başlangıçta kan basıncının yükselmesine neden olur. Baroreseptör olarak adlandırılan karotid arterdeki bir sensör, artan kan basıncını tespit eder. Bu, kalp atış hızını ve kan basıncını hızla azaltan parasempatik fibrilleri aktive eder. Doktorlar bazen bu etkiyi 'vagaling' olarak adlandırır (vagus aktivitesi ile etkisine gönderme yapar). Valsalva manevrasında, kalbin her atımla attığı kan miktarı (atım hacmi) olan kardiyak debi (atım hacmi x kalp hızı) azalır. Birey, sonuç olarak baş dönmesi hissedebilir.

- Baroreseptör; kalp atış hızı ve kan basıncındaki düşüşü algılar algılamaz hemen, sempatik sinir sistemini harekete geçirir. Bu, kişinin kalp atış hızı ve kan basıncının artmasına ve parasempatik etkileri dengelemesine neden olabilir. Bununla birlikte bir kişi nefes aldığında, bu kalpte sıkışmayı serbest bırakarak kanla geri dolmasını sağlar. Nefes vermek aort içindeki basıncı artırır, parasempatik sinir sistemini uyarır ve kalp atış hızını tekrar azaltır.



Şekil 9. Valsalva manevrası

Bir kişi kapalı bir glottise karşı zorla, kuvvetle nefesini verdiğinde; (Şekil 9) venöz dönüşü, kardiyak debiyi, arteriyel basıncı ve kalp atış hızını önemli ölçüde etkileyen intratorasik basınçta değişiklikler meydana gelir. Bu zorlanmış ekspirasyon (nefes verme) eforuna “Valsalva manevrası” denir. Valsalva sırasında, intratorasik basınç göğüs kafesinin kasılması ile toraks organlarının sıkışmasına bağlı çok pozitif duruma gelir. Kalp ve torasik kan damarlarındaki bu artan dış basınç, duvarları boyunca transmural basıncı azaltarak damarları ve kalp boşluklarını sıkıştırır. Venöz bası ve sağ atriyal basınçta eşlik eden büyük artış, toraks içine venöz dönüşü engeller. Venöz dönüşte bu azalma ile birlikte kalp boşluklarının sıkıştırılması boşluk içi basınçlarındaki büyük artışa rağmen kalp dolumunu ve preload’ı azaltır.

Daha düşük dolum ve preload; Frank-Starling mekanizması tarafından kalp debisinde düşüğe yol açar. Aynı zamanda, torasik aortun sıkıştırılması geçici olarak aort basıncını artırır (Faz I); ancak aort basıncı birkaç saniye sonra kalp debisi düştüğü için düşmeye başlar (Faz II). Kalp atım hızındaki değişiklikler, baroreseptör refleksinin çalışması nedeniyle aort basıncındaki değişikliklerin karşılığıdır. Faz I sırasında, kalp hızı düşer; çünkü aort basıncı yükselir. Faz II sırasında, aort basıncı düştükçe kalp atım hızı artar.

Kişi tekrar normal şekilde nefes almaya başladığında, aorttaki eksternal kompresyon ortadan kalktıktan sonra aort basıncı kısa bir süre düşer ve kalp atış hızı refleks olarak kısaca artar (Faz III). Bunu; Kalp dolumunda hızlı artışa cevap olarak (Faz IV) kalp debisinde hızlı artış ve aort basıncında bir artış izler (ve kalp atışlarında refleks azalma). Aort basıncı aynı zamanda, Valsalva sırasında meydana gelen sistemik vasküler dirençte sempatik-aracılı artış nedeniyle normalin üstüne çıkar.

Bir kişi kapalı glottise veya yüksek pulmoner çıkış direncine karşı kuvvetli ekspirasyon yaptığında veya torasik ve karın kasları kuvvetle kasıldığında (ıkmak, hapşırma veya öksürmek gibi) benzer değişiklikler meydana gelir. Kişi nefesini tutarken ağır bir ağırlık kaldırdığında da benzer değişiklikler meydana gelebilir.

Bendopne:

Bendopne ileri KY hastalarında yakın zamanda tanımlanmıştır²⁸ ve belden öne doğru eğilerek tanımlanan ve ortaya çıkan bir dispne semptomudur (**Şekil 10**).

- Bendopne, bir sandalyede otururken hastanın öne doğru eğilmesini ve ayaklarının birine elleriyle dokunması sağlanarak değerlendirilir.
- Manevra sırasında eşzamanlı hastaya nefesini tutmaması söylenir ve sonra 10 sn. aralıklarla hastaya nefes almakta zorlanıyor mu diye sorulur. Eğer dispne bükülmenin 30 saniyesi içerisinde meydana gelmişse, Bendopnenin olduğu düşünülür.²⁸
- Sağ kalp kateterizasyonuna giden sistolik KY'li hastalarda, bendopne oldukça az sayıda hastada bulunmuştur (yaklaşık üçte biri) ve özellikle düşük kardiyak indeks durumunda yüksek dolum basınçları ile ilişkili bulunmuştur.²⁸ Buna karşılık bendopne, birinci basamak kliniği veya KY kliniğinde bulunanlar, kardiyopulmoner egzersiz testi için gönderilen ve dekompanse KY ile başvuran KY hastalarını içeren 4 çalışmada yaygın olarak (%18 ile %49) bildirilmiştir.²⁹⁻³²
- Bendopne KYde prognostik fayda sağlayabilir. Bendopneli hastalar KY'de doğrulanmış bir prognostik marker olan karbondioksit üretimi (VE / VCO_2) eğimin-



Şekil 10. Bendopne testi. Hasta bir sandalyede oturur, belden kıvrılır ve ayaklarına dokunur. Eğer dispne 30 sn. bükülme içerisinde oluşuyorsa, Bendopnenin mevcut olduğu düşünülmektedir. Hasta önce sandalyeye her iki ayağı da yere sağlamca basarak rahat ve sırtı dik olarak oturur. Test öncesi ve sırasında nefesi rahat olmalı ve dispneik olmamalıdır.

de daha yüksek bir ventilasyona sahiptir.^{29,33} Dekompanse KY ile başvuran hastalarda bendopne, 6 aylık mortalite artışı ile ilişkilidir.³⁰ KY'li ayaktan hastaların tedavisinde, bendopne bir yıl içinde bileşik son nokta (ölüm, KY ile geliş, inotrop başlatma, sol ventriküle yardımcı cihaz [*Left Ventricular Assist Device- LVAD*] implantasyonu veya kalp transplantasyonu) riskinde artış ile ilişkilidir (Çok değişkenli/ 'multivariable' analiz değil).³² Bu çalışmada, bendopne, KY ile geliş gibi 3 aylık kısa dönem sonuçları ile daha güçlü ilişkili bulunmuştur.

- Her ne kadar bendopne KY'li hastalarda yüksek dolum basınçları ile ilişkili olsa da tek başına KY tanısı koydurtmaz, diğer hastalık süreçlerinde de görülebilir. Örneğin, bendopnenin alerjik bronko-pulmoner aspergilloz ile ve muhtemelen diğer akciğer hastalıkları olan hastalarda veya morbit obezlerde mevcut olabileceği bildirilmiştir.³⁴
- Bu örnekler, obez kişilerde ortopne ve ödem varlığının bu klasik KY belirtilelerinin önemini azaltmadığı gibi; bendopnenin KY hastalarını değerlendirmedeki potansiyel önemini de en aza indirmez.

PERFÜZYON

Volüm durumunu değerlendirmenin yanı sıra, klinik muayene perfüzyon yeterliliğini değerlendirmek için de kullanılabilir (**Şekil 1 A**). Yüksek bir PKUB'yi belirlemek için çok sayıda yararlı klinik muayene bulgusu olmasına rağmen, düşük kardiyak indeksi (Kİ) belirlemek için daha az güvenilir bulgu vardır: Bu bulgular dar nabız basıncı, soğuk ekstremiteler, klinisyen tarafından yapılan (halsizlik, üşüme ve soğuma gibi) soğuk algınlığının global değerlendirmesi ve muhtemelen bendopneyi içerir.

- Düşük nabız basıncı (sistolik basınç-diyastolik basınç) veya düşük orantılı nabız basıncı ($[\text{sistolik basınç-diyastolik basınç}] / \text{sistolik basınç}$) düşük Kİ'nin markeri olabilir.

Sağ kalp kateterizasyonu ile hemodinamik değerlendirme yapılan kronik KY'li hastalarda, orantılı nabız basıncı Kİ ile iyi korele bulunmuştur;³⁵ fakat orantılı nabız basıncı <25 düşük Kİ için pozitif öngörücü iyi değere sahiptir. Ancak bu bulgu rölatif olarak sık olmayıp Kİ ≤ 2.2 l/dak/m² ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır (ESCAPE).⁷ Düşük kardiyak indeksin diğer olası klinik bulguları için daha az destekleyici kanıt vardır.

- Klinisyenin genel bir soğuk profil değerlendirmesi, Kİ ≤ 2.2 l/dak/m² ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur.⁷
- Bendopne de sadece yüksek dolum basınçları ile değil aynı zamanda düşük Kİ ile de ilişkilendirilmiştir.²⁸

® Soğuk ekstremiteler kötü perfüzyonla uyumludur; her ne kadar hastanın bacaklarının sıcaklığını klinisyenin algılaması, klinisyenin kendi ellerinin sıcaklığı veya soğukluğuna mı bağlı olduğunu anlaması, bilmesi ve tekniğine uygun şekilde muayene etmesi önemlidir. (Şekil 12 ve Tablo 5)

- Bacakları dokunuşla sıcak hissedilen hastalarda Kİ düşük olabilir, bu bulgunun düşük hassasiyete sahip olduğunu düşündürür. Bu bulgunun duyarlılığı düşük olabilir ve duyarlılık bu bulgu için sadece %20 olarak bildirilmiştir.⁷
- Deneyimlerimize göre; konjesyonun klinik bulgularının ötesinde ventriküller dolmuş basınçları bir yere kadar güvenle değerlendirilse de Kİ'nin fizik muayenede tahmin edilmesi daha zordur; diüretik cevabı, renal fonksiyon, kan basıncı ve 24 saatlik sıvı dengesi gibi indirekt bulgular Kİ'nin kalitatif düzeyi hakkında yeterli ve hayati ipuçları verebilir.
- Düşük kan basıncının; düşük kardiyak indeksin ve atım hacminin marke-ri olabilmesi için hemodinaminin öteki indikatörleri, konjesyona rağmen azalmış intravasküler volüm, ciddi triküspit yetersizliği ile sağ ventrikül yetersizliğinin ağırlıkta olması, pulmoner hipertansiyonla eşlik eden KOAH varlığı özellikle sistemik konjesyonda yoğun diüretik kullanımı (aşırı diürezde) ekarte edilmelidir. Bu hastalar vazopressöre yanıtızsızdır.
- Düşük EF'li ileri KY ve atım hacminin çok düşük olduğu hastalarda optimal kalp debisini yaratmak için kalp hızı normale göre yüksek (normalde 60- 80/dk, ileri KY'de sistolik kan basıncına göre 80-100/dk) tutulmalıdır. Klinik muayenenin yönlendirmesi ile uygulanan tedaviye olumlu yanıt vermeyen hastaları değerlendirirken, bu kısıtlamaların bilinmesi özellikle önemlidir.
- Spesifik olarak, dekompanse KY'li hastalarda diürez sırasında böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi (kreatinin düzeyinin yükselmesi, diürez miktarının önceye göre azalması, günlük sıvı dengesinin pozitifleşmesi ve kan basıncının bazale göre düşmesi ve hatta kalp hızında beta-bloker ile optimal tedaviye rağmen artış gibi) de –“klinik muayene hastanın iyi perfüze olduğunu gösterse ve düşündürse bile”- ayırıcı tanıda düşük Kİ'ni düşündürmelidir.

Kalp Yetersizliğinde Hemodinamiği Değerlendirmede Daha Az Yararlı Klinik Muayene Bulguları:

Dekompanse KY'de görülen konjesyonun spesifik (sağ taraf-JVD gibi) ve tipik (sol taraf-dispne gibi) semptom ve bulguları, pulmoner raller, plevral effüzyonlar ve periferik ödeme rağmen, bunların bazı tanısal sınırlamaları vardır. İlerlemiş kronik KY'lerde SV dolmuş basıncı yükselmiş olan hastalarda lenfatik drenajda artış nedeniyle pulmoner oskültasyonda raller olmayabilir, duyulmaz.^{8,35-37}

- İleri KY'li hastalarda, iskemi ve “flaş” (aşıkâr, belirgin) pulmoner ödem dışında, oskültasyonda duyulan raller pulmoner ödemden ziyade daha sık olarak pulmoner başka bir sürecin (örn. pnömoni) yansımasıdır. Ayrıca, KY'li hastalarda radyografik görüntülemeye yüksek dolum basınçlarına rağmen akciğer alanları temiz olabilir.^{36,38}
- Periferik veya yerçekimine bağımlı ödem yaygın olabilir; ancak bu intravasküler volümden ziyade ekstravaskülerdir. Ödem, venöz yetmezlik, obezite, lenfödem, nefrotik sendrom veya siroz gibi başka durumlar sonucu olabilir.
- Bilinen KY hikayesi olan hastalarda, dekompanasyon sürecinin geç oluşmasına rağmen hızlı toplanan bilateral bacak ödeminin birikmesi ile birlikte kilo artışı genellikle volüm genişlemesini gösterir, genellikle dekompanasyonun geç sürecinde meydana gelir. Bir bulgu olarak özgülüğü yüksek JVB varlığında artar. Ancak dolum basınçlarının yükseldiğini önermek için tek başına kullanılmamalıdır.³⁵

Stevenson Sınıflandırmasının Kullanımı

Stevenson sınıflaması ile akut olarak temin edilebilen hemodinamik hasta profilleri arasında hasta ile ilgili önemli prognostik bilgiler sağlar.¹⁷ Gelişte hikaye ve fizik muayene ile değerlendirilen -B (ılık ve ıslak) veya -C (soğuk ve ıslak) hemodinamik profili, 1 yıldaki ¹ ölüm veya hemen transplantasyondan ibaret toplanmış sonlanım noktası için bağımsız risk faktörüdür.

- Hastane çıkışında doktorun hemodinamik profil değerlendirmesinde; profil -A'ya (ılık ve kuru) karşı -C (ıslak ve soğuk) profili, hastalık ciddiyetinin diğer markerlerinden bağımsız olarak %50 artmış yeniden yatış veya ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (ESCAPE).⁷ Hastanede yatış süresince seri değerlendirmenin değeri belirgindir; hastaneye ıslak ve soğuk profil ile kabul edilen, ancak -A profilinde taburcu olan hastaların taburcu olduktan sonra olay oranlarında artış olmazken; yüksek risk altındaki hastalar ise hala soğuk veya nemliyen taburcu olmuşlardır.
- Stevenson profili hemodinamiği bozuk hastalarda tedaviyi yönlendirmek için de kullanılabilir.
- Hastalar nadiren hastaneye dekompanse KY zannedilerek yatırılır; ancak klinik muayenede bunların kompanse olduğu görülür (profil- A: ılık ve kuru). Bu gibi durumlarda, hastanın ayırıcı tanısında semptomlarının alternatif nedenlerinin göz önünde bulundurulması gerekir (örneğin dispneik hastada uygun koşullarda, amiodaronun akciğer toksisitesi veya pnömoni gibi).
- Stevenson profili, dekompanse KY ile başvuran hastalarda intravenöz vazodilatörler veya inotropaların diüretiklere eklenmesi gerekip gerekmediğine karar vermeyi yönlendirmek için de kullanılabilir.

- Uygulamada, eğer bir hasta -B profilinde ise buna göre perfüzyonunun yeterli olduğuna ve dolayısı ile inotropik tedavinin bir rolü olmadığına karar verilerek konjesyon için sadece diüretik uygulanır. Aksine, eğer hasta -C profili ise, diüretiklere bir vazodilatör veya inotrop eklenir (**bakınız sayfa 315**).

Kardiyak indeksi tahmin etmedeki zorluklar göz önüne alındığında, -B profili düşünülen bazı hastaların aslında -C profili olduğu bilinmektedir. Ancak, dekompanse KY'li hastanede yatan hastalarda ilk tedavi yaklaşımı seçildiğinde bu çerçevenin makul olduğuna inanılır, ilk tedavi yanıtına göre bu zorluk tedavinin yeniden düzenlenmesi ile aşılabılır.

Stevenson Sınıflandırmasının Önemi:

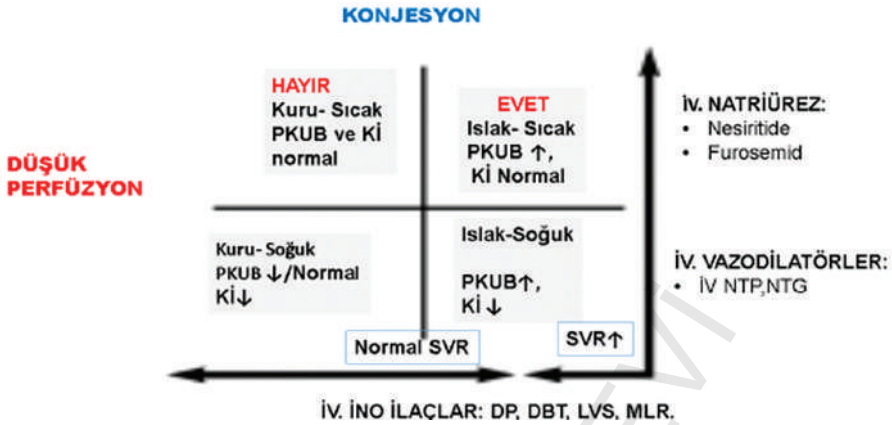
Klinik Profillerin Değerlendirilmesi:

Doktorlar, klinik muayeneye dayanarak hastaları 24 saat içinde değerlendirebilir ve prospektif olarak sınıflandırılabilir. Doktorlar ayrıca, NYHA fonksiyonel sınıfını, hastaların bildirilen fonksiyonel sınırlamalarına dayanarak prospektif olarak değerlendirip klinik profilleri şöyle tanımlayabilirler: 1) Konjesyon belirtilerinin yokluğu veya varlığı ve 2) yeterli veya yetersiz perfüzyonu ima eden kanıtlar (**bakınız sayfa 315**). Konjesyonun endikasyonları:- yakın zamanda ortopne öyküsü ve/veya juguler venöz dolgunluk, raller, HJR, asit, periferik ödem, pulmonik kalp sesinin sola kayması veya valsava manevrasında kan basıncında 'kare- dalga' cevabını içerir.

- Bozulmuş perfüzyon: dar orantısal nabız basıncı ([sistolik – diyastolik basınç] /sistolik basınç \leq %25), pulsus alternans, semptomatik hipotansiyon (ortotazid olmayan), soğuk ekstremiteler veya bozulmuş mental aktivite. Doktorlar, hastanın volüm ve perfüzyon durumunun subjektif bir değerlendirmesini yapmak için bu semptom ve bulguların herhangi birinin veya hepsinin varlığını veya yokluğunu sentezlemelidir.

Soğuk Profilin Değerlendirilmesi:

Klinik değerlendirme ve laboratuvar testleri temelinde, tüm hastalar üç farklı soğuk profil tanımına göre soğuk veya soğuk değil olarak sınıflandırıldı. İlgili kriterleri yerine getiren hastalar spesifik tanım için "soğuk" kabul edildi (**Şekil 11**). 3 tanım aşağıdaki gibidir.



Şekil 11. Hemodinamik profillerin hızlı klinik değerlendirmesi. Yatak başı fiziksel bulguları; bulguların PKUB'nin normal veya yüksek (konjesyon) ve Kİ'nin normal veya düşük (düşük perfüzyon) olduğunu göstermesine bağlı olarak dört hemodinamik profil olarak sınıflandırmak için kullanılabilir. Akut dekompanse HF ile hastaneye yatırılan hastalar genellikle tıkanma kanıtına sahiptir (ıslak ılık veya ıslak-soğuk). Clin. Cardiol. Vol. 27 (Suppl. V), V-1-V-9 (2004)
Kısalt: Kİ- kardiyak indeks; PKUB- Pulmoner kapiller uç basınç; NTP- Nitroprusid; NTG- Nitroglicerin; DP- Dobutamin; DP- Dopamin; LVVS- Levosimendan

- (Nohria et al 2003): (i) soğuk ekstremiteler veya terleme; (ii) alternans veya parvus nabzı; (iii) zihinsel durumda değişme ve (iv) oransal fark basıncı (*proportional differential pressure*) $< \%25$.³
- Stevenson 2005: hastalar aşağıdaki klinik kriterlerden en az birine sahip olduklarında soğuk olarak kabul edildiler: (i) klinik kriterler (Nohria ve diğerleri 2003 için listelenen); (ii) ACEI/ARB intoleransı ve (iii) kötüleşen böbrek fonksiyonu.⁵
- Soğuk Modifiye 2014: hastalar en az iki farklı küme sunduğunda soğuk olarak kabul edildi: (i) aşağıdakilerden en az birini gösteren 'hemodinamik küme': klinik kriterler (Nohria ve arkadaşları 2003. için listelenen), ACEI/ARB intoleransı, serum sodyum < 130 mmol/L; (ii) 'renal küme': Kötüleşen böbrek fonksiyonu; veya (iii) 'hepatik küme': toplam bilirubin ≥ 1.2 mg/dl (hiperbilirubineminin diğer nedenleri dışlandıktan sonra).

Kötüleşen böbrek fonksiyonu, gelişten 48 saat sonra serum kreatininde $\geq 0,3$ mg/dl (26.5 μ mol/L) veya $\geq \%25$ artış veya oligüri³ olarak tanımlandı.

Agresif dekonjesyon veya diüretiklerle aşırı tedavi dışlandıktan sonra (Oligüridrar çıkışı $< 0,5$ ml·kg⁻¹·h⁻¹, ≥ 6 saat boyunca).¹²

Kaynaklar

3. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcome in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 5.
5. Stevenson LW. Design of therapy for advanced heart failure. Eur J Heart Fail 2005; 7: 323–331.1797–1804.
12. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure: Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004; 8: R204 – R212.

Sıcaklık ve Nem için Cilt Palpasyonu:



Şekil 12. Değerlendirme

Tablo 5.

Hasta Pozisyonu	Hasta göğsü/gövdasının altında bir yastığa eğilimli yüzükoyun yatırılır.
Klinisyenin Pozisyonu	Klinisyen hastanın yanında ayakta yüzü hastaya dönük durur.
İşlem	Klinisyen servikal bölgeden başlayarak, sıcaklık ve nem için omurganın tüm uzunluğunu palpe etmek için elin sırt kısmını veya ön kolun iç (volar) yüzünü kullanır. Sırtın hem sağ hem de sol tarafları palpe edilir. Klinisyen, bu paternden sapmaları ve sağ ve sol taraflar arasındaki farkları gözlemlemelidir.
Bilinmesi Gereken Notlar	Sırtın sıcaklığı servikal bölgede ılık, torasik bölgede hafif ılık ve bel bölgesinde hafif soğuk olmalıdır. Klinisyen, bu paternden sapmalar için sağ ve sol taraflar arasındaki farkları gözlemlemelidir.

Kaynaklar

1. Anju Nohria A, Sui W. Tsang, BS, James C. Fang, Eldrin F. Lewis, Lynne W. Stevenson, et al. Clinical Assessment Identifies Hemodynamic Profiles That Predict Outcomes in Patients Admitted With Heart Failure. (J Am Coll Cardiol 2003;41:1797– 804.
2. Simone Frea, MD; Stefano Pidello, MD; Federico G, et al. Clinical Assessment of Hypoperfusion in Acute Heart Failure – Evergreen or Antique? Circ J 2015; 79: 398 – 405

Natriüretik Peptidler ile Birleştirilen Klinik Muayene:

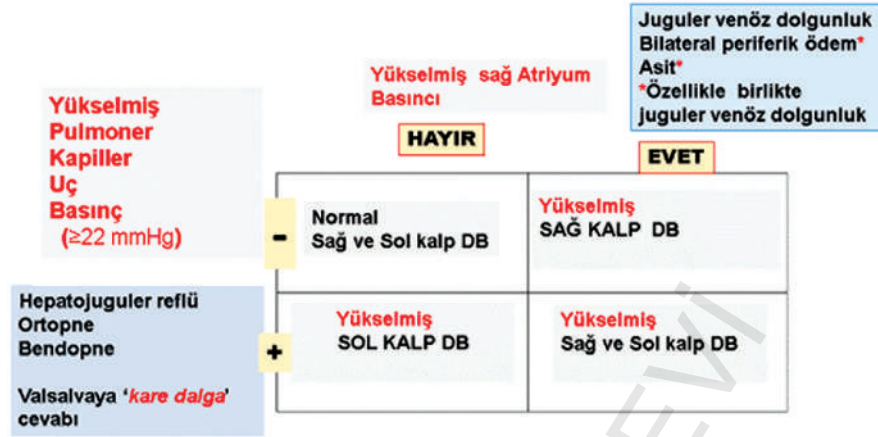
Klinik konjesyon bulguları olmasa bile, KY'li hastalarda yükselmiş SV dolum basınçları bulunabilir, bu durum “hemodinamik konjesyon” olarak adlandırılır.²

- Hemodinamik konjesyonu tanımlamanın bir yöntemi, SV duvarlarının gerilmesine yanıt olarak subendokardiyumda kardiyomiyositlerden dışavurum (-ekspresyon) sonucunda salınan nörohormonlar olan natriüretik peptidlerin kandaki düzeylerini ölçmektir. Natriüretik peptidlerin ölçümü, klinik muayeneye ek olarak, KY'li hastaların teşhis ve olay riskinin tabakalandırılmasına katkı sağlar, düzeltebilir.³⁹

KY'li hastalarda tedaviyi klinik değerlendirmeden ziyade natriüretik peptid düzeylerinin seri ölçümü ile tedaviyi ayarlama hipotezi düşünülse ve cazip gelse de yakın zamanda yapılan (*Guiding Evidence-Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment ...[GUIDE-IT [Guiding Evidence-Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment]*) çalışmasında bu hipotez geçerli bulunmadı.⁴⁰

Sağ, Sol veya Her iki tarafın Yükselen Ventriküler Dolum Basınçlarına Dayanarak Konjesyonun Değerlendirilmesi:

Günümüzde, aşırı volüm yüklenmesinin klinik markerlerinin çoğu (örneğin, JVD, periferik ödem veya assit gibi) sağ taraftaki yükselmiş dolum basınçlarını yansıtmaktadır. Ancak, sağ atriyum basıncındaki yükseliş, KY'li hastaların çoğunda sol tarafın dolum basınçlarını yani PKUB'deki bir yükselişi yansıtır. Bununla birlikte hastaların yaklaşık %25 ile %30'unda sağ ve sol taraftaki dolum basınçları arasında uyumsuzluk vardır, her iki tarafın basınçlarında izole (ayrı ayrı) yükselme KYk ve KYDEF'li hastalarda uyumsuzluk meydana getirebilir.⁴¹⁻⁴⁴ Konjestif durumun klinik değerlendirmesini düzeltmek için sağ veya sol tarafın ventriküler dolum basınçlarının veya her ikisinin de yüksek olup olmamasına göre sınıflandırılabilir (**Şekil 13**). Her ne kadar bu sınıflandırma sistemi aşırı yüklenme tipini daha doğru tanımlayabilse de izole sağ veya sol taraf dolum basınçları yükselmiş hastaların



Şekil 13. Yükselmiş sağ ve sol taraf dolum basınçlarının klinik değerlendirmesine dayanan konjesyonun sınıflanması: DB- Dolum basınçları. (JACC: HEART FAILURE VOL. 6, NO. 7, 2018 Clinical Examination in Heart Failure JULY 2018: 543–5).

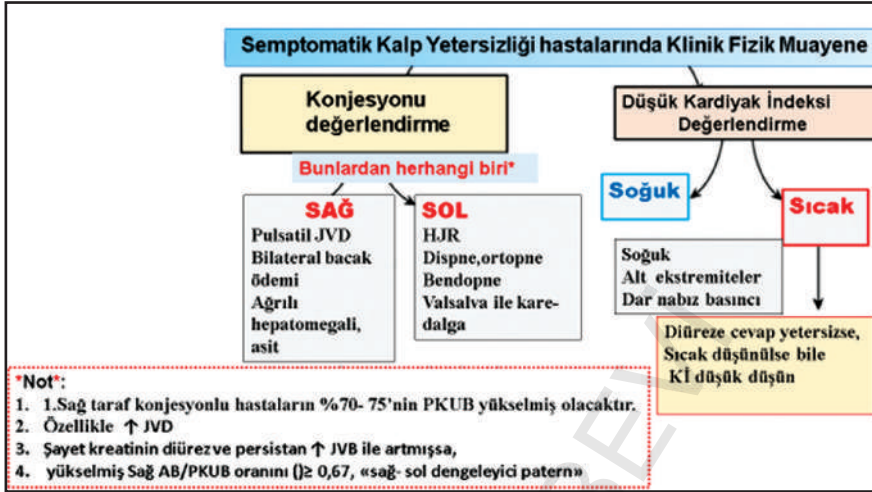
tedaviye veya prognoza cevaplarının, basınçları ile uyumlu olanlardan daha farklı cevapları olup olmadığı bilinmemektedir.

Yükselen sağ atriyum basıncı (SĞAB) /PKUB oranı (sağ-sol eşitleyici [*right-left equalizer*"]) ≥ 0.067 olduğunda ile değerlendirilen sağ ventrikülün sol ventrikül basınçlarına orantısız yükselişinin, bozulmuş böbrek fonksiyonu ve daha kötü sonuç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{43,45,46} Bu sınıflandırma sistemine ön destek sağlar.

PKUB'ye göre orantısız şekilde yükselmiş SĞAB'nin oranı, JVB devamlı olarak yükselmiş hastada diürez sırasında kötüleşen renal fonksiyon geliştiğinde ayırıcı tanıda kullanılmalıdır. Bu hemodinamik profillerin özellikleri ve sonuçları daha fazla araştırılmalıdır. Bu değerlendirmeyi içeren klinik muayeneye genel yaklaşım (Şekil 14)'de gösterilmiştir.

Klinisyene Notlar:

1. Klinik fizik muayene KY'li hastaların hemodinamik durumu ve prognozu hakkında yatak başı önemli bilgiler sağlar.
2. Hastanın hemodinamik durumu ile ilgili olarak, fizik muayenede düşük kardiyak indeksin kliniğe yansıyan düşük spesifikite ve sensitivitede ki semptom ve bulgularını bulmaya uğraşmanın yerine yüksek ventrikül dolum basınçlarının değerlendirilmesi daha doğrudur.
3. Günümüzde, yükselmiş sol ventrikül dolum basıncı hakkında büyük ölçüde yükselmiş sağ atriyum basıncı ile ilgili klinik bulgulardan anlam çıkarılır.



Şekil 14. KY hastalarında hemodinamiklerin klinik değerlendirilmesi: Bu sınıflama sağ ve/veya sol- tarafın yükselmiş tahmin edilen basınçlarında bilgiler sağlar. Bu sınıflandırmaya, Sağ ve/veya Sol tarafın ventrikül dolum basınçlarının yükselmesi tahmin edilsin edilmesin bilgi sağlar. Orantısız derecede yüksek RAB'in PKUB'ye (devamlı yüksek JVD durumunda) ve düşük Kİ'ye (klinik olarak sıcak değerlendirilen hastada bile) oranının, diürez sırasında kötüleşen renal fonksiyon için ayırıcı tanıda olduğu unutmamalı. Kısalt: JVD- Juguler venöz dolgunluk; PKUB-Pulmoner kapiller uç basıncı; RAB-Sağ atriyum basıncı; Kİ- Kardiyak indeks. (*JACC: HEART FAILURE VOL. 6, NO. 7, 2018 Clinical Examination in Heart Failure JULY 2018: 54–51*)

4. Klinik muayenede yatak başı sınıflandırma sistemi; hastaların konjesyonunun sağ kalpte, sol kalpte yoksa her ikisinde mi olduğuna dayanarak karakterize edilmesini sağlar.
5. Bu düşünceler göz önüne alınmalı, dekompanse KY ve diürez sırasında kötüleşen böbrek fonksiyonlarında, düşük Kİ (iyi perfüze olduğu algılansa dahi) ve ventriküler dolum basınçlarının sağ-sol eşitleyici paterninde (JVB devamlı olarak yüksek bulunduğu) ayırıcı tanıya dahil edilmelidir.

Kaynaklar

1. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1797–804.
2. Gheorghide M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2010;12:423–33.
3. Cohn JN. Jugular venous pressure monitoring: a lost art? *J Card Fail* 1997;3:71–3.
4. Chernomordik F, Berkovitch A, Schwammenthal E, et al. Short- and long-term prognostic implications of jugular venous distension in patients hospitalized with acute heart failure. *Am J Cardiol* 2016;118:226–31.

5. McGee SR. Physical examination of venous pressure: a critical review. *Am Heart J* 1998;136:10–8.
6. Vinayak AG, Levitt J, Gehlbach B, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Usefulness of the external jugular vein examination in detecting abnormal central venous pressure in critically ill patients. *Arch Intern Med* 2006; 166:2132–7.
7. Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, et al. Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail* 2008;1:170–7.
8. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, Kern KB, Hahn E. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:968–74.
9. Cook DJ, Simel DL. The rational clinical examination. Does this patient have abnormal central venous pressure? *JAMA* 1996;275:630–4.
10. From AM, Lam CS, Pitta SR, et al. Bedside assessment of cardiac hemodynamics: the impact of noninvasive testing and examiner experience. *Am J Med* 2011;124:1051–7.
11. Shah MR, O'Connor CM, Sopko G, Hasselblad V, Califf RM, Stevenson LW. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE): design and rationale. *Am Heart J* 2001;141:528–35.
12. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:574–81.
13. Drazner MH, Rame JE, Dries DL. Third heart sound and elevated jugular venous pressure as markers of the subsequent development of heart failure in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Am J Med* 2003;114:431–7.
14. Meyer P, Ekundayo OJ, Adamopoulos C, et al. A propensity-matched study of elevated jugular venous pressure and outcomes in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2009;103:839–44.
15. Nadir AM, Beadle R, Lim HS. Kussmaul physiology in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2014;7:440–7.
16. Ducas J, Magder S, McGregor M. Validity of the hepatojugular reflux as a clinical test for congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1983;52:1299–303.
17. Ewy GA. The abdominojugular test: technique and hemodynamic correlates. *Ann Intern Med* 1988;109:456–60.
18. Omar HR, Guglin M. Clinical and prognostic significance of positive hepatojugular reflux on discharge in acute heart failure: insights from the ESCAPE trial. *Biomed Res Int* 2017;2017:5734749.
19. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, et al. Relief and recurrence of congestion during and after hospitalization for acute heart failure: insights from Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail* 2015;8:741–8.
20. Zema MJ, Restivo B, Sos T, Sniderman KW, Kline S. Left ventricular dysfunction–bedside Valsalva manoeuvre. *Br Heart J* 1980;44:560–9.
21. Gorlin R, Knowles JH, Storey CF. The Valsalva maneuver as a test of cardiac function; pathologic physiology and clinical significance. *Am J Med* 1957;22:197–212.
22. McIntyre KM, Vita JA, Lambrew CT, Freeman J, Loscalzo J. A noninvasive method of predicting pulmonary-capillary wedge pressure. *N Engl J Med* 1992;327:1715–20.
23. Givertz MM, Slawsky MT, Moraes DL, McIntyre KM, Colucci WS. Noninvasive determination of pulmonary artery wedge pressure in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2001;87:1213–5, A7.
24. Sharma GV, Woods PA, Lambrew CT, et al. Evaluation of a noninvasive system for determining left ventricular filling pressure. *Arch Intern Med* 2002;162:2084–8.
25. Schmidt DE, Shah PK. Accurate detection of elevated left ventricular filling pressure by a simplified bedside application of the Valsalva maneuver. *Am J Cardiol* 1993;71:462–5.
26. Bernardi L, Saviolo R, Spodick DH. Do hemodynamic responses to the Valsalva maneuver reflect myocardial dysfunction? *Chest* 1989;95: 986–91.
27. Gilotra NA, Tedford RJ, Wittstein IS, et al. Usefulness of pulse amplitude changes during the Valsalva maneuver measured using finger photoplethysmography to identify elevated pulmonary capillary wedge pressure in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2017;120:966–72.
28. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *J Am Coll Cardiol HF* 2014;2:24–31.

29. Dominguez-Rodriguez A, Thibodeau JT, Abreu-Gonzalez P, et al. Association between bendopnea and key parameters of cardiopulmonary exercise testing in patients with advanced heart failure. *J Card Fail* 2016;22:163–5.
30. Baeza-Trinidad R, Mosquera-Lozano JD, El Bikri L. Assessment of bendopnea impact on decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19:111–5.
31. Martinez Ceron DM, Garcia Rosa ML, Lagoeiro Jorge AJ, et al. Association of types of dyspnea including 'bendopnea' with cardiopulmonary disease in primary care. *Rev Port Cardiol* 2017;36:179–86.
32. Thibodeau JT, Jenny BE, Maduka JO, et al. Bendopnea and risk of adverse clinical outcomes in ambulatory patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2017;183:102–7.
33. Arena R, Sietsema KE. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical evaluation of patients with heart and lung disease. *Circulation* 2011;123: 668–80.
34. Handa A, Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis causing bendopnea. *Lung India* 2017;34:304–5.
35. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261: 884–8.
36. Chakko S, Woska D, Martinez H, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991; 90:353–9.
37. Caldentey G, Khairy P, Roy D, et al. Prognostic value of the physical examination in patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from the AF-CHF trial (Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure). *J Am Coll Cardiol HF* 2014;2:15–23.
38. Mahdyouon H, Klein R, Eyler W, Lakier JB, Chakko SC, Gheorghiadu M. Radiographic pulmonary congestion in end-stage congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989;63:625–7.
39. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776–803.
40. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in highrisk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:713–20.
41. Drazner MH, Hamilton MA, Fonarow G, Creaser J, Flavell C, Stevenson LW. Relationship between right and left-sided filling pressures in 1000 patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:1126–32.
42. Drazner MH, Prasad A, Ayers C, et al. The relationship of right- and left-sided filling pressures in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:202–6.
43. Drazner MH, Brown RN, Kaiser PA, et al. Relationship of right- and left-sided filling pressures in patients with advanced heart failure: a 14year multi-institutional analysis. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:67–72.
44. Campbell P, Drazner MH, Kato M, et al. Mismatch of right- and left-sided filling pressures in chronic heart failure. *J Card Fail* 2011;17:561–8.
45. Grodin JL, Drazner MH, Dupont M, et al. A disproportionate elevation in right ventricular filling pressure, in relation to left ventricular filling pressure, is associated with renal impairment and increased mortality in advanced decompensated heart failure. *Am Heart J* 2015;169:806–12.
46. Drazner MH, Velez-Martinez M, Ayers CR, et al. Relationship of right- to left-sided ventricular filling pressures in advanced heart failure:insights from the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail* 2013;6:264–70.

EMA TIP KİTABEVİ

2.4.B

Kalp Yetersizliği Pratiği: Konjestif KY'de 10 Adımda Volüm Durumunu Değerlendirmek

Pratikte, konjestif KY'de, volüm durumu ve aşırı sıvı yüklenmesinin özellikle hızla yatak başı belirlenmesi ve mümkün olduğunca doğru değerlendirilmesi yaşamsal olarak önemlidir.

® *Bu bölüm-4a'daki nispeten daha kompleks pratik klinik bilgilerin basitleştirilip hasta başındaki klinisyene taşınmasını sağlamak için hazırlanmıştır.*

İlk Temas ve İlk Bakış: Semptomlu Hasta Dekompanse Konjestif Kalp yetersizliği Olabilir mi?

- Hastanın mevcut semptomlarının özellikle konjesyonlu kalp yetersizliğinden mi yoksa diğer sebeplerden mi olup olmadığı başta hasta hikayesi ve diğer fizik muayene bulguları (tipik semptom ve spesifik bulguları ile) ile titizlikle gözden geçirilip değerlendirilmelidir; bunlar:
 - **Tipik semptomlar:** Ağırıklı olarak sol tarafın konjesyonu ile nefes darlığı, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne (PND), halsizlik, yorgunluk; egzersiz sonrası toparlanmanın uzaması. Akut KY'de ayak bileklerinde bilateral ödem.
 - **Az tipik semptomlar:** Ağırıklı olarak sol tarafın hipoperfüzyon ve akut konjesyonu ile mental konfüzyon, depresyon, palpasyon göz kararması, senkop, bendopne, nokturnal öksürük, wheezing, iştah kaybı.
 - **Spesifik bulgular:** Ağırıklı olarak sağ tarafın konjesyonu ile yüksek JVB, HJR; S₃ sesi. Kronik olgularda S₃ ile sola-şağı kaymış apikal vuru.
 - **Az spesifik bulgular:** Ağırıklı olarak sağ tarafın ağır konjesyonu ve sol tarafın (sistemik) ciddi hipoperfüzyonu ile hepatomegali, periferik ödem, akciğerlerde krepatasyonlar, plevral effüzyon; kilo artışı (>2 kg/hafta), doku kaybı (kaşeksi); kalpte üfürüm, taşikardi, düzensiz nabız, taşipne, Cheyne-Stokes solunumu, ekstremitelerde soğuma, dar nabız basıncı, oligüri.

- o Fizik muayenede öncelikle konjesyonun yukarıdaki tipik semptom ve spesifik bulguları “*kılı kırk yarararak*” dikkat ve ustalıkla sorgulanıp araştırılmalıdır.

® *Unutulmaması gereken: Egzersiz dispnesi ile geç toparlanma, paroksizmal nokturnal dispne ve ortopne gibi dinlenim dispneleri dahil sol tarafın konjestif semptomları en tipik semptomlardır ve pulsatil juguler venöz dolgunluk, bilateral çukurlaşan ayak bileği ödemi, pulsatil ağrılı karaciğer ile asit gibi sağ tarafın konjesyonunun bulguları en spesifik bulgulardır.*

- Günümüzde dekompanse, konjestif KY'nin teşhisi; “*konjesyonun objektif ve subjektif bulgu ve semptomlarını birlikte bulunduran bir sendromdur*”. Dinlenimde kalbin fonksiyonel veya yapısal anormalliğini işaret eden objektif başlıca laboratuvar ve fizik muayene bulguları:
 - o **Fizik Muayene:** Kardiyomegali (apeks vurusunun sola aşağı kayması, sol tarafın; sadece sol koltuk altı çizgisine doğru kayması, sağ tarafın boşluklarının büyüdüğünü gösterir), sadece kronik kalp yetersizliğinin bulgusudur, akut KY'de kalp boşlukları henüz büyümemiştir. KydEF'de aşırı volüm yüklenmesinin bulgusu üçüncü kalp sesi, özellikle kronik hastalarda sola-aşağıya kayan apeks vurusu ile fonksiyonel MR veya TR'ye bağlı pulsatil juguler venler ile sternumun solunda inspiyum ile şiddetlenen pansistolik üfürümler.
 - o **Ekokardiyografi:** SVEF, bozuk kapak fonksiyonları, kalp boşluklarının büyüklüğü, yükselmiş sistolik PAB.
 - o Yükselmiş NP düzeyleri (natriüretik peptid: BNP, ProBNP).
 - o **Göğüs radyografisi:** Kardiyomegali, akciğer parankiminde staz bulguları.
 - o **12-Derivasyonlu EKG:** Geçirilmiş Mİ kanıtı patolojik Q dalgası, ST-T dalga değişiklikleri, başta AF ve diğer aritmiler, dal blokları ile frontal aks deviasyonu.

Klinikte bir hastanın kalp yetersizliğine bağlı aşırı volüm yüklü olup olmadığı aşağıda tavsiye edilen pratik ve yatak başı kolaylıkla uygulanabilen invaziv olmayan 10 adımda hasta değerlendirilerek anlaşılabilir:

1. Adım- Hasta hikayesi ve Fizik Muayene: KY Hikayesi, Konjestif KY'nin Risk Faktörleri Gözden Geçirilmeli

Kalp yetersizliği hastasında çoğu zaman aşırı volüm yüklenmesi hikayesi bulunur. Dolayısı ile geçmişte konjesyonlu KY hikayesi bulunan (diüretik kullanımı ile rahatlayan bilateral çukurlaşan ayak bileği ödemi ve nefes darlığı, yatınca yastık sayısını arttırma ihtiyacı; kolay artan vücut ağırlığı ve diüretik kullanımı gibi) eriş-

kin hastanın aşırı volüm yüküne bağlı semptom ve bulgularının diğer sebeplerden ziyade kalp yetersizliğine bağlı olma olasılığı kesinlikle daha fazladır.

- Erişkinde yeni başlayan veya gittikçe kötüleşen dinlenme ile geç toparlayan egzersiz nefes darlığı, özellikle dinlenme ve sabah yataktan kalkınca yorgunluk, halsizlik şikayetleri bulunanlarda; hikâyede geçirilmiş miyokard enfarktüsü veya perkütan veya cerrahi koroner girişim dahil koroner olay, hipertansiyon, diyabet, hızlı ventrikül cevaplı uzun süren AF ve renal fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda kalp yetersizliği birinci sıradaki ön tanı olmalıdır. Fakat, böyle bir hastayı sadece konjestif KY gibi görmek ve kabul etmek her zaman doğru olmayabilir, dramatik yanlış sonuçlara neden olabilir; özellikle hikayesinde KY evrelerinden A (subklinik, risk faktörleri) ve B'nin (asemptomatik) ip uçları bulunmuyorsa kalbin fonksiyonel ve yapısal bozukluğunu tayin etmek için daha başlangıçta ekokardiyografik inceleme düşünülebilse de doğrusu kalp yetersizliğinin klinikte çoğunlukla sistemik ve pulmoner konjesyonun subjektif ve objektif semptom bulguları ile giden bir sendrom olduğu göz önünde tutulmalı, hastada öncelikle KY ön teşhisini düşünüp daha sonra SV fonksiyon bozukluğunun tipinin tayini için ekokardiyografik incelemeye gidilmelidir.
 - Hastanın daha başlangıçta, ilk tıbbi temasta konjestif KY'nin hikayesi ve direkt kanıtları (pulsatil JVD gibi tipik bulgu ve geç toparlanan egzersiz dispne gibi spesifik semptomlar gibi) bulunmasa bile (AHA Evre-A), sağlıklı kişilerde aterosklerotik koroner kalp hastalığı gelecek KY'nin olası en sık sebebidir. Dolayısıyla KY bulunmayan kişilerde; aterosklerotik risk faktörlerinin (>65 yaş erkek hasta, hipertansiyon, diyabet, obezite, sedanter yaşam, sigara kullanımı gibi) varlığı (Evre-A hastaların tanınması) araştırılıp değerlendirilmelidir.
 - AHA/ACC KY'nin klinikopatolojik evrelemesine göre Evre A ve B'de hasta asemptomatik olup, Evre-A'da kalp yapısal ve fonksiyonel olarak da tamamen normaldir (subklinik). Evre-B'de ise kalbin global fonksiyonunu etkilemeyen klinik olarak önemsiz yapısal patoloji görülebilir (örneğin diyastolik fonksiyonu bozmayan hipertrofi, kapak fonksiyonlarını etkilemeyen kalsifikasyonlar ve global fonksiyonu etkilemeyen geçirilmiş küçük enfarktüs bölgesi gibi).

2. Adım- Hastanın Günlük Tartılması: Vücut Ağırlığı Ölçülerek Kilo Artışına Bakılır.

Hastanın vücut ağırlığı her zaman kolaylıkla ölçülüp bakılabilir, tartılan vücut ağırlığı bazen kolaylıkla birçok sorunu çözebilir; eğer hasta hızla son günler- haftalarda 4-5 kg, bir ayda yaklaşık 5-10 kg almış ve özellikle hastanede İV diüretik tedavi ile hızla 3-5 kg zayıflayabiliyorsa bu muhtemelen sıvı birikmesidir.

KY hikayesi ve riski bulunan hastalarda dekompanse kalp yetersizliğini işaret eder. Konjesyonun semptom ve bulguları bulunan, düzenli diüretik kullanan, özellikle kompanse olmuş kronik KY hastalarının vücut ağırlığı takip ediliyorsa asemptomatik olsa da olağan hasta vizitlerinde son bir haftada hızlı (örneğin 1-2 günde >2 kg gibi) ağırlık artışı varlığı sorulmalı veya kilosunu takip etmiyorsa düzenli tartılıp izlemesi tavsiye edilmelidir.

- Bilinen kronik KY hastalarında önceden konjesyon ile dekompanse olmuş ve tedavi ile kompanse edilmiş ve halen diüretik kullanmakta olanlarda büyük miktarlarda sıvı toplanması bile oldukça yavaş ve çoğunlukla hastaların genel durumu da bozuk olduğundan konjesyona bağlı semptomlarında, zaten yüksek bulunan (III veya IV) NYHA fonksiyonel sınıfında dramatik kötüleşme veya artışa neden olmayabilir, hasta tarafından algılanamayabilir.
- Dolayısı ile KY hastaları vücut ağırlıklarını düzgün olarak (sabah tuvalet ihtiyacını gördükten sonra ve tüm giysilerini çıkardıktan sonra) günlük, kendileri (veya birlikte yaşadıkları veya yanlarında bulunan aynı kişi) ölçüp, kaydetmeli ve son günlerde $>2-5$ kg artışı durumunda hızla doktoru ile temasa geçmelidir veya önceden tavsiye edilmişse hastanın kendisi kullanmakta olduğu oral diüretigi arttırabilir.

Sıvı retansiyonun ve ağırlık artışının diğer bazı sebepleri: asit ile karaciğer yetersizliği, KY'ye eşlik eden sık komorbidlerinden biri böbrek yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon ile KOAH.

3. Adım- *Dispneyi Sorgulamak: Ortopne, Paroksizmal Nokturnal Dispne Hakkında Sorular Sorulur.*

Ortopne: Hasta düz yatarken, yatar yatmaz gelen dispne hissidir, ortopnede hasta sırtüstü yatamaz; paroksizmal nokturnal dispne ise hasta düz yatar ve uyuyabilir, 1-2 saat sonra periferdeki dolaşım dışındaki batın ve bacaklardaki sıvı sağ kalp ve akciğerlere geri döner (gece fizyolojik yükselen vücut ısısı ile periferik vazodilatasyon ve sırtüstü yatışa bağlı yerçekimi etkisinin kalkması sonucunda), artan pulmoner konjesyon ve akut dispne ile hasta hızla uyanıp bacaklarını yatak kenarından sarkıtıp yere basarak oturur pozisyona geçince veya ayağa kalkınca yerçekiminin etkisi ile sıvı akciğerlerden aşağılara çekilir, dispne hissi süratle azalır. Hastaya uyku pozisyonu sorulur: Hasta rahat yatabilmek için yastık sayısını arttırarak sırtını yükseltmişse, dekompanse KY ile ilgilidir. Ortopnenin platipneden (Platypne) farklı olduğu bilinmelidir.

- **Platipne:** Ortodoksiya (*nea-orthodeoxia*) sendromu (P-O); hasta arkasına sırtüstü yaslanmış iken dik pozisyona geçtiğinde ortaya çıkan dispne ve deoksijenasyon

ile karakterize az teşhis edilen bir durumdur. Genellikle, dik pozisyonda normal (yatırken yüksek) sağ atriyum basıncı ile kanın sağdan-sola şantının artması sonucunda geliştiği zannedilmektedir. Platipneden, yaygın pulmoner lezyonlar veya ciddi V/Q uyumsuzluğu ile birlikte intrapulmoner antlar sorumludur.

4. Adım-Bacak Ödeminin Aranması: Çukurlaşan Ödem.

Tanımı:

Eskiden “hydropy veya dropsy” (sulu veya su toplaması) denirdi, ödem intertisyum içerisine anormal sıvı toplanması olup klinik olarak ‘şişme’ olarak da açıklanır. *Akut ödem* <3 ay içinde ortaya çıkan ödemdir. “İntertisyumun” tanımı ise vücut boşluklarından veya cilt altından bahseder. Genel olarak, homeostaz dengesi interstisyel sıvı miktarını belirleyen şeydir: İnterstisyel sıvının uzaklaştırılması, taşınmasının bozulması veya artmış salgılanması ödem ile sonuçlanır.

Ödem tipleri:

- **Cilt Ödemi:** Küçük bir bölge basınç/baskı altında kaldığında meydana gelir; çökme basınç/baskı kaldırıldıktan sonra dahi devam eder.
- **Periferik Çukurlaşan Ödem:** Su tutulması durumunda ortaya çıkan en yaygın tiptir ve bu tip ödeme kalp yetersizliği, gebelik ve vital organ hastalıkları gibi çeşitli durumlar sebep olabilir.
- **Çukurlaşmayan Ödem:** Çukurlaşma miksödem, lipoödem ve lenfödem gibi durumlar ile ilişkili olarak kalıcı değildir.
 - Çukurlaşan ödemin varlığı kalp yetersizliğinin bir işareti olsa da bir hastanın semptomlarının aşırı volüm yüklenmesine bağlı olup olmadığını belirlemek için mükemmel bir yöntem değildir. Venöz yetersizlikte de çukurlaşan bacak ödeme neden olabilir ve oldukça yaygındır. Venöz yetersizlikte Hastanın bacaklarının görünümü “cildin parçalanması ve sıvının akması” ile ağaç gövdesi büyüklüğünde olabilir; çukurlaşan ödem tek başına hastanın volüm durumunun bir ölçütü olarak kullanılmaz. Fakat, eğer hasta 1 ay önce muayene edilmiş ve bacakları şimdi daha büyük görülmüşse işe yarayabilir.
 - Dekompanse KY’li özellikle genç bazı hastalarda, bacaklarda cildin esnekliği ve cilt altı dokusunun yapısına bağlı (bacağı sıkı çorap gibi saran cilt gibi) parmakların fleksör yüzeyleri gibi cilt çimdiklenemez, su tutulduğu görülmez; bunun anlamı herhangi bir çukurlaşan ödem olmadan hastanın volüm yükü olabileceğidir, diğer kanıtlara da bakılmalıdır, prensip olarak dekompanyasyondaki hasta fizik muayene ile tam olarak değerlendirilmeli ve hipervoleminin diğer bulguları da aranmalıdır.

- Eğer bacak ödemi bilateral ve çukurlaşıyorsa; juguler venöz dolgunluk ve yumuşak, ağırlı, künt kenarlı pulsatil hepatomegali (konjestif hepatomegali) ile birlikte ise periferik ödem kardiyak kökenli sistemik konjesyonu işaret eder.
- Juguler venler ve hepatomegali pulsatile ve oskültasyonda da triküspit bölgesinde sternumun sol kenarınca yayılan ve derin inspiyumda şiddetlenen pansistolik üfürüm, konstriktif perikarditten farklı olarak triküspit regürjitasyonunu düşündürür, bu durumda bacak ödemi konstriktif perikarditten farklı olarak asit teşekkülünden önce olur.

Periferik Bacak Ödeminin Fizik Muayenesi ve Bulgularının Yorumlanması

I. Ödem Varlığının Gösterilmesi:

A. İnspeksiyon: Ödemli cilt gergin, parlak, hatta tüysüz olabilir.

- Normal cilt kıvrımları, eklemeleri ve parmak sırtını saran eklem kırışıklıkları kaybolur.
- Metakarp başı silinir ve dorsal parmak ekstansör tendonları belirsizleşir.
- Mediyal malleolun normalden farklı görünen kenarı kaybolur.
- Göz kapakları ve yüzün şişkinliğine dikkat edilmeli ve skrotal ödem gözden kaçırılmamalı, enflamasyon varlığı araştırılmalıdır.

B. Palpasyon: Sağ elin başparmağı kemikli yüzey üzerindeki şişmiş cilde 5-10 saniye bastırılır (bastırılan yer farklı olabilir): Medial malleol üzeri, 2,5 cm gerisi veya 5 cm yukarısı tibianın ön yüzü, sakrum, anazarkada alın; yatalaklarda sakrum ve kaburgalar, sternum.

- İki veya üç parmak birbirinden ayrılarak 10 saniye kemikli yüzey üzerindeki cilde hafifçe bastırılır ve parmaklar kaldırıldıktan sonra çukurlar arasındaki tümsekler (“*vadiler ve tepeler*”) parmakla hissedilmeye çalışılır.

Çukurun Düzelleme Süresi: Cilt kemiğe doğru sıkıca bastırılır ve saate bakılarak zaman başlatılır.

- Çukurun karşısından teğet geçen bir ışık ile parlatılır: Çukurun herhangi bölgesinde gölge kalmayana kadar geçen süreye çukur düzelleme zamanı (ÇDZ) denir.
- Hipoalbüminemi deÇDZ <40 saniye ‘*Hızlı ödem*’.
- Normoalbüminemi ile yüksek venöz basınç ve artmış kapiller permeabilitede ÇDZ >40 saniyedir ‘*Yavaş ödem*’.

C. Parietal ödem muayenesi: Batın duvarı cildine 5 saniye bastırılır veya cilt çimdiklenerek çukurlaşan ödem araştırılır.

Tablo 1. Çukurun Derinliği ve Düzelleme Zamanına Göre Kalitatif Değerlendirilerek Evrelemesi:

Evre:	Tanımı: Çukurun kalitatif derinlik evreleri sıra ile 2, 4, 6, 8 mm.
1+	<i>Zar zor tespit edilebilen ve Acilen geri dönen, kaybolan.</i>
2+	Derin çukur vardır. <i>Birkaç saniyede geri döner.</i>
3+	Kolayca fark edilen derin çukur vardır. 1-12 saniyede geri döner.
4+	“Çok derin” çukur vardır. >20 saniyede geri döner.

II. Ödemin Muayene Tekniği:

Muayene edenin başparmağı ile kemikli (tibia, fibula, sakrum) yüzey üzerindeki cilt bastırılır.

- Çukurun derinliği parlak ışıkta kabaca mm olarak ölçülür ; 1+'den 4+'e kadar çukurlaşan ödem.
- Sonuçta ödem çukurlaşan ve çukurlaşmayan olarak ikiye ayrılır. Çukurlaşmayan ödem (kaslı ödem): Miksödem, kronik enflamasyon, kronik venöz staz.

Ödemin Dağılımı ve Karakteristikleri:

- A. Yerçekimine bağımlı ödem:** Sıvı değişikliği yer çekimine cevap verir.
- Ayakta durma ile su ayaklar ve kollarda toplanır. Yatağa bağımlı hastalarda sıvı arkaya doğru sakrumda toplanır.
- B. Kronik bacak ödemi:** Doku zamanla esnekliği ve canlılığını kaybeder ve fibrotik duruma gelir (esneklik ve yumuşaklığı kaybolur, kalın bir kâğıt parçasına benzer) ve çukurlaşmaz.
- C. “Stemmer bulgusu”:** Klinik bir bulgu olup lenfödemi gösterir: Başparmak ve işaret parmağını kullanarak ayağın ön yüzündeki ikinci veya orta ayak parmaklarının dibindeki cildin çimdikleyerek tutulamaması, kaldırılamaması (negatif Stemmer bulgusu/testi).

- Özellikle yeni olmuşsa bu manevra ile lenf ödem tamamen dışlanamaz. Bulunması diğer ödem tiplerine göre lenfödemi daha fazla ima eder.
- Parmak tabanlarının şişmemesi kronik venöz yetersizlikle daha fazla uyumludur.
- Parmak tabanlarında çukurlaşan şişme konjestif kalp yetersizliği, nefrotik sendrom, karaciğer sirozu veya diğer benzer ödemler için daha fazla ima edicidir.
 - Cildi tutup çimdikleymek (pozitif Stemmer bulgusu/testi) lenfödem için patognomoniktir.

5. Adım, Boyun ve Damarlarının Muayenesi: Juguler Venöz Basınç ve Dolgunluğun Gözlenmesi.

Volüm durumunu hızla değerlendirmenin yolu Juguler venöz basıncı (JVB) yatak başı tayin etmektir. Aşırı volüm yüklü hastada sağ kalbin dolum/diyastolik basınç ve volümleri yükselerek, geriye taşarak sağ atriyum ve juguler vene iletilir.

- PJuguler venin özellikle kantitatif uygun değerlendirilmesi için 45° açı (toraks gövdesi ile baş-boyun sadece belden açılarak tek parça bir sopa gibi yere paralel çizgiden 45° yükseltilir) gereklidir. Hasta dik pozisyonda ise yerçekimi JV-B'yi düşürür, yatar pozisyonda ise yerçekimi etkisi kalktığından JVB yükselir.
- PJuguler venöz dalgaların incelenmesi biraz kompleks ve karışık olduğundan; pratikte basitçe dalgaların en iyi görüldükleri pozisyonda değerlendirilir, sadece 'a' ve 'v' dalga pulsasyonlarının ne kadar yüksek olduğunu (sadece siklus başına pulsasyon sayısı ve büyüklüğü) gözlemlemek yeterlidir.
 - Pulsasyonlar görünür olmadığında hasta muhtemelen aşırı volüm yüklü değildir. Pulsasyonlar çene açısına kadar görünür olduğunda, hastanın genellikle sağ kalp basınçları yükselmiştir. Juguler venöz dolgunluğun aşırı kilolu veya şişman, boynu kısa ve kalın kişilerde değerlendirmesi bazen imkansızdır.
- Ciddi Triküspit kapak regürjitasyonu Juguler venöz pulsasyonlarda büyük V dalgalarına sebep olabilir. Bu durum hastanın aşırı volüm yükünü işaret edebilir.
 - Bu hastalarda en iyi triküspit bölgesinde duyulan triküspit regürjitasyonunun derin inspiyumla şiddetlenen (Carvallo bulgusu) holosistolik üfürümünü bulunur; bu bulgulara pulsatil, ağırlı, yumuşak, künt kenarlı, büyümüş karaciğerin (konjestif hepatomegali) eşlik etmesi sürpriz değildir.
- Juguler ven ileri derecede çene köşesine kadar şişmiş hastalarda pulsasyonlar görülmez. Bu hastaların sağ kalp boşlukları büyümüş ve dolum basınçları ileri derecede yükselmiş olup, özellikle ciddi pulmoner hipertansiyonun (primer

veya sekonder) eşlik ettiği olgularda sağ kalbin hem preloadu hem de afterload'u tolere edilemeyecek düzeyde yükseldiğinden sağ kalbin öne-doğru aktif ve triküspit kapağın geriye pasif dinamik akımı kaybolur (triküspit regürjitasyonunun üfürümü olmaz, Carvello bulgusu negatiftir), sağ kalp adeta kalbe dönen kanı toplayan pasif bir depo gibidir. Bazen hastanın dik oturtulması veya ayağa kaldırılması ile yerçekimi etkisinin bertaraf edilmesi ile görünür hale gelebilir. Diüretik tedavi ile dolaşım volümünün azalması ile dalgalar ortaya çıkabilir (triküspit regürjitasyonunun üfürümü ortaya çıkar, Carvello bulgusu pozitif); sistemik venöz oksijen saturasyonunun öncesine göre %50 düzeyine yaklaşması ve laktat düzeyinin de <1.5 olması etkin dolaşımın sağlandığının işareti olabilir.

Juguler Venöz Basınç ve Pulsasyonlar

Venöz pulsasyonlar (vurular) dalga ve dalgalanmalar gibi olup, arteriyel pulsasyonlara göre daha diffüzdür. Postürün değişmesinden, nefes alıp vermektan ve/veya kompresyon (veya öksürmek ıkınmak) ile intraabdominal basıncın artırılmasından etkilenir (yükselir).

- En iyi değerlendirme; hastanın başını muayeneyi yapan doktorun karşı tarafına hafifçe döndürmesi ile boyun adalelerinin gevşemesi ve juguler venöz dalgalar daha iyi görülebilmesi ile mümkündür (**Bölüm 2.4a**) . Boyun venlerine tanjansiyel (teğet) gelmesi sağlanan (ışık kaynağı ile) ışık huzmelerinin venlerde oluşturduğu an gölgelerde daha iyi görünür duruma gelir.
 - Venöz pulsasyonların görülebilen esas komponenti 'A' (atriyal kontraksiyon) ve 'V' (atriyal doluş) dalgalarıdır. Atriyal fibrilasyondan dolayı oluşmaması hariç, sıklıkla A- dalgası daha dominanttır.
 - Eksternal Juguler ven sıklıkla internal'e göre daha belirgindir, internal Juguler veni bulmak için gayret edilmelidir. Çünkü internal juguler ven içerisinde kapakların olmaması ve sağ atriyumda daha direkt yolla girmesinden dolayı, Juguler basınç ölçümü ve ven dalgalarının değerlendirilmesinde bu özellikleri internal Juguler veni (direkt sağ atriyum basıncını yansıtır), eksternal Juguler vene göre daha üstün konuma getirir.

Juguler Ven Basıncının Yatak başı Ölçümü:

Louis'in sternal açısı, hastanın her duruşu veya pozisyonunda (yatar, oturur, durur gibi) sağ atriyumun ortasından yaklaşık 5 cm daha yüksektedir. Dolayısı ile JVB ölçmek için hasta JV dalgalarının en iyi görüldüğü pozisyonda olmalıdır. Bu noktada juguler ven basıncı (JVB) yüksekliğini ölçmede standart olarak işaret alınır.

- Örneğin Sırtüstü yatar pozisyonda ölçümde: Sternal açıdan zemine dik çizilen çizgi, boyun venlerindeki pulsasyonların görüldüğü ortalama seviyenin dikey yüksekliğine; bu noktadan zemine paralel çizilen çizginin dikey çizgiyi kestiği noktanın Louise dikey uzaklığına 5 cm eklenmesi ile ortalama hesaplanabilir (**Bölüm 4a**).
 - Yatak başı pratik Ölçüm için en iyi sağ JV'nin gözlenmesidir; çünkü sol internal JV basıncı sol innominat venin yaşlılarda ileri ateroskleroza bağlı bükülmemiş sertleşmiş aorta tarafından parsiyel obstrüksiyonundan dolayı yükselebilir. Konjestif kalp yetersizliğinde (sağ kalp yetersizliği ve triküspit regürjitasyonu ile) JV pulsasyonları kulak memelerine kadar yükselebilir.
 - Konstriktif perikardite bağlı şişmiş internal JV'de pulsasyonlar daha az görülür.
 - Juguler ven basıncının yükseldiği durumlar: Sağ kalp yetersizliği, sağ ventrikül enfarktüsü, konstriktif perikardit ve kalp tamponadında tanısız önemli bir bulgudur.
- Bu durumlarda JV basıncı yani ortalama sağ atriyum basıncı kalbin dolum basıncından ziyade sol kalbin dolum basıncını yansıtır. Dolayısı ile diüretikler veya vazodilatörler ile yüksek düzeylerden normal, hatta normalin üstündeki değerlere düşürdüğünde bile sol kalp dolumunun düşmesine bağlı SV fonksiyonları normal olsa bile hipotansiyon (sağ basınçların yüksekliğine bağlı uyarılan vagus etkisi sonucunda sıcak-kuru perifer) ve sistemik hipoperfüzyon bulguları (kreatinin yüksekliği) gelişir. Dolayısıyla asit, ödem ve çene açısına kadar şişmiş ve pulsatil olmayan juguler venleri bulunan sağ kalbin sistemik konjesyonunda juguler ven basıncı normalin 2-3 kat üzerinde tutulmalıdır (normal ortalama sağ atriyum basıncı 4-6 mmHg : 0.7= cm H₂O [1 mmHg = 1,36 cm H₂O]).

Hepatojuguler Reflü (HJR) Testi:

- 10 saniye veya daha fazla abdominal basıncın (genellikle ağırlı konjestif hepatomegali gözetilerek epigastrium, subepigastrik, göbek üzeri ve sağ hipokondriuma elle baskı yaparak abdominal kompresyon ile) artırılması sonucunda yükselen ortalama JVB: Sağ ventrikül enfarktüsü, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) yokluğunda kronik sol kalp yetersizliğine bağlı yükselmiş pulmoner kapiller uç basıncını ve mitral darlığı yokluğunda sol ventrikül diyastol sonu basıncını işaret eder (**Bölüm 2.4a**).
 - JV dolgunluğun dinlenimde veya HJR testi ile uyarılarak muayenesi yükselmiş sol ve sağ kalp basınçlarını tanımak için oldukça faydalıdır (sensitivite ve spesifitesi %80). Abdominal, göbek üzeri (subepigastrik) veya

sağ-üst abdominal bölgeye (karaciğere) basmak latent veya sınırda yüksek olan JVB'yi görünür hale getirir ve sağ kalp fonksiyonlarının indeksidir.

- HJR testi, kronik sol kalp yetersizliğinde yüksek pulmoner uç (kapiller) basıncı ve pulmoner venöz hipertansiyonu kabaca ima eden basit ve pratik bu tekniğin temel bulgusudur.

HJR testinin tekniği: Klinisyen elinin avuç içi ile üst abdomene (ağrılı hepatomegali riskini ekarte etmek için subepigastrik, sağ-üst abdomenden ziyade subepigastrik ve göbek üzeri) uygulanan 10 saniyelik devamlı ve sabit baskı sırasında Juguler venöz pulsasyonlar dikkatle gözlenir:

- *Normal cevap:* Ortalama JVB'nin kısa süre yükselip düşmesidir.
- *Anormal cevap:* Progresif ve dinlenimde devamlı yüksek JVB'de, HJR testi gereksizdir, konjestif sağ kalp yetersizliğinin aşikâr klinik bulgusudur.
- Pozitif HJR testinin klinik anlamı daha ziyade subklinik yükselmiş sağ kalbin (sağ atriyum ortalama ve sağ ventrikül diyastolik) dolum basınçlarına sekonder gelişen sağ kalp yetersizliğidir; "sağ kalbe kompresyonla zorlanarak artan venöz dönüşün sığdırılmaması ile juguler venlere taşmasıdır".
- *HJR testinin pozitif olduğu, sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyonu normal durumlar:* Sağ ventrikül enfarktüsü, aşırı sıvı yüklenmesi, SV diyastolik disfonksiyonu, primer veya sekonder pulmoner hipertansiyon, ciddi Triküspit regürjitasyonu veya akciğer hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonda izole sağ kalp yetersizliği (Cor Pulmonale). Bu durumların hepsinde de JVB SV hastalığı olmadan yükselebilir.
- Derin nefes almakla (İnspirasyon ile) normalde ortalama venöz basınç (ortalama sağ atriyum santral /juguler venöz basınç) düşer; buna karşılık yükselmesi (Kussmaul belirtisi), azalmış sağ ventrikül kompliyansının bulgusudur (sağ kalp yetersizliği, Konstriktif perikardit veya inferoposterior miyokard enfarktüsüne bağlı sağ ventrikül enfarktüsü gibi). Kussmaul belirtisi kardiyak taponada genellikle görülmez.

Volüm Yükünün Yatak Başı Non-İnvaziv Değerlendirilmesi:

Santral venöz basıncın (SVB) noninvaziv tayin edilmesi özellikle volüm durumunu değerlendirilmede fizik muayenenin aşırı volüm yüklenmesinin sistemik konjesyon bulgularının varlığında bile göz ardı edilebilen önemli bir parçasıdır.

- Juguler ven basıncı (JVB), periferik venöz kollaps (PVK), ultrason ile vena kava inferiorun inspiratuvar kollapsının görüntülenmesi ile değerlendirilen

santral ven basıncı (ortalama sağ atriyum basıncı-SVB) ve venöz dönüş ile sol kalp dolumu tayin edilebilir.

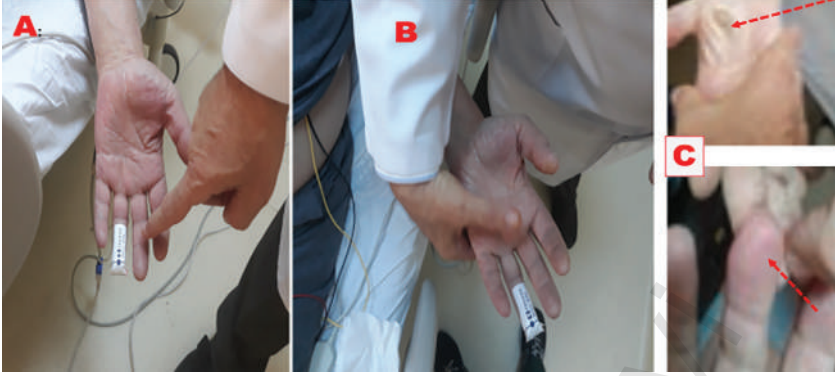
- JVB'nin yüksekliği hastanın volüm durumu ile kabaca korele olan SVB'nin hesaplanmasında yararlıdır (**Bölüm 2.3a**). SVB internal veya eksternal JVB'nin yüksekliği (juguler pulsasyonun en yüksekteki noktasından yere paralel çekilen çizginin) sternal açığa (Lois) dik çıkılan çizgiyi kestiği noktanın paralel çizgiden >3 cm uzakta (yüksekte) olduğunda düşünülür.
- Elin sırtında veya antekubital çukur daki periferik venin kollapsı SVB'ye alternatif kullanılabilir (**Şekil 1**).
- Bunun için sırtüstü yatan hastanın yatak kenarından sarkıtılarak el sırtındaki ven kemerinin yerçekimin katkısı ile pasif dolumu sağlanır, ven kemeri yerçekimine rağmen dolmamışsa, venler görünür değilse test yapılmaz, SVB zaten düşüktür. Sonra kolu elin bileği ve dirseği alttan desteklenerek sopa gibi (eklemleri kıvrımadan) yerçekimine bağımlı pozisyonun referans noktası sternal açının üzerine pasif olarak yükseltilir; (a) şayet sternal açının üzerinde yerçekimi etkisi bertaraf edildikten sonra şiş venler aynen kalırsa PVK pozitif demektir ve SVB'nin yükseldiği düşünülür. (b) Şayet şiş venler yerçekimi etkisi ortadan kaldırılınca boşalmışsa (PVK negatif) SVB muhtemelen yükselmemiştir. (c) PVK kollapsı pozitif yani yerçekimi etkisi kalktıktan sonra boşalan venler kol dirsekten kıvrılarak sol prekordiyuma yerleştirildikten sonra birkaç derin inspiriyum ve ekspiriyum yapılarak soluduktan sonra yeniden şişerse artmış pulmoner vasküler direnç düşünülebilir (düşen sol kalp dolumu sonucunda hipotansiyon ile).

® Avuç içi ve parmakların muayenesi: Sistemik dolaşım zamanı ve periferik oksijenasyonu değerlendirmek:

Düşük debi sendromunda dolaşım zamanı uzamıştır. Hastanın arteriyel oksijenlenmesi normal olsa da düşük atım hacmi, kalp debisi ve uzamış dolaşım zamanı özellikle sistemik konjesyonda sağ kalbin yükselmiş dolmuş basınçlarının da katkısı ile sistemik dolaşımın venöz dönüş bacağı uzar, artmış sistemik oksijen ihtiyacına da bağlı periferik dokunun oksijen ekstraksiyonu yükselir (oksihemoglobinin düşer, indirgenmiş hemoglobin yükselir), düşük venöz oksijen saturasyonu (<%70) ve artmış venöz laktat düzeyi (>1.5) özellikle pulse oksimetrede oksijen saturasyonu normal (\geq %90) hastalarda periferik siyanoza neden olur; periferik vazodilatasyonun etkisi ile yatak kenarından sarkıtılan parmakları açık elin parmak uçları erguvan renginde, sıcak ve klinisyenin hastanın parmak ucunu kendi başparmağı ve işaret parmağı arasında sıkıştırıp bıraktığında normal lastik top elastikliğinden yumuşayarak üzerinde 'gode' kalan hamur kıvamına geldiğini hisseder (**Şekil 2**).



Şekil 1. Periferik Ven kollapsı (ve antem testi) testi: (Soldaki çerçevede) – Yatak kenarından sarkıtılan kolun el sırtında şişen venöz kemerin kolun pasifçe Lois açısından daha yükseğe kaldırılması ve el sırtındaki ven kemerinin durumu. **(Sağ üst dizide)**- Sarkıtılan el sırtında şişen- yükseltince ('Periferik ven kollapsı testi') kaybolan ve sternum üzerine yerleştirilince birkaç derin inspiryum ile ('Antem testi') yeniden dolup şişen ven kemeri (Pozitif kollaps, pozitif Antem testi). **(Sağ- alttaki dizide)**- Kol yükseltince boşalan şişmiş ven kemerinin (Pozitif ven kollapsı) sternum üzerinde inspiryum ile şişmemesi (Antem negatif). Klinik anlamı: Her iki hastada sistemik venöz basınç yükselmiştir. Alttaki hastada sağ kalbin öne-akımı, boşalımı bulunmaktadır. Yukarıdaki ise sağ kalbe derin inspiryumla dönen artmış kan akımı sağ kalbin pulmoner artere öne-akımı ile kompanse edilememiştir (ciddi pulmoner hipertansiyon ve irreversibl pulmoner direnç olabilir).



Şekil 2. Etkin dolaşımın değerlendirilmesi. Bu test ileri kronik KY hastalarında, persistan venöz konjesyonu bulunanlarda hemodinaminin değerlendirilmesi ve tedavinin yönlendirilmesinde önemli bilgiler sağlar. Kardiyak indeksi düşük hastanın yatak kenarından sarıktılan elinin parmak uçları sıcaktır ve gittikçe morarır (B); kalp debisinde ciddi düşüş olmasa da uzamış venöz dönüş fazı ağırlıkta uzamış sistemik dolaşım zamanını işaret eder. Başlangıçta erguvan (B) rengindedir. Parmak uçları, tenar ve hipotenar adalelerin yüzeyi normalde lastik top gibi esnek olması gerekirken hamur gibi yumuşak olup, sıkılmakla gode bırakır (C). El bileğinden tutulan parmakları açık elin orta koltuk-altı çizgisinin üzerine yükseltilmesi ile solması ve soğuması; başta sıcak olsa da ciddi derecede düşmüş kalp indeksini işaret eder.

Hemodinamik destek tedavisinin yönlendirmesi için notlar: Bu hastalarda arteriyel oksijen saturasyonunun normal seyretmesine rağmen venöz oksijen saturasyonu etkin dolaşım için önemli somut ipuçlarıdır; venöz O₂ saturasyonu <70 ve Laktat düzeti >1.5 mmol/L ise sistemik perfüzyon kötüdür; venöz saturasyonun %50'nin altına düşmesi özellikle sistolik kan basıncı da düşükse dolaşım kollapsı tehlikesinin bulgusudur. İnatçı konjesyonu tedavi etmek için diüretik dozunun artırılması yanlış bir uygulama olup dinlenimde kan basıncı >85 mmHg olacak şekilde tercihen etkili en düşük doz İV. Inopressörler (Dopamin 2- 5 mcg/kg/dk) yararlıdır. Parmak uçları elin yükseltilmesi ile soğuyanlarda ise tolere edilebilen en yüksek optimal dozda ino-dilatör (Dobutamin \geq 5 mcg/kg/dk.) yararlıdır. Bu hastalarda İV vazoaaktif diüretiklerin klinik etkili olabilmesi için "3 ana kural" sağlanmalıdır: (1) sistolik kan basıncı \geq 85 mmHg, (2) optimum intravasküler volüm, sodyum düzeyleri (3) normal arteriyel oksijen saturasyonu >%90 (pulse oksimetri >%85), pH, albümin düzeyi.

Bu bulgu kronik konjestif KY'de uzamış dolaşım zamanının bulgusudur. Hastanın el parmakları açık bilekten yükseltildiğinde uçlarda renk değişikliği olmazsa ağır konjesyon ve yükselmiş pulmoner vasküler direnç, fakat el yükseltince parmak uçları beyazlaşır ve bir de soğuksa ciddi düşük debinin işaretidir.

6. Adım-Teleradyografi: Göğüs Radyografisi Akciğerin FM'de Elde Edilen Klinik İpuçlarını Göz Önünde Bulundurarak Değerlendirmeli.

Radyografik inceleme yatak başı kolaylıkla uygulanabilen pratik bir tanı yöntemi de olsa dahi, FM'de hasta hikayesi ve klinik muayenede sağlanan semptom ve bulgular ışığında değerlendirildiğinde tanısal doğruluğu ve güvenilirliği artar.

- *Normal Posteroanterior (PA) göğüs radyografisi:* Röntgen tüpü ile film kaseti arasındaki mesafe 6 ayak olup (1 ayak = 30 cm) hasta tam inspirasyonda derin

nefes alıp tutarken iken göğsü önden film kasetine karşı bastırılarak çekilmektedir; böylece miknatıslaşma çok az olup detayların netliği artar.

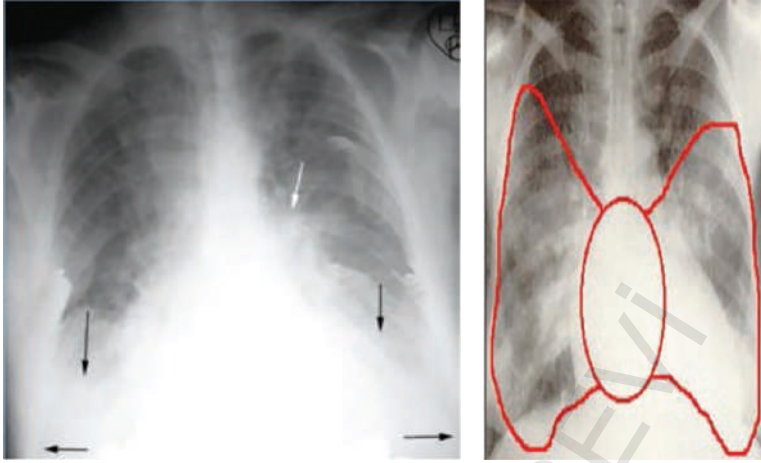
Göğüs radyografisi KY teşhisine yardımcıdır; klinikte KY konjesyonu ister asemptomatik hemodinamik veya isterse semptomatik klinik olsun, grafide daha başlangıçta pulmoner venöz hipertansiyon ve konjesyonun ipuçları olabilecek üç şeye bakılmalıdır:

1. *Kalbin büyüklüğü:* Portatif olmayan çekimde ve yatan hariç ayakta dik duran hastada AP filmde özellikle düşük EF'li kronik konjestif KY hastasında KT (kardiyotorasik) oran 0.5'ten büyüktür. AMİ, korunmuş EF ve mid-range EF'li KY ile restriktif kardiyomiyopati ve konstriktif perikarditte kardiyomiyomegali bulunmaz. Fakat pulmoner venöz konjesyon başladığında tümünde akciğer parankiminde aşağıdaki tipik bulgular kendini gösterir.
2. *Pulmoner ödem:* Düşük kalp debisi ile yükselmiş pulmoner venöz basınç sonucunda: akciğer damarlarında dilatasyon, intertisyum ve plevraya sıvı sızması, alveol içine sızıntı, pulmoner ödem ile sonuçlanır.

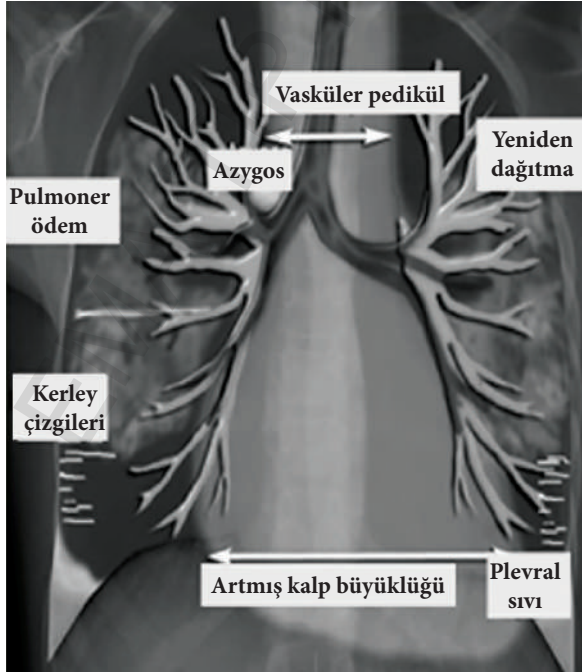
Pulmoner damarların başlangıçta, sol kalbin artan dolum basınçlarının geriye, sol atriyum-pulmoner venler- kapiller yumak, arterioller ve pulmoner arter yanması ve taşkınlı sonucunda hemodinamik konjesyonu işaret eden bilateral hiler "kabarık, yumuşak" dolgun görünümü.

3. *Plevral effüzyon:* Akciğer parankimi dışında plevral boşlukta sıvının toplanması. Sağ akciğer KY'de daha geniş yüzeye veya damarlanmaya sahip olduğundan KY'de sol-tarafa göre daha fazla plevral effüzyon meydana gelir. Konjestif KY (KKY)'de yükselen Pulmoner kapiller uç basınç (PKUB) düzeyine göre evreleri ve radyografik bulguları:

- **Evre I** (PKUB 13-18 mmHg); *yeniden dağıtma:* Pulmoner damarların yeniden dağıtımı (redistribüsyon). Akut KY hariç Kardiyomegali ve genişlemiş vasküller pedikül bulgusudur.
- **Evre II** (18-25 mmHg); *interstisyel ödem:* Kerley çizgileri, peribronşiyal manşonlanma (cuffing), damarların puslu bulanıklaşan dış hatları ve kalınlaşmış interlober fissür.
- **Evre III** (>25 mmHg); *alveoler ödem:* Konsolidasyon, hava bronkogramı, "atılmış pamuk" görünümü, sıklıkla sağda plevral effüzyon. Yüksek pulmoner venöz basınç PKUB ile ilgili olup, pulmoner venöz hipertansiyonun yani mitral darlığı hariç yükselmiş sol kalp dolum basınçlarının bulgusudur. Bunlar göğüs radyografisinde kendine özgü özellikleri ile yukarıdaki evrelere derecelendirilebilir. Bu evrelendirme sistemi KKY'de bulgulara mantıksal bir dizi sağlar. Bu kronik KY, mitral kapak hastalığı ve kronik KOAH'ta görülebilir.



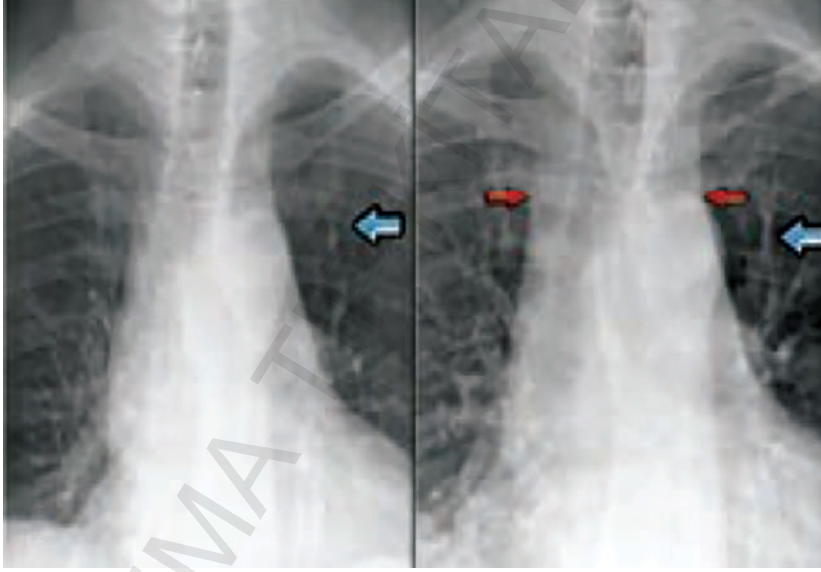
Şekil 3. Gögüs Radyografisinde Pulmoner Ödem: Kalp yetersizliğinde Pulmoner ödem: *Solda-* İnterstisyel (beyaz ok), alveoler ödem, pleval effüzyon (siyah). *Sağda-* "kelebek" ve "yarasa-kanadı" görünüşleri. Bu hastalarda Solunum sisteminin fizik muayenesi önemli bilgiler sağlayabilir. Akciğer oskültasyonunda öksürmek ile kaybolmayan ince krepan raller duyuluyorsa dekompanse KY'ye bağlı pulmoner ödem olabilir; ancak fibrotik akciğerde de aynı bulgular olabilir, öksürmekle değişen raller daha kaba, aynı büyüklükte olmayan 'çıtırtıtlar' (subkrepitan) ve rouglan ve sibilan raller eşlik edebilir. Akciğer tabanında azalmış solunum sesleri özellikle sağda pleval effüzyon sonucunda olabilir



Şekil 4. Konjestif Kalp Yetersizliğinde Şematize Edilmiş Gögüs Radyografisi Bulguları (Radyografik bulgulara göre evrelemesi aşağıda açıklanmıştır.)

Evre I- Pulmoner Dolaşımında Yeniden Dağıtım ('redistribüsyon'): Ayakta dik duran hastada normal göğüs filminde, üst akciğerleri kanlandıran damarlar akciğer bazallerini kanlandıran damarlara göre daha az ve küçüktür. Pulmoner damar yatağının anlamlı rezerv (yedek) kapasitesi vardır ve damar içi basınç ve volüm artışı önceden perfüze olmayan damarları açabilir ve halen perfüze olan damarlarda ise şişmeye sebep olur; sonuç olarak pulmoner kan akımı yeniden dağıtılır: Önce kan akımı akciğerlerin alt ve üst loblarında eşitlenir, daha sonra kan akımı alt loblardan üst loblara doğru dağıtılır (**Şekil 5**).

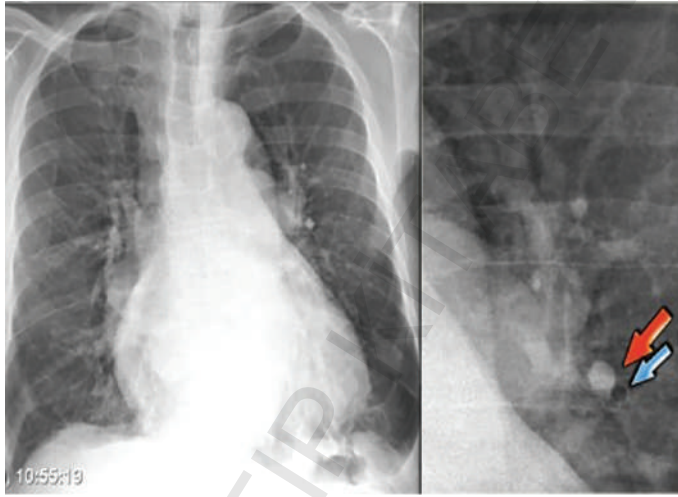
- Yeniden dağıtım terimi sadece ayakta dik durarak derin inspiryumda alınan göğüs radyografileri için geçerlidir. Sırt üstü yatar pozisyonda alınan göğüs radyografisinde yer çekimi etkisi olmadığında kan akımı eşitlenmiş olabilir, yanlış yeniden dağılım izlenimi verebilir. Bu hastalarda eski filmler ile mukayese edilmesi yardımcı olabilir.



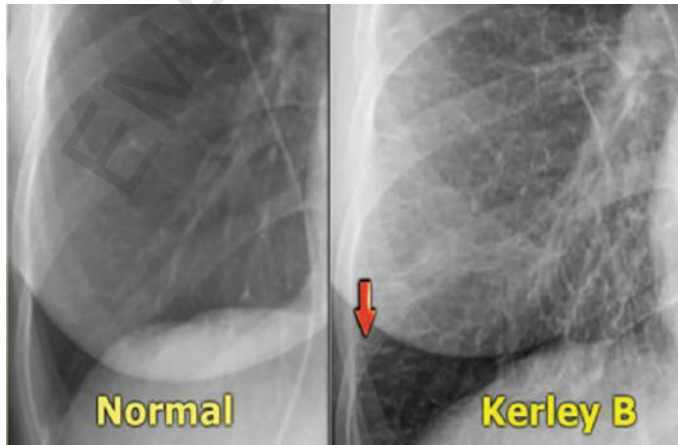
Şekil 5. Kompense durumda kronik KY'de görünüm. Konjestif KY epizodu sırasında üst lob damarlarının görünümü (Mavi oklar). Ayrıca, vasküler pedikülde genişlemiştir (kırmızı oklar).

Arter Bronş oranı: Normalde, üst lob damarları eşlik eden bronştan 0,85 oranında daha küçüktür. Hilus düzeyinde ise eşittirler ve alt lob arterleri ise 1.35 oranı ile daha büyüktür. Pulmoner kan akımında yeniden dağıtım olduğunda, üst ve orta (**Şekil 6**) loblarda genişleyen arterin bronşa oranı artabilir; bu en iyi perihiler bölgede görünür. (**Şekil 6**)'de hastada kardiyomegali ve yeniden dağıtım görülmekte. Üst lob damarlarının çapı >3 mm (normal 1-2 mm). Hilus düzeyde artmış arter-bronş oranı (kırmızı oklar-arter, mavi ok- bronş).

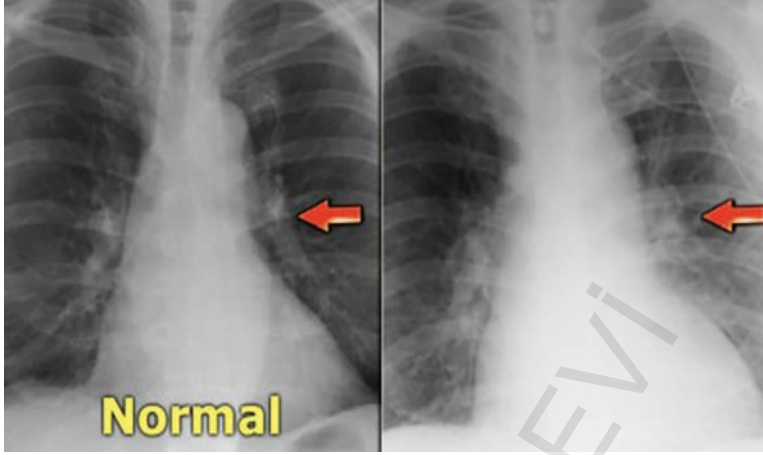
Evre II- İnterstisyel Ödem: Konjestif KY'nin II. Evresi kapillerlerde basınç artışı sonucunda interlober ve peribronşiyal intertisyuma sıvı sızması ile karakterizedir. İnterlober septalara sıvı kaçağı olduğunda Kerley B ve septal çizgiler görülür. Kerley B, kostofrenik açılarda periferik 1-2 cm kısa ve plevraya dik giden horizontal çizgilerdir (Şekil 7). Peribronkovasküler interstisyuma sıvı sızdığına bronşiyal duvarlarda kalınlaşma manonşonlanma olarak görülür (peribronşiyal 'cuffing') ve damarların tanımı kaybolur (perihiler puslu, bulanıklık) (Şekil 8 ve Şekil 10). Yukarıda KKY'li hastada pulmoner damarların çapı artmıştır ve ödem ile çevrildiklerinden tanınması kaybolur (Şekil 6).



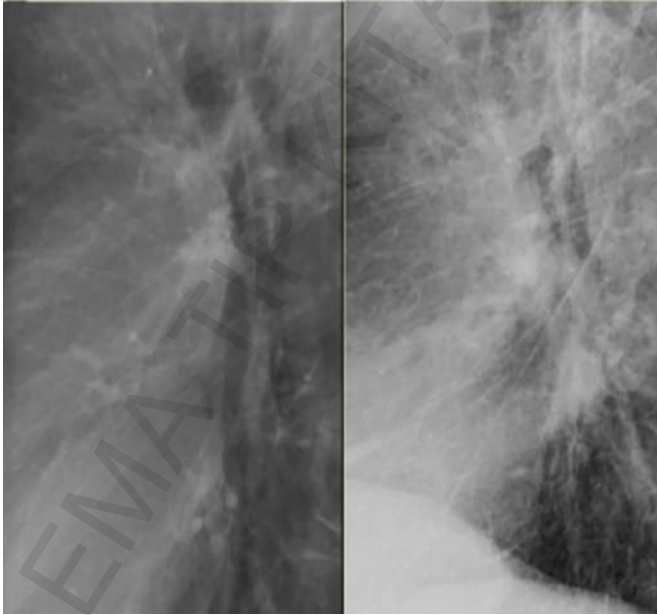
Şekil 6. KKY'de sol hilusta artmış arter: Bronş oranı. Açıklaması yukarıda



Şekil 7. (Solda normal. Sağda KKY evre II'de interstisyel ödeme bağlı Kerley B çizgileri)



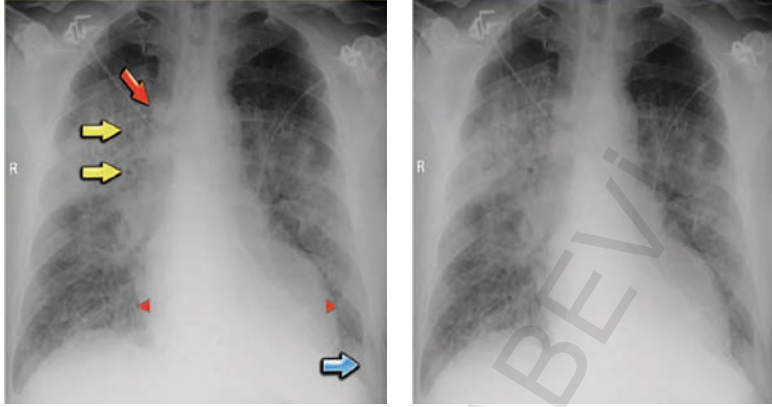
Şekil 8. (KKY'nin interstisyel II. evresinde perihiler bulanıklık, puslanma).



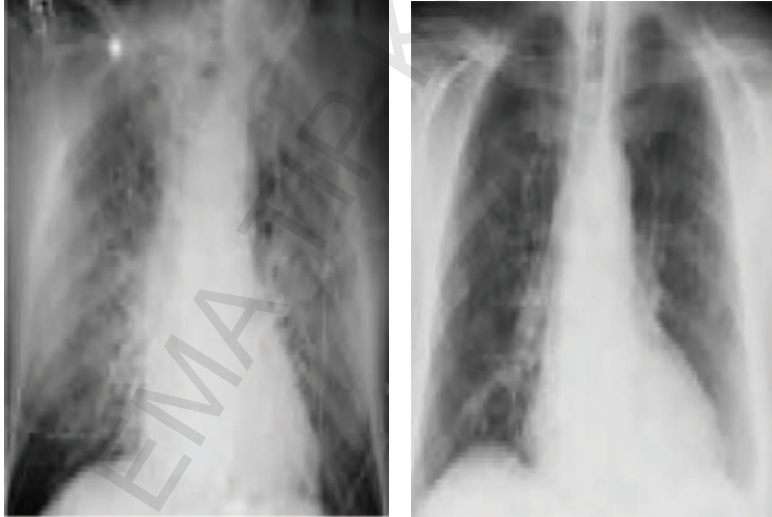
Şekil 9. Sol lateral grafide eskiden normal göğüs radyografisi bulunan hastada (solda) ve KKY evre II ile hiler puslanma, bulanıklık (sağda). *Lateral* görünümde pulmoner damarların artmış çapını ve bulanıklığın dış hatlarını iyi gösterir. Septal çizgilere ve belirginleşmiş intertisyuma dikkat edilmeli, daha da ötesi majör fissür belirgin kalınlaşmıştır.

Evre III- Alveoler Ödem: Bu evre lenfatik drenaj ile kompanse edilemeyen intertisyuma sürekli sıvı sızması ile karakterizedir. Sonunda sıvı alveole (alveoler ödem) ve plevral boşluğa sızır (plevral effüzyon).

Aşağıda; sırası ile: **Şekil 10**'dan **11**'e akut kalp yetersizliğine bağlı dispne ile yatırılan hastada; resimlerde görülen bulgular kalp yetersizliğini işaret eder:



Şekil 10. Akut kalp yetersizliğinde plevral efüzyon belirgin (mavi ok) azigos veni ve genişlemiş (kırmızı ok) vasküler pedikül. Aşağıda (Resim’de tedavi öncesi ve sonrasında alveolar ödem görülmekte.



Şekil 11. Solda gelişte tedaviden önce ve sağda tedaviden sonra radyolojik bulgular

- Alveolar ödem ile perihiler konsolidasyon ve hava bronkogramı (*sarı oklar*), plevral sıvı (*mavi ok*), belirginleşmiş azigos veni ve vasküler pedikül çapının genişlemesi (*kırmızı ok*), büyümüş kalp gölgesi (*ok başı*).
- Tedaviden sonra büyümüş kalp gölgesi ve pulmoner kan akımının yeniden dağıtımı halen görülmekte, fakat pulmoner ödem çözülmüştür.

7. Adım- Batın Muayenesi: Asit Aramak

- Gergin ve hassas batında asit olabilir. Genellikle, sağ kalp yetersizliği yüksek sağ kalp dolum (diyastolik)- juguler ven- vena kava inferior ve portal basınçlar sonucunda gelişen hepatik konjesyon peritoneal boşlukta sıvı toplanmasına sebep olabilir (konjestif hepatik sendrom). Kalp Yetersizliğinden asit; büyük olasılıkla sol ventrikül disfonksiyonuna eşlik eden (dEFKY'de büyümüş sol boşluklar ve mitral regürjitasyonu; Kyk EF'de büyüklüğü normal sol kalp boşluklarında çoğunlukla kronik böbrek yetersizliğine bağlı aşırı volüm yüklenmesi ile) ciddi pulmoner hipertansiyon (sistolik basınç >60 mmHg), ciddi triküspit yetersizliği (sağ kalp boşlukları bütünü ile dilate) veya restriktif perikardit ve restriktif kardiyomiopati veya diğer renal, pulmoner ve hepatik nonkardiyak komorbid durumlarında meydana gelir.
 - Triküspit yetersizliğinde ödem asitten önce; restriktif perikarditte ise sonra meydana gelir. Altçene köşesine, kulak memesine kadar şişmiş juguler venler triküspit regürjitasyonunda pulsatil görülür, diğerinde ise pulsatil değildir. Göğüs radyografisinde kalp gölgesi kronik KY'de büyümüştür.
 - KykEF diyastolik KY'de, restriktif ve restriktif patolojilerde kalp gölgesi büyük değildir. Göğüs radyografisinde batında asit ile toraks kafesindeki diğer seröz boşluklarda (perikard, plevra) da sıvı toplanması sistemik ve pulmoner venöz basınçların eşitlendiğinin işaretidir.

8. Adım-Natriüretik Peptidler: BNP, NT-proBNP Düzeylerini Ölçmek.

Natriüretik peptidler çoğunlukla sol ventrikülün yükselmiş dolum basınçlarını (diyastolik) yansıtır. Şayet B-tip natriüretik peptid >800 pg/ml ise hastanın dispnesine kalp yetersizliğinin neden olması olasıdır. Aynı şekilde, eğer BNP düzeyi yüksekse KY büyük olasılıkla semptomlara sebep olur. Ancak NT-proBNP değeri için kesin sınır bu kadar net değildir.

- Kalp yetersizliğinden şüphelenilen nefes darlığında yükselmiş NT-proBNP düzeyi kalp yetersizliği varlığını (klinik konjesyonu) işaret eden biyöşimik bir markerdir. Asemptomatik hastalarda özellikle bazal düzeyine göre gittikçe yükselen ProBNP Hemodinamik konjesyonun habercisi, markeridir. Yükseldiğine bakmak için, bazal veya öncekiler ile şimdiki BNP düzeylerinin karşılaştırılması tanısasal olarak daha faydalı olacaktır; hemodinamik olarak yükselmiş SV dolum basınçlarının daha güvenilir göstergesidir. Benzer şekilde, klinik pratikte relatif olarak pahalı olmayan bir test olduğundan diürez ile dekonjesyonu izlemek için dekompanse ile hastanede yatırılarak kompanse olmuş kronik

KY hastalarının ayaktan takibinde çoğunlukla bazı klinisyenlerce seri olarak BNP takibi yapılması tavsiye edilebilir.

- Bazı hastalarda özellikle sistolik fonksiyon oldukça kötü ve/veya kronik böbrek hastalığı da eşlik ettiğinde BNP düzeyleri kronik olarak yükselmiştir, bu durumda bazal düzeyi yüksek olup bu durumlarda BNP'nin gittikçe yükselme eğilimi göstermesi daha da önemlidir. Ayrıca, dekompanse KY, özellikle kalp yetersizliği diyastolik disfonksiyona (KyKEF, KYmrEF), sağ kalbe, valvüler veya nadiren konstriktif perikardite bağlı ise BNP düzeyleri normal veya çok az yükselmiş olabilir.

9. Adım: Yapısal ve Fonksiyonel Bozukluğun Teşhisi:

Ekokardiyografi. Kardiyak dolum basınçlarını ölçmenin kolay, invaziv olmayan bir yolu isteniyorsa, konjesyonun semptom ve bulgularına odaklanmış ve ustalıklı yapılan fizik muayenenin yanında ve/veya sonrasında baş vurulacak tanısal yöntem ekokardiyografidir. Sol atriyal basıncı oldukça doğru bir şekilde hesaplanabilir ve eğer yükselmişse, dekompanse kalp yetersizliği olasıdır. “Normalde kalbin, sol tarafın konjesyon semptom ve bulguları bulunanlar sol kalbin dolumunun arttığını” gösterir. KY’de tedavinin doğru olarak yönlendirilmesi için ventrikül disfonksiyonun tipi (EF ölçümü ve diyastolik fonksiyon ile), kapak fonksiyonları gibi kalp yapıları, bunların fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile ventrikülün ve kalbin global fonksiyonları hakkında hayati bilgiler sağlar.

10. Adım: Kalp Kateterizasyonu ile Hemodinamik Değerlendirme Yapmak

10’uncu adım uygulanması gereken düşünülecek son çare olmalıdır. Swan-Ganz balonlu termodilüsyon kateteri kullanılarak koroner yoğun bakım ünitelerinde basınç dalgalarının monitörizasyonu ile yatak başı pulmoner arter kateterizasyonu ile İnvaziv hemodinamik değerlendirme sadece koroner bakım ünitesi koşullarında basınç izlemi ile invaziv girişim deneyimi olan tercihen kardiyoloji uzmanı tarafından gerçekleştirilir ve kanama, enfeksiyon ve de acemice yapılan ven ponksiyonu ile pnömotoraks gibi bazı riskler taşır. Kalp basınçlarının doğru olarak saptanması; yatak başı basınç dalgalarının izlemi ile pulmoner arter distaline uygun şekilde yerleştirilmiş balonlu pulmoner arter kateterinin basınç transdüsörüne bağlı proksimal girişlerinden direkt olarak birden fazla ölçüm yapılabilir ve dekompanse KY tanısı, ayırıcı tanısı ve özellikle İV. Vazoaktif (nitrodilatör, pressör ve inodilatör) ve dekonjestif tedavilerin etkinliği hakkında değerli bilgiler sağlar. Swan-Ganz kateteri ile kalp ve kardiyak indeks yatak başı ölçülebilirken daha önemlisi sağ atriyum, pulmoner arter ve pulmoner arter tıkalı uç, yani kapiller, basınçları (PKUB) ölçülebilir ve seri izlenebilir.

- *Sol ventrikül diyastol sonu basıncı (SVDSB):* Kateterizasyon laboratuvarında sol kalp kateterizasyonu ile sol ventrikül içerisine yerleştirilen kateter ile direkt ölçülebilir. Şayet 12 mmHg'dan yüksek bulunursa, basınç yüksektir ve KY semptom ve bulguları bu hastalarda diüretik tedavi ile ve inodilatör tedaviler ile bir dereceye kadar düzeltilebilir. SV girişinde mitral kapakta obstrüksiyon yokluğunda PKUB indirekt olarak SVDSB yani SV dolum basıncıdır. *Pulmoner arter tkalı/Uç Basıncı (PKUB):* Bu yatak başında sol kalp kateterizasyonu için basınç kateterizasyon laboratuvarına gitmeden Swan-Ganz kateteri ile kolaylıkla juguler veya subklavyen venden girilerek pulmoner arter kateterizasyonu ve sağ kalp kateterizasyonunda ölçülebilir, 12mmHg'den büyük ise sol kalp basıncı yükselmiştir.
- ® **Uyarı:** Kronik, ileri konjestif KYdEF'li hastada tüm kalp boşlukları dilate olduğundan, sağ ve sol kalbin dekompanasyon eşiğinin göstergesi, dolum basınçları (sağ ve SV diyastol sonu basınçları) bazen yukarıdaki normal düzeylerin 2-3 katına yükselmiş olsa da tolere edilebilirler.
- Sol kalbin dolum basınçlarının göstergesi PKUB değerlendirilirken; hastanın dispne şikayetine ve kalp hızına (optimal dolum için optimal süre olmalı) dikkat edilmelidir (sistolik kan basıncı düşmedikçe 60-80/dk kalp hızı). Çok yüksek PKUB'de son zamanlarda kötüleşen veya diüretik tedaviye rağmen rahatlamayan dispnede PKUB'nin bazali de çok yüksek olsa bile sonra buna eklenen nispeten daha az bir artış dahi patolojik olabilir ve dekompanasyonu gösterir.
 - Sağ kalbin ve yüksek pulmoner arter basıncında tüm kalbin dolum basıncını gösteren ortalama sağ atriyum basıncı normal düzeyin 3- 4 katı olabilir (juguler venler hasta otururken dahi şiş ve hasta ayakta dik durarak muayene edilmedikçe pulsatil değildir).
 - Konjesyonu tedavi ederken hipotansiyon gelişimi ve kreatinin düzeyinde yükseliş ve sonra da diüretik dozu değişmeden diürezin azalması; kalbin ve KydEF'de sol kalbin dolum basıncının, yani ortalama sağ atriyum basıncının, optimal düzeyin, intravasküler volümün de sistemik konjesyon bulguları devam etse dahi (plazmanın yeniden doluş hızı yavaş ve az), tolere edilebilir düzeyin altına düştüğünün göstergesidir; tedaviye hızla İV sıvı desteğinin eklenmesini işaret eder...
- ® **Pratik tavsiyemiz:** Yukarıdaki 10 adım sonucunda volüm durumu normal görülüyorsa hastaların başlangıçta volüm durumuna göre 4 profilden birisine yerleştirilmesi mantıklı bir yaklaşımdır.

Kalp yetersizliğinde konjesyonun semptomlar ve bulguları olabilir; fakat yukarıdaki değerlendirmeler sonucunda volüm durumu normal görünebilir, hasta fizik

muayene ile volüm durumu (ıslak veya kuru) ve kalp debisine (sıcak veya soğuk) dayanan '2 x 2' dakikada yatak başı hasta cildinin klinik değerlendirmesine göre 4 klinik hemodinamik profile ayrılabilir (**Bölüm 4a**):

- Volüm artmış ise “ıslak”, normal ise “**kuru**”; kalp debisi yeterli ise “**sıcak**”, çok kötü ise “**soğuk**” olarak 4 evreden birine alınır. Bu yaklaşım hastanın tedavisinin yönlendirilmesi ve değerlendirilmesine yardım eder.
- “**Islak ve Sıcak**” kalp yetersizliği hastası en yaygın görüldür. Bu hastalar hipervolemik olup vücutlarında büyük miktarlarda sıvı bulunur, buna karşılık kalp debisi sistemik perfüzyona yetecek kadar iyidir, bundan dolayı hastalar sıcak hissediyorlardır. Bu hasta profili, SV sistolik fonksiyonu nispeten korunmuş pulmoner hipertansiyonlu (PHTA) kronik konjestif KY hastalarıdır; bunlarda aşırı volüm artışına eşlik eden böbrek yetersizliği de katkı sağlayabilir, normal sağ kalp dolmuş basıncı PHTA'dan sol kalbin dolmasını yeterli düzeyde sağlayamaz, konjesyonu azaltmak için yoğun diürez hipotansiyon, yorgunluk, baş dönmesi ve kreatinin yüksekliği ile hemodinamik instabiliteye neden olur. Aksine çok sağ kalp boşlukları büyümüş, çok yüksek dolmuş basınçları ile Sağ ventrikülün inferobazalinden kalkan kardiyoinhibitör refleks vagusu uyararak bradikardi ile periferik vazodilatasyona (sıcak-hipotansiyon) neden olabilir.
- “**Kuru ve soğuk**” kalp yetersizliği görüldüğünde hasta iyi değildir. Kardiyojenik şok veya ciddi derecede düşmüş kalp debisi bu tablonun sebebi olabilir. Klinisyen parmakları ve avuç içleri ile palpe ettiğinde hastanın bacaklarını soğuk hissedebilir; bundan başka klinisyenin elinin sırtı ile de” palpe edilen cildin soğuk olduğu dikkat çeker. Bununla birlikte, hastanın periferik kötü dolaşımı soğuk bacaklar/ayaklara sebep olabilir. Bu tablo volüm durumu normal olsa bile kalp yetersizliğinden meydana gelebilir. Renal hipoperfüzyon ile kötü kalp debisine bağlı akut böbrek yetersizliği, yani Kardiyorenal sendrom bu hastalarda sık bulunur.
- “Islak ve Soğuk” hastada Diürez, “kuru ve soğuk” hastada ise inotrop verilmesi böbrek fonksiyonunu düzeltebilir.

Dekonjesyon için Diürez Tedavisi: Tanı Amaçla Uygulanmalı mı?

Dehidrate hastalara İV diüretik tedavisi veya aşırı volüm yüklenmesinde sıvı verilmesi yapılacak en son yaklaşımdır; fatal bir hata olabilir. Volüm seviyesini tayin edip belirlemek her zaman kolay olmadığından, hastaların yakın ve sürekli izlenmesi önemlidir: Konjestif KY hikayesi bulunan ve ortopne ve paroksizmal nokturnal dispne ile gittikçe şiddetlenen nefes darlığı şikayeti, son aylarda sebepsiz yaklaşık en az 20 kg, son günlerde 2-5 kg vücut ağırlığı artışı, alt ekstremitelerde

bilateral gode bırakan ödem ile gelen hastada sırtı 45 derece yükseltilerek yapılan muayenede juguler venöz basınç, dolgunluk, pulsasyonların en üst noktası alt çene açısına kadar yükseldiğinde akciğer muayenesinde de raller duyulması beklenir. BNP düzeyi yükselmiştir. Ancak, bu klasik tablo ve konjesyonun semptom ve bulguları bulunmayanlarda diüretik tedavi zararlı olabilir, kompanse KY hastalarında hipotansiyon ile renal disfonksiyon ve elektrolit dengesizliğine yol açabilir ve KY'nin "altın standart" olmazsa olmaz farmakolojik tedavilerine (RAAS inhibitörleri) intoleransı arttırır, geç prognozu olumsuz etkiler.

- Sağ kalbin yetersizliğinin ağırlıkta olduğu KY olgularında özellikle sistemik konjesyonun belirgin bulguları olsa dahi hızlı ve yoğun diürez ile boşalan intravasküler ve sağ kalbin volümünün yeniden dolum hızı çok yavaş olacağına rölatif hipovolemi ile hemodinamiyi daha da bozabilir (hipotansiyon ve düşük kan basıncı ile)

EMA TIP KİTABEVİ

2.4.C

Kalp Yetersizliğinde Dekompansasyonunun Bir Markeri Torasik İmpedans

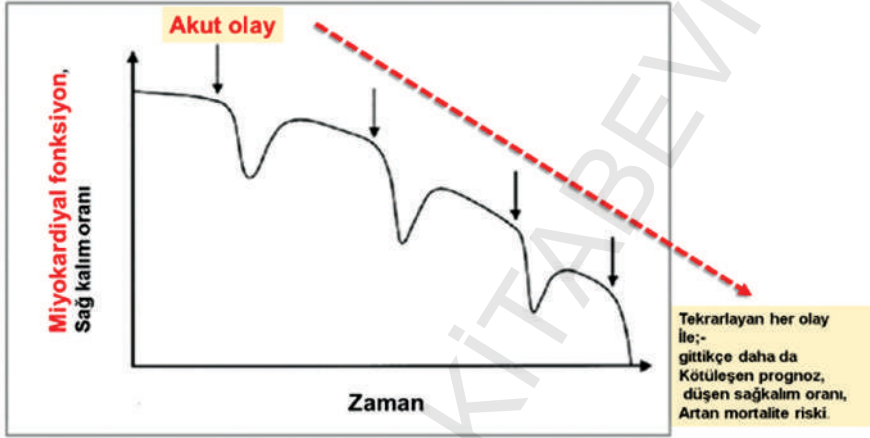
Kalp Yetersizliğinde Dekompansasyonunun Önemi

Avrupa çapında yapılan bir anket, kalp yetersizliği ile hastaneye kaldırılan hastaların %65'ine kadar geçmişte kronik kalp yetmezliği öyküsü olduğunu göstermiştir.² Bu tür kabuller genellikle uzundur ve ortalama süresi 11 gündür. Hastane içi mortalite %6,9 olarak bildirildi ve 12 haftada mortalite %13,5'e yükseldi, yeniden hastaneye yatma riski ise %24'tü.² Yeniden hastaneye yatma riskini azaltmaya yönelik son çabalar, büyük ölçüde, ilaca uyumu sağlamak ve özellikle hastaneden taburcu olduktan sonraki erken dönemde dekompanasyon belirtilerinin erken tespiti için hastalarla çalışan çok-disiplinli hastalık tedavi ekiplerine odaklanmıştır.

Klinik pratikte KY sendromu kontrolünün izlenmesi genellikle nispeten basittir. Doktorlar, artan bağımlı ödem veya akciğer oskültasyonunda krepatasyonları tespit etmek için klinik muayeneye, egzersiz toleransı ve nefes darlığı, vücut ağırlığındaki değişiklikler gibi objektif değerlendirmeye güvenir. Bu tür önlemler mükemmel olmaktan uzaktır-kronik KY'de, yüksek ve muhtemelen yükselen pulmoner kapiller uç basıncına rağmen birçok hasta belirgin klinik belirti veya semptomlara sahip olmayabilir. B-tipi natriüretik peptidlerin seri ölçümü dahil olmak üzere, KY kontrolünü değerlendirmek için implante edilebilir hemodinamik monitörler ve implante edilebilir intratorasik empedans monitörleri dahil çeşitli, daha karmaşık yöntemler önerilmiştir.

Kalp yetersizliği, kalbin pompalama fonksiyonunun yapısal ve/veya mekanik, fonksiyonel anormallikleri ile başlayan progresif sistemik bir sendromdur. Mekanik bozukluklar, primer olarak kalbin kasılmasını, sıvı ve sodyum retansiyonu, periferik vazokonstriksiyonu ve miyokardiyal remodelingi arttıran bir dizi nöro hormonal adaptasyonlara neden olur. Bu tür değişiklikler geçici olarak kalp debisi ve etkin dolaşım ile hemodinamik stabilitenin korunmasına yardımcı olur; ancak süreç sonunda ilerleyen ventriküler remodeling kötüleşerek miyokardiyal dejenerasyon ile yapısal bozukluğa ve kalp fonksiyonunun bozulmasına gider; sıvı regülasyonunun bozulmasına, solunum ve sistemik doku perfüzyon sorunlarına ve hemodinamik

instabilitenin neden olduğu semptomlara katkıda bulunur. Akut olayların ortaya çıkması veya tekrarlaması KY'nin özellikle miyokardiyal patolojik progresyonuna katkıda bulunur (**Şekil 1**); akut KY sendromları için her kabulde kısa süreli düzelleme görülür; ancak daha fazla bozulan hastalar altta yatan kardiyak fonksiyon ve sık kötüleşen KY ile yeniden hastane yatışı ve geç dönemde daha yüksek mortalite riskleri ile hastaneden ayrılır. Her KY olayının tekrarı; hasta hayatta kalsa dahi geç dönem prognozu olumsuz etkiler ve sağkalım şansını daha da düşürür.



Şekil 1. Akut olayların kalp yetersizliğinin ilerlemesine katkısı ve olumsuz etkileri.

Tekrarlayan akut KY atakları hastanın geç prognozunu ve sağkalımını, beklenen yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.

(Gheorghide M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96[suppl]:11G-17G).

Başlarken

Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış, toplumsal büyük bir sağlık ve sosyoekonomik yüküdür. Ek olarak, KY'ye bağlı hastaneye yatış, %4'lük tahmini hastane içi mortalite ile hastalarda kötü prognoza işaret etmektedir (*Journal of the American College of Cardiology*, vol. 46, no. 1, pp. 57–64, 2005).

KY'nin hastaneye kaldırılmasının azaltılmasında önemli bir anahtar, KY alevlenmesinin erken tanınmasıdır ve bu da hastane ziyaretlerine gerek kalmadan KY'nin hızlı teşhisine ve tedavisine yol açabilir. Ne yazık ki, yatak başı klinik parametreleri, KY hastalarının gerçek hacim durumunu değerlendirmede genellikle güvenilir olmayıp, yanıltır (*Journal of the American Medical Association*, vol. 261, no. 6, pp. 884–888, 1989.). Dahası, KY'nin hastaneye kaldırılmasına yol açan semptomlar genellikle dekompanasyon sürecinden daha sonra ortaya çıkar. Örneğin, akciğer konjesyona bağlı nefes darlığı, hastaneye kaldırılmadan önceki ortalama 3 gün içinde

rapor edilmiştir (*New England Journal of Medicine*, vol. 333, no. 18, pp. 1190–1195, 1995/ *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 44, no. 4, pp. 810–819, 2004). Sonuç olarak, bu hastalarda KY alevlenmelerinin hızlı bir şekilde tanınması ve tedavisini kolaylaştıran stratejiler geliştirmeye büyük ilgi vardır.

Böyle bir yenilik, hacim aşırı volüm yükünün belirtilerini değerlendirmek ve KY alevlenmesinin başlangıcını tahmin etmek için cihaza- dayanan tanısıl parametrelerin kullanılmasıdır.

Bu fonksiyonlar, belirli ICD ve CRT cihazlarının platformlarına entegre edilmiştir. Bunlar klinisyenlere yabancı olmayıp, bilinen ve kullanıma hazır, kolayca sağlanabilir. ICD ve CRT'nin sürekli genişleyen tedavi endikasyonları, bu cihaz bazlı teşhis parametrelerini HF bakımında vazgeçilmez bir araç haline getireceği umulmaktadır.

Intratorasik İmpedans: Göğüs içi empedansı ölçerek torasik sıvı durumunun değerlendirilmesi, klinik uygulamada bulunan en yeni cihaz tabanlı tanı aracıdır. Bu, akciğerlerdeki sıvı hacmindeki değişikliklerin intratorasik empedansı değiştireceği görüşüne dayanmaktadır (*American Heart Journal*, vol. 85, no. 1, pp. 83–93, 1973/ *American Journal of Cardiology*, vol. 99, no. 10, pp. S3–S10, 2007). 'OptiVol' sıvı durumu izleme algoritması (*Medtronic, Inc., Minneapolis, ABD*) çağdaş ICD ve CRT-D platformlarına dahil edilmiştir. Bu sistemlerde, intratorasik empedans vuru/ uyarı üretici (genellikle sol pektoral bölgeye implante edilir) ile ICD elektrotunun sağ ventriküler kablonun sarımı arasında ölçülür. Bu vektör, sol göğüs boşluğunun çoğunu kapsar ve cihaz tarafından ölçüldüğü şekliyle intratorasik empedansı tanımlar. Ohm yasası kavramını kullanarak, hemitoraks boşluğunun empedansı puls üretici ile ICD elektrot kablosu arasında küçük bir alternatif akımın verilmesi üzerine ölçülür. Sıvı (su, kan) oldukça iletken bir ortam olduğundan, akciğerlerde sıvı birikmesi intratorasik empedansı düşürecektir.

Giyilebilir tekstil/dokuma (band-)elektrotlarından elde edilen TTI (*Transthoracic impedance spectroscopy*) ölçümleri (Bant elektrot yöntemi de denir), hasta sağlığını uzaktan ve invaziv olmayan bir şekilde izlemek için potansiyel olarak bir araç sağlayabilir. Bununla birlikte, solunum ve kardiyak süreçler, göğüs kafesindeki geometri ve hava veya sıvı hacimlerindeki değişikliklere duyarlı oldukları için kaçınılmaz olarak TTI ölçümlerini etkiler.

Empedans spektroskopisinin vücut üstü, yüzeyden ölçümleri, kronik KY için yeni ve etkili tedavi stratejileri sağlayan anahtar unsurlar olan potansiyel sıvı birikmesi ve konjesyon gibi önemli sağlık markerlerinin invaziv olmayan izlenmesi için bir araç sağlayabilir. Bunu bir tele sağlık ev izleme ortamında başarmak için, gürültü ve/veya varsayılan ölçüm protokolünden hafif sapmalar olması durumunda, empedans spektroskopisi ölçümlerinin toplanması kolay ve sağlam olmalıdır.

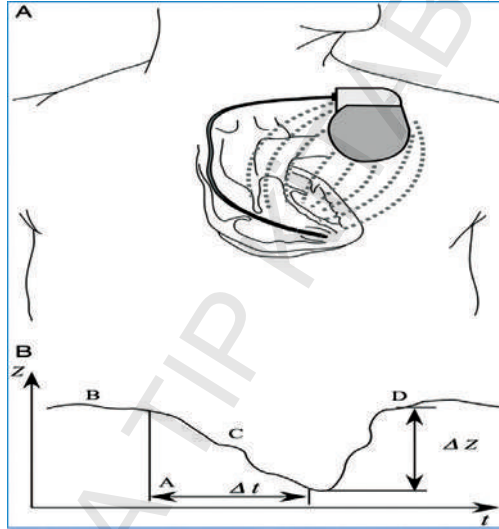
TTI ölçümleri için böyle bir katkı, deneğin solunumudur. Ölçüm süresi boyunca Solunum, alveollerin ve göğüs kafesinin yapısını ve bileşimini değiştirir; bu, ölçüm süresinin fizyolojik değişimden daha yavaş olduğu frekans tarama tekniklerine dayalı TTI tahminleri için zorluk teşkil eder.

Bir başka katkıda bulunan varsayılan duruştur. Postural değişiklikler, ilgili organ hareketleri ile hem torasik hem de abdominal şekli etkiler ve ölçümler arasında farklılıklara neden olabilir. Bu, tahmini TTI parametrelerinde ve hasta sıvı durumunun yorumlanmasında hatalara yol açabilir.

Hemodinamiğin Belirlenmesinde KY'de Empedans Ölçümünün Güncel Uygulamaları

Kardiyak fonksiyonu değerlendirmek için, atım hacmi ve kalp debisinin hesaplamaları kardiyak siklusun doğasında bulunan çeşitli faktörlere dayanır.

Kalp fonksiyonunu değerlendirmek için, atım hacmi ve kalp debisi hesaplamaları kardiyak siklusun doğasında bulunan birkaç faktöre dayanır.



Şekil 2. İmplant edilen Elektrot ile İmpedans Ölçümü. İmplant edilen elektrot tekniğinin şematik gösterilmesi. **B-** Varsayımsal bir aşırı sıvı yükü için cihaz tabanlı sıvı izleme empedans Z 'nin grafiği. B- noktası, aşırı sıvı yükü olmadığında temel empedanstır. C- noktası, Δt tarafından verilen birkaç gün veya hafta boyunca pulmoner sıvı birikmesi ile empedanstaki sabit düşüşü işaret eder ve D- noktası, uygulanan diüretik tedavisi ile temel empedans AZ 'nin restorasyonunu takip eder. (Am Heart J 2009;157:402-11)

Şekil 2'de empedans sinyalinin varsayımsal bir şemasını göstermektedir (A'da). Kardiyak siklustaki olaylar empedans sinyali üzerindeki konumları ile ilişkilidir. Modern algoritmalar, band elektrot yöntemini kullanırken vücut boyutları, SV ejeksiyon süresi, ölçülen dayanak empedansı ve empedansın ilk türevi dahil olmak üzere birçok ölçülen değişken kullanmıştır. *Atım hacmi*, sistol sırasında aortun büyüklüğü ve hacmindeki değişiklikler ölçülerek hesaplanabilirken, atım hacmi ve kalp hızı ürünleri tahmini *kalp debisini* oluşturabilir; CPO (*cardiac power output* [kardiyak güç debisi])* ise kalp debisi ve ortalama arteriyel basınç ürününü sağlayabilir.

- Şu denklem ile hesaplanır: $CPO = \text{ortalama arteriyel basınç [mmHg]} \times KD [L/dk] \times K [K = 0.22 \text{ (dönüştürme faktörü)}]$; ve vücut yüzey alanına endeksledi, Kardiyak güç indeksi (CPI) $[W/m^2] = CPO [W] / \text{vücut yüzey alanı [m}^2]$.
KD- *kalp debisi.

Sunulan diğer hemodinamik değişkenler arasında arteriyel kompliyans tahminleri ve çok çeşitli kasılma indeksleri bulunmaktadır. Bununla birlikte, kardiyak siklustaki geniş değişiklikler (atriyal fibrilasyon durumunda ve AV bloklarda olduğu gibi) potansiyel olarak bu hemodinamik ölçümlerin tutarlılığını etkileyebilir. Çeşitli raporlar, standart invaziv ölçümlerden elde edilenlere kıyasla biyoreaktans tekniklerini kullanarak sürekli kardiyak debi değerlendirmesinde güvenilir korelasyonlar sağlamıştır.

Hemodinamiği izlemenin temeli, hastanın klinik durumunun belirlenmesinde (konjesyonun klinik fazından önceki hemodinamik evresinde belirlenip önüne geçilmesi gibi) anlamlı ek bilgiler sağlamaktır.

- Örneğin, egzersiz CPO'su daha yüksek olan hastalar, egzersiz CPO'su düşük olanlardan daha iyi sağkalımı gösterebilirler.
 - Ek olarak, orta derecede yüksek sistemik vasküler rezistans (SVR) ile yüksek CPO, akut hipertansiyon ile ilişkili olabilirken, yüksek SVR'li düşük CPO, akciğer ödeminin karakteristiğidir.
 - Erken diyastolde (O dalgası) anormal empedans artışı ciddi KY, miyokardit veya kapak kalp hastalığına bağlanabilir. 'O dalgası' en çok diyastolik akış hızının arttığı hastalarda görülür ve geç evre KY'nin bir göstergesi olarak kullanılabilir (**Şekil 1**, Solda altta B-).

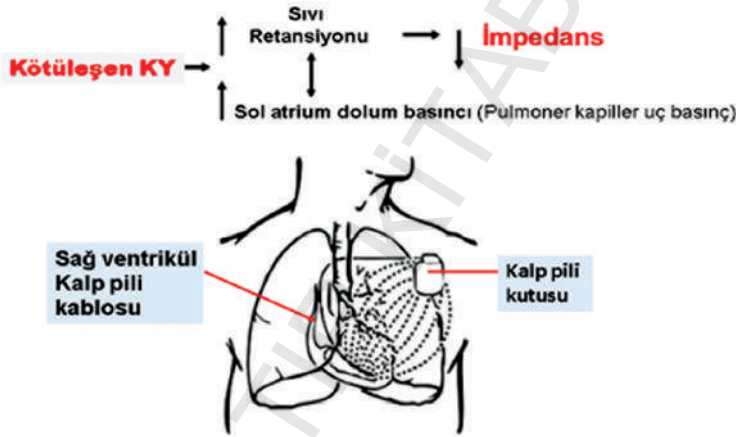
Volüm Durumunun Değerlendirilmesi

Doku bileşimine bağlı olarak, vücudun empedansı yüksek, yoğun sıvı alanlarında sıvı 'akımının akışına' karşı doku veya havaya göre daha az direnç sağladığından daha düşük olabilir. Bu prensip, konjestif KY'nin subklinik belirti ve semptomlarını tespit etmek için bir tanı aracı olarak kullanılır. Akciğerde sıvının birikmesi, yükselen SV dolmuş basınçlarına bağlı kapiller hidrostatik basıncın artması sonucundadır ve geriye doğru yetersizlik ile taşkına ve akciğer dokusunda interstisyel sıvı birikimine yol açar (**Şekil 3**).

- Bu nedenle, pulmoner ödem başlangıcında, empedans sinyali azalır ve diüretik tedavisinden sonra başlangıç seviyesine geri dönebilir.

Torasik sıvı içeriği tahminleri, torasik bölgeye yerleştirilen elektrotların yayılımına bağlı olup invaziv hemodinamik ölçümlerle korelasyon göstermesi gerekmez.

- İmplant edilen cihaza dayalı yöntem hem intertisyumun ekstrasvasküler sıvısını hem de intravasküler plazma hacmini içeren akciğerlerdeki hücre dışı boşluktaki sıvıyı ölçer.
- Aksine, bant elektrot yöntemi, yalnızca iç torasik empedansı ölçmek için harici empedansı çıkaran harici elektrotlar kullanır.
 - o Bununla birlikte, bu bulgular konjesyondaki toplam vücut ile kompartmanlar arasında sıvı birikimindeki potansiyel farklar nedeniyle spesifik olmayabilir.
 - o Sağ KY'ye bağlı sistemik konjesyonlu anlamlı periferik ödemli hastada klinik değerlendirme ile toplam vücut sıvı volümündeki artışa rağmen intratorasik empedans sinyallerinde azalma olmayabilir. Aynı şekilde, periferik ödem eksikliği, kompartımanlı sıvı birikimi bariz olduğunda, empedans sinyallerinde hala önemli değişiklikler üretebilir.



Şekil 3. Pulmoner konjesyon/ödemde Empedans izlemek. Örneğin 'OptiVol sıvı durumu izleme sistemi' (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN), cihaz kasası ile sağ ventrikül kablosu arasındaki vektörü kullanarak günde birçok kez intratorasik empedansı ölçer. Kalp yetmezliği (HF) nedeniyle akciğerlerde sıvı tutuldukları empedans azalır.

Gelecekteki Riskleri Öngörme

Empedans verilerinin gelecekteki KY olaylarını öngörme yeteneği ve bu tür olayların önlenmesi impedansın klinikte kullanımı için son gerektir. Prospektif Değerlendirme ve Dekompansasyonun ICG (İmpedans Kardiyografi) testi ile Tanımlanması PREDICT çalışmasında; yakın zamanda KY ile hastaneye başvurduktan sonra stabilize olan kronik KY'si olan 212 hasta, her 2 haftada bir klinik değerlendirmeler kullanılarak izlendi. Bant elektrot yöntemi kullanılarak empedans verilerinin körlemesine toplanması, olağan klinik bakımda elde edildi. Olguların

kendinin değerlendirdiği KY semptom ciddiyeti yükü, sistolik kan basıncı ve empedanstan türetilmiş değişkenler 14 gün içindeki kısa dönemli takipte gelecekteki dekompanseman risklerinin öngörücüsüydü. Bununla birlikte, birçok faktör zaman içinde bu tür dinamik riskleri etkileyebildiğinden çalışmanın başlangıcında ölçülen ne klinik ne de empedans kardiyografi değişkenleri uzun vadeli olayların öngörücüsü değildi.

- Bu sonuçlar, gözlemsel bir seride post hoc bir şekilde türetilmiş olduğundan, empedans verilerinin klinik verilerin değerlendirilmesine eklenmesi için ne açık bir şekilde katkı ne de öngörücü olmadığından büyük bir dikkatle yorumlanmalıdır.
- Bant-elektrot tekniğinde yüksek riskli değişkenler arasındaki ilişkiler de daha yüksek natriüretik peptid seviyeleri ve daha olumsuz hemodinamik bulgular ile ilişkilendirilmiştir.

Bunların, KY'deki olumsuz sonuçların yalnızca örnekleri olduğu kabul edilmelidir, artan klinik fayda gösteren veriler hala eksiktir.

Birkaç gözlem serisi, keyfi bir eşğin kullanılmasının, sonraki KY ile hastaneye yatışı tahmininde %60 ile %70 aralığında nispeten tutarlı bir doğruluk sağladığını ve farklı "sınır" değerleriyle değişebileceğini göstermiştir.

- Küçük bir hasta serisinde, empedans eğilimlerinin düşürülmesinin başlangıcından hastaneye yatışa kadar geçen süre ortalama 12 ile 15 gün olmuştur, cihaza dayanan plazma natriüretik peptid seviyeleri ile ilişkili bu "ara zaman penceresi" potansiyel olarak uygun müdahaleleri reçete etmek için geniş fırsatlar sağlar. PARTNERS-HF (*Program to Assess and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients with Heart Failure*) çalışmasından elde edilen ön veriler, 100 Ω günlük bir eşikte empedans trendlerindeki değişikliklerin sonraki bir HF olayına sahip olma olasılığının 3,5 kat daha fazla olduğunu gösterdi.

İmplant Edilebilen İntratorasik İmpedans İzleme

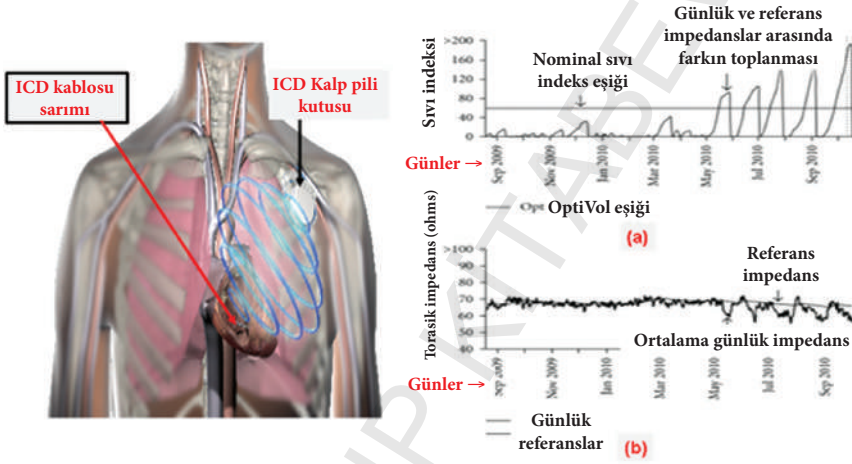
Toraks içi empedans, akciğerlerdeki sıvı miktarı arttıkça düşer; çünkü sıvının iyi bir elektrik akımı iletkeni olması nedeniyle, bu teknolojinin klinik olarak dekompanseman uyarısı sağlamada klinik olarak yararlı olma olasılığını artırır.

'Medtronic'e özgü OptiVol' gibi teknolojileri kullanarak CRT cihazlarına veya ICD'lere intratorasik empedans izlemek için sistem eklemek artık mümkündür.

Transtorasik empedans, sağ ventrikül kablosunun sarımı ile CRT cihazı veya ICD kutusu arasında ölçülür (bakınız Şekil 2, soldaki figür). Bu ölçüm günde birkaç kez ya-

pılır ve 14 aya kadar kaydedilir. Cihaz, bir teknisyen tarafından ayrıntılı olarak veya basit elde tutulan cihaz kullanılarak hasta veya hekim tarafından sorgulanabilir.

“*OptiVol Sıvı İndeksi*”, günlük ve referans empedansı arasında ardışık günlük farkların birikimini gösterir. Hekim cihazdaki hasta uyarı sinyalinin etkinleştirebilir ve eşik aşıldığında cihaz sesli bir şekilde alarm verir. Günlük empedans okumaları empedans eğiliminden daha yüksek hale gelirse indeks sıfırlanır ve böylece akciğerler kururken alarm riskini azaltır. OptiVol Sıvı İndeksi ve ortalama günlük empedans ölçümleri Şekil 2’de, sağda (a) ve (b) ile gösterildi.

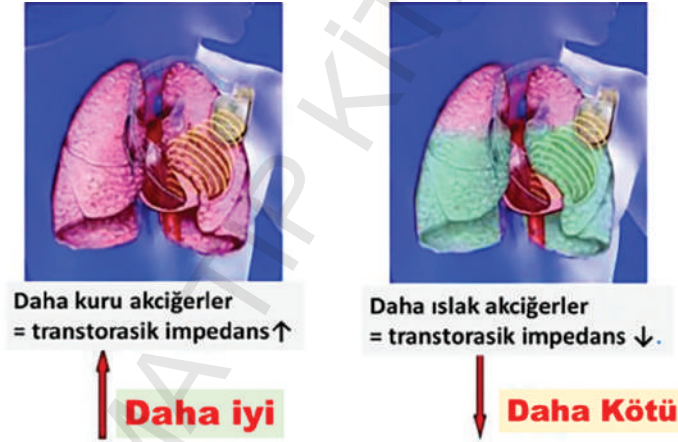


Şekil 4. Solda- impedans sistemi eklenmiş ICD pacemaker. Klinik veriler toraks boşluğunda veya akciğerlerde intratorasik empedans ve sıvı birikimindeki değişikliklerin ters orantılı olduğunu göstermektedir. Hastanın akciğerlerde konjesyon başladığında, intratorasik empedans azalır. Benzer şekilde, intratorasik empedanstaki bir artış hastanın akciğerlerinin daha kuru hale geldiğini gösterebilir. Sağda- OptiVol sıvı durumu izleme sistemi (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) ile günlük empedans ölçümü. OptiVol sıvı indeksi, Toraks içi empedans günlük olarak ölçülür (a) ve hastanın son dört günlük ölçümlerin ortalamasından türetilen “referans” değeri ile karşılaştırılır (b). Referans değerinden negatif sapmalar, toraks içi empedansta, akciğer konjesyonunu yansıtabilecek bir düşüş olduğunu düşündürmektedir. Ölçülen intratorasik empedans ve referans değeri arasındaki fark, “Ohm-Gün” birim ölçümüne sahip OptiVol sıvı indeksini oluşturmak için zamanla (ölçülen günler) ile çarpılır. Sıvı indeks değerinin büyüklüğü (i) referans değer ile ölçülen intratorasik empedans arasındaki mutlak fark ve/veya (ii) farkın zaman süresi ile belirlenir. Sıvı indeksi, intratorasik empedans için negatif sapmaların başlangıcını ve süresini grafik olarak görüntülemek için zamana karşı çizilir. Nominal sınır eşik değeri ‘gün’ olarak belirlenir. (CHF.2007;13:113–115)

- Akut dekompanseasyon için hastanede tedavi edilenlerde pulmoner kapiller uç basınç (PKUB)’daki düşüş ile yatış sırasında intratorasik empedansta yükselme arasında iyi bir korelasyon bulunur. Yalancı-pozitif uyarılar meydana gelebilir; hastanın kötüleşen semptomlarının kendi bildirimine de dayanan bu durumun doğruluğu çok olumlu bir şekilde empedans değerleri ile karşılaştırılır. Tüm va-

kaların %50'sinde hastalar ilk olarak hastaneye yatmadan sadece 2,5 gün önce kötüleşen semptomları fark ettiler.

- Cihazın sıvı indeksi, hastanın çok 'kuru' duruma gelmesi için alarm veremez ve diüretiklere uyulmaması veya eşzamanlı göğüs enfeksiyonu gibi sıvı birikiminin altta yatan nedenlerini belirleyemez.
- Gelişmekte olan pulmoner konjesyonu tespit etmek için dekompanyasyonun bir işareti olarak toraks içi empedansın ölçümü potansiyel bir yöntemdir. Akciğerden bir elektrik akımı geçtiğinde, akciğerde konjesyon sırasında biriken intratorasik sıvı daha iyi bir iletkenlik oluşturacak ve buna karşılık gelen empedansta karşılık gelen bir azalmaya neden olacaktır (**Şekil 5**). Benzer ancak daha az ideal bir yöntem, transtorasik empedansın noninvaziv olarak yüzey elektrotları ile ölçülmesidir.
- Modifiye edilmiş bir kalp pili ile intratorasik empedans ölçümü, yükselmiş SV diyastol sonu basıncının yansıttığı kalp yetersizliğinin ciddiyeti ile yakından ilişkilidir. intratorasik empedans KY hastalarında klinikte sıvı durumunun izlenmesinde potansiyel olarak yararlı bir araçtır.



Şekil 5. İmpedans kavramı: OptiVol ölçümleri yapılırken mümkün olduğunca sıvının diffüz olmasını sağlamak için öğlen ve saat 17:00'de göğüs kafesi boyunca yapılır. Empedans değişikliği sıvı birikimiyle doğrudan ve ters ilişkilidir. Daha düşük bir dizi empedans ölçümü sıvının biriktiğini gösterir. Tersine, yukarı doğru artış eğilimi gösteren bir dizi empedans ölçümü, sıvı seviyelerinin daha iyi hale geldiğini gösterir “yani, hasta kurumuştur”. (*American Journal of Cardiology, Vol 96*).

Cihaz İmplantasyonu

Cihazın implantasyonu geleneksel bir kalp pilininkine benzer. Sağ ventrikül apeksine implante edilebilen bir kardiyoverter-defibrilatör (bazı ICD modelleri) kablo-sunun ucuna implante edilir. Sol pektoral bölgeye aktif ve anlık ventilasyon için 2 sensörlü bir kalp pili yerleştirilir (**Şekil 2**-solda).

- Bu cihaz, ICD kablosu ile cihaz kutusu arasındaki empedansı [0.4 Ohm ve 0-107 Ohm. arasında bir çözünürlük aralığına sahip olacak şekilde] ölçmeyi sağlamak için modifiye edilmiştir.
 - Kalp pili ise gerektiğinde ventriküler hız desteği sağlayacak şekilde programlanır.

İntratorasik İmpedansın Ölçümü

Anlık ventilasyon sensörü intratorasik empedansı ölçmek için kullanıldı. Önceden tanımlanan bu sensör, hız-cevaplı kalp pillerinde hastanın solunumunu ölçmek için kullanılmıştır.

Üç stimülasyon/ölçüm yolu test edildi: (1) Sağ ventrikül halka elektrotundan- cihaz kutusuna/ sağ ventrikül sarım elektrotundan- cihaz kasasına; (2) Sağ ventrikül sarımından- cihaz kutusuna/ Sağ ventrikül sarımından- cihaz kutusuna ve (3) Sağ ventrikül halka elektrotundan cihaz kasasına / Sağ ventrikül uç elektrotundan- cihaz kasasına.

Sağ ventrikül (SĞV) sarım elektrotundan- cihaz kasasına giden yola odaklanıldığında (*Circulation. 2005;112:841-848*).

- Kardiyak siklus ile asenkronize 16 Hz ölçüm frekansına sahip “stimülasyon” elektrotu çifti arasındaki dokudan geçen sabit bir akım gönderildi; ortaya çıkan voltaj ve dolayısıyla hesaplanan intratorasik empedans ölçüm - elektrot çiftinden elde edilir. Empedans ölçümleri toplanır ve 2 dakika boyunca ortalamaları alınır. Bu 2 dakikalık ortalama, kalp ve solunum sikluslarının ölçüm üzerindeki etkilerini ortadan kaldırmak için kullanılır.
- Kronik fazda ise her 6 saatlik periyotta (45 dakikada bir) sekiz “2 dakikalık ortalama” intratorasik empedans değeri toplanır. 8 değerın ortalaması cihazda günlük ortalama dört intratorasik empedans noktasından biri olarak saklanır; bunlar: Gece yarısından- sabah 5.59’a; sabah 6’dan - 11.59’a; öğle’ den öğleden sonra 5.59’a ; ve öğleden sonra 6’dan - 11.59’a.

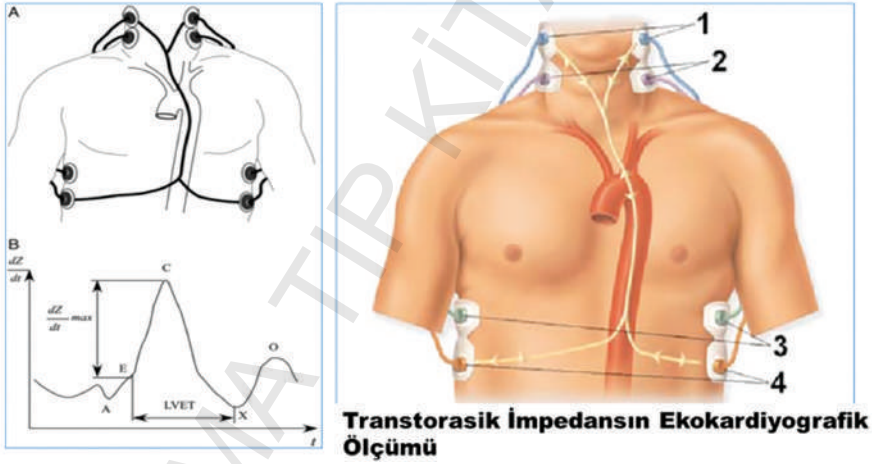
İmpedans Ölçüm Metotları

Empedans ölçümü, klinikte özellikle ayaktan KY hastalarında hemodinamiği ve volüm durumunu ölçmek için bir araç olarak giderek daha fazla kullanılabilir hale gelmektedir. Empedans değerlendirmesi için 2 ana kategori bant elektrot ve implante edilmiş cihaz kablosu yöntemleridir. Empedans sinyalinin kesin kaynakları komplekstir ve kan volümü, sıvı gibi ve konumlanmasına bağlı fizyolojik etkilerden etkilenebilir.

1. Bant Elektrot Metodu

En yaygın kullanılan bant elektrotu yönteminde, boyun ve toraks arasına vücut yüzeyine yerleştirilen 2 çift elektrot için harici bant elektrotları kullanılır. Ciltte harici temaslardan kaynaklanan istenmeyen impedans sinyalini iptal etmek için dört elektrot gerekir **Şekil 1**). İlk temas çiftine, boyun ve toraks arasına yüksek frekanslı, düşük amplitüdümlü bir akım (50-100 kHz, 1-4 mA rms) uygulanır. **Şekil 6**, B’de gösterilen empedans sinyali, ikinci çift arasında ölçülen potansiyel farktan elde edilir.

- Bazı daha yeni algoritmalar, sıvı volümünün gidişatındaki değişiklikler için; “sinyalin amplitüdündeki değişikliklerden ziyade, yayılan dalgaların frekansındaki değişiklikleri” kullandı. Akımların bu tür faz kaymasının tespiti (biyo-reaktans olarak adlandırılır), daha az değişkenlik ve dolayısıyla kardiyak debi gibi daha güvenilir hemodinamik değerlendirme sağlayabilir.



Şekil 6. Band ve elektrot yöntemleri ile impedans ölçümü. (Solda): Üstte A- Bant elektrot tekniğinin şematik gösterimi. Altta B- Zaman türevi empedansı dZ/dt zamana karşı çizilirdi (t): A noktası atriyal kasılmanın dördüncü kalp sesini işaret eder, B noktası ventriküler izovolümetrik kasılma ve hızlı ejeksiyondan önceki ilk kalp sesini işaret eder. C noktası maksimum dZ/dt , X noktası kapanan aort kapağının ikinci kalp sesidir ve O noktası diyastolik doluğu işaret eder. Sol ventrikül ejeksiyon süresi (LVET) B ve X noktaları arasındaki süredir. Sağda renkli resimde: Torasik elektriksel biyoempedansın reokardiyografik ölçümü. Eksternal sensörleri (1 ve 4) yüksek frekans ve düşük amperajın alterne eden elektriksel akımını sağlar. Bu özelliklere sahip bir akım hasta için tamamen zararsızdır. Dahili sensörler (2 ve 3) elektrik biyoempedansını ölçer. Ölçülen empedans bazal torasik biyoempedans olarak adlandırılır. Pulsatil kan akışından; aort içi kan volümü ve sonuç olarak göğüs biyo-empedansı sürekli olarak değişmektedir. Empedans bir dalga formunda gösterilir ve atım hacmi matematiksel denklemlerle tahmin edilir (Am Heart J 2009; 157:402-11 / Hellenic J Cardiol 2009; 50: 465-471).

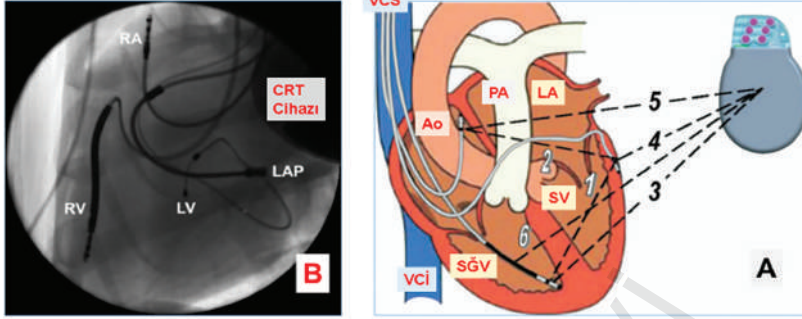
2. İmplant Edilen Cihaza Dayanan Metot

Kalp yetersizliğinin alevlenmelerine neden olan en sık sorumlu faktör sıvı birikimi ve su retansiyonudur. Son yıllarda, bilinen intratorasik empedans ölçümü olarak cihaza dayanan yeni bir yöntem geliştirildi ve ICD veya CRT-D kalp pilleri ile entegre edildi. İntratorasik empedanstaki değişikliklerin, ventriküler dolum basıncı ve ekstrasvasküler akciğer su indeksi ile ters körele olduğu buldu. Klinik çalışmalar, OptiVol uyarı özelliğinin yaklaşan kardiyak dekompanyasyonu belirleyebileceğini ve hastaneye yatmayı azaltabileceğini öne sürdü.

Empedans, kalp pili veya defibrilatör cihazlarında kablo bütünlüğünü kontrol etmek için uzun zamandır kullanılmaktadır. Bu yöntemde Kalp pilinin elektriği uyarı-veren (pacing) telinden üretilen akım, torasik organlar boyunca cihazın kutusuna doğru ilerler (**Şekil 2**, solda). Bu nedenle, empedanstaki değişiklikler nispeten 2 sabit nokta arasında belirlenebilir, dolayısı ile elektrod yerleştirilmesindeki bozulma veya varyasyonlar en aza indirilmelidir. Empedans sinyali, zaman ekseninde bant elektrot yönteminde olduğu gibi (**Şekil B**'de; **Şekil 1**, solda) kalp siklusu uzunluğuyla sınırlı olmak yerine, günler ile haftalar arasında gösterilir. Bu, nokta (spot/anlık) ölçümü yerine belirli kişilerde zaman içinde empedans eğilimlerindeki değişikliklerin saptanmasını kolaylaştırır.

- Bu nedenle, günümüzde implante edilen cihaza dayanan metodolojinin birincil amacı, kronik implante edilen cihazın yardımcı bir fonksiyonu olarak kronik KY hastalarındaki zaman içindeki klinik durumu izlemektir (**Şekil CRT-D**). Beklendiği gibi, kullanımında en büyük sınırlama, intratorasik empedansı ölçebilen implante bir cihazın varlığının gerekliliğidir ve bu, şu anda yalnızca nispeten küçük bir hasta alt grubu için geçerli olabilir.
- **Empedans ölçümü örneği** (*OptiVol Fluid Status Monitoring System (Medtronic, Minneapolis)*): Basitçe cihaz, sağ ventrikül defibrilasyon sarımı ile cihaz kutusu arasında bir test impulsu salar (gün içinde öğle vakti öğleden sonra 5:00 arası). İki yer arasındaki empedans, gerçek empedans olarak ölçülür ve hesaplanır. İmplantasyondan otuz dört gün sonra 'Referans İmpedansı', son 4 günün ölçümlerinin ortalaması olarak alınır ve başlatılır.
- O andan itibaren referans empedansı, empedans izlenerek otomatik olarak hesaplanır. Ölçülen veriler ile ayaktan referans verileri arasındaki fark toplanır ve 'Sıvı İndeksi' (FI) otomatik olarak hesaplanır [Referans empedansı - hasta başında hesaplanan ortalama empedans].

Eğilimler; gerçek ölçüm ile karşılaştırılır. OptiVol FI, nominal olarak 60Ω-d'ye ayarlanmış referans eşliğini aştığında, sesli bir uyarı tetiklenir (*Journal of Geriatric Cardiology (2013) 10: 253-257*).



A- CRT-D kalp pilinin impedans ölçümü için kullanılan elektrod konfigürasyonları: 1= SVr-SGVr;2= SVr- SGA; 3= SGVr- Kutu; 4= SVr- Kutu; 5= SGA- kutu ve 6=SGVc- Kutu.

Kısaltmalar: r- Halka; c- Sarım; SGV-sağ ventrikül; SGA- sağ atriyum; SV- sol ventrikül; PA- pulmoner arter; Ao- Aorta; VCI-vena kava inferior; VCS- vena cava superior.

B- İmplant edilmiş CRT-D Sisteminin Radyografik Görüntüsü: Kardiyak resenkrizasyon (CRT) cihazı kablo elektrot sistemi. LAP- ilave sol atriyal basınç; LV- sol ventrikül; RA- sağ atriyum; RV- sağ ventrikül (JACC Vol. 53, No. 12, 2009)

- ® Sonuçta; günümüz KY kılavuzlarında impedans kullanımı ile ilgili net bir tavsiye bulunmamaktadır. Fakat özellikle düşük EF'li KY'de ani kalp ölümünün primer (semptomatik olsun olmasın EF < %30-35 KY hastaları) ve sekonder korunmasında oldukça geniş ICD endikasyonları bulunanlara eklenen impedans sistemlerinin hasta takibinde kullanımını gündeme getirilse de sistemin bazı dezavantajları bulunmaktadır: (i) Geç evre kronik KY ve klinik durumu instabil hastalarda kalp debisi ölçümlerinin doğruluğu ile uyumu ve tutarlılığı belirsizdir.(ii) Ölçümü etkileyen çözülmemiş tutarsızlıklar, farklılıklar (pulmoner ödem, vücut büyüklüğü, düzensiz kan akımı ve kan volümü gibi); (iii) İnvaziv bazı çözülmemiş empedans kaynakları (kan volümü, akciğer direnci). (iv) Kalp debisi, sistemik vasküler direnç ve dolun basıncının takip edilmesini sağlamaz. (v) Periferik ödem ve hipertansiyonu saptayamaz. (vi) Ayrıca da sağ tarafın ağırlıkta olduğu kalp yetersizliği ve pulmoner direnci yükselmiş ve de akciğer morbitleri (KOAH, amfizem ve akciğer fibrozu bulunan ileri yaş hastaları gibi) bulunan hastalardaki yeri de belirsizdir.

Bazı KY grupları aşağıdaki durumlarda impedans kullanımını tavsiye etmiştir. (The Journal of Lancaster General Hospital • Spring 2006 • Vol. 1–No. 1):

- Kalp yetersizliğinin primer teşhisi
- Kronik KY veya KY için geçmişte hastane yatışı
- NYHA fonksiyonel sınıfı III- IV veya yüksek dekompanasyon riski
- Tedavi protokolünü kabul eden ve Kılavuzların yönlendirdiği tıbbi tedaviye uyum sağlamasına rağmen halen semptomatik, stabil olmayan kronik KYdEF hastaları.

Pratiğe Mesajlarımız

- 1) Rutin ‘invaziv’ hemodinamik takip, impedans sistemli kalp pili implante edilmiş olsa dahi ambulatuvar kalp yetersizliği hastalarında tavsiye edilmemektedir.
 - 2) Hastanın ayaktan takibinde başka bir endikasyon ile implante edilen impedans sistemli kalp pili bulunsun bulunmasın, aşırı sıvı volümüne bağlı dekompanasyonun subklinik ve erken klinik evredeki tanısı her zaman yakın ve seri geleneksel klinik hikâye ve fizik muayene (mümkünse aynı klinik ve klinisyen tarafından) ile izlenmelidir. Basitçe natriüretik peptid konsantrasyonunun seyri ve de gerektiğinde akciğerlerde radyografik konjesyon bulguları bakılabilir.
 - 3) Eğer İntratorasik impedans ölçümü olasılığı halihazırda mevcutsa (sistemli kalp pili bulunanlar) bu standart fizik muayene ve klinik hasta takibine eklendiğinde özellikle konjesyonun semptomları atipik ve/veya düşük debinin bulguları belirsiz olan kronik ileri KY hastalarında daha anlamlı olacaktır.
 - 4) Unutulmamalı: İmpedans sistemi açık kalp pili bulunan hastalarda İmpedans sinyali alındığında hemen harekete geçilmeden önce hasta klinik muayene ile de konjesyonun semptom ve bulguları için değerlendirilmelidir.
- Özellikle akşamları impedans sinyalinin duyulması her zaman dekompanasyonu işaret etmez, düşmüş torasik impedansı göstermez; akciğerlerde gece yataktan periferden dönen fazla volümün etkisi ile paroksizmal nokturnal dispne fizyolojisinin aksine yüksek SV dolum basıncı ve pulmoner kapiller uç basınçlardan ziyade hasta pozisyonuna bağlı olarak akciğerlerde nonhomojen sıvı dağılımına bağlı olabilir. Dekonjesyon tedavilerinde radikal değişimlerden önce gündüz saatlerdeki (yerçekimi etkisi ile akciğer sıvı dağılımının daha homojen, diffüz dağılım göstermesine bağlı) impedans ölçüm değerleri ve daha önemlisi hastanın fizik muayenesindeki değişiklikler dikkate alınmalıdır.
 - Ayrıca, sadece gece gelen sinyallerin, hastanın pozisyon değiştirmesi, kalkıp oturması, ortopne pozisyonuna geçmesi ve ayağa kalkması ile değişimi kontrol edilmelidir.

Kaynaklar

1. W.H. Wilson Tang,, and Wilson Tong, Measuring impedance in congestive heart failure: Current options and clinical applications. Am Heart J 2009;157:402-11
2. C. G. M. J. Eurlings · J. J. Boyne · R. A. de Boer · H. P. Brunner-La Rocca. Telemedicine in heart failure—more than nice to have? Neth Heart J. <https://doi.org/10.1007/s12471-018-1202-5>.
3. Cheuk-Man Yu, Li Wang, Elaine Chau, Raymond Hon-Wah Chan, FRCP; Shun-Ling Kong, BN Man-Oi Tang, BM; Jill Christensen, Robert W. Stadler, Chu-Pak Lau. Intrathoracic Impedance Monitoring in Patients With Heart Failure. medication. Circulation. 2005;112:841-848.

5. W. H. Wilson Tang, and Wilson Tong.. Measuring impedance in congestive heart failure: Current options and clinical applications. *Am Heart J.* 2009 March ; 157(3): 402–411. doi:10.1016/j.ahj.2008.10.016.
6. William T. Abraham, Clyde W. Yancy, Jr, Intrathoracic Impedance Monitoring for Early Detection of Impending Heart Failure Decompensation. *CHF.* 2007;13:113–115
7. Dirar S. Khoury, Mihir Naware, MS, Jeff Siou, BS, Andreas Blomqvist, Nilesh S. Mathuria, Jianwen Wang,, Hue-Teh Shih, Sherif F. Nagueh,, Dorin Panescu, Ambulatory Monitoring of Congestive Heart Failure by Multiple Bioelectric Impedance Vectors. *JACC* Vol. 53, No. 12, 2009

EMA TIP KİTABEVİ

EMA TIP KİTABEVİ

2.5.

Kalp Yetersizliğinde Aşırı Volüm Yüklenmesi ve Konjesyon Patofizyolojisini Yeniden Değerlendirme Zamanı

Volüm Nasıl Değerlendirilir?

Volümün düzenlenme, değerlendirme ve tedavisi, kalp yetersizliği (KY) hastalarında temel konular olmaya devam etmektedir. Aşırı volüm yüklenmesi ve sıvı konjesyonu, kronik KY'li hastalarda acilen üstesinden gelinmesi gereken birincil sorundur.

Olayın patofizyolojisi kompleks olup basitçe “intravasküler sıvı birikimi” deyişi bu kavramı tanımlamada çoğu zaman yetersiz kalmaktadır.

- **İnterstisyel** ve intravasküler sıvı bölmelerinin dinamik etkileşimleri ve splanknik venöz yataklardan santral pulmoner dolaşıma sıvının yeniden dağılımının dinamikleri, volüm tedavi (diüretik tedavi ve sıvı desteği gibi) stratejilerinde dikkate alınmalıdır. Yatak başı klinik muayene ve sağ kalbin hemodinamik değerlendirmeleri, klinisyenleri volüm durumundaki değişiklikler açısından uyabilir.
 - Ancak, toplam kan volümünün sadece kantitatif ölçümleri, kronik KY'li hastalarda aşırı volüm yüklenmesinin özellikleri olan plazma volümü ve eritrosit kütleindeki heterojenliğin belirlenmesine ve böylece de kişiye özel uygun tedavinin yönlendirilmesine yardımcı olabilir. Özellikle kronik KY hastalarında Unutulmaması gereken: Tüm aşırı volüm yüklenmeleri aynı değildir.

Kronik KY'nin özellikleri, renal su ve sodyum retansiyonu ile intravasküler ve interstisyel sıvı volümünün genişlemesi ve sıvının yeniden dağılımı ile karakterize edilen bir sendromu yansıtır.

- Böbrekler; miyokardiyal disfonksiyon ve düşük kalp debisi ile etkin dolaşım kan volümünde azalmayla sonuçlanan arteriyel az doluma erken cevap verir.^{1,2} Bu cevap renal sodyum ve su retansiyonunu daha fazla arttıran baroreseptör aktivasyonu ve nörohormonal stimülasyon ile birlikte oluşur. Başlangıçtaki sempatik güdümlü vazokonstriksiyon kısa sürede organ perfüzyon basıncını koruyor olsa da intravasküler plazma volümünün (PV) kompensatuvar genişlemesini destekleyen interstisyel bölme sıvısının yavaşça daha aşamalı birikmesi de meydana gelir. İnterstisyel sıvı bölmesi genişlemesi ile ilişkili artan interstisyel doku basıncı, zamanla intravasküler volümün kompensatuvar genişlemesini sürdürmesi için mekanik bir temel sağlar (Şekil 1).



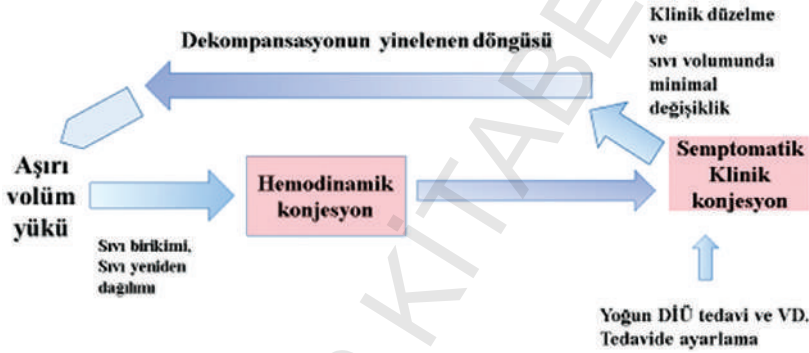
Şekil 1. Kronik Kalp Yetersizliğinde Volüm genişlemesi ve konjesyonda Kardiyo-renal etkileşim
Kısaltma: CVP-santral venöz basınç; Renin-Anj-Ald akt- renin anjiyotensin aldosteron aktivitesi; GFR- glomerüler filtrasyon hızı. (Circ Heart Fail. 2016;9:e002922. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002922.)

Total kan volümünün (KV) sadece %30 ile %40'ının normalde arteriyel dolaşımında bulunduğu düşünülürse,^{3,4} Sistolik KY varlığında daha az olsa bile, doku perfüzyon dinamiklerini korumak için önemli miktarda toplam volüm genişlemesi gerekir. Bu süreç başlangıçta vücudun etkin dolaşan KV'sini sürdürmek için kompensatuvar mekanizmalar olarak ortaya çıkmasına rağmen, zamanla dolaşan kan volümü ve interstisyel sıvının patolojik uygunsuz genişlemesi aşırı volüm yüklenmesi ve organ konjesyonuna katkıda bulunarak zararlı olur.

- Aşırı volüm yüklenmesi en sonunda “semptomatik klinik konjesyona” giden santral dolum basınçlarının artışı ile “hemodinamik konjesyona” neden olur.

- Sonraki prezantasyonda bu durum yavaş, progresif ve gecikmiş olabilir. Fakat kronik KY bir kez gelişirse; interstisyel bölmenin volüm kapasitesine bağlı olarak litrelerce sıvı fazlalığını yansıtır, bu volüm fazlalığı çoğu kez sadece standart diüretik ve vazodilatör tedavilerle çok az hafifletilir.⁵

Sonuç olarak, konjestif semptomların tedavisi olarak kısa dönem agresif diüretik tedavi cevabı yavaşça, aşamalı tekrarlayan sıvı birikimi ve yeniden sıvı dağılımı ile uyarılan dekompanasyon döngüsünü takiben (kronik zemin üstüne akut), dönüp bir başka dekompanasyon döngüsünü başlatır (*'frequent flyer syndrome'*- sık uçan yolcu sendromu da denir) (Şekil 2).



Şekil 2. Kronik KY'de tekrarlayan semptomatik klinik hacim aşırı yükü ve konjesyon kavramı.

Kısaltma: DİÜ- diüretik; VD- vazodilatör (Circ Heart Fail. 2016;9:e002922. DOI: 10.1161/CIR-CHEARTFAILURE.115.002922.)

Dekompanasyon-Kompanasyon Eşiğinde Konjesyon Mekanizmasının Bilinmezleri

Kalp yetersizliği baştan sona birçok karmaşıklığa sahiptir ve kronik KY'nin klinik seyrinde ortaya çıkan kritik sorular?

- Kronik KY'de ne miktarda plazma volüm genişlemesi ve interstisyel sıvı birikiminin kompanse duruma olumlu katkı sağladığı veya tersine, ne kadarının refrakter aşırı volüm yüklenmesi ile (dekompanasyon sınırı veya eşiği) tekrarlayan konjesyon döngüsü ve zaman içinde negatif miyokardiyal ve vasküler remodelingine katkı sağlayarak zarar verdiğidir?
- Bu konular daha kompanse NYHA sınıf -I ve -II KY hastaları ile de ilgilidir – bu hastalar uygun derecede intravasküler ve interstisyel volüm genişlemesini sürdürdükleri ve koruduklarından mı Kompanse kalıyorlar? veya bazı olaylar (presipitanlar) veya KY'nin süresi onları dekompanasyona

itene kadar normal bir intravasküler volümü korudukları için mi dengede kalıyorlar?

Bu sorular, KY'nin patofizyolojisinde, fazla intravasküler ve interstisyel sıvının, erken terapötik girişimler ve KY ilerlemesinin önlenme stratejilerinde hedefler olma potansiyeli ile birlikte ele alınması gereken konulardır.

Bunlar, diğer konular arasında, yeterince anlaşılmamış olarak kalmaya devam etmektedir.

- Kan Volümü= Etkin dolaşan kan volümü
- Plazma Volümü = İnvasküler plazma volümü

İnvasküler Aşırı Volüm Yükü ve Konjesyonda İnterstisyel Sıvı Bölmesinin Rolü:

Total etkin dolaşan kan volümü normalde yağsız vücut ağırlığının %6 ile %7'sini ve toplam vücut sıvılarının %11 ile %12'sini oluşturur.³ Normal organ perfüzyonunun korunmasında yeterli kan volümünün önemi iyi bilinmektedir.^{6,7} İnterstisyel sıvı bölmesinin normal intravasküler volüm hacminin korunmasını desteklemedeki rolünün önemi gösterilmiştir; transkapiller onkotik ve hidrostatik dengesizliğin fonksiyonu olarak interstisyel ve invasküler sıvı bölmeler arasında vücut sıvı dağılımındaki değişiklikler de gösterilmiştir. Plazma volümünün restorasyonu için temel mekanizması interstisyel alandan sıvının transkapiller alana yer değiştirmesidir (değiş-tokuşu).⁹ Transkapiller duvardan geçen Starling kuvvetlerinin dengesi, sabit durum koşullarında sıvının “sabit net hareket etmemesiyle” sonuçlanan bir denge kurar.

- Ancak, kalp debisi bozuk KY'de kapiller hidrostatik basınçta meydana gelen düşüş, etkin dolaşan kan volümünü geri yüklemek ve normal organ perfüzyonunu sürdürmek ve korumak amacıyla interstisyel sıvının invasküler boşluğa net hareketini belirler.

İnterstisyel sıvı bölmesinin bu yedek (rezerv) kapasitesi bu nedenle, KY hastalarında plazma volümünün genişlemesini desteklemek için kompanse edilebilir bir mekanizma sağlar. Fakat içindeki heterojenlik bu mekanizmanın hastalığın çoklu hasta etkileri (sistemik sistolik kan basıncında düşüş, karşı onkotik kuvvetler, kapiller permeabilitede geçirgenlik, lenfatik drenaj, nörohormonal aktivasyon derecesinde değişiklikler ve intrinsek böbrek fonksiyonundaki farklılıklar gibi) nedeniyle hastadan hastaya nasıl oynadığı ve işlediğini ve etki ettiğini gösterir. Bu değişken etki ve

sonuçlardan dolayı kan volümünün genişlemesinin kapsamı çok değişkendir ve fayda (kompansatuvar plazma volümü genişlemesi) veya zararın (patofizyolojik plazma volümü genişlemesi) derecesini kantitatif değerlendirme yapmadan belirlemek zordur.

- Genel olarak, normal kan volümünün korunması ve idame etmesine katkısı olan fizyolojik plazma volüm genişlemesi, örneğin, kan kaybı ile kanama kompansatuvar bir mekanizmadır; buna karşılık patolojik ve potansiyel olarak uzun dönemde potansiyel zararlı plazma volümünün fazlalığı (dekompansasyon eşiğini aşan) toplamda normal total kan volümüne daha büyük katkıda (konjesyona yol açan ekstrasvasküler taşkın ile) bulunur.

İnterstitiyel sıvı bölmesinin volümündeki artış veya azalışlar plazma volümünde ilgili değişikliklere katkıda bulunduğundan, bunların karşılıklı düzenlemeleri hemen hemen aynı, birbirine yakın olacak şekilde dengelenir.

- Tedavi edilmemiş semptomatik KYdEF (SVEF $(31 \pm 4\%)$) hastalarında sıvı volümünü ölçmek için kullanılan indikatör-dilüsyon teknikleri ile interstitiyel ve intravasküler bölmelerin volümlerinin orantılı şekilde arttığı (normal volümlerin %33 ile %35 üzerinde) gösterilmiştir.¹⁰ Bu en azından kısmen artan renal sodyum ve su retansiyonunu uyaran nörohormonal mekanizmalar nedeniyle meydana gelir.
- İnterstitiyel volüm genişlemesinin kapsamı ve dolayısıyla kan volümünün genişlemesi, NYHA fonksiyonel sınıfına göre KY'nin ciddiyeti ile ilişkilidir; Buna göre ortalama kan volümünün fazlalığı (beklenen normal volümün üzerinde) %20'den büyük ve sınıf IV KY'de kan volümünde normalin üzerinde ortalama %55 sapma bulunmuştur.¹¹

Çağdaş metotlar ile kan volümünde heterojenlik gösterilmiştir.^{5,12} Volüm genişlemesinde değişkenlik ve diüretik tedavisine cevap, bilinen çok sayıda faktörün etkisini yansıtmaktadır; Örneğin: Sistemik kan basıncı, plazma protein konsantrasyonları, intrinsek renal fonksiyon, nörohormonal aktivasyonun kapsamı, derecesi ve özellikle vazodilatör tıbbi tedavilerin etkisi. Çoğunlukla düşünülmeyen bir diğer faktör, zamanla sıvı birikme ve genişlemesine interstitiyel sıvı bölmesinin kapasitesi veya gerilebilme, şişe bilirliliğindeki değişkenliktir.

- Normalde, intertisyum kompliyansı düşük bir bölmedir, düşük genişleme kapasitesindeki (daha az doku gerilmesi) artmış sıvı retansiyonunun daha büyük plazma genişlemesini yansıtmaması beklenir (daha fazla net kuvvetler ile sıvıyı damar boşluğuna iter).
- Bununla birlikte, kronik KY ile, interstitiyel bölme yüksek bir uyum içinde gelişir ve bu nedenle kapasitesi aşırı sıvı volümünü içerecek şekilde artar.

- İnterstisyel bölmede toplanan sıvıyı etkin şekilde azaltma, sırayla periferik ödem veya dispne gibi volüm yükünün klinik bulgularının artık bulunmadığı kronik KY hastalarında bile kan volümünün genişlemesinin kontrolü zordur.^{5,12}

Diüretik tedavisine rağmen intravasküler aşırı volüm yükünün devam ettiği gösterilmiştir; ölçülen intravasküler volüm, diürez ile 1.2 L veya yaklaşık %25 oranında azalır;¹³ bununla birlikte toplam vücut sıvısının ortalama 12.7 L azalmasına rağmen, ölçülmüş ekstraselüler volüm normal volümün üzerinde %50 genişlemiş kalmıştır.

Normalde, interstisyel bölmenin sıvı kapasitesi, interstisyel sıvı volümüne sahip olan intravasküler bölmenin $\times 3$ ile $\times 4$ katı kadardır; intravasküler bölme volümünün tam olarak doğrudan belirleyicisidir.

- Kronik KY’de, etkin dolaşan kan volümü ve sistemik kan basıncı düştüğünden kapiller hidrostatik basınç düşer ve sonra kompensatuvar mekanizma olarak sıvının interstisyel boşluktan (konjesyon ile artmış ekstrasvasküler, interstisyel bölmenin sıvı volümü ve basıncı ile) intravasküler bölmeye kapiller duvarından geçmesi sağlanır (plazmanın yeniden dolumu).
- Kalp yetersizliğinde, düşük plazma onkotik basıncı ile ilişkili (kaybolan plazma proteini albümindir) olarak kapiller endotel permeabilitesi de değişmiştir, intravasküler bölmeden interstisyel boşluğa sıvı kaybını teşvik eder, arttırır. Bu dinamik kuvvetler yeterli doku perfüzyonunu koruyan ve idame ettiren yeni bir eşitlik sağlar. Artan doku basıncı anlamına gelen İnterstisyel sıvının net birikimi ile genişlemiş intravasküler plazma volümünün gelişimine destek sağlar. İnterstisyel plazma volümü bu nedenle fonksiyonel olarak, genel ekstrasvasküler sıvı bölmesinin bir parçasıdır, büyük ölçüde bu interstisyel bölmenin sıvı kapasitesi ve doku basıncı ile belirlenir.
- Yeterli intravasküler plazma protein konsantrasyonları mevcut olduğunda bu, intravasküler bölme içinde sıvı hacminin tutulmasına katkıda bulunur. Bu faktörler bazen akut olarak klinik konjesyon gelişmeden önce gelen ve hemodinamik konjesyona yol açan santral venöz ve kalbin dolun basınçlarında yükselmeye neden olur.

İnterstisyel bölme volümünde belirgin genişleme sistolik KY’nin en kalıcı ve anlamlı cevaplarından biridir ve interstisyel bölmenin volüm kompliyansına bağlı olarak normal İnterstisyel Volüm : Plazma Volüm (İV/PV) oranını (3-4:1) zamanla standart diüretik tedavisine duyarlı olmayan bir noktaya kadar birkaç kat aşabilir ve sonuçta refrakter aşırı volüm yüklenmesi gelişir. Büyük ölçüde, interstisyel sıvı bölmesinin volümüne, böylece de intravasküler bölmenin volümü ve dolayısıyla total kan volümüne bağlıdır.

İnterstisyel sıvı bölmesi, miyokardiyal hasardan sonra ve interstisyel boşluğun kapasitesine bağlı olarak aylar hatta yıllar sonra genişleyebilir. Hemodinamik konjesyonun gelişimi için intravasküler volüm genişlemesi ve aşırı volüm yüklenmesi konjesyonu ve sonra da semptomatik klinik konjesyon ile sıklıkla tekrarlayan de-kompansasyon sikluslarına patofizyolojik temel oluşturur (**Şekil 3**).

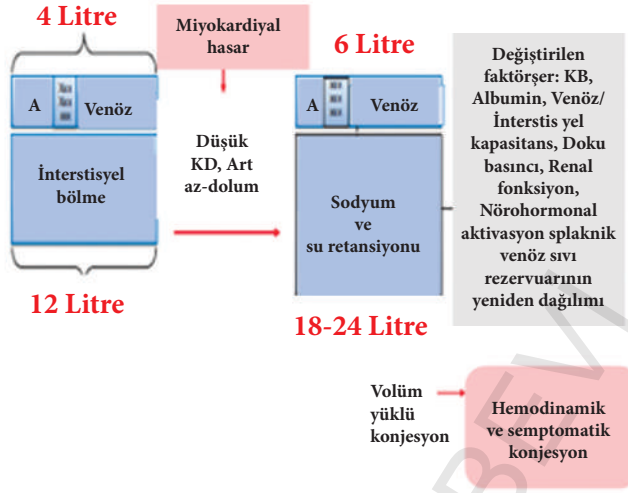
Kronik KY’de Hemodinamik ve Klinik Konjesyona İnvasküler Sıvının Yeniden Dağıtımının Katkısı:

Aşırı volüm yüklenmesinin anlaşılan patofizyolojisinin ana mekanizmaları, kronik dekompanse KY’de gelişen akut klinik konjestif olayların temel mekanizmaları, sıvı birikimi ve sıvı yeniden dağılımı kavramları tam anlaşılmamış ve tartışmalı kalmıştır.¹⁴⁻¹⁶ Günümüzde akut KY olayının (kronik zeminde) presipitasyonu olarak splanknik rezervuardan venöz kapasitansa kadar değişiklikler ile sempatik aracılı venöz sıvı volümünün yeniden dağılımı görüşü tartışılan kavramlardır: ^{17,18}

- Sıvının yeniden dağıtımı kavramı, birden fazla kafa karıştırıcı faktörleri işaret eder (örneğin; travmatik olaylar, miyokardiyal iskemi, hipertansif epizotlar, ilaç rejimlerinde değişiklikler, kötüleşen böbrek fonksiyonu ve artan nörohormonal sempatik aktivasyon) venöz tonusta artışlara neden olabilir (venöz kapasitansın azalması) intravasküler aşırı volüm yüklenmesinin bulunduğu durumlarda; periferik venöz rezervuardan (örneğin splanknik venöz yatak) santral kardiyopulmoner dolaşıma sıvının hızlı bir şekilde yeniden dağıtılmasını presipite eder. Bu, interstisyel bölmeden gelen sıvı kaymaları, santral venöz ve ventriküler dolum basınçlarının yükselmesi ile birlikte interstisyel bölmeden sıvı kaymaları sonucunda pulmoner alveol boşluğa transudasyonuna, dispnenin kötüleşmesine ve semptomatik klinik konjesyona neden olur.
 - Bu fizyopatolojik süreç vücut ağırlığında değişiklik olmadan 1L sıvının akut translokasyonuna sebep olabilir.
 - Bu durumda, vazodilatör tedavi agresif diüretik girişime göre daha uygun olur.
 - Hemodinamik konjesyon semptomatik kardiyopulmoner konjesyonun birkaç gün öncesinden gelebilir ve gelişmeye devam eden hemodinamik konjesyon varlığında bile klinik konjesyon çözülebilir. Bunun kullandığı temel sürüş mekanizması persistan intravasküler ve interstisyel aşırı volüm yüküdür.

Eğer böyle bir aşırı yüklenmenin gelişmesi önlenebilirse; bu durumda venöz kapasitans sisteminin, sıvının yeniden dağıtımını tamponlama kabiliyeti korunmuş olur; bu durum daha az akut dekompanse epizotları ve dolayısıyla potansiyel olarak daha az yeniden hastane yatışı anlamına gelebilir.

Dolayısı ile, toplam kan volümünün KY’nin erken aşamalarında kantitatif olarak değerlendirilmesi ve seri olarak izlenmesinin önemi potansiyel olarak geri dönüşü olmayan “interstisyel ve intravasküler volüm genişlemesi” meydana gelmeden önce sıvı tedavisinin uygulanması üzerinde durulmasını vurgular.



Şekil 3. Kronik KY’de interstisyel ve intravasküler volüm yüklenmesinin modeli.

Kısaltma: KB- kan basıncı; KD- kalp debisi; Art- Arteriyel

Tüm Aşırı Volüm Yüklemeleri Aynı Değildir!

Eritrosit Kitlesinin Katkısı:

Klinik olarak, aşırı volüm yüklenmesinin sık olarak sadece plazma volüm genişlemesini yansıttığı düşünülmektedir. Eritrosit hücre kütesinin aşırı volüm yüklenmesine katkısı genel olarak önemli bir sorun kabul edilmez.

Bununla birlikte, eritrosit hücre kitlesi profillerinde belirgin değişkenlik, hastaneye aşırı volüm yüklenmesi için KY nedeni ile yatan hastalarda bildirilmiştir.¹⁹

Eritrosit polisitemi kronik KY’li hastalarda tanımlanmış olmasına rağmen, bunun beklenenden daha yaygın olduğu gözlemi, özellikle plazma volümünün dilüsyonuna sekonder periferik hemoglobin veya hematokrit seviyelerinin düşük bulunduğu durumda, aneminin var olduğunu düşündürdüğünden iyi tanınmamıştır. Bu nedenle, anlamlı plazma volümü genişlemesi sadece kronik KY’li çok sayıda hastada gelişmez, çoğunda ise sıklıkla intravasküler total volüm konjesyonuna önemli katkıda bulunan bir faktör olarak tanınamamış eritrosit kitlesinde fazlalık da gelişir.

- Bu nedenle, kronik KY’li çok sayıda hastada sadece anlamlı plazma volümünün genişlemesi gelişmez, birçoğunda tüm intravasküler volüm konjesyonuna katkı sağlayıcı faktör olarak gelişen eritrosit kitlesinde anlamlı fazlalık da tanımlanmıştır.
- Bununla birlikte eritrosit polisitemi; kronik KY’de düşük kalp debisi, hipoksemik doku perfüzyonu, bozuk oksijen değişimi ve kalıcı asidotik doku koşullarına beklenmeyen bir cevap kabul edilmemelidir.

- Bununla ilgili olarak, aşırı volüm yüklenmesinin tedavisi için standart yaklaşım artmış intravasküler volümü normalleştirilmesi beklenmeyen fakat altta yatan eritrosit kitle polisitemisi durumunda, potansiyel olarak yüksek trombotik riske ve artmış kan viskozitesi ile ilişkili miyokardiyal işe katkıda bulunabilen intravenöz diüretik tedavidir.^{20,21} Dolayısı ile, eritrosit hücre kitlesinin ve plazma volümünün durumu hakkında sağlanacak kantitatif veriler uygun olmayan tedaviye başlamadan önce klinisyeni bilgilendirebilir.
- Kronik KY hastalarında düşük periferik hemoglobin konsantrasyonları sık görülür, bunun kronik hastalık anemisi ve bozuk böbrek fonksiyonun varlığını yansıttığını düşünmek önemlidir.
- Ayrıca, KY'nin patofizyolojik primer dengesizliği plazma volümünün genişlemesi olup bu nedenle gerçek anemiyi dilüsyon ile ilişkili anemiden veya fazla eritrosit kitlesi (polisitemi) varlığında bile sadece eritrosit ve hemoglobin ölçümüne dayanarak doğru bir şekilde ayırt etmek zorlaşır.²²⁻²⁴
 - *Yukarıdaki tanısal karışıklık ve karmaşaya rağmen düşük hemoglobin konsantrasyonu ve kronik KY'deki sebepleri; çoğu olumsuz mevcut önemli sonuçlardan (kötü yaşam kalitesi, tekrarlayan KY için hastane yatışları ve tedaviye yetersiz cevap gibi) dolayı gözardı edilmemeli ve hafife alınmamalıdır.*²⁵
- Sonuç olarak, klinik olarak aşırı yüklü kronik KY'de gerçek anemi, psödoanemi ve plazma volümü genişlemesi ile eritrosit kitle polisitemi kompleksi ve periferik venöz hemoglobin düzeyleri arasındaki ilişki birkaç istisna dışında kaybolur.^{12,26} Eritrosit kitlesi eksikliğinin (**gerçek anemi**) yanı sıra plazma volümü genişlemesi ile ilgili **dilüsyonel psödoanemi profillerinin** her ikisinin de düşük periferik hemoglobin konsantrasyonları ile birlikte bulunması yaygın görülür. Neticede, periferik venöz hemoglobin konsantrasyonuna güvenmek, yanıltıcı eritrosit kitlesi ve genel intravasküler volüm durumu indeksi olabilir. Yukarıdaki kompleks nedenlerle hemoglobin konsantrasyonlarının yorumlanmasında hem eritrosit kitlesi hem de plazma volümünün kantitatif verileri dikkate alınmalıdır.

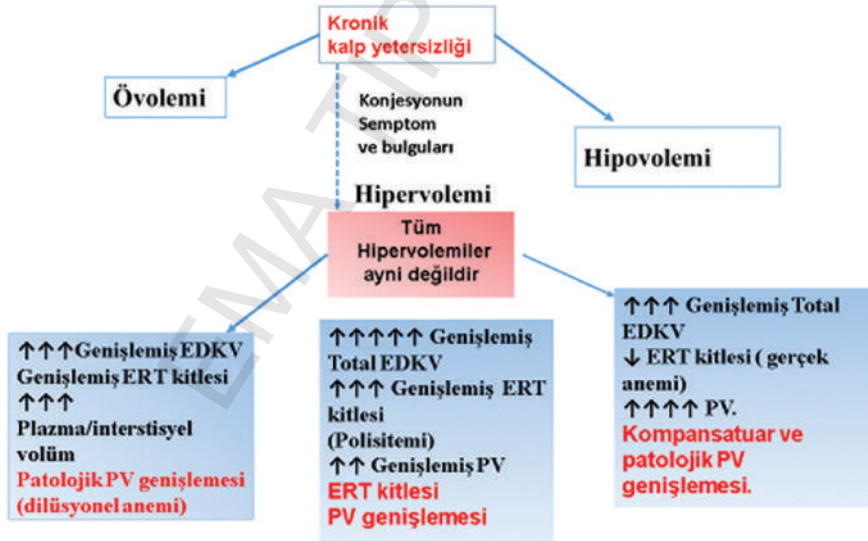
Düşük hemoglobin; eritrosit kitlesinin eksikliği ile ilişkili gerçek anemi ile (kompansatuvar ve genellikle plazma volümünün patolojik ek genişlemesi ile oluşan total kan fazlalığı) dilüsyon ile ilgili dilüsyonel anemiyi yansıtabilir.

Bu sonuçlar sadece KY'nin patofizyolojisi konusundaki anlayışımızı ilerletmekle kalmaz, aynı zamanda hastanın prognoz için çok etkili girişim stratejilerinin belirlenmesinde de önemlidir.

- Örneğin Eritropoetin tedavisine cevap verenlerin ve vermeyenlerin belirlenmesi gibi;²⁷ kantitatif kan volümü analizi ile tanımlanan gerçek anemi tedaviye

cevap verirken, normal eritrosit kitlesi durumunda plazma volümünün patolojik genişlemesi ile ilgili dilüsyonel anemi tedaviye yanıt vermez.

- Dolayısı ile, kan volümü ve plazma volümü dengesini tedavi etmek için aneminin standart tedavisinin ötesinde volüm tedavisini de hedeflemek daha iyi sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, Volüm tedavisinin doğruluğu ve uygunluğu, volüm tedavisi ile ilgili klinik açıdan önemli olan İV volüm genişlemesinin bileşiminde belirgin bir heterojenliğin olduğunu kabul etmektir ve volüm genişlemesinin bu anlamlı komponentine sıklıkla patolojik plazma volümü genişlemesinin yanı sıra, eritrosit kitlesi fazlalığı da katkıda bulunabilir.
- Bu hastalarda, 1 veya 2 ünite tedavi amaçlı tam kan Flebotomi, mevcut KY uygulamasında biraz ‘*achronistic*’ (kronolojik hatayla ilgili) görüşe rağmen en uygun volüm tedavisi yaklaşımı olabilir.
- Bazı hastalar normal toplam kan volümü ile plazma volümü genişlemesi de gösterebilir, gerçek anemi (eritrosit kitlesi eksikliği, RBCM açığı) mevcut olduğunda ve sınırlı diüretik tedavi ile eritrosit transfüzyonu, zararlı olabilen agresif diürezden ziyade daha uygun bir müdahale olabilir.
- Bu nedenle, eritrosit kitlesi ve plazma volümünün miktarını kantitatif belirleyebilme, etkili tedavi ve özel volüm tedavi stratejisini yönlendirmek için en uygun yöntemlerin belirlenmesinde yararlı olabilir (Şekil 4).



Şekil 4. Tüm hipervolemi durumları aynı değildir: kantitatif kan hacmi (BV) analizi, tedaviye yaklaşımı etkileyen çoklu plazma hacmi (PV) ve kırmızı kan kütlesi (RBCM) profillerini tanımlar

Kısaltma: EDKV- Etkin dolaşım Kan Volümü; PV- Plazma Volümü; ERT- Eritrosit; DİÜ- Diüretik; UF- Ultrafiltrasyon.

Circ Heart Fail. 2016;9:e002922)

Konjesyon ve Ekstraselüler Aşırı Sıvı volümü Yükünün Değerlendirilmesi:

Tarihsel ve Çağdaş Metodoloji:

Volüm durumunun yüksek JVB, ortopne, S3, alt ekstremitte ödemi gibi klinik değerlendirmesinin fizik bulgu ve semptomlarının varlığı ve yokluğunun sensivite ve spesifitesi eksik olup çoğu zaman daha ileri değerlendirme gerektiğini işaret eder.²⁸⁻³⁰

- Benzer şekilde, *Natriüretik Peptidler* gibi biyomarkerlerin kullanımının (BNP ve NT-NT-proBNP'nin yükselmiş kan konsantrasyonları gibi) KY hastalarının teşhisinde, prognozunu değerlendirmede ve NYHA sınıfıyla korelasyonda faydalı olduğu gösterilmiştir; volüm durumunun tahmin edilmesi ve izlenmesinde kullanımları desteklenmektedir. Fakat, Kantitatif kan volümü ile BNP veya NT-proBNP seviyeleri arasında klinik olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.^{12,31}
 - Natriüretik peptidlerin volüm durumundaki değişiklikleri tahmin etmek ve izlemek için seri olarak kullanılması desteklenmemiştir.
- *Sağ kalp kateterizasyonu* (balonlu Swan-Ganz kateteri ile pulmoner arter kateterizasyonu) ile hemodinamik basınç ölçümleri (santral venöz/sağ atriyum basınç, pulmoner kapiller uç basınç), akut hastalanan olgularda intravasküler volüm durumunu yorumlamak ve tedavisini yönlendirmek için koroner bakım ünitelerine yatırılan hemodinamisi instabil akut dekompanse KY hastalarında yatak başı; çoğunlukla juguler veya subklavyen ven yolu ile yerleştirilerek ve basınç dalgalarının takibi ile yaygın kullanılmaktadır. Transplantasyon öncesi (Pretransplant) değerlendirmeleri yapılan kronik KY hastalarında, çoğunlukla santral venöz basınç ölçümleri; volüm durumunun yerine geçen diğer markerler gibi; ölçülen intravasküler volüm için güvenilir ve zayıf bir korelasyon göstermiştir.³²⁻³⁵
 - Volüm durumunun değerlendirilmesinde kritik bakım ortamlarında yaygın olarak kullanılmasına rağmen, sağ kalp hemodinamik parametreleri basınçla ilgili yararlı bilgiler sağlar, bunlar volüm verilerinin eşdeğeri değildir ve bu nedenle, sıvı resüsitasyonu veya sıvı azaltımı dahil olmak üzere gerçek volüm hacim durumu ve tedavisi hakkında kararlar konusunda güvenilir değildir.
 - Bu nedenle sağ kalp hemodinamik verileri, kararlı durumdaki aşırı volüm yükü ve konjesyonundan, hemodinamik konjesyona geçişi tanımlayarak tamamlayıcı bir rol üstlenir. Ancak santral basınçlar intravasküler volümün genişlemesi veya daralmasının derecesini güvenilir bir şekilde bildirmez.
- Volüm durumunu değerlendirmede kan volümünün kantitatif ölçüm kavramı resmen tanınmıştır (Valentin ca.1838'de): Miktarı bilinen bir sıvı volümünün infüzyonu sonucunda meydana gelen kan katılarının (*solid*) veya kırmızı kan

hücrelerinin (hemoglobin konsantrasyonu) konsantrasyonundaki ölçülen düşüşün miktarı ile tahmin edilmiştir. Dolaşan kan volümü sonra total kan katılarının dilüsyonu ile tahmin edilmiştir. Bu amaçlı kullanımdaki indirekt yöntemlerin çoğu, bilinen miktardaki intrinsek markerler (plazma albümin, eritrositler gibi) veya dolaşım sistemine dışardan İV yolla verilen uygun test maddelerinin (*Evans Blue dye, indocyanin [Fox green] gibi*) dilüsyonuna dayanır.

Bununla birlikte, periferik venöz hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit ve bu parametrelerdeki değişiklikler de intravasküler volüm durumundaki değişiklikleri tahmin etmek için kullanılmıştır;^{25,36} prognostik yarar ile mutlak değerler, kronik KY hastalarında ölçülen total kan volümü ile zayıf korelasyon göstermektedir.¹⁹ Kronik KY ile interstisyel ve intravasküler bölmeler arasında meydana gelen transkapiller sıvı kaymalarının tanınması, bu tutarsızlığı beklenmedik değil beklenen hale getirir.

İndikatör-dilüsyon yönteminin tanıtılması ve iletilmesi ile geliştirilen daha direkt volüm belirleme yöntemleri etkin dolaşımın kan volümünün miktarının tayinine in vivo olarak katkı sağlamıştır. Bu, başlangıçta enjekte edilen plazma boyalarının (*evans blue, Fox green gibi*) veya işaretli kırmızı kan hücrelerinin dilüsyon volümünün hesaplanmasıyla yapılmıştır.³⁹

- Diğer plazma etiketleri/işaretleyicileri arasında; radyoaktif izleyici I-131 kullanılan radyoaktif serum albümin (*radyoaktif-iyodlanmış [radioiodinated]*) teknikleri bulunur.⁴⁰

İndikatör- dilüsyon tekniğinin temel prensibi aşağıdakilerden oluşmuştur: Belirli bir maddenin bilinen bir miktarı (q), bir sıvı bölmesinin bilinmeyen volümünde (V) çözünmekte ve daha sonra konsantrasyon (C) ölçülmektedir. Eğer, enjekte edilen maddenin miktarı ve volümü biliniyorsa, sonra sıvı bölmesinin bilinmeyen volümü hesaplanabilir. ($V = q / C$).

- Bölmenin gerçek volümü hesaplanacaksa iki gereksinim karşılanmalıdır: (1) C 'nin ölçüldüğü sırada q değerinin bilinmesi gerekir ve (2) C için ölçülen değer, izlenen tüm sıvı bölmesinin ortalama konsantrasyonuna eşit olmalıdır. Sürekli olmayan etiketler (işaretler) kullanıldığında bu ikinci gereksinim kolayca karşılanamaz. Vasküler bölmede yeterli bir süre karıştırıldıktan sonra; etiketin (işaretin) bilinmeyen miktarları dolaşımdan kaybolabilir ve birinci gereksinimin geçersiz hale gelmesine neden olabilir.
- Eritrosit işaretleme metotları (karbon monoksit, radyofosfor P-32 ve radyokrom Cr-51 etiketli eritrositler); işaretlenmiş hücrelerin intravasküler boşluktan sızması gibi teorik bir avantaja sahiptir. Ayrıca, ölçümler enjeksiyon zamanına çok yakın yapılırsa, yetersiz karışmadan kaynaklanan hatalar ortaya çıkabilir.

Böylece, yeterli karışımın gerçekleşmesi için karıştırma süresi boyunca dolaşımdaki kayıpların düzeltilmesine de izin verir.

Özetle:

- Hemodinamik ve klinik konjesyon gelişimi ile aşırı volüm yüklenmesi akut ve kronik KY hastalarını etkileyen oldukça kompleks fizyopatolojik bir süreçtir.
- Çoklu-faktörler zamanla interstisyel ve intravasküler bölmelerin genişlemesi ile birlikte vücut sıvısının toplanması ve yeniden dağılımına katkıda bulunur ve sonunda aşırı volüm yüklenmesi ve organ konjesyonuna yol açar.
- Sodyum ve suyun renal retansiyonu, sıvı birikimine katkısı olan erken cevap mekanizmadır; santral vasküler kardiyovasküler yataklara venöz kapasitedeki değişikliklere sekonder abdominal venöz rezervuardan sıvının tekrar dağıtılması, ayrıca akut ve subakut semptom progresyonunun ve klinik konjesyonun gelişmesinde önemli bir faktördür.
- Klinik, semptom, bulgular ve sağ kalp hemodinamiği volüm durumundaki değişikliği uyarda yardımcı olabilir; bununla birlikte, hastanın bireysel toplam etkin dolaşım volümünün kantitatif ölçümü, bu çeşitli yüksek riskli hasta popülasyonunda spesifik volüm profillerini en iyi şekilde tanımlamak ve volüm durumunu tedavi etmek için gerekli tedavi stratejisini yönlendirmek için kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Schrier RW. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann Intern Med.* 1990;113:155–159. doi:10.7326/0003-4819-113-2-155.
2. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1527–1539. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
3. Walker RH ed. *Technical Manual of the American Association of Blood Banks.* 10th ed. Arlington, VA: American Association of Blood Banks; 1990:650.
4. Rothe CF. Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev.* 1983;63:1281–1342.
5. Miller WL, Mullan BP. Understanding the heterogeneity in volume overload and fluid distribution in decompensated heart failure is key to optimal volume management: role for blood volume quantitation. *JACC Heart Fail.* 2014;2:298–305. doi: 10.1016/j.jchf.2014.02.007.
6. Warren JV, Merrill AJ, Stead EA. The role of the extracellular fluid in the maintenance of a normal plasma volume. *J Clin Invest.* 1943;22:635–641. doi: 10.1172/JCI101435.
7. Warren JV, Stead EA. Fluid dynamics in chronic congestive heart failure. *Arch Internal Med* 1944; 73:138–147. doi: 10.1001/archin.1944.00210140028004.
8. Darrow DC, Yannet H. The changes in the distribution of body water accompanying increase and decrease in extracellular electrolyte. *J Clin Invest.* 1935;14:266–275. doi: 10.1172/JCI100674.
9. Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol.* 1896;19:312–326. doi: 10.1113/jphysiol.1896.sp000596.
10. Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, Wahi PL, Poole-Wilson PA, Harris PC. Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation.* 1989;80:299–305. doi: 10.1161/01.CIR.80.2.299.

11. Gibson JG, Evans WA. Clinical studies of the blood volume III. Changes in blood volume, venous pressure and blood velocity rate in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest.* 1937;16:851–858. doi: 10.1172/JCI100911.
12. Androne AS, Hryniewicz K, Hudaihed A, Mancini D, Lamanca J, Katz SD. Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *Am J Cardiol.* 2004;93:1254–1259. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.01.070.
13. Seymour WB, Pritchard WH, Longley LP, Hayman JM. Cardiac output, blood and interstitial fluid volumes, total circulating serum protein, and kidney function during cardiac failure and after improvement. *J Clin Invest.* 1942;21:229–240. doi: 10.1172/JCI101294.
14. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, Dittrich HC, Gheorghade M. Fluid overload in acute heart failure—re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:165–169. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.01.007.
15. Metra M, Dei Cas L, Bristow MR. The pathophysiology of acute heart failure—it is a lot about fluid accumulation. *Am Heart J.* 2008;155:1–5. doi: 10.1016/j.ahj.2007.10.011.
16. Gheorghade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med.* 2006;119(12 suppl 1):S3–S10. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.09.011.
17. Tyberg JV. How changes in venous capacitance modulate cardiac output. *Pflugers Arch.* 2002;445:10–17. doi: 10.1007/s00424-002-0922-x.
18. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation. *Circ Heart Fail.* 2011;4:669–675. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961789.
19. Miller WL, Mullan BP. Peripheral venous hemoglobin and red blood cell mass mismatch in volume overload systolic heart failure: implications for patient management. *J Cardiovasc Transl Res.* 2015;8:404–410. doi: 10.1007/s12265-015-9650-4.
20. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J.* 2004;25:1021–1028. doi: 10.1016/j.ehj.2004.04.023.
21. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease—the Framingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J.* 1994;127:674–682.
22. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, Mancini DM. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2003;107:226–229. doi: 10.1161/01.CIR.0000052623.16194.80.
23. Abramov D, Cohen RS, Katz SD, Mancini D, Maurer MS. Comparison of blood volume characteristics in anemic patients with low versus preserved left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol.* 2008;102:1069–1072. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.058.
24. Hong N, Youn JC, Oh J, Lee HS, Park S, Choi D, Kang SM. Prognostic value of new-onset anemia as a marker of hemodilution in patients with acute decompensated heart failure and severe renal dysfunction. *J Cardiol.* 2014;64:43–48. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.11.007.
25. van der Meer P, Postmus D, Ponikowski P, Cleland JG, O'Connor CM, Cotter G, Metra M, Davison BA, Givertz MM, Mansoor GA, Teerlink JR, Massie BM, Hillege HL, Voors AA. The predictive value of short-term changes in hemoglobin concentration in patients presenting with acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1973–1981. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.050.
26. Adlbrecht C, Kommata S, Hülsmann M, Szekeres T, Bieglmayer C, Strunk G, Karanikas G, Berger R, Mörtl D, Kletter K, Maurer G, Lang IM, Pacher R. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume. *Eur Heart J.* 2008;29:2343–2350. doi: 10.1093/eurheartj/ehn359.
27. Borovka M, Teruya S, Alvarez J, Helmke S, Maurer MS. Differences in blood volume components between hyporesponders and responders to erythropoietin alfa: the heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) anemia trial. *J Card Fail.* 2013;19:685–691. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.08.508.
28. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA.* 1989;261:884–888. doi: 10.1001/jama.1989.03420060100040.
29. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM, Myerberg RJ. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med.* 1991;90:353–359.

30. Stein JH, Neumann A, Marcus RH. Comparison of estimates of right atrial pressure by physical examination and echocardiography in patients with congestive heart failure and reasons for discrepancies. *Am J Cardiol.* 1997;80:1615–1618. doi: 10.1016/S0002-9149(97)00776-5.
31. James KB, Troughton RW, Feldschuh J, Soltis D, Thomas D, Fouad- Tarazi F. Blood volume and brain natriuretic peptide in congestive heart failure: A pilot study. *Am Heart J* 2005; 150:984.e1–984.e6. doi: 10.1016/j.ahj.2005.07.031.
32. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest.* 2008;134:172–178. doi: 10.1378/chest.07-2331.
33. Shippy CR, Appel PL, Shoemaker WC. Reliability of clinical monitoring to assess blood volume in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1984;12:107–112.
34. Oohashi S, Endoh H. Does central venous pressure or pulmonary capillary wedge pressure reflect the status of circulating blood volume in patients after extended transthoracic esophagectomy? *J Anesth.* 2005;19:21–25. doi: 10.1007/s00540-004-0282-0.
35. Küntschner MV, Germann G, Hartmann B. Correlations between cardiac output, stroke volume, central venous pressure, intra-abdominal pressure and total circulating blood volume in resuscitation of major burns. *Resuscitation.* 2006;70:37–43. doi: 10.1016/j.resuscitation.2005.12.001.
36. Testani JM, Brisco MA, Chen J, McCauley BD, Parikh CR, Tang WH. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: importance of sustained decongestion. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:516–524. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.027.
37. Keith NM, Rountree LG, Geraghty JT. A method for the determination of plasma and blood volume. *Arch Intern Med.* 1915;16:547–576.
38. Gibson JG, Evans WA. Clinical studies of the blood volume. I. Clinical application of a method employing the azo dye “Evans Blue” and the spectrophotometer. *J Clin Invest.* 1937;16:301–316. doi: 10.1172/JCI100859.
39. Fox IJ, Brooker LG, Heseltine DW, Essex HE, Wood EH. A tricarbocyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1957;32:478–484.
40. Fine J, Seligman AM. Traumatic shock: IV. A study of the problem of the “Lost Plasma” in hemorrhagic shock by the use of radioactive plasma protein. *J Clin Invest.* 1943;22:285–303. doi: 10.1172/JCI101395.
41. Erlanger J. Blood volume and its regulation. *Physiol Rev.* 1921; 1:177–207.
42. Gregersen MI, Rawson RA. Blood volume. *Physiol Rev.* 1959;39:307–342.
43. Lawson HF. The volume of blood – a critical examination of methods or its measurement. In: Hamilton WF and Dow P, eds. *Handbook of Physiology: Circulation.* Washington, DC:23–49.
44. Shoemaker WC. The nature of the problem. In: Kugelmass, ed. *Shock, Chemistry, Physiology, and Therapy.* Springfield, IL: CC Thomas; 1967:3–13.
45. Gauer OH, Henry JP, Behn C. The regulation of extracellular fluid volume. *Annu Rev Physiol.* 1970;32:547–595. doi: 10.1146/annurev.ph.32.030170.002555.
46. Feldschuh J. Blood volume measurements in hypertensive disease. In: Larah JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathology, Diagnosis, and Management.* New York: NY: Raven Press; 1990.
47. Katz SD. Blood volume assessment in the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Am J Med. Sci.* 2007;334:47–52. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3180ca8c41.
48. Van PY, Riha GM, Cho SD, Underwood SJ, Hamilton GJ, Anderson R, Ham LB, Schreiber MA. Blood volume analysis can distinguish true anemia from hemodilution in critically ill patients. *J Trauma.* 2011;70:646–651. doi: 10.1097/TA.0b013e31820d5f48.
49. Feldschuh J, Enson Y. Prediction of the normal blood volume. Relation of blood volume to body habitus. *Circulation.* 1977;56(4 pt 1):605–612.
50. Dworkin HJ, Premo M, Dees S. Comparison of red cell and whole blood volume as performed using both chromium-51-tagged red cells and iodine-125-tagged albumin and using I-131-tagged albumin and extrapolated red cell volume. *Am J Med. Sci.* 2007;334:37–40. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3180986276.
51. Fairbanks VF, Klee GG, Wiseman GA, Hoyer JD, Tefferi A, Pettit RM, Silverstein MN. Measurement of blood volume and red cell mass: re-examination of 51Cr and 125I methods. *Blood Cells Mol Dis.* 1996;22:169–86. doi: 10.1006/bcmd.1996.0024.

EMA TIP KİTABEVİ

BÖLÜM III

Düşük Debi Sendromu

- 3.1.A Etkin Dolaşım ile Doku Perfüzyonu
- 3.1.B Perfüzyon İndeksleri
- 3.2. Periferik Perfüzyonu Fizik Muayene ile Klinik Değerlendirme
- 3.3. Arteriyel Nabızlar
- 3.4. Doku Perfüzyonunun Yatak Başı Markerleri- Oksijen Saturasyonları
- 3.5. Venöz Oksijen Saturasyonlarının Klinik Kullanımı
- 3.6. Düşük Kalp Debisi Sendromu

EMA TIP KİTABEVİ

3.1.A

Etkin Dolaşım ile Doku Perfüzyonu

KALP YETERSİZLİĞİ ve PERFÜZYONU ANLAMAK:

Düşük debi sendromunda periferik dolaşımın klinik değerlendirilmesi, yoğun bakım ve kalp yetersizliği pratiğinin her zaman merkezinde olmalıdır.

Optimal (yeterli ve etkin) dolaşım ile doku düzeyinde perfüzyonun sağlanması, düşük kalp debisi sendromu, ileri kronik KY ve kardiyojenik şok gibi vital organ fonksiyonları tehlikede olan veya bozulmuş tüm kritik hastalarda tedavi stratejilerinin sonlanım noktası ve hedefidir.

- Bu durumlarda sistemik perfüzyonun yeterli olup olmadığını belirleyen; hastane, acil-birim ve yoğun bakım ünitelerinde çeşitli yöntem ve cihazlar aracılığı ile ölçülerek değerlendirilen ve izlenen arteriyel kan basıncı, kalp ritmi, periferik nabız, arteriyel oksijen saturasyonu, kalp debisi gibi hemodinamik parametrelerin rakamsal değerleri (sayıları) olmayıp, çoğunlukla “hasta başı klinisyenin deneyim ve becerisi ile hemen anında ‘sahada’ temin edilen klinik bulgular” olduğu unutulmamalıdır.
- *Dinleyen, bakan, dokunan, düşünen ve ifade eden tüm öğrenciler: “duyabilir, görebilir, hissedebilir ve anlayabilirler”. (Brereton Barlow)**
- *Çoklu organ disfonksiyonunun semptom ve bulguları ile kronik KY ve asemptomatik erken evre kalp yetersizliğini anlamak ve teşhis etmek kardiyoloji pratiğinin temelidir (Philip Poole-Wilson[‡]).*

* Professor Brereton Barlow (1924-2008) dünyaca ünlü bir Güney Afrikalı kardiyologdu. 1951'de doktor olarak kalifiye olmuş, Hammersmith Hastanesinde (Royal Postgraduate Medical School in London, ve South Africa to Johannesburg Hospital) kardiyolog oldu, çalışmalar yaptı Mitral kapak hastalıkları ve 'Barlow sendromunu' tanımladı, oskültasyon, fonografi, kalp üfürümleri üzerine çalışmalar yaptı.

‡ Philip Alexander Poole-Wilson FRCP, FESC, FACC, FMedSci, kalp yetmezliğinin tedavisine özel ilgi duyan uluslararası bir üne sahip İngiliz akademik kardiyologdu. Araştırmaları kalp yetmezliğinin arkasındaki hücresel mekanizmaları tanımlamaya yardımcı oldu ve hastalar için tedaviyi iyileştirmede de önemliydi.

Temel Patojenetik Mekanizmalar

Kalp yetersizliği dört anahtar patojenetik mekanizmadan kaynaklanır: (1) Aşırı volüm yükü, (2) aşırı basınç yükü, (3) miyokardiyal kayıp ve (4) bozulmuş ventriküler dolum. Birçok kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan durum, yukarıda bahsedilen patojenetik mekanizmaların birinden veya bunların bir kombinasyonu ile akut KY'ye veya dekompanse kronik KY (ADKKY)'ye yol açabilir. Örneğin, akut koroner sendrom (AKS) sırasında kalp yetmezliğine neden olan ana mekanizma miyokardiyal kayıptır; ancak AKS'nin akut MR veya taşiaritmi ile komplike olması durumunda aşırı volüm yüklenmesi veya dolumun bozulması da söz konusu olabilir. Bu koşullar veya faktörler, daha önce kalp yetmezliği öyküsü olmayan kişinin kalp fonksiyonu ve hemodinamiğinde hızlı bir bozulmaya neden olabilir ve bu nedenle "de novo" (yeni) AKY'ye yol açabilir veya bilinen kronik KY hastasının önceki stabil durumunu bozabilir ve akut dekompanse kronik KY (ADKKY)'ye neden olabilir.

Konjesyon: Akut kalp yetersizliği (birdenbire ortaya çıkması ile) ve kronik KY dekompanse kronik KY (ADKKY)'de birincil özelliği konjesyondur. Konjesyon; vücut ağırlığında artış, periferik ödem, juguler venöz dolgunluk, HJR, karaciğerin ağırlı büyümesi ve asit veya akciğer konjesyonu ile akciğer ralleri ve değişik şiddette dispne ile karakterizedir. Periferik konjesyon genellikle pulmoner konjesyon ile birlikte; ancak tersi her zaman olmaz. Konjesyona yol açan iki ana mekanizma sıvı retansiyonu ve sıvının yeniden dağıtımıdır (Şekil 1).



Şekil 1. Konjesyonun patofizyolojisi. Akut KY ve akut dekompanse kronik KY (ADKKY)'de birincil özelliği konjesyondur. Konjesyon; vücut ağırlığında artış, periferik ödem, juguler venöz dolgunluk, HJR, karaciğerin ağırlı büyümesi ve asit veya akciğer konjesyonu ile akciğer ralleri ve değişik şiddette dispne ile karakterizedir. Periferik konjesyon genellikle pulmoner konjesyon ile birlikte; ancak tersi her zaman olmaz. Konjesyona yol açan iki ana mekanizma sıvı retansiyonu ve sıvının yeniden dağıtımıdır (Şekil 1).

Sıvı tutulumu durumunda kalp debisinde düşüğe yol açan kardiyak disfonksiyon, nörohormonal kompensatuvar mekanizmaları aktive eder; bu da böbreklerde sodyum ve su tutulmasına ve dolayısıyla periferik ve pulmoner konjesyona neden olan aldosteron ve arginin-vazopressin salgısına neden olur. Diğer yandan, sıvı yeniden dağılımı periferik vazokonstriksiyondan kaynaklanır; venöz konstrikسیون venöz dönüşte ve dolayısıyla preload'da artışa neden olurken, arteriyel vazokonstriksiyon afterload'u artırır, her ikisi de SV diyastolik dolum basınçları ve pulmoner kapiller uç basınçlarında artışa ve dolayısıyla venöz pulmoner konjesyona yol açar.

- Akut KY ve kronik KY'nin akut dekompanse kronik KY'nin patofizyolojisine güncel yaklaşımın merkezinde; 'kalp yetersizliği' (pompa) ve periferik bir 'vasküler yetersizlik' (perfüzyon) olarak adlandırılan iki farklı profil bulunur (**Tablo 1**).

'Kardiyak yetersizlik' durumunda AKY, kardiyak fonksiyonun kendiliğinden bozulmasından kaynaklanır. Bu, SVEF bozukluğu ve normal veya düşük arteriyel kan basıncı ile bulunan akut dekompanse kronik KY (kötüleştiren konjesyon ile) (ADKKY) hastalarında baskın olan bir mekanizmadır; konjesyona neden olan ana patogenetik mekanizma sıvı retansiyonudur. *Vasküler yetersizlik* durumunda, aksine sıvı dağılımına yol açan vazokonstriksiyon konjesyonun ana nedenidir, örneğin;

Tablo 1. Akut KY ve Akut Dekompanse KKY'nin Klinik Profili ve Patofizyolojisi

	Kardiyak Yetersizlik	Vasküler Yetersizlik
Mekanizma	Sıvı retansiyonu	İntravasküler Sıvının yeniden dağılımı
Kalp yetersizliğinin tipi	ADKKY	De novo
Başlangıç	Yavaşca	Hızlı
Bulgular	Periferik ve pulmoner konjesyon	Pulmoner konjesyon
Kan basıncı	Normal veya düşük	Normal veya yüksek
SV Ejeksiyon Fraksiyonu	Normal veya düşük	Korunmuş
SV dolum basınçları	Düşük	Yüksek
Kalp debisi	Düşük*	Artmış*
Temel Tedavi	Diüretik	Vazodilatasyon
Mortalite	Yüksek	Düşük*
Yeniden hastane yatışı	Yüksek	Yüksek

*Vasküler' ve 'Kardiyak' yetersizliğin karşılaştırılması.

*-Önemli Farklar.

akut pulmoner ödem ve hipertansif krizdeki gibi. Bu son hastaların sıklıkla VEF'si korunmuş ve arteriyel kan basıncı yüksek veya normaldi.

Akut KY patofizyolojisi düşünüldüğünde klinik 'kalp yetersizliği' ile ilişkili olarak bu hastalar, özellikle kronik KY zemininden gelişen akut kalp yetersizliği, esas olarak diüretiklerle tedavi edilmelidir; daha ciddi olgular ise (diüretik direnci, persistan konjesyon gibi) her zaman hastanede İV inotropolarla birlikte, 'vasküler yetmezlik' ise esas olarak vazodilatörler ile, ADKKY ise inodilatörler ile tedavi edilir. Ancak, KY karmaşık bir sendromdur ve çoğu hastada yukarıdaki iki mekanizma farklı ağırlıklarda birlikte bulunur.

- Akut KY ve kronik KY'de akut dekompanseasyonunun (ADKKY) patofizyolojisine katkıda bulunan iki önemli mekanizma miyokardiyal hasar ve böbrek fonksiyon bozukluğudur. Bunlar genellikle AKY'nin nedeni veya tetikleyici bir faktörü olabilir. Akut KY'deki rolleri henüz netleşmese de anemi ve demir eksikliği gibi diğer komorbid durumlarda, kronik KY'li hastaların patofizyolojisi ve sonuçlarında (AKY'de belirsiz) önemli rol oynarlar.

Miyokardiyal hasar: Akut koroner sendrom AKY'nin sık sebebidir. Aynı zamanda, AKY'nin kendisi de takip eden miyokardiyal iskemi ile miyokardiyal hasara, yaralanmaya yol açar. Miyokardiyal hasarın biyomarkeri olan yükselen cTn düzeyi; AKY'de kısa ve uzun dönem prognozun bağımsız öngörücüsüdür. Troponin testleri pozitif bulunan hastaların hastane içi mortalite riski 2,6 kat daha yüksek bulunmuştur (ADHERE). Yeni nesil yüksek- hassasiyetli troponin analizleri ile, referans düzeyin üst sınırından yüksek yüksek- hassasiyetli troponin seviyeleri bağımsız olarak 180 günlük mortalite ile ilişkili iken, ilk 2 gün içinde bazal düzeyine göre ≥ 20 daha fazla artış olması ölüm riskini ikiye katlamıştır (RELAX-AHF).

- Akut KY, miyokardiyal iskemi bağlamında hem miyokardiyal O₂ sunumunda bir azalma hem de miyokardiyal O₂ talebinde bir artış ile meydana gelir. Miyokardiyal O₂ sunumunda bozulmaya yol açabilen sebepler: (1) düşük diyastolik arteriyel kan basıncı ve yüksek SV diyastolik basıncı sonucunda, düşen koroner sürüş basıncı (*driving pressure*) koroner perfüzyonda bozulmaya yol açar; (2) diyastolik koroner perfüzyon süresini kısıtlayan taşikardi ile; (3) potansiyel olarak mevcut koroner arter hastalığı (KAH). Öte yandan yüksek SV duvar stresi, taşikardi ve inotropik tedavi de miyokardın O₂ talebini artırır.

Böbrek disfonksiyonu: Akut KY ve dekompanseasyon patofizyolojisinin sık ve önemli bir bileşeni, komplikasyonudur. Böbrek fonksiyon bozukluğu AKY'de yaygın görülen bir anormalliktir.

Kalbin ve böbreklerin birbiri arasındaki karşılıklı yakın bağımlılığı, KY'nin böbrek fonksiyon bozukluğuna (renal hipoperfüzyon ve intrarenal venöz hipertansiyon ile) neden olduğu kısır bir döngüye yol açabilir; bu da böbrek yetmezliğini daha da kötüleştiren kardiyak fonksiyonun daha fazla bozulmasına yol açar ve bu böyle devam eder. Kardiyorenal sendrom terimi, bu karmaşık çift yönlü ilişkiyi ifade etmek için kullanılır.

- Kısaca, KY böbrek fonksiyonlarını üç ana mekanizma ile etkiler: (1) glomerülün afferent arteriolünde düşük perfüzyon basıncına yol açan düşük kalp debisi (öne-doğru yetersizlik, düşük perfüzyon), (2) karın içi basıncını (asit gelişimi) ve dolayısıyla Bowman kapsülü üzerindeki basıncı geriye-doğru arttıran yüksek sistemik venöz basınç (CVP) (geriye doğru yetersizlik); (3) ilaç tedavisi; aslında intravasküler volümü azaltarak glomerulus perfüzyon basıncında (glomerulo-tübüler gradientin düşmesi ve filtrasyonun azalması) daha da azalmaya neden olan diüretikler ve intraglomerüler filtrasyon basıncını düzenleyen efferent arteriolün dilatasyonuna neden (sonuçta intraglomerüler basınç düşer) olan RAAS inhibitörleri. Bahsedilen üç mekanizmanın kombinasyonu glomerüllerde düşük filtrasyon (glomerulo- tübüler gradient ile) basıncına ve dolayısıyla düşük idrar çıkışına yol açar. Son olarak; diabetes mellitus, hipertansiyon ve yaşlanma gibi HF hastalarında kalp ve böbrek yetmezliğinde sık görülen bir dizi risk faktörü vardır.

SİSTEMİK PERFÜZYON DURUMUNU HASTA BAŞINDA FİZİK MUAYENE ile DEĞERLENDİRMEK:

Klinik Pratik Muayene-Palpasyon:

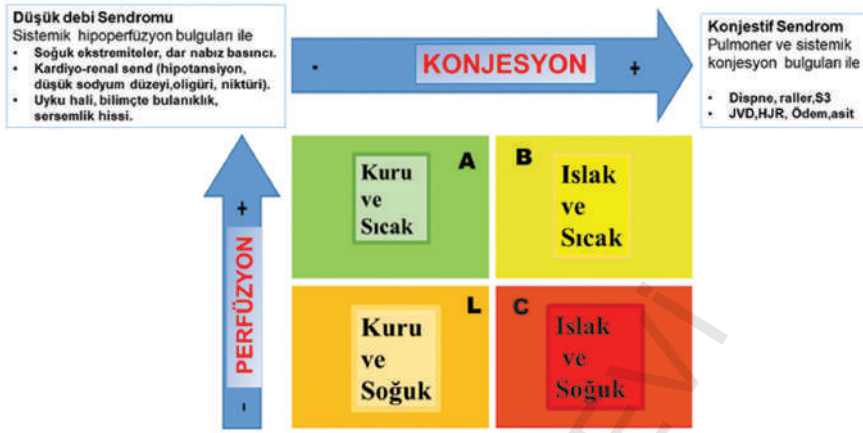
Akut kalp yetersizliği ve ileri KY hastasının akut dekompanseasyonu yaşamı tehdit eden tıbbi bir durumdur. Akut kalp yetmezliğinde erken teşhis ve etiyolojinin değerlendirilmesi ve özellikle kronik KY hastalarında akut dekompanseasyonu presipite eden sebeplerin hızla saptanıp dışlanabilmesi için önemlidir. Akut kalp yetersizliği şüphesi olan hastalarda önce hasta başı fizik muayene ve noninvaziv pratik yöntemlerle teşhis çalışması yapılmalıdır ve uygun, kanıta dayalı veya deneyimle kazanılmış, klinisyene ve tedavi kurumuna özgün (ve alışılmış) tedaviye derhal başlanmalıdır. Akut kalp yetersizliğinin teşhisi ağırlıklı olarak geçmiş hasta hikayesi ve semptomlara dayanmalıdır. Hasta fizik muayenesinde tipik olarak artmış konjesyon ve azalmış periferik perfüzyonun semptom ve bulgularının bir kombinasyonu bulunur, bunun yanında yatak başı noninvaziv tanı yöntemleri;

elektrokardiyogram (anormal her bulgu), göğüs grafisi (akciğer konjesyonu ile), biyomarkerler (BNP, NT-proBNP gibi) ve ekokardiyogram (SV disfonksiyonunun tipi ve mekanik etiyolojiler) ile baştaki fizik muayene tanısı desteklenir, doğrulanır ve geliştirilir.

Akut ve/veya akut dekompanse ileri kronik KY hastalarında klinik değerlendirme ve risk tabakalandırması; tıbbi farmakolojik tedaviler, mekanik dolaşım desteği (MDD), entübasyon ve mekanik ventilasyon ve ultrafiltrasyon veya renal replasman tedavileri gibi ileri tıpsal mekanik destek tedaviler veya acil transplantasyon endikasyonları ile ilgili uygun ve zamanında karar vermeyi desteklemeli ve kolaylaştırılmalıdır.

Fizik muayenede değerlendirilen (**Şekil 2**) klinik hipoperfüzyon (soğuk hemodinamik profil) AKY'li ve akut dekompanse ile bulunan ileri kronik KY'li hastada 'kötü' sağkalımı öngörür. Ancak bu tanım, düşük kalp debisinin öngörülmesinde gözlemciler arası değişkenlikten etkilenen düşük bir özgüllüğe sahiptir.

- Daha sonra Stevenson; konjesyon ve kalp debisinin ikisinin de bağımsız prognostik araçlar olduğunu dikkate alarak, kötüleşen böbrek fonksiyonu ve hiponatremi gibi yeni hipoperfüzyon kriterlerini bunlara ekledi. Buna karşılık, ADHER risk modeli ve yeni kılavuzlar, son zamanlarda akut KY hastalarının risk sınıflandırması ve tedavisinde hipoperfüzyon üzerindeki hipotansiyonun önemli rolünü vurguladı.
- Düşük kalp debisi ve daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinen bazı laboratuvar parametreleri:
 - Kötüleşen böbrek fonksiyonu, hiperbilirubinemi (1,2 mg/dl'lik sınır değeri ile) ve hiponatremi (130 mEq/L'lik sınır değeri ile) belirlendi. Bu üç öge yeni bir soğuk tanıma dahil edildi (modifiye COLD 2014).
 - Kötüleşen Böbrek fonksiyonunun Kriterleri: Bir kez, agresif dekonjesyon veya diüretiklerle aşırı tedavi dışlandıktan sonra; Serum kreatininde kabulden sonra 48 saatte $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 micromol/L) veya kabul değerine göre ≥ 25 artış veya oligüri (idrar çıkışı < 0.5 ml/kg-1 h- ≥ 6 h).
- Soğuk Profillerin Değerlendirilmesinde; klinik muayene ve laboratuvar testleri temelinde, tüm hastalar üç farklı "soğuk profil" tanımına göre sınıflandırılabilir. 3 tanım aşağıdaki gibidir:
 - 1) Hastalar aşağıdaki klinik kriterlerden en az birine sahip olduklarında soğuk olarak kabul edilir (Nohria et al 2003): (i) soğuk ekstremiteler veya terleme; (ii) alterne eden veya parvus nabızı; (iii) değişen bilinç durumu ve (iv) oransal fark basıncı (proportional differential pressure) < 25 .
 - 2) Hastalar aşağıdaki klinik kriterlerden en az birine sahip olduklarında soğuk kabul edilir (Stevenson 2005): (i) klinik kriterler (yukarıda 1'de listlendiği gibi); (ii) anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokleri (ACEI / ARB) intoleransı ve (iii) kötüleşen böbrek fonksiyonu.



Şekil 2. Akut Kalp Yetersizliğinin Hemodinamik değerlendirme Klinik Tabakalandırması: Yeşil-kompanse ; sarı- yeterli sistemik kan akımı ile pulmoner konjesyon; turuncu- pulmoner konjesyon yok fakat, sistemik kan akımı yetersiz (hipoperfüzyon); kırmızı- pulmoner konjesyon ve yetersiz sistemik kan akımı (hipoperfüzyon).

- 3) Hastalar aşağıdaki en az iki farklı kümeden biri ile başvurduklarında soğuk kabul edilir (Cold Modified 2014):
- Hemodinamik küme:* aşağıdakilerden en az birini gösterir klinik kriterler (yukarıda 1'de listlendiği gibi); ACEI / ARB intoleransı, serum sodyum <130 mmol/L.
 - Böbrek kümesi:* Kötüleşen böbrek fonksiyonu veya (iii) hepatik küme: toplam bilirubin: 21,2 mg/dl (bir kez daha hiperbilirubineminin diğer nedenleri hariç tutulmuştur).

Kalp Yetersizliğinde Bazı Önemli Fiziksel Bulguların Hemodinamik İlişkileri:

- Juguler venöz basınç (AV valvüler stenoz bulunmadığında): Sağ ventrikül diyastolik basıncına yaklaşır ve SV diyastolik dolum basıncı durumu hakkında bir ipucu verebilir.
- HJR ≥ 3 cm, Juguler venöz basınç <10 cm: Marjinal veya hafif aşırı volüm yüklenmesini gösterir
- Juguler v dalga amplitüdü a dalga amplitüdünü aşıyorsa: Triküspit regürjasyonu
- Çabuk belirgin y inişi: kısıtlanmış sağ ventrikül dolumu
- Arteriyel nabzın düşük amplitüdü ve süresi (karotis lokalizasyonunda): Düşük atım hacmi.

- Pulsus alternans ve paradoksus (kardiyak tamponad yokluğunda): SV dilatasyonu ve belirgin baskılanmış EF, atım hacmi, kalp debisi.
- Dikrotik nabız: Düşük atım hacmi ve yükselmiş sistemik vasküler direnç.
- Düşmüş nabız basıncı, nabız amplitüdü ve süresi: düşük atım hacmi.
- Nabız basıncı/sistolik basınç <25 : Düşük atım hacmi ve baskılanmış kalp debisi: $<2,2$ L/dk/m².

Prekordiyal Muayene:

- Sol parasternal kaldırış (sağ ventriküler kaldırışı), sola kaymış apikal vuru; Pulsatil JV dolgunluk ile Sağ ventriküler aşırı basınç ve/veya volüm yüklenmesi.
- Hipokinetik (zayıf) apikal vuru: düşmüş ventriküler kontraktilite, sık düşmüş EF.
- Geniş, süregelen LV impuls (sistolün >50): artmış SV kitlesi
- SV impulsunun laterale (sola -aşağı) doğru yer değiştirmesi: büyümüş ventrikül boşluğu.
- PR intervali değişmeksizin S1 şiddetinin azalması: SV diyastol-sonu basıncının yükselmesi.
- P2 şiddetinin artışı: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
- S4 gallop: Diyastolde artmış ventrikül sertliği (düşmüş ventriküler kompliyans).
- Erişkinlerde S3 gallop (gebelik veya ciddi atrioventriküler kapak regürjitasyonu yokluğunda): Artmış ventriküler diyastolik basınç ve dolum.
- Sol alt sternal kenar boyunca inspirasyon ile şiddetlenen üfürüm: Triküspit regürjitasyonu.

Ekstremiteler:

- Yerçekimine bağımlı ödem: sık, aşırı volüm yüklenmesi.
- Soğuk, ıslak eller ve ayaklar: Düşük kalp debisi artmış sempatik tonus ve yüksek sistemik vasküler direnç

Düşük Atım Hacmi ve Kalp Debisini Düşündüren Nabız Tipleri:

Kalp hastasının muayenesinde önemli ve değerli ilk adımlardan birisi bütün arteriyel nabızların hasta ile daha ilk karşılaşmada palpasyonla araştırılmasıdır.

Kalp Yetersizliğinde Periferik Nabız Karakteristikleri

Arteriyel nabızın hızı, ritmi, hacmi veya karakterini dikkatli bir şekilde değerlendirmek; altta yatan SV pompa fonksiyonu, kapak anormallikleri ve hemodinami hakkında bilgi sağlayabilir.

Nabız Hızı ve ritmi: Sinüs taşikardisi (nabız hızı >100 atım/dk), akut KY'li hastalarda yaygın bir özelliktir ve düşük kardiyak debiye yanıt olarak sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu yansıtır. Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda kronik taşiaritmi, taşikardi aracılı kardiyomiyopati şüphesini artırır. Bradikardi ise (nabız hızı <60 atım/dk) beta blokerlerin kullanılmasından kaynaklanabilir veya bazen KY için tetikleyici bir faktör olabilen kalp bloğu ile ilişkili olabilir. Sinüs aritmisi, nabız hızının solunumla bir varyasyonudur (inspirasyonda nabız hızında artış ve ekspirasyonda azalma) ve çocuklarda, ergenlerde ve fiziksel olarak zinde gençlerde yaygındır. Fakat çoğunlukla “değişen nabız hacmi ile meydana gelen düzensizce düzensiz ritim”, KY hastalarında yaygın olan AF'yi gösterebilir.

Nabız karakteri ve hacmi: Nabız karakteri, nabız dalga şekli ve arteriyel nabızın palpasyonu sırasında hissedilen oluşan nabız hacminin izleniminden bahseder. Nabızın karakteri ve hacmi en iyi büyük arterlerden birini palpe ederek değerlendirilir (karotis, brakial, femoral). AV fistül, kronik şiddetli anemi, tirotoksikoz ve diğer hiperdinamik dolaşım durumları gibi yüksek kalp debisi durumlarında **yüksek hacimli nabız** palpe edilir. **Dikrotik nabız;** biri sistolde diğeri erken diyastolde periferden yansıyan iki tepe noktasına sahiptir. Normal kişilerde, ateşli hastalarda veya kardiyak tamponad, konjestif KY veya şokta nitratların uygulanmasından sonra görülebilir. Düşük hacimli nabız (**pulsus Parvus**)- Şok ve hipovolemi gibi düşük debili kardiyak durumların yanı sıra aort darlığında da görülür. **Anakrotik nabız** olarak da adlandırılan şiddetli aort darlığında düşük hacimli nabız; düşük kalp debisi ve uzun sol ventrikül ejeksiyon süresi ile ilişkili yavaş yükselen ve genellikle düz hacimli nabız dalgasına karşılık gelir.

Pulsus Alternans: Peş peşe gelen atım-atım bazında daha büyük ve daha küçük hacimli nabız arasında değişen düzenli nabız vuruları ve ciddi kalp yetmezliğinde görülen düzenli bir nabızdır.

Nabız Basıncı: Sistolik ve diyastolik kan basıncı, nabız basıncı arasındaki fark; atım hacminin ve vasküler uyum veya sertliğin göstergesidir.

- Normal nabız basıncı yaklaşık 40 mmHg'dır. Düşük nabız basıncı, KY'de düşen hacmi gösterir. Hem düşük hem de yüksek nabız basınçları, olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilidir.

Kronik sistolik KY'li hastalarda, ≤ 25 oransal nabız basıncı (sistolik basınca bölünen nabız basıncı) olarak tanımlanır; 2,2 L/dak/m²'den daha düşük bir kardiyak indeks ile iyi ilişkilidir.

KY'den şüphelenilen bir hastada, arteriyel nabız karakterinin herhangi bir anormalliğini tespit etmek için periferik arteriyel nabızlar incelenir. Güçlü ve zayıf amplitüdü vurular; peş peşe, düzenli bir vuru dizisi ile geldiğinde pulsus alternansdan şüphelenilir.

Pulsus alternans genellikle sol ventrikül sistolik fonksiyonunun azaldığını gösterir. *Pulsus paradoksus* ise karakteristik olarak tamponad tanısı için önemli bir işarettir. Bununla birlikte akciğer hastalığında, belirgin obezitede ve nadiren ciddi konjestif kalp yetersizliğinde düşük kalp debisinin hipoperfüzyon bulgusu olarak değerlendirilebilir (*Chatterjee K. Physical examination. In: Topol EJ, ed. Textbook of Cardiovascular Medicine. 1st ed. Vol. 13. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:285–331*).

- Klinik pratikte, *pulsus alternans* varlığı, depresif SV sistolik fonksiyonunu gösterdiğinden bu bulgunun varlığı sistolik SV yetersizliğinin teşhisini işaret eder. Fakat pulsus alternansın yokluğu, SV sistolik fonksiyonunda bozulma olmadığını göstermez.
 - Düzelmüş SVEF ve artmış atım hacmi ile pulsus alternansın düzelebileceğini bilmek önemlidir.
 - Belirgin derece azalmış SV atım hacmi ile rölatif hipotansiyon ve ciddi SV yetmezliği olan bazı hastalarda pulsus alternans belirgin olmayabilir.
 - Ayrıca, hipertrofik kardiyomiopati veya aort kapak darlığı gibi bazı durumlarda, SV basınç alternansları mevcut olsa bile arteriyel pulsus alternans belirgin olmayabilir.

Klinik uygulamada eğer pulsus alternans tespit edilebilirse, SVEF'nin azalması muhtemeldir ve sistolik SV yetmezliği tanısını doğrulayıp, tipini ve sendromun diğer özelliklerini tayin etmek için daha fazla değerlendirme yapılmalıdır.

Solunumun inspiratuvar fazı sırasında arteriyel nabızın amplitüdünde önemli bir azalma, pulsus paradoksusun varlığını gösterir. Pulsus paradoksus, solunumun ekspiratuvar ve inspiratuvar fazları sırasında sistolik kan basıncı ölçülerek doğrulanmalıdır: İnspirasyon sırasında arteriyel basınçta 12 ile 15 mmHg'dan fazla bir düşüş pulsus paradoksus olarak kabul edilir ve genellikle periferik vuruların palpasyonu ile saptanabilir. Belirgin pulsus paradoksus, kalp tamponadı tanısı için değerli ve anlamlı bir fizik muayene bulgusudur. Kalp tamponadındaki arteriyel basınçtaki inspiratuvar azalma, SV diyastolik volümünün azalması nedeniyle SV atım hacmindeki belirgin inspiratuvar düşüşten kaynaklanır.

Karotis nabızının ve periferik arter nabızının şeklinin analizi; SV yetmezliğinin etiyolojisi hakkında yararlı bir gösterge olabilir. Dilate kardiyomiopatiye bağlı ciddi KY'li bazı hastalarda dikrotik nabız karakteristiktir ve genellikle düşük kalp debisi

ve artmış sistemik vasküler direnç ile ilişkilidir. Aort kapak replasmanından sonra dikrotik nabız bulunabilir ve genellikle ameliyat sonrası düşmüş SVEF'yi gösterir.

- Arteriyel nabız muayenesi sırasında aritmilerin varlığı özellikle hasta semptomatik olsun, olmasın (Evre B, C) SV disfonksiyonunun tipi (sistolik, diyastolik) ve derecesinden bağımsız değerlendirilmelidir; ancak aritmilerin teşhisi her zaman elektrokardiyografi ile doğrulanmalıdır.

Kronik konjestif KY hastalarında atriyal fibrilasyon insidansı %20'ye kadar çıkabilir. Atriyal fibrilasyon yatak başında düzensiz arteriyel vuruların kaydedilmesi ve palpasyonu ile teşhis edilebilir. Fizik muayenede düzensiz, vurudan-vuruya amplitüdü ve S1 sesi şiddeti değişen kalp sesleri ve vurularının saptanması önemlidir. Bununla birlikte atriyal flutter veya değişken atriyoventriküler bloklu supraventriküler taşikardi de düzensiz nabız oluşturabilir. EKG bu durumların ayırıcı tanısında altın standarttır.

Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda nabız eksikliğinin (defisit) varlığı ve derecesini değerlendirmek için kalp hızını (S1 kalp sesi ile) ve nabız hızını belirlemek önemlidir. Düşük EF ile sistolik SV yetmezliği olan hastalarda, hızlı ventrikül yanıtı nedeniyle KY'de kötüleşme tespit edilmiştir.

Paradoks Nabız (Pulsus Paradoksus):

Periferik nabız vurusunun kalitatif değerlendirilmesi, tayin edilmesi için karotis gibi daha santral arteriyel nabızlar palpe edilmelidir. Nabız anormalliklerinin aranması için aortaya yakın nabızların palpe edilmesi tercih edilmelidir (radial arter yerine karotis, femoral veya brakial arterler gibi).

Deneyimli bir klinisyen tarafından palpasyon ile değerlendirildiğinde sistemik arteriyel kan basıncının durumu, sonuçların kantitatif tayin edilmesi, sistemik arteriyel kan akımının durumu hakkında klinik olarak diğer fizik muayene bulguları ile birlikte daha kıymetli olabilir.

- **“Dolaşım ile ilgili anlayışımızı geliştirmek için; kan basıncının ölçülmesi çok kolayken sonuçları ölümcül olabilecek sistemik kan akımı ve perfüzyonunun değerlendirilmesi nispeten daha zordur” (Adolf Jarisch Junior, 1928).**
- Sol Kalp yetersizliği teşhisi için seçilmiş kritik derecede hasta olgularda; intraarteriyel yol ile arteriyel kan basıncı izlenen ve nefeslerini en az 5-10 sn. boyunca tutabilenlerde Valsalva manevrası yapılabilir. Valsalva manevrası sırasında intratorasik basınç artışına fizyolojik kan basıncı yanıtı, kısa bir artış ve bunu takiben kademeli olarak düşmesidir. Ekspirasyon ile intratorasik basıncın salımı; sol kalbe venöz dönüşün artmasına, sistolik kan basıncının fırlamasına neden olur.

- Valsalva manevrasının bitiminden sonra sistolik arteriyel kan basıncındaki bu artışın amplitüdü direkt olarak SVEF ve fonksiyonu ile koreledir.

Kalp yetersizliği sendromunda sol ve sağ taraf konjesyonunun semptom ve bulguları ne kadar tipik ve spesifikse sistemik hipoperfüzyonunkiler bunlara eklendiğinde oluşan klinik tablo o kadar az tipik ve spesifiktir (ESC2016).

- *Düşük EF'li Hastada Yükselmiş Sol Ventrikül Dolu Basınçlarının (SVDB) Klinik Bulguları Aşağıda Özetlenmiştir (Bakınız Tablo 2)*

Tablo 2. Düşük EF'li KY'de Artmış Dolu Basınçlarının (Pulmoner Kapiller Uç Basıncı/SV Diyastol Sonu Basıncı) Klinik Bulguları

Klinik Bulgular	↑ SVDB	↓ SVEF
Pozitif Hepato-Juguler reflü	+++	+
Anormal Valsalva cevabı: İleri KY'de paradoks nabız.	++	+++
Apikal vurunun yer değiştirmesi	++	+++
Taşikardi	++	+
Üçüncü kalp sesi	+	++
Şişmiş pulsatil Juguler venler	+	+++

3.1.B

Perfüzyon İndeksleri

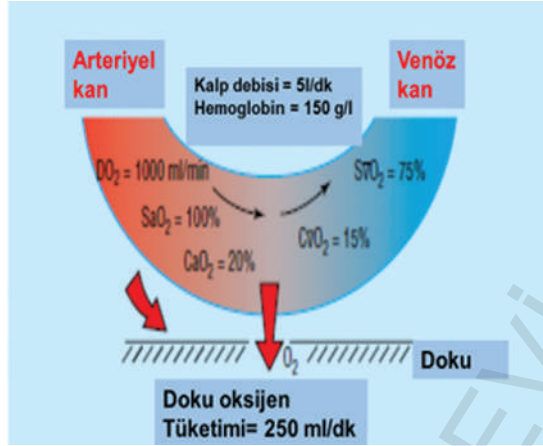
Doku perfüzyonunun izlenmesi, akut dolaşım yetmezliğinin tedavisinde önemli bir adımdır. Hücresel disfonksiyonun varlığı, hipotansiyon olmasa bile şok tanımının temel bir bileşeni olmuştur.¹ Doku perfüzyonu için ideal parametre; hızlı, invaziv olmayan ve ileri becerilere ihtiyaç duyulmadan kolayca ve doğru ölçülebilmelidir. Doku perfüzyonunun tayin edilmesi klinik değerlendirme ve de biyomarkerleri ihtiva eder. Serum laktat ve santral venöz oksijen saturasyonu gibi popüler doku perfüzyonu biyomarkerleri global doku perfüzyonunun göstergeleridir. Özellikle vital olmayan organlarda periferik dolaşımın izlenmesi, doku perfüzyonunun izlenmesi için ek yeni bilgiler sağlar.

- Periferik, hayati olmayan organ perfüzyonu daha erken bozulur ve hayati organlardan daha sonra düzelir. Yeni invaziv olmayan cihazların yanı sıra klinik skorlama sistemlerinin (kapiller yeniden dolma süresi, mottling skoru gibi) kullanılması ile periferik dolaşımın değerlendirilmesi daha kolay hale gelmiştir.

Doku Perfüzyonunun Belirleyicisi Olarak Kalp Debisi

Oksijen sunumu (DO_2) ve oksijen tüketimi (VO_2) arasındaki denge, doku perfüzyonu kavramını ve organ disfonksiyonunun gelişimini anlamak için temel dayanak olarak kabul edilir. Stabil durumda VO_2 , DO_2 'nin sadece %25'ini oluşturur (Şekil 1).

Şok durumunda, VO_2 DO_2 oranı dışında bir noktaya yükselir; bu nokta VO_2 'nin DO_2 'ye bağımlı olduğu kritik bir eşiğin altındadır (sunum tüketimi karşılayamaz). Bu noktanın altında, organ perfüzyonu kritik olarak bozulur ve hücresel seviyede anaerobik metabolizmaya geçiş gerçekleşir.²



Şekil 1. Oksijen iletimi (birim zamanda dokulara iletilen miktar) mikrosirkülasyondan (kan debisi) geçen kan hacmine ve kanın içerdiği oksijen miktarına (arteriyel oksijen içeriği (CaO₂)) bağlıdır. Oksijen iletimi (DO₂) = kardiyak output (hemogloblin konsantrasyonu oksijen doygunluğu (SaO₂) X 1.34). Normal yetişkinlerde kabaca 1000 ml/dakikadır ve 250 ml'si dokular tarafından alınır. CvĀO₂ = karışık venöz oksijen içeriği, SvĀO₂ = karışık venöz oksijen saturasyonu

- DO₂'nin ana belirleyicisi kalp debisi olduğundan, çoğu hastanın değerlendirme ve tedavi girişimi bu parametrenin tayin edilmesine, değerlendirilmesine ve optimize edilmesine bağlıdır (**Şekil 1**).
- Kalp debisinin değerlendirilmesi invaziv, minimal invaziv ve non-invaziv yöntemlerle yapılır.³ Şokta ve hemodinamisi bozulmuş hastaların ilk değerlendirmesi sırasında ekokardiyografinin rutin kullanımı önerilir.⁴

Global Perfüzyon Markerleri:

Laktat

Laktat, anaerobik glikolizin son ürünüdür. Hücresel hipoksi veya düşük periferik perfüzyon durumlarında serum laktat seviyesi artar.⁵ Oksijen taşınmasının muhtemelen en önemli yanı düşük kalp debisine bağlı yetersiz sunum sonucudur. Aerobik metabolizma, adenozin trifosfat formunda enerji üretimi için oksijeni kullanan çoğu dokuda görülür. İlk olarak, ATP üretmek için anaerobik solunum kullanılır. Bu ATP üretimi açısından verimsizdir ve ayrıca laktat üretimi ile sonuçlanır. İkincisi olarak ATP sunumunu desteklemek ve hücre fonksiyonlarının devamını sağlamak için beyin, kalp ve adalede depolanmış fosfokreatin alımı vardır. Üçüncüsünde ise hidrojen iyonlarını serbest bırakan mevcut ve yeni ATP'nin sürekli kullanımı vardır. Net sonuç; artan laktat ve hidrojen iyonu üretimidir. Anaerobik metabolizma sırasında piruvat aşağıdaki gibi laktata dönüştürülür.

Piruvat + NADH= Laktat + NAD+

Plazma laktat konsantrasyonu bu nedenle birçok kişi tarafından anaerobik metabolizmanın bir markeri olarak kullanılır. Ancak laktat seviyelerinin yorumlanması komplekstir. Kırmızı kan hücreleri mitokondriden yoksundur ve bazal konsantrasyonun yaklaşık %25'ini oluşturan miktarda laktat üretirler. Diğer %75'i beyin, miyokard, deri ve kas tarafından üretilir. Çeşitli dokular tarafından kullanıldığından veya temizlendiğinden günlük yüksek bir laktat devri (üretim-kullanım-klirens) vardır. Bazı laktatlar, glukoneogenez için kullanılır; ancak çoğu enerji üretimi için oksitlenir. Kas, karaciğer, böbrek ve kalp laktatları kolayca kullanır. Katekolaminler bir enerji substratı olarak laktat üretimini arttırmaları. Solunumsal alkaloz, artmış glikoliz hızına ve hiperlaktasemiye eğilime neden olur. Laktat klirensi organ perfüzyonundan büyük ölçüde etkilenir ve karaciğer, böbrek ve iskelet kasının perfüzyonundaki değişiklikler de laktat seviyelerini etkiler.

Laktat ölçümünün yorumlanması dikkat gerektirir, değeri; üretim ve klirens dengesine bağlıdır. İn vitro metabolizma devam ederken numune alma yeri ve numunenin kullanımı önemlidir. Bu nedenle, laktat varlığı mutlaka laktik asidoz anlamına gelmez; ancak eğilim ölçümleri bir miktar değerli olabilir.

- Egzersiz fiziolojisi ve solunum tıbbında laktat veya “*anaerobik eşik*” kavramı yaygın olarak kullanılmaktadır.
 - Bu; egzersiz sırasında laktatın hızla birikmeye başladığı, maksimum oksijen tüketimi ve maksimum kalp debisine tekabül eden (karşılık geldiği) noktayı tanımlar.
 - Hücreler hipoksik hale geldiğinde laktat seviyelerinin arttığı bilinmelidir. Yüksek laktat seviyesi genellikle artan organ disfonksiyonu ve mortalitesi ile ilişkili kötü bir işarettir. Son yıllarda, kan laktat seviyesi sepsis ve septik şok tanısında önemli bir marker olarak geniş bir kabul görmüş ve sıvı resüsitasyonuna yanıtı değerlendirmede yararlı bulunmuştur. Yükselmiş laktat düzeyi sadece sepsis ve septik şokun markeri değildir. Diğer önemli klinik durumlara da işaret edebilir (ağır sistemik hipoperfüzyon ile ciddi vital organ disfonksiyonu gibi).
- Peki laktat nedir ve bize tam olarak ne anlatıyor? Laktat, insan vücudundaki çoğu doku tarafından üretilen organik bir moleküldür ve en yüksek üretim kasta bulunur. Vücut normalde karbonhidratları, aminoasitleri ve yağları parçalamak için oksijen gerektiren aerobik metabolizma yoluyla enerji üretir. Glikoliz yoluyla glikoz, oksijen ve adenosin trifosfata (ATP'ye) veya enerji üretmek için Krebs döngüsüne giren piruvata dönüştürülür. Eğer vücut hücrelerinin kullanımını için oksijen mevcut değilse, anaerobik metabolizma enerji üretmek için devreye girer: Bu yolda piruvat, laktat dehidrogenaz (LDH) enzimi tarafından laktata metabolize edilir. Laktat hücreleri terk eder, kan dolaşımına girer ve

karaciğere taşınır; burada geri piruvata oksitlenir ve daha sonra ‘Cori döngüsü’ yoluyla glikoza dönüştürülür. Laktat, öncelikle karaciğer ve daha az ölçüde böbrekler ve iskelet kasları tarafından kandan temizlenir.

- Normal bir kan laktat seviyesi 0,5-1 mmol/L’dir. Hiperlaktatemi; metabolik asidoz olmadan, kalıcı, hafif ile orta derecede yüksek (2-4 mmol/L) laktat seviyesi olarak tanımlanır. Bu, yeterli doku perfüzyonu ve doku oksijenasyonu ile ortaya çıkabilir; normal doku perfüzyonu anlamına gelebilir.
 - 4 mmol/L seviyesi, asit-baz dengesini devirmek için yeterince yüksek bir seviye olan “*Laktik asidozu*” tanımlar; bu da metabolik asidoz ile ilişkili olarak düşük serum pH’ı <7.35 ile sonuçlanabilir.
 - Laktat hem venöz hem de arteriyel kandan ölçülebilir.
 - Yanlış yüksek sonuçlardan kaçınmak için serum örnekleri kan örneği alındıktan sonra 15 dakika içinde işlenmelidir. Bu zaman dilimi içinde işlem yapılamazsa, numune buz üzerinde tutulmalıdır.

Hiperlaktatemi ve laktik asidoz; laktat üretiminde bir artış, laktat klirensinde bir azalma veya her ikisinin bir kombinasyonu ile ortaya çıkabilir. Laktat üretimindeki artış tipik olarak, azaltılmış oksijen sunumundan veya oksijen kullanımındaki bir bozukluktan kaynaklanan bozulmuş doku oksijenlenmesinden kaynaklanır ve bunların her ikisi de anaerobik metabolizma artışına yol açar.

Laktik asidozun çoğu nedeni ‘*Tip A-*’ laktik asidoz olarak adlandırılan önemli, sistemik doku hipoperfüzyonuna bağlıdır. Alternatif olarak ‘*Tip B-*’ laktik asidozda; etiyoloji: Hücresel metabolizmanın toksik kaynaklı bozukluğu, lokal hipoperfüzyon (yani bölgesel iskemi), birçok durumda ise mekanizması bilinmiyor.

Laktik asidozun Sık Görülen Bazı (ağırlıklı olarak Tip A Laktik asidoz) Sebepleri:

- a. Septik şok; oksijenin değiştiği yer olan mikrodolaşımın disfonksiyonu (laktat üretimine yol açarken, azalan oksijen sunumu laktat klirensinde azalmaya katkıda bulunur);
- b. Kardiyojenik, obstrüktif ve hemorajik şok; oksijen sunumunda azalmaya ve hipoperfüzyona neden olur;
- c. Kardiyak arrest; arresti takiben (özellikle uzamış kalp-akciğer canlandırmasında) iskemi ve enflamasyon laktat artışına sebep olabilir.
- d. Ciddi akciğer hastalığı, solunum yetersizliği ve pulmoner ödem; aşırı solunum işi anaerobik kas aktivitesine neden olur.
- e. Travma; kan kaybına bağlı hipoperfüzyon yaygındır, laktat düzeylerin artışına neden olur.

- Laktat, doku perfüzyonunun en sık kullanılan belirteçidir.⁶ Laktik asidoz, şokta hastane içi mortalitenin bir göstergesidir.^{7,8} Şok'un tedavi girişimi sırasında artan laktat klirensi (Laktat'ın zaman içinde [dakika] volüm [mililitre] olarak ifade edilen kandan uzaklaştırılması), düzelmiş sonuçlarla ilişkili bulunmuştur.⁹
- Laktik asidoz ayrıca, kalp durmasında¹¹ hastane içi mortalitenin bir göstergesidir.
- ® Düşük debi sendromunda kullanımı tedavinin yönlendirilmesi için hayati öneme sahiptir. Arteriyel oksijen saturasyonu (%90) normal olan bir hastada venöz kanda oksijen saturasyonunun %70-50 ve altında, laktat düzeyinin >1,5 mmol/L üzerinde olması; uzamış dolaşım zamanı ve dokuda artmış oksijen ekstraksiyonu ile hücresel anaerobik metabolizmanın ürünü asidoz riskini yansıtır.
- Bu hastalarda vazopressör, inopressör tedavi başlanması; hipotansif hastalarda dolaşımın damar yatağını daraltmak için taşikardiklerde norepinefrin veya non-taşikardiklerde epinefrin tercih edilebilir veya inotropik tedaviye eklenebilir. Bu durumda sistemik konjesyonla asitte ve şişmiş juguler venleri bulunan hastalarda asitte ponksiyon yararlı olacaktır. Ağır konjesyonda ultrafiltrasyon; farmakolojik destekle ve düşük devirde erkenden uygulanmalıdır.

Venöz Oksijen Saturasyonları

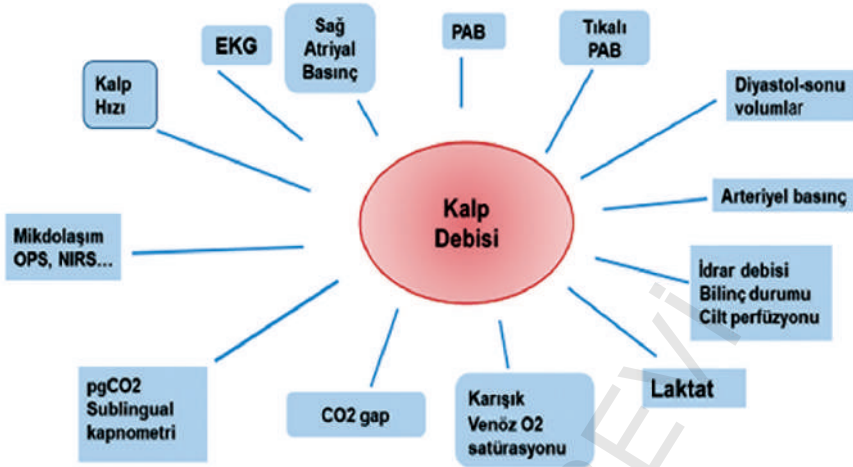
Karışık ve Santral Venöz Oksijen Saturasyonu:

Karışık venöz oksijen saturasyonu (SvO_2) yeterli sistemik oksijen sunumu (DO_2) için bir göstergedir.¹

Bu nedenle, SvO_2 'deki değişiklik DO_2 'nin diğer belirleyicileri stabil olduğu sürece kalp debisindeki değişikliği yansıtır.¹

- Sağlıklı bireylerde SvO_2 değeri %75 iken, kritik hastalarda %70 ve altına düşer (**Şekil 1**). Santral venöz oksijen saturasyonu ($ScvO_2$), oksijen sunumunun bir başka göstergesidir. $ScvO_2$ ve SvO_2 arasındaki korelasyona ilişkin kanıtlar net değildir.^{12,13} $ScvO_2$ üst vücuttaki perfüzyon durumunu yansıtır ve alt vücuttan veya koroner sinüsten gelen kandan etkilenmez.¹⁴ Sağlıklı bireylerde $ScvO_2$ düzeyi, SvO_2 'den daha düşüktür.¹⁵ Bununla birlikte; şok hastalarında $ScvO_2$, kanın üst vücuda yeniden dağıtılması nedeniyle, SvO_2 'yi %20 kadar aşabilir.^{16,17}

$ScvO_2$ ve SvO_2 birbirinin yerine kullanılamaz olsa da şokta (septik) sonucun bir öngöreni olarak hala faydalıdır. Tedavi girişimi sırasında sürekli düşük $ScvO_2$, septik şok hastalarında kötü sonuçlarla ilişkilidir.^{18,19} Klinik değerine rağmen $ScvO_2$, sepsis gibi düşük debi sendromu dahil kritik hastalarda tek başına klinik sonuçların ve tedavi girişiminin hedefi değildir.⁴



Şekil 2. Kalp Debisinin Yorumlanması Etkileyen Faktörler. Kısaltmalar: NIRS- Kızılötesine yakın spektral görüntüleme; OPS- Ortogonal polarizasyon spektral görüntüleme; PAB- pulmoner arter basıncı; PgCO₂- gastrik intramukozal karbondioksit kısmi basıncı

Genel anestezi altında ScvO₂'nin sınırlı değerine rağmen, düşük ScvO₂ değerlerinin daha fazla komplikasyonla ilişkili olduğu kalp cerrahisi hastalarında değerli bir kriter olarak bildirilmiştir.²⁰ Randomize kontrollü bir çalışmada, ScvO₂'nin en az %70 oranında sürdürülmesi kalp cerrahisi hastalarında daha düşük komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur.²¹

- Santral venöz kateter ihtiyacına ek olarak genel anestezi altında ScvO₂, nöromusküler blokerlerin kullanımı oksijen tüketimini azaltacağından, genellikle daha az bilgilendiricidir. Ayrıca, yüksek miktarda (fraksiyonda) oksijen (FiO₂) kullanımı ile yapılan inspirasyon, hipoksemiye düzeltir ve DO₂'yi artırır.²²

CO₂ Aralığı (P (v-a) CO₂):

Santral venöz kandaki PCO₂ ile arteriyel kandaki PCO₂ arasındaki fark, santral venöz-arteriyel CO₂ aralığı (P (v-a) CO₂) olarak bilinir.

- P (v-a) CO₂, periferik dokularda CO₂'yi yıkamak için yeterli venöz kan akımının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.²³ Sistemik kan akımının azalması durumunda yüksek P (v-a) CO₂ (CO₂ aralığı 6 mmHg'nın üzerinde) oluşur. Tedavi girişimi sırasında P (v-a) CO₂'nin normalleştirilmesi, serum laktatın normalleştirilmesi ile ilişkilendirilir.²⁴

Septik şok hastalarında P (v-a) CO₂, kalp debisi ile negatif korelasyon gösterir;²⁵ bu nedenle P (v-a) CO₂, şoklu hastaların tedavi girişimi sırasında yeterli doku perfüzyonunun değerlendirilmesi için yararlı bir parametredir.²⁴ Şokun erken tedavi girişimi sırasında persistan yüksek P (v-a) CO₂ değerleri kötü sonuçlarla ilişkilidir.²⁶

- ScvO₂ azalmış vakalarda yüksek bir P (v-a) CO₂, doku hipoperfüzyonunun yetersiz kalp debisine bağlı olduğunu gösterir; buna karşılık normal P (v-a) CO₂ ise, düzelen kalp debisinin dokulara oksijen sunumunu düzeltme olasılığının düşük olduğunu gösterir.²³
- Normal ScvO₂ ve P (v-a) CO₂ ile Anaerobik metabolizma kanıtı (yani yüksek serum laktat) bulunan olgularda mitokondriyal veya mikro dolaşım bozuklukları bulunduğundan, bunlarda makro-dolaşımın manipülasyonu durumu düzeltmek için etkili olmayacaktır.²³

Diğer şok hastalarındaki değerine ek olarak, P (v-a) CO₂ kardiyojenik şok ve şiddetli izovolemik anemili hastalarda kalp debisi ile negatif korelasyon gösterir.^{27,28}

P (v-a) CO₂'nin değerlendirilmesi için hastanın hem arteriyel hem de santral venöz damar giriş yollarının bulunması gerekir.

Sol Ventriküler Gerginlik/Gerilme:

Sol ventrikülün boyuna gerilmesi (Left ventricular longitudinal strain[LVS]), “endokardın *uzunluğuna kısalma yüzdesi*” olarak tanımlanır.²⁹ Sol ventrikül fonksiyonunu değerlendiren geleneksel parametre ‘ejeksiyon fraksiyonudur’; ancak bu parametrenin doğruluğu ve güvenilirliği kardiyak preload ve kalp hızı ile karıştırılabilir, şaşırtabilir; ayrıca EF ölçümü operatöre yüksek oranda bağımlıdır; bu nedenle LVS, miyokard iskemisinin erken saptanmasında yardımcı olabilecek sistolik fonksiyonun (sirkumferansiyel global’den ziyade bölgesel kısalma ile) değerlendirilmesi için yeni bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır.³⁰

LVS’nin, sistemik oksijen sunumunun bir ölçüsü olarak önemi değerlendirildi; LVS, şok hastalarında artmış serum laktat ve düşük ScvO₂ (santral venöz O₂ saturasyonu) ile ilişkili bulunmuştur.³¹ Bu çalışma bulguları, LVS’nin doku perfüzyonunun değerlendirilmesinde invaziv olmayan bir yöntem olabileceğini düşündürdü. Diğer durumlarda kullanışlılığı ile ilgili kanıt yoktur.

Hastadan elde edilen bu parametreleri yüksek doğruluk ve güvenile bilirlilik ile değerlendirmek için deneyimli, hastanın klinik muayene sonuçlarını bilen bir eko-kardiyografi uzmanı gerekir.³¹

Lokal Perfüzyon Markerleri:

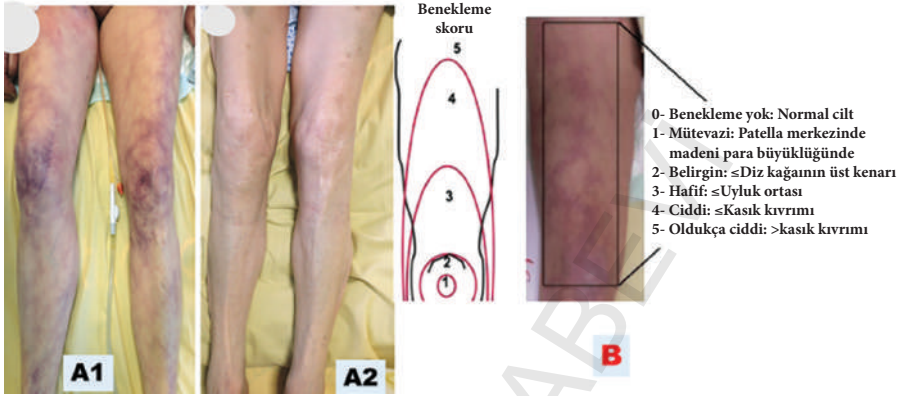
Sıcaklık Değerleri ve Gradyanları: Cilt sıcaklığı, periferik vazokonstriksiyonun geleneksel bir belirtisidir. Cilt sıcaklığı soğuk olan kritik derecede hasta olgularının, cilt ısısı sıcak olan hastalara kıyasla kalp indeksi ve SvO₂ değeri daha düşük ve serum laktat düzeyleri daha yüksek olarak bulundu.³² Sıcaklık gradyanları; periferik perfüzyonu değerlendirilmek için daha iyi ve subjektif yöntemlerdir.^{33,34}

- Santralden ayak parmağına sıcaklık gradyanı (**'Tc-Toe'** [*ayak başparmağı*]): "Timpanik membranda ölçülen santral sıcaklık ile bir deri 'prob'u tarafından ölçülen ayak başparmağının ventral yüzeyindeki sıcaklık arasındaki farktır". Timpanik- ayak başparmağı sıcaklık gradienti periferik vazokonstriksiyonun bir ölçüsü olarak kullanılmıştır; bu yöntemin vücut ısısından daha düşük oda sıcaklığı gibi hipotermiden etkilenme dezavantajı vardır.³⁴
- Parmak ucu ve önkol (**'Tskin-diff'**) arasındaki sıcaklık gradyanı da periferik vazokonstriksiyonun bir markeri olarak bildirilmiştir. T skin-diff, iki cilt probu kullanılarak ölçülen ön kolun indeksindeki (işaret parmağı) ve radyal tarafındaki sıcaklıklar arasındaki farktır. Tskin-diff'in ortam sıcaklığından etkilenmeme avantajı vardır, çünkü ortam sıcaklığındaki değişiklik hem parmak ucunu hem de önkolu eşit derecede etkileyecektir.^{34,35}
 - Klinikte -7° C'den fazla 'Tc-toe' (timpanik ayak başparmağı sıcaklık farkı) ve 0° C'den fazla Tskin-diff (parmak ucu- önkol sıcaklık farkı) vazokonstriksiyonun göstergeleridir.³⁴ 2 ve 4° C'den fazla T skin-diff, sırasıyla intermediyer ve şiddetli vazokonstriksiyon varlığını gösterir.³⁵ Akut dolaşım yetmezliği olan hastalarda ise T skin-diff ile kötü sonuçlar arasında bir ilişki vardır; genellikle klinikte kronik KY hastalarında kronik düşük debi sendromunda kullanımı tavsiye edilir.

Cilt beneklenmesi (mottling): Cilt beneklenmesi "düzensiz cilt renk değişikliği" (beneklenmesi) olarak tanımlanır ³³(**Şekil 3**). Cilt beneklenmesi heterojen küçük damar vazokonstriksiyonun bir sonucudur.³⁸ Cilt beneklenmesi, periferik hipoperfüzyonun kolayca değerlendirilebilen bir bulgusudur. Yanıklarda, amputasyonlarda ve koyu tenlilerde sınırlı bir değere sahiptir.

Altı dereceli bir puanlama sistemi (0'dan 5'e kadar) ile değerlendirilir; diz etrafında beneklenme derecesine bağlı olarak "Ait-Oufella" ve arkadaşları tarafından tanıtılmıştır,³⁹ buna göre: Cilt beneklenme skoru (SMS [Skin mottling score]) 0: beneklenme yok, 1: diz merkezinde madeni para büyüklüğünde bir benek alanı; 2: diz kapağının üst kenarının üzerine çıkmayan bir beneklenme alanı; 3: alt uyluğa lokalize bir beneklenme alanı; 4: kasık kıvrımının altında, üst uyluğa ulaşan bir beneklenme alanı; 5: kasık kıvrımının üzerine ulaşan geniş benekli alan.³⁹ SMS pe-

riferik hipoperfüzyonun ciddiyetinin öznel bir tahmini olabilir. Daha yüksek SMS (4 ila 5 puan); genel yoğun bakım ünitelerinin (YBÜ) popülasyonunda ve şok hastalarında kötü sonuçlar ile ilişkiliydi.^{40,41}



Şekil 3. Cilt Beneklenmesi (Mottling) ve Cilt Beneklenme Skoru. Şok hastalarında yaygın bir klinik bulgu olan cilt beneklenmesi, cilt hipoperfüzyonuna bağlı cilt renginde oluşan şiddetli bir değişikliktir. Çoğu zaman diz çevresindeki alanda kendini gösterir; ancak kulaklarda ve parmaklarda da görülebilir (A2). Mekanik ventilasyon, plazma hacmi genişlemesi ve inotropik ajanlar gibi destekleyici bakım ile tedavi edilebilir (A2). Cilt beneklenme skoru (B).

Şok hastalarının tedavi girişimi sırasında beneklenme skoru ve cilt perfüzyonundaki değişiklikler (lazer Doppler ile) arasında iyi bir korelasyon olduğu bildirildi.⁴² 6 saatten daha uzun süren cilt lekelenmesi, SMS'den bağımsız olarak YBÜ mortalitesi ile ilişkiliydi.⁴⁰

Kapiller Yeniden Dolun Süresi (Capillary refill time-CRT): CRT şu şekilde tanımlanır: Parmakucuna "beyazlatana kadar uygulanan basınç/sıkıştırma kaldırıldıktan sonra cildin renginin bazal rengine dönmesi için gereken süredir.³³ CRT klinik olarak parmak ucu^{35,43} veya diz bölgesi üzerinden ölçülebilir. CRT, periferik kapiller kan akımının bir ölçüsüdür.

CRT, idrar çıkışı ve serum laktat seviyeleri ile iyi bir korelasyon gösterdi. Süresi uzamış CRT, şok hastaları ve durumu kritik hastalarda³⁴ kötü sonuçlarla da ilişkilendirilmiştir.⁴³

- 2.5 ile 5 saniye arasında değişen sınır değeri ile şok hastalarında uzamış CRT'nin normalleşmesi sağkalım oranının artmasıyla ilişkili bulundu.⁴⁴ Süresi uzamış CRT, abdominal cerrahi sonrası hastalarda da kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.³⁵

Periferik Perfüzyon İndeksi (PPI): PPI “nabız oksimetresine ulaşan ışığın pulsatil ve pulsatil olmayan bileşeni arasındaki oranı temsil eder.⁴⁵ (Şekil 4)” Pulsatil (arteriyel) akım vazokonstriksiyon ve vazodilatasyondan etkilenen tek kısım olduğundan; PPI, periferik perfüzyon için sayısal, invaziv olmayan bir ölçü olarak kabul edilmiştir.

PPI, sabit pulsatil olmayan kan akımı bileşeni ile azalan pulsatil bileşene bağlı hipoperfüzyon durumlarında azalır.⁴⁵

PPI’deki değişiklik; sıcaklık gradyanları, laktat düzeyi ve P (v-a) CO₂ gibi diğer hipoperfüzyon ölçümlerindeki değişikliği yansıtır.^{45,46} Kritik hastalarda 1,4’ten düşük PPI hipoperfüzyonun bir markeridir; 0,6’dan düşük PPI, 30 günlük mortalite için bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur.⁴⁶ Şok hastalarında, 0,3’ten düşük PPI vazopressör tedavisini öngörmüştür⁴⁷ ve 0,2’nin altında ise mortaliteyi öngörmüştür.⁴⁸

PPI invaziv olmayan bir yöntemdir; ancak özel bir nabız oksimetresi gerekir. PPI, yüksek çarpıklık⁴⁵ ve yüksek bireyler arası değişkenlik ile karakterizedir.⁴⁹ Bu nedenle, kullanım eğilimi tek bir ölçüden ziyade takip için izlemede daha yararlıdır.

Doku oksijen saturasyonu (StO₂): Doku oksijen saturasyonu, kızıl ötesine yakın spektroskopik (NIRS) kullanılarak ölçülür.⁶ StO₂ ile ölçüm,oksi- ve deoksihemoglobinler arasındaki ışık emilimindeki farka dayanmaktadır.⁵⁰ StO₂; dokulardaki hemoglobin oksijen saturasyonunu gösterir.⁶

- StO₂ için normal değer %87’dir; bu da arteriyel, venöz ve kollateral kan oksijen saturasyonunun toplamını gösterir.⁵¹ StO₂ ölçümü için en yaygın olarak tenar ve frontal bölgeler kullanılır, hiperfüzyon ve hipoksi durumlarında StO₂ düşer.⁵⁰

Tenar StO₂; şokun şiddetine göre hipoperfüzyon durumlarında düşer ve şiddetli şok hastalarını ayırt edebilir.^{51,52} StO₂, gelecekte çoklu organ fonksiyon bozukluğunun gelişme riski ile ilişkilidir.⁵³

StO₂ invaziv olmayan bir parametredir; ancak, bazı sınırlamaları vardır: a) İlk olarak; StO₂ sağlıklı gönüllüler, hafif ve orta şiddette şok hastaları arasında yüksek değişkenlik gösterir.⁵¹ Değeri ciddi şok hastaları ile sınırlıdır. b) İkincisi; bu yüksek değişkenlik StO₂’nin tek ölçüm değerine göre takipte kullanımı tekrarlayan ölçümler ile yararlı parametredir.⁴⁹ c) Üçüncü olarak, seprtik şok hastalarında StO₂’nin değeri düşüktür.^{6,57}

Sürekli transkutan oksijen ölçümü: Subkutan kısmi oksijen basıncı (*Subcutaneous partial oxygen pressure [PtCO₂]*) daha önce invaziv subkutan probalar kullanılarak ölçülmüştür;⁵⁸ ancak daha yeni teknoloji, noninvaziv transkutanöz probalar kullanarak PtCO₂ ölçümünü kolaylaştırmıştır.^{59,60} Yetişkinlerde PtCO₂’nin sınırlı kullanımı; bunların daha kalın epidermise bağlı olarak değeri ve arteriyel oksijen tansiyonu arasındaki uyuma eksikliğinden kaynaklanmaktadır.⁶¹

Yetişkinlerdeki düşük doğruluğuna rağmen, $PtCO_2$ 'nin kritik hasta sonuçlarının yararlı bir öngöreni olduğu bildirilmiştir.^{59,60} Daha yeni bir parametre olan oksijen zorlama testi (*oxygen challenge test OCT*), periferik zayıf perfüzyonunun erken tanı aracı olarak bildirilmiştir.^{48,62,63} OCT $PtCO_2$ cevabı 5 dakika süreyle FiO_2 'nin 1'e yükseltmesi $PtCO_2$ cevabıdır. $PtCO_2$ şokta olmayan hastalarda artmış FiO_2 ile $PtCO_2$ artar. Oysa şok hastalarında artmış FiO_2 'ye zayıf yanıt verir. OCT sonrası $PtCO_2$ 'de 21 mmHg'lık bir artış daha iyi hasta sonuçları ile ilişkili bulunmuştur.⁶² Sürekli transkutan oksijen ölçümünün bazı sınırlamaları vardır. $PtCO_2$ özel monitör ve elektrotlara ihtiyaç duyar. Dahası, kesin bir sınır değeri yoktur. OCT'nin ise değeri sadece entübe hastalar ile sınırlıdır

Sonuç olarak: Doku perfüzyonunun izlenmesi ve değerlendirilmesi şunları içerir: En başta ustaca ve dikkatle yapılan klinik muayeneye ek olarak global doku perfüzyonunun biyomarkerleri, vital olmayan organlarda perfüzyonun değerlendirilmesinin ölçüleri.

Perfüzyon indeksleri için üç ana klinik sonuç bildirilmiştir: (1) Şok hastalarında, zayıf doku perfüzyonunun varlığı genellikle daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. (2) Yeterli tedavi girişimine rağmen kalıcı olarak bozulmuş perfüzyon daha kötü sonuçlar ile ilişkilidir. (3) Bazı perfüzyon indekslerinin normalleştirilmesi (laktat ve santral venöz oksijen saturasyonu) şoklu ve kritik derecede hasta hastalarda tedavi girişimlerinin hedeflerinden biri haline gelmiştir. Valsalva manevrası, pulsus alternans ve paradoksus, pulsus defisit, periferik nabız kalitesi yatak başı fizik muayenede DKDS hastalarında bulunan tarihi kanıtlardır

Toplu kanıtlar bozulmuş periferik perfüzyon ve mortalite arasındaki açık ilişkiyi gösterse de sistemik hipoperfüzyonun tedavi hedefi olarak hangi perfüzyon indekslerinin kullanılacağı belirsizdir.

Kaynaklar

1. Vincent J-L, Pelosi P, Pearse R, Payen D, Perel A, Hoefl A, et al. Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. *Crit Care*. 2015;19(1):224.
2. Lighthall GK, Singh S. Perioperative maintenance of tissue perfusion and cardiac output in cardiac surgery patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;18(2):117–36.
3. Jozwiak M, Monnet X, Teboul J-L. Monitoring: from cardiac output monitoring to echocardiography. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(5):395–401.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486–552.
5. Fuller BM, Dellinger RP. Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill.
6. Mayer K, Trzeciak S, Puri NK. Assessment of the adequacy of oxygen delivery. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22:437–43.
7. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1670–7.

8. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med.* 2007;33(6):970–7.
9. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1637–42.
10. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma.* 1993;35(4):584–8. discussion 588–9.
11. Kliegel A, Losert H, Sterz F, Holzer M, Zeiner A, Havel C, et al. Serial lactate determinations for prediction of outcome after cardiac arrest. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(5):274–9.
12. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, Katz NM, Seneff MG, Shah M. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest.* 2004;126(6):1891–6.
13. Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C, Boerner U. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology.* 2005;103(2):249–57.
14. Glamann DB, Lange RA, Hillis LD. Incidence and significance of a “step-down” in oxygen saturation from superior vena cava to pulmonary artery. *Am J Cardiol.* 1991;68(6):695–7.
15. BARRATT-BOYES BG, WOOD EH. The oxygen saturation of blood in the venae cavae, right-heart chambers, and pulmonary vessels of healthy subjects. *J Lab Clin Med.* 1957;50(1):93–106.
16. Lee J, Wright F, Barber R, Stanley L. Central venous oxygen saturation in shock: a study in man. *Anesthesiology.* 1972;36(5):472–8.
17. Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L, Cain SM. Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest.* 1989;95(6):1216–21.
18. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO₂) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med.* 2010;55(1):40–6. e1.
19. Boulain T, Garot D, Vignon P, Lascarrou J-B, Desachy A, Botoc V, et al. Prevalence of low central venous oxygen saturation in the first hours of intensive care unit admission and associated mortality in septic shock patients: a prospective multicentre study. *Crit Care.* 2014;18(6):609.
20. Collaborative Study Group on Perioperative ScvO₂ Monitoring. Multicentre study on peri- and postoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients. *Crit Care.* 2006;10(6):R158.
21. Pölonen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 2000;90(5):1052–9.
22. Van der Linden P, Schmartz D, Gilbert E, Engelman E, Vincent JL. Effects of propofol, etomidate, and pentobarbital on critical oxygen delivery. *Crit Care Med.* 2000;28(7):2492–9.
23. Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med.* 2016;5(1):47–56.
24. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(7):371–80.
25. Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ. Venous-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest.* 1992;101(2):509–15.
26. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF, et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care.* 2013;17(6):R294.
27. Teboul JL, Mercat A, Lenique F, Berton C. Value of the venous-arterial PCO₂ gradient to reflect the oxygen supply to demand in humans: effects of dobutamine. *Crit Care Med.* 1998;26(6):1007–10.
28. Kocsi S, Demeter G, Ércses D, Kaszaki J, Molnár Z. Central venous-to-arterial CO₂-gap may increase in severe isovolemic anemia. *PLoS One.* 2014;9(8):e105148.
29. Voigt J-U, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation.* 2003;107(16):2120–6.
30. Hoit BD. Strain and strain rate echocardiography and coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(2):179–90.

31. Lanspa MJ, Pittman JE, Hirshberg EL, Wilson EL, Olsen T, Brown SM, et al. Association of left ventricular longitudinal strain with central venous oxygen saturation and serum lactate in patients with early severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2015;19:304.
32. Kaplan LJ, McPartland K, Santora TA, Trooskin SZ. Start with a subjective assessment of skin temperature to identify hypoperfusion in intensive care unit patients. *J Trauma*. 2001;50(4):620–7. discussion 627–8.
33. Ait-Oufella H, Bakker J. Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):2070–2072.
34. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2009;37(3):934–8.
35. van Genderen ME, Paauwe J, de Jonge J, van der Valk RJP, Lima A, Bakker J, et al. Clinical assessment of peripheral perfusion to predict postoperative complications after major abdominal surgery early: a prospective observational study in adults. *Crit Care*. 2014;18(3):R114.
36. van Genderen ME, Lima A, Akkerhuis M, Bakker J, van Bommel J. Persistent peripheral and microcirculatory perfusion alterations after out-of-hospital cardiac arrest are associated with poor survival. *Crit Care Med*. 2012;40(8):2287–94.
37. Pezawas T, Rajek A, Plöchl W. Core and skin surface temperature course after normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass and its impact on extubation time. *Eur J Anaesthesiol*. 2007;24(1):20–5.
38. Lima A, Takala J. Clinical significance of monitoring perfusion in non-vital organs. *Intensive Care Med*. 2014;40(7):1052–4.
39. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med*. 2011;37(5):801–7.
40. Coudroy R, Jamet A, Frat JP, Veinstein A, Chatellier D, Goudet V, et al. Incidence and impact of skin mottling over the knee and its duration on outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2015;41(3):452–9.
41. de Moura EB, Amorim FF, da Cruz Santana AN, Kanhouche G, de Souza Godoy LG, de Jesus AL, et al. Skin mottling score as a predictor of 28-day mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2016;42(3):479–80.
42. Ait-Oufella H, Bourcier S, Alves M, Galbois A, Baudel J-L, Margetis D, et al. Alteration of skin perfusion in mottling area during septic shock. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):31.
43. Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, Pichereau C, Alves M, Bertinchamp R, et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med*. 2014;40(7):958–64.
44. Hernandez G, Luengo C, Bruhn A, Kattan E, Friedman G, Ospina-Tascon G, et al. When to stop septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring. *Ann Intensive Care*. 2014;4:30.
45. Lima AP, Beelen P, Bakker J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit Care Med*. 2002;30(6):1210–3.
46. He H, Long Y, Liu D, Wang X, Zhou X. Clinical classification of tissue perfusion based on the central venous oxygen saturation and the peripheral perfusion index. *Crit Care*. 2015;19(1):330.
47. Rasmy I, Mohamed H, Nabil N, Abdalah S, Hasanin A, Eladawy A, et al. Evaluation of perfusion index as a predictor of vasopressor requirement in patients with severe sepsis. *Shock*. 2015;44(6):554–9.
48. He HW, Liu DW, Long Y, Wang XT. The peripheral perfusion index and transcutaneous oxygen challenge test are predictive of mortality in septic patients after resuscitation. *Crit Care*. 2013;17(3):R116.
49. Hoiseth LØ, Hisdal J, Hoff IE, Hagen OA, Landsverk SA, Kirkebøen KA. Tissue oxygen saturation and finger perfusion index in central hypovolemia: influence of pain. *Crit Care Med*. 2015;43(4):747–56.
50. Landesberg G, Shamir M, Avidan A. Early noninvasive detection of hypovolemia in trauma patients—are we there Yet?*. *Crit Care Med*. 2015;43(4):907–8.
51. Crookes BA, Cohn SM, Bloch S, Amortegui J, Manning R, Li P, et al. Can near-infrared spectroscopy identify the severity of shock in trauma patients? *J Trauma*. 2005;58(4):806–13. discussion 813–6.
52. Mancini DM, Bolinger L, Li H, Kendrick K, Chance B, Wilson JR. Validation of near-infrared spectroscopy in humans. *J Appl Physiol*. 1994;77(6):2740–7.

53. Nicks BA, Campons KM, Bozeman WP. Association of low non-invasive nearinfrared spectroscopic measurements during initial trauma resuscitation with future development of multiple organ dysfunction. *World J Emerg Med.* 2015;6(2):105–10.
54. Smith J, Bricker S, Putnam B. Tissue oxygen saturation predicts the need for early blood transfusion in trauma patients. *Am Surg.* 2008;74(10):1006–11.
55. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown 3rd JM, Rodriguez AL, Magovern CJ, Zaubler T, Freundlich KPG. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(1):36–44.
56. Daubenev PE, Pilkington SN, Janke E, Charlton GA, Smith DCWS. Cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: comparison with jugular bulb oximetry. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(3):930–4.
57. Macdonald SPJ, Brown SGA. Near-infrared spectroscopy in the assessment of suspected sepsis in the emergency department. *Emerg Med J.* 2015;32(5):404–8.
58. Waxman K, Annas C, Daughters K, Tominaga GT, Scannell G. A method to determine the adequacy of resuscitation using tissue oxygen monitoring. *J Trauma.* 1994;36(6):852–6. discussion 856–8.
59. Shoemaker WC, Wo CC, Chan L, Ramicone E, Kamel ES, Velmahos GC, et al. Outcome prediction of emergency patients by noninvasive hemodynamic monitoring. *Chest.* 2001;120(2):528–37.
60. Tatevossian RG, Wo CC, Velmahos GC, Demetriades D, Shoemaker WC. Transcutaneous oxygen and CO₂ as early warning of tissue hypoxia and hemodynamic shock in critically ill emergency patients. *Crit Care Med.* 2000;28(7):2248–53.
61. Huch R, Huch A, Lübbers DW. Transcutaneous measurement of blood Po₂ (tcPo₂)—method and application in perinatal medicine. *J Perinat Med.* 1973;1(3):183–91.
62. Yu M, Morita SY, Daniel SR, Chapital A, Waxman K, Severino R. Transcutaneous pressure of oxygen: a noninvasive and early detector of peripheral shock and outcome. *Shock.* 2006;26(5):450–6.
63. He H-W, Liu D-W, Long Y, Wang X-T, Chai W-Z, Zhou X. The transcutaneous oxygen challenge test: a noninvasive method for detecting low cardiac output in septic patients. *Shock.* 2012;37(2):152–5.
64. Yu M, Chapital A, Ho HC, Wang J, Takanishi D. A prospective randomized trial comparing oxygen delivery versus transcutaneous pressure of oxygen values as resuscitative goals. *Shock.* 2007;27(6):615–22.
65. Lima A. Current status of tissue monitoring in the management of shock. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(3):274–8.
66. Tanaka S, Harrois A, Nicolai C, Flores M, Hamada S, Vicaut E, et al. Qualitative real-time analysis by nurses of sublingual microcirculation in intensive care unit: the MICRONURSE study. *Crit Care.* 2015;19:388.
67. Lima A, López A, van Genderen ME, Hurtado FJ, Angulo M, Grignola JC, et al. Interrater reliability and diagnostic performance of subjective evaluation of sublingual microcirculation images by physicians and nurses: a multicenter observational study. *Shock.* 2015;44(3):239–44.
68. Naumann DN, Mellis C, Husheer SLG, Hopkins P, Bishop J, Midwinter MJ, et al. Real-time point of care microcirculatory assessment of shock: design, rationale and application of the point of care microcirculation (POEM) tool. *Crit Care.* 2016;20(1):310.
69. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580–637.
70. van Genderen ME, Klijn E, Lima A, de Jonge J, Sleeswijk Visser S, Voorbeijtel J, et al. Microvascular perfusion as a target for fluid resuscitation in experimental circulatory shock. *Crit Care Med.* 2014;42(2):e96–105.
71. Pe M, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, et al. Early peripheral perfusion-guided fluid therapy in patients with septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(4):477–80.

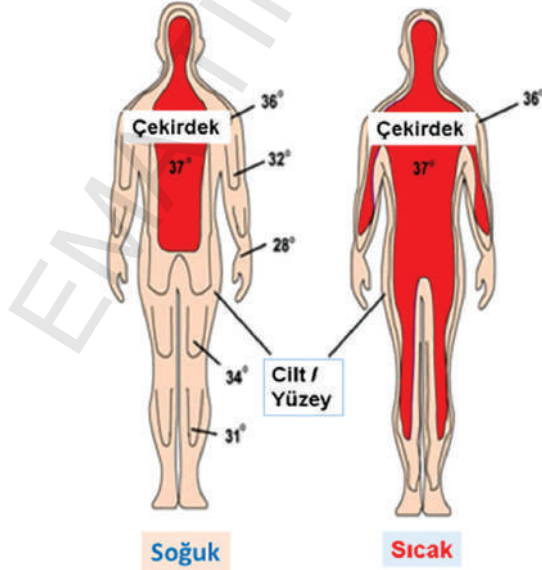
3.2.

Periferik Perfüzyonu Fizik Muayene ile Klinik Değerlendirme

Düşük debi sendromu “yoğun bakım pratiği ve tedavi yaklaşımının merkezinde” olmaya devam etmektedir.

Sıcaklık

En eski teşhis parametrelerinden biri olan sıcaklık, insan sağlığı ve hastalığının önemli bir göstergesidir. Vücut sıcaklığı ‘çekirdek’ ve ‘cilt yüzey’ sıcaklığı diye ikiye bölünebilir (Şekil 1).



Şekil 1. Çekirdek ve Cilt Yüzey Sıcaklığının Dağılımı
(Advanced Biomedical Engineering 7: 88-99, 2018.)

- Çekirdek sıcaklığı, vücudun sıcaklık düzenleyici merkezi olan hipotalamusun sıcaklığı olarak tanımlanır ve işitsel kanal, özofagus ve mideden alınan ölçümler ile çekirdek sıcaklığı tahmin edilir.
 - Ancak rektal sıcaklık, hipotalamik sıcaklığı tahmin etmek için daha doğru bir yöntemdir.

Vazomotor sistem; terleme ve buharlaşma yolu ile bu sistem çekirdek sıcaklığını dar bir aralıkta tutabilir, sürdürebilir (**Şekil 3**). Çekirdek sıcaklığındaki dalgalanma sirkadiyen bir ritim gösterir ve sabahın erken saatlerinde en düşüktür, öğleden sonra veya akşam saatlerinde yaklaşık 1°C'lik bir farkla zirve düzeyine ulaşır.

- Gövdenin cilt sıcaklığı genellikle 33.5° ve 36.9°C arasında değişir. Cilt yüzeyinin sıcaklığı yüzeysel arterlerdense yüzeysel venlerin üzerinde daha düşüktür. Ayrıca burun, kulaklar, el ve ayak parmakları gibi çıkıntılı ve belirgin kavisli kısımlar üzerinde de daha düşüktür (**Şekil 2**).



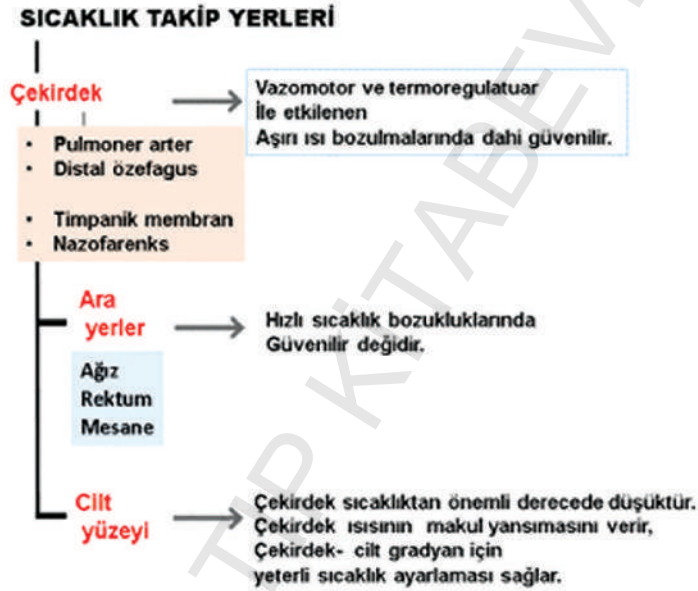
Şekil 2. Normal Fizyolojik Koşullarda Farklı Sıcaklık Eşikleri

(Downloaded free from <http://www.joacp.org> on Friday, September 22, 2017, IP: 191.101.89.59).

- Cilt sıcaklığını ölçmenin avantajı, termometreye erişim kolaylığındandır. Ayrıca cilt, farklı sıcaklıklara sahip ortamın sınırında bulunur. Bundan başka hava akımı, termal radyasyon, terleme, cildin kan akımı ve giyilen elbise ile örtülme nedenleriyle hem dokuda hem de çevrede oldukça belirgin sıcaklık gradyanları

gelişebilir (**Şekil 3**). Cilt sıcaklığı heterojen ve çevreleyen ortama duyarlı, hassas ve savunmasız olup kolay etkilenmesine rağmen, sıcaklığın ölçüm yeri ve aktivite seviyesine göre çekirdek sıcaklık değişimini yansıtan makul bir endeks olabilir. Cilt sıcaklığı, termoregülatör sistem tarafından çevre ile ısı alışverişi, değişimi yapan ana yol olarak çekirdek sıcaklığı ile ilişkilidir.

- o Bu nedenle, termo-neutral durumda, örneğin üst toraks veya aksilla gibi yerlerdeki cilt sıcaklığı çevreleyen ortamdan daha az etkilendiğinden çekirdek sıcaklık değişimini yansıtabilir (**Şekil 3**).



Şekil 3. Sıcaklık Takibi için Uygun Ölçüm yerleri.

(<http://www.joacp.org> on Friday, September 22, 2017, IP: 191.101.89.59)

- İç gövde/çekirdek sıcaklığı - 'Tc' (*core temperature*)'nin doğru bir şekilde izlenmesi, genellikle invaziv ölçüm yöntemleri gerektirir. En sık oral sıcaklık ölçümü ('Toral') için cıvalı termometre kullanılır, neredeyse 18. yüzyıldan beri Tc ölçümü için tek araçtır. Rektal ('Tre') ve özofagus sıcaklıkları ('Toes') termoregülatör araştırmalarda en çok tercih edilen ölçüm alanları olmuştur.
- Bununla birlikte, bu ölçüm yerlerine ('Tre', 'Toes', 'Toral') ve metotlarına bakıldığında, Tc'yi ölçmek için bu yerlerin kullanımı uygun değildir. 'Toral' ölçümler her zaman mümkün veya doğru değildir. Termistörük takmanın zorluğu, burun pasajlarında tahriş ve genel denek rahatsızlığından 'Toes' istenmeyen ve tercih edilmeyen bir durumdur. 'Tre' yoğun sancı ve uzun bir cevap süresine sahip olduğundan birçok koşulda kullanımı uygun değildir.

- Vücudun tam ve düzgün çalışması, vücut çekirdek sıcaklığının (Tc) 36.5 ile 38.5°C arasında tutulmasına bağlıdır. Vücudun sistemlerinin malfonksiyonu (fonksiyon bozukluğu); Tc bu değerlerden yükseldikçe veya düştükçe ortaya çıkar. Varyans büyüdükçe, malfonksiyon da artar.
 - 41.5°C'nin üstünde veya 33.5°C'nin altında Tc, vücudun normal fonksiyonunda hızlı bir düşüşe neden olur, bu da sistemik dokuların hasar görmesine ve sonunda da ölüme neden olabilir.
- İki farklı mekanizma vücutta Tc artışına neden olur: Birincisi, ateşle sonuçlanan olası enfeksiyon veya kontaminasyona eşlik eden vücudun bir veya daha fazla iç sisteminin malfonksiyonu ile gösterilir. Tamamen farklı bir doğaya sahip olan ikincisi, çevreden absorbe edilen ısı miktarı, metabolik ısı oluşumu ve esas olarak terleme yoluyla vücuttan yayılan ısı miktarı arasındaki hassas denge bozulması ile gösterilir. Bu iki mekanizmanın farklılıklarına ve farklı tedavilerine rağmen her iki durumun sonucu da fatal olabilir.

Sistemik Dolaşımın Markeri

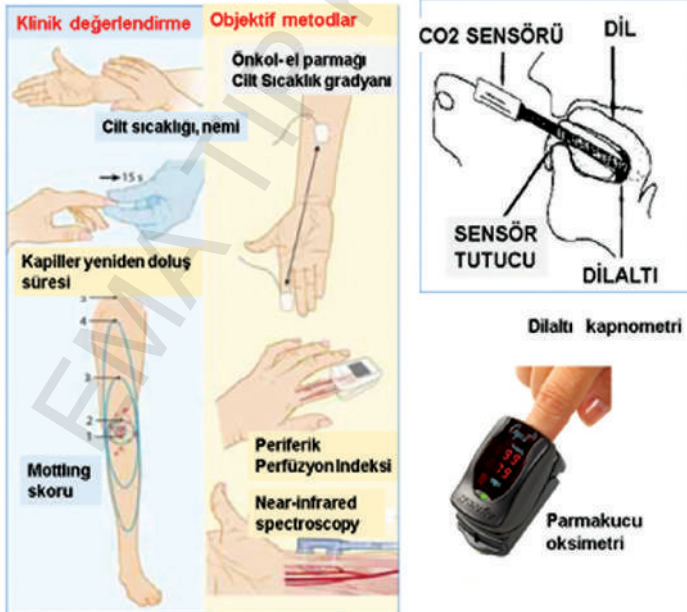
- Cilt sıcaklığının ölçülmesi; periferik dolaşım durumunun dolaylı, invaziv olmayan bir değerlendirmesini sağlar. Cilt sıcaklığı; birbirleriyle ilişkili kan volümü, miyokardiyal kontraktile, sempatik sinir sistemi stimülasyonu, dolaşan vazodilatör maddeler ve lokal homeostatik mekanizmalar gibi çok sayıda faktörden hem kalp debisinden hem de arteriolar damarların tonusundan etkilenir.
- Periferik sıcaklıktaki değişikliklerin, hipovolemik ve kardiyojenik şokta prognostik ve tanısal değere sahip olduğu ve inotropik tedavide bile sıvının yeterliliği için invaziv olmayan bir rehber olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir.
 - Çekirdek-Periferik sıcaklık gradyanı hemodinamik durumu değerlendiren, invaziv olmayan bir yöntem olarak kullanılır.
 - Klinik muayene, dispnenin kardiyak ve solunumsal nedenlerini her zaman kolayca ayırt edemez, bu nedenle özellikle düşük debi sendromunda pompa yetersizliğine bağlı dispnenin uygun hayati önemdeki tedavisi gecikebilir. Timpanik ve burun ucu sıcaklıkları arasındaki farkın ölçülmesi, dispnenin kardiyak ve solunumsal nedenlerini ayırt etmek için kullanılabilir.
- Kardiyovasküler nedenli nefes darlığı olan hastaların çekirdek- periferik sıcaklık gradyanını ölçmek için oldukça farklı testler kullanılmıştır. Timpanik ve yüzey sıcaklığını ölçmek için hem timpanik membran hem de burun ucu sıcaklıkları ölçülebilir (ikincisi cihazı cildin hemen üstünde tutarak).
 - Çekirdek- periferik sıcaklık gradyanının $>8^{\circ}\text{C}$ ölçülmesi, nefes darlığının kardiyovasküler nedenli olduğunu %92 özgüllük ile teşhis eder (pozitif olasılık oranı 7.74). Bu seviyenin nefes darlığının kardiyak nedenleri için bir kriter olarak kullanılması durumunda; göğüs radyografileri de dahil olmak

üzere zaman kaybına neden olacak gereksiz diğer tanısal testlerin sonuçları beklenirken hedef tedavinin başlatılması ve yönlendirilmesi sağlanacaktır.

- Benzer şekilde bakılan çekirdek-yüzeysel- sıcaklık gradyanı $<5^{\circ}\text{C}$ bulunduğunda, dispnenin kardiyak nedenini ortadan kaldırmak (dışlamak) için sınır kabul edilebilir (*Emerg Med J 2005;22:633–635. doi: 10.1136/emj.2004.017624*).

Periferik perfüzyonun invaziv-olmayan yolla izlenmesi, özellikle düşük debi sendromunda hastane genelinde hastaya gerekli yaklaşımların çok erken uygulanmasına izin veren tamamlayıcı bir yaklaşım olabilir. Periferik dokular perfüzyon değişikliklerine duyarlı olduğundan, periferin izlenmesi doku hipoperfüzyonunun erken bir markeri olabilir.

Klinik bulgularla beraber vücut sıcaklığı gradyanı, görecelik (optical) takibi, transkutan oksimetre (\neq) ve dilaltı kapnometreye (¥) dayalı periferik doku perfüzyonunu izlemek için kullanılan noninvaziv yöntemler, günümüzde özellikle deneyimli klinisyenler tarafından, hastane acil bölümlerinde ve kritik bakım ünitelerinde başarı ile uygulanmaktadır (**Şekil 4**). Kötü periferik perfüzyonun başlıca klinik belirtileri; kapiller yeniden doluş süresinde uzama ile ilişkili soğuk, soluk, nemli, rutubetli ve benekli ('mottling') ciltten oluşur.



Şekil 4. Yatak başı Klinik Pratikte Uygulanabilen Periferik Perfüzyon Metotları. Klinik değerlendirme: Cildin dokunarak muayenesi, kapiller yeniden doluş süresi ve Mottling skoru. Objektif metotlar: Cilt sıcaklığı gradyanı, periferik perfüzyon indeksi ve yakın kızılötesi spektroskopisi (infrared spectroscopy) (*ICU Management & Practice 3 – 2016 değiştirilmiştir*).

Periferik ortam, merkezi periferik ve önkol, parmak ucu derisi sıcaklık gradyanları, cilt kan akışındaki dinamik varyasyonları tahmin etmek için onaylanmış basit yatak başı pratik yöntemlerdir.

Periferik izleme için yaygın olarak kullanılan optik (görerek) yöntemler; perfüzyon indeksi, kızıl ötesine yakın spektroskopisi (near-infrared spectroscopy)-, lazer Doppler flowmetry (*laser Doppler flowmetry*) ve ortogonal polarizasyon spektroskopisidir (*orthogonal polarization spectroscopy*).

- Hemodinamik izlemenin önemli hedefi; yetersiz doku perfüzyonu ve oksijenasyonunu erken tespit edip organ hasarından kaçınmak için erken tedaviye hemen başlamak ve resüsitasyonu yönlendirmektir.

Klinik uygulamada; doku oksijenasyonu sıklıkla kan basıncı, oksijen türevi değişkenler (serbest radikaller gibi) ve kan laktat seviyeleri gibi geleneksel global ölçümler ile değerlendirilir. Bununla birlikte, global hemodinamik parametrelerin değerlendirilmesi her zaman artmış kan laktat düzeyini, oksijen talebi ve sunumu arasındaki dengesizliği ve/veya mikro-dolaşımın durumunu yansıtmaz.

Dolaşım yetmezliği olan KYdEF ve DKDS’de kan akımı, daha az önemli olduğu dokulardan (deri, deri altı, kas, gastrointestinal sistem) hayati organlara (kalp, beyin, böbrekler) yönlendirilir.

- Dolayısıyla, bu daha az hayati dokularda perfüzyonun izlenmesi, hayati doku hipoperfüzyonunun erken bir markeri olabilir. Ayrıca, periferik dokulardaki perfüzyonun değerlendirilmesi, invaziv olmayan izleme teknikleri kullanılarak daha kolay elde edilebilir, böylece tanısal yaklaşım ve tedavi girişimlerinin daha erken başlanmasına katkı sağlar ve kolaylaştırır.

Periferik perfüzyon ve oksijenasyonun izlenmesi için; herhangi bir intravasküler kateter, transözofageal ‘prob’ yerleştirilmesi, kan bileşenlerinin tam analizi veya cildin penetrasyonu gerekmez. Ayrıca, direkt yöntemler (klinik değerlendirme ve vücut sıcaklık gradyanı) veya sinyal kullanılan yöntemler ile yönlendirme (optik olarak, görerek monitörizasyon; transkutan oksimetre, dilaltı kapnometri) yapılabilir. Periferik perfüzyon ve oksijenasyonu izlemek için kullanılmakta olan noninvaziv yöntemlerdir (**Tablo 1**).

Klinik Değerlendirme

Dolaşım yetmezliği sırasında; artan vazokonstriksiyonun neden olduğu oksijen sunumundaki global azalma ve kan akımının yeniden dağılımı, organ sistemlerinde doku düzeyinde perfüzyonun azalmasına neden olur. Beyin, kalp ve böbrek gibi bazı vital organlar düşük kan basıncı durumunda vazomotor otonöregülasyon ile kan akımını sürdürür ve korur.

Tablo 1. Periferik Perfüzyonu İncelemek için Ölçüm Yöntemleri.

Metod	Değişkenler	Avantajlar	Sınırlamalar
Klinik değerlendirme	Sıcak ve Soğuk Cilt	Sadece fizik muayeneye bağlıdır, dolaşım şokunda hemodinamik izleme için değerli yardımcıdır.	Dağılımsal şokta zor yorumlama
Vucudun sıcaklık gradyanı	Dtc-p Dtc-a Tskin-diff	Cildin kan akımındaki dinamik varyasyonları tahmin etmek için geçerli yöntem	En az iki sıcaklık probu gereklidir,
Pulse (parmakucu) oksimetri	PFI	Kolayca elde edilebilir, periferik kan akışındaki gerçek zamanlı değişiklikleri yansıtır	Hasta hareketi sırasında doğru değil
NIRS	Hb, HbO ₂ ; HbT Değişkenler StO ₂ Cyttaa3	Tüm vasküler kompartmanlarda oksijenasyonun değerlendirilmesi; bölgesel kan akışını ve oksijen tüketimini ölçmek için uygulanabilir	Değişkenleri görüntülemek için özel bir yazılım gerektirir
OPS	FCD	Mikrosirkülasyonun doğrudan görüntülenmesi	Gözlemciye bağlı önyargı; yarı kantitatif perfüzyon ölçümü
LDF	Mikrovasküler kan akımı	Endotel bağımlı vasküler yanıtları değerlendirmede yararlı yöntem	Kutanöz kan akımı ölçümü için küçük örneklem hacmi; kan akışının heterojenliğini yansıtmaz.
Transkutan oksimetri	PtcO ₂ /PtcCO ₂ Tc-index	PtcO ₂ /PtcCO ₂ doğrudan ölçümü; periferik hipoperfüzyonun erken tespiti	Sensör konumunu sık sık değiştirme gereği; TC-endeksikan gazı analizi gerektirir Dil altı kapnometrisi PSICO ₂ PCO ₂ dokunun noninvaziv olarak doğrudan ölçümü
Sublingual Kapnometri	PslCO ₂ Psl-aCO ₂	DokudaPCO ₂ 'nin non-invaziv olarak doğrudan ölçümü	PaCO ₂ elde etmek için kan gazı analizi gerektirir; Psl-aCO ₂ normal ve patolojik değerleri henüz tanımlanmadı

Kısaltmalar: CRT- capillary refill Time; dQTC-p- santral ve periferik sıcaklık gradyanı; dTp-a periferik ve ortam sıcaklıkları arasındaki gradyan; tskin-diff önkol ve parmak ucu cildi arasındaki sıcaklık gradyanı; PFI -Periferik perfüzyon indeksi; NIRS- Near-infrared spectroscopy; Hb -Deoksijenize hemoglobin; HbO₂ -oksijenize hemoglobin; HbT -Total hemoglobin; stO₂ -doku oksijen saturasyonu; Cyttaa3 -sitokrom aa3; OPS -orthogonal polarization spectroscopy, FCD - Fonksiyonel kapiller yoğunluk [functional capillary density,]; LDF - Laser Doppler flowmetry; PtcO₂ - ciltte parsiyel oksijen basıncı; PtcCO₂ -Ciltte parsiyel karbondioksit basıncı; Tcindex - Transkutan oksijen indeksi; PslCO₂ -Sublingual doku PCO₂; Psl-aCO₂ -gradyan -PslCO₂ ve arteriyel PCO₂ arasındaki gradyan.

- Bununla birlikte, cildin dolaşımı otoregülasyondan yoksundur; sempatik nöro-humoral cevap aracılı vazokonstriksiyon ağırlıktadır, bu koşullarda vazokonstriksiyon cildin perfüzyonu ve sıcaklığında azalmaya neden olur.
 - Cilt sıcaklığı, muayene eden klinisyenin elleri veya parmaklarının dorsal yüzeyi kullanılarak tahmin edilir; çünkü bu alanların cildi sıcaklık algısına çok duyarlıdır.
 - Muayene edilen tüm ekstremiteler muayene eden kişiye göre (sübjektif olarak) soğuksa veya periferik tıkaçıcı vasküler hastalık yokluğunda sıcak üst ekstremitelere rağmen sadece alt ekstremiteler soğuk ise, hastaların soğuk ekstremiteleri olduğu düşünülür.
- Kötü, azalmış periferik perfüzyonun (hipoperfüzyon) önemli diğer klinik bulguları; a) kapiller yeniden dolum süresinde uzama ile ilişkili b) soğuk, soluk, ıslak ve benekli (*'mottling'*) bir ciltten oluşur (Şekil M,KYD, Bakınız, ölüm).
- Özellikle, cilt sıcaklığı ve kapiller yeniden dolum süresi periferik perfüzyonun anlamlı bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir.
- Kapiller yeniden dolum (KYD) travmanın değerlendirmesinde de kullanılır ve 2 saniyeden kısa (göz kapaklarının 2 defa kapanıp açılmasıyla renk döner) değerler (sıkıştırılarak rengi solan, beyazlaşan cilt veya tırnak yatağından baskı kaldırıldıktan sonra normal renginin geri gelmesi) normal olarak kabul edilir (Şekil KYD); testin prensibi kapiller yatağı sıkıştırma ile boşalttıktan sonra 'beyazlaşan' normal rengin gecikmeli geri dönüşünün periferik perfüzyonun azalmasından kaynaklandığı varsayımına dayanmaktadır.

Kapiller yeniden dolum yaş ve cinsiyete göre değişir. Çoğu küçük çocuk ve genç yetişkinler için 2 saniyelik bir KYD süresi normal bir değer kabul edilir; fakat en düşük KYD sağlıklı kadınlarda (2.9 s) ve yaşlılarda (4.5 s) önemli ölçüde daha yüksek bulunabilir (Schriger DL, *Ann Emerg Med* 17:932–935). Bir çalışmada normal varyasyonlar kullanılarak, süresi uzun KYD'nin, acil servise başvuran hastalarda yetişkin kan- vericilerde 450 ml'lik bir kan kaybını veya hipovolemik durumları tahmin edemediğini de gösterilmiştir (Schriger DL, *Ann Emerg Med* 20:601–605). Birçok klinik çalışmada CRT, kalp hızı, kan basıncı ve kardiyak output arasında zayıf bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (*Bailey JM, Crit Care Med* 18:1353–1356).

® *Dolayısı ile KYD testi tek başına değil, sadece tam bir fizik muayenenin (hikâye, kan basıncı juguler venöz dolgunluk, cilt ısı, kuruluğu gibi) bir parçası olarak değerlendirildiğinde anlamlıdır.*

- Distal ekstremitede cilt sıcaklığı da dolaşımın yeterliliği ile ilişkilendirilir. Erişkin Yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda hipoperfüzyonun biyokimya ve hemodi-

namik markerleri ile distal ekstremitelerin cilt sıcaklığı fiziksel muayene ile sübjektif değerlendirildiğinde; periferi soğuk olan hastalarda (septik hastalar dahil) daha şiddetli doku hipoksisinin bir markeri olarak kalp debisi daha düşük ve kan laktat seviyeleri daha yüksek bulundu (*Hasdai D, Am Heart J 138:21–31*).

Akut miyokart enfarktüsünün komplikasyonu olarak gelişen kardiyojenik şoklu hastalarda, soğuk ve nemli bir cilt varlığı 30 günlük mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olarak bulundu. Bu çalışmada, KYD ile birlikte cilt sıcaklığının, dolaşım şoku sırasında hemodinamik takibe ilave edilmesi, dolaşım şokunda önemli bulundu ve bunun takibi, kritik hastayı değerlendirmek için ilk yaklaşımda zaman kazanmak ve yaklaşımı daha erken ve doğru yönlendirmek için invaziv hemodinamik takip hazırlığı öncesinde olmalıdır (*McGee S, JAMA 281:1022–1029*).

Sıcaklık Gradyanları:

Ayak başparmak sıcaklığı dolaşım şokunun bir göstergesi olarak inceledi ve vücut sıcaklığı gradyanları periferik perfüzyonun bir parametresi olarak kullanıldı. Sabit bir ortam sıcaklığı varlığında, cilt sıcaklığındaki değişiklik, cildin kan akımındaki değişikliğin sonucudur (*Joly HR, Circulation 39:131–138 / Ibsen B Dis Chest 52:425*).

Periferik -ortam (*dTp-a*) ve merkezi-periferik (*dTc-p*) sıcaklık gradyanları, derinin kan akımını, cilt sıcaklığının kendisinden daha iyi yansıtabilir (*AC, Hall JE (eds) Textbook of medical physiology. Saunders, Philadelphia, pp 911–922*).

- Sabit ortam koşulları göz önüne alındığında, vazokonstriksiyon sırasında cilt sıcaklığı düşeceğinden *dTp-a* azalır ve *dTc-p* artar.
- Periferik cilt sıcaklığı ayak başparmağının ventral yüzüne tutturulmuş düzenli bir sıcaklık probu kullanılarak ölçülür. Bu bölge, ihmal edilebilir lokal ısı oluşumu ve diğer izleme cihazlarından uzak, distal konumu nedeniyle periferik sıcaklık ölçümü için daha uygundur (*Ross BA, Br J Surg 56:877–882*).

DTc-p kavramı, ısının vücut çekirdeğinden cilde aktarılmasına dayanır. Cilde kan yoluyla ısı iletimi, arteriollerin ve de arteriyovenöz anastomozların vazokonstriksiyon derecesi ile kontrol edilir.

Yüksek kan akımı, çekirdekten cilde ısı iletilmesine neden olurken; kan akımındaki azalma, çekirdekten ısının iletimini de azaltır.

Vazokonstriksiyon sırasında cildin sıcaklığı düşer ve çekirdekten ısı iletimi azalır; dolayısıyla periferik ısı düşerken, merkezi sıcaklık yükselir ve *dTc-p* gradyanı artar.

- Hemodinamisi stabil olan hastalarda normalde 3–7°C ısı gradyanı oluşur (*Rippe JM (eds) Intensive care medicine. Lippincott Williams & Wilkins, New York, pp 250–270*).
- Hipotermi, soğuk ortam sıcaklığı (<20°C) ve vazodilatör şok; periferik perfüzyonun tahmin edilmesinde dTc-p kullanımını sınırlar.
- “Önkol -parmak ucu cilt-sıcaklık gradyanı” (‘*Tskin-diff*’),- cerrahi sonrası hastalarda termoregülatör vazokonstriksiyonun başladığını tanımlamak için, periferik dolaşım endeksi olarak da kullanılmıştır (Rubinstein EH, *Anesthesiology* 73:541–545) (Şekil 4).
- Parmak ucu sıcaklığı, parmağın ventral yüzüne bağlı sıcaklık probu ile ölçülür (Şekil 4). Ameliyat geçiren hastalar gibi, ortam sıcaklığının sabit olmadığı koşullarda uygulanmıştır. Bu nedenle ortam sıcaklığındaki bir değişiklik, benzer şekilde önkol ve parmak ucu sıcaklığını da etkiler ve dolayısı ile gradyanda çok az etki oluşturur.
 - Temel olarak, vazokonstriksiyon parmak ucu kan akımını düşürdüğünden, parmak derisi sıcaklığı düşer ve ‘Tskin-diff’ artar.
 - Deneysel çalışmalarda, vazokonstriksiyonun başlaması için ‘Tskin-diff’ eşiği 0°C ve anestezi uygulanan hastalarda şiddetli vazokonstriksiyon için ise 4°C olarak gösterildi (*Sessler DJ Eur J Appl Physiol* 89:401–402/ *House JR, Eur J Appl Physiol* 88:141–145).

Vücut ısısı gradyanı, ilk önce dolaşım şoku olan hastaları değerlendirmek ve ateşin neden olduğu merkezi ısı retansiyonunu periferik vazokonstriksiyondan ayırmak için kullanıldı.

- Dolaşım yetersizliği olan hastalarda ‘dT_{p-a}’ yani periferik ortam sıcaklık gradyanı; hipovolemi ve düşük kalp debisi ile ilişkilidir. Hayatta kalanlarda dT_{p-a} gradyanında 12 saatin sonrasında 4–6°C’nin üzerinde bir artış gözlenmiştir. Başvuru sırasında hipovolemik olan hastalarda en düşük dT_{p-a} değeri ve en yüksek kan laktat düzeyleri arasında iyi bir ilişki bulunmuştur.

Dolaşım şokunu düzeltmek için kullanılan inopressör bir ajan olan Dopaminin potansiyel değerini inceleyen çalışmada; sağkalım, dT_{p-a} gradyanında 2°C’den fazla bir artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu, dT_{p-a} gradyanının; kardiyak debideki artış ve kan laktat seviyelerindeki düşüş ile de korele olduğunu göstermiştir (Ruiz CE, *JAMA* 242:165–168). Kardiyojenik şokta periferik perfüzyonun değerlendirilmesinde dT_{p-a}’nın değerinin incelenmesinde; 1.8 l / dak⁻¹ m⁻²’nin altında kardiyak indeks, dT_{p-a}’da 5°C’nin altında bir azalma ile ilişkilidir;

- dT_{p-a}’daki bu artış, kardiyojenik şokta iyileşme sırasında cildin parsiyel oksijen basıncındaki artıştan daha erken gerçekleşir.

- Farklı şok nedenleri olan erişkinlerde ‘dTc-p’ ve kalp debisi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Stabil olmayan çevre koşullarında, cilt sıcaklığı ortam sıcaklığına bağımlı olduğundan; Vücut ısısı gradyanı ile global hemodinamik parametreler arasındaki yanlış ilişki bir nedenidir. Bundan başka kronik DKDS’nin en karakteristik sebebi; ileri KY’de düşük debi sendromunda kronik olgulardaki serebral hipoperfüzyonda özellikle diğer nöropsikiyatrik mental bozuklukların da eşlik ettiği (“preterminal” dönemin bulgusu?) ısı düzenleyici (termoregülatuar) cevabın anestezi verilmiş hastalardaki gibi suprese olması ile ilgili olabilir.
- ‘Tskin-diff’ bir alternatif olabilir; ancak bu koşullarda kullanımı henüz tanımlanmamıştır.

Sonuç olarak: Geleneksel sistemik hemodinami ve oksijenasyon parametreleri, bölgesel hipoperfüzyonu tespit edecek kadar spesifik veya hassas değildir.

Klinik uygulamada, “*yukarıdaki global parametrelere, periferik dokularda perfüzyonun noninvaziv değerlendirilmesi de eklendiğinde*” doku oksijenasyonunun daha kapsamlı ve doğru bir değerlendirilmesi sağlanabilir.

Periferik perfüzyonun noninvaziv izlenmesi; acil servis, ameliyathane ve hastane koşulları (hastanın bulunduğu her yerde) da dahil olmak üzere hastane genelinde, çok erken tanı ve tedavi uygulamalarının başlanmasına izin veren tamamlayıcı bir yaklaşım olabilir.

Bu yaklaşım, yukarıda tartışıldığı gibi hem basit fizik muayene hem de yatak başı kullanılabilen yeni güncel teknolojiler (noninvaziv, semi-invaziv) kullanılarak uygulanabilir. Her ne kadar bu yeni teknolojik yöntemler periferik perfüzyondaki varyasyonları belirli bir doğrulukla yansıtabilse de bunlar ile ilgili tavsiyede bulunmak için kanıtlar henüz eksiktir.

® *Klinik sonuçları fatal olabilen kronik konjestif KY’de, düşük debi sendromunun hipoperfüzyon ile ilişkili semptom ve bulgularının tipikliği ve spesifikliği düşük olduğundan; bu hastalarda ilgili etkin tedavi ve korunma girişimlerinin zamanında uygulanabilmesi için sendromun yatak başında klinik muayene ile hızlı, erken ve doğru teşhis edilmesi önemlidir.*

Yukarıdaki çoğu klinik ve yatak başında kullanılabilen noninvaziv fizik muayene yöntemleri; tüm dezavantajlarına ve eksikliklerine rağmen, dikkatle alınmış hasta hikayesi ile hipoperfüzyon ve konjesyonun diğer fizik muayene, semptom, bulguları ile birlikte uzman ve deneyimli klinisyenler tarafından dikkatle değerlendirildiğinde faydalı ve hayat kurtarıcı olabilir.

® “Akut kardiyoloji ve kritik bakım pratiğinde uygulanan/uygulanmayan tanısal/ tedavi amaçlı bir girişimin; kanita dayalı ve “sadece bu koşullarda geçerli uzman-görüşüne dayanan, belgelenmiş” objektif bir gerekeşi bulunmuyorsa yanlışır.

Kaynaklar

1. oshiyo TAMURA,, Ming HUANG, Tatsuo TOGAWA. Current Developments in Wearable Thermometers. Adv Biomed Eng. 7: pp. 88–99, 2018.
2. Daniel S. Moran and Liran Mendal. Core Temperature Measurement. Sports Med 2002; 32 (14).
3. S F J Clarke, R J Parris, K Reynard. Core–peripheral temperature gradient as a diagnostic test in dyspnoea. Emerg Med J 2005;22:633–635. doi: 10.1136/emj.2004.017624
4. Barkha Bindu, Ashish Bindra, Girija Rath. Temperature management under general anesthesia: Compulsion or option. Downloaded free from <http://www.joacp.org> on Friday, September 22, 2017, IP: 191.101.89.59
5. Alexandre Lima, Jan Bakker. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. Intensive Care Med (2005) 31:1316–1326
6. Alexandre Lima, Michel van Genderen. Monitoring of peripheral circulation. ICU Management & Practice 3 – 2016 (icu-management.org).
7. Curt M. Treu · Omar Lupi · Daniel A. Bottino · Eliete Bouskela.. Sidestream dark Weld imaging: the evolution of real-time visualization of cutaneous microcirculation and its potential application in dermatology. Arch Dermatol Res DOI 10.1007/s00403-010-1087-7

3.3.

Arteriyel Nabızlar

Parmaklar ile palpe edilen arterde gerçekten hissedilen ne? Sadece basınç dalgasının amplitüdü ile oluşturulan kuvvet güç değildir, ayrıca çapındaki değişiktir. Basınç ve damar çapı duvar gerilimini etkileyen iki önemli faktördür. Laplace ile ilişkisi ile gösterildiği gibi nabız; palpe edildiğinde gerçekten hissedilen nabız, arterin duvar gerginliğinde meydana gelen değişimin etkisi olarak yeniden tanımlandı.

- Laplace kanunu: Gerilim= [(basınç) x (çap)] olarak da ifade edilir.

İnce silindirik kabuk (damar duvarı gibi). Eğer duvarın kalınlığı varsa, çevresel stres; aşağıdaki Lame denklemi ile verilir.

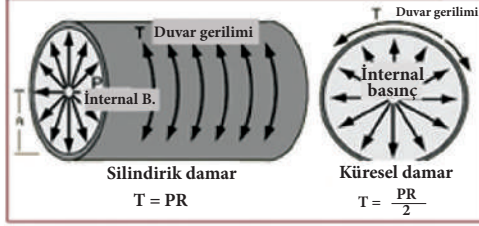
- Gerilim α (basınç) x (çap) / 2h (duvar kalınlığı).

Dolayısı ile bu formüllere göre nabzın amplitüdü sadece basınç dalgasının amplitüdüne değil ayrıca diyastol ve sistol arasında çaplardaki (basitçe duvar gerilimindeki değişimin miktarına) değişime de bağlıdır. (**Şekil 1**)

Nabzın amplitüdü; arteri (duvarı) palpe eden parmaklar ile hissedilen duvardaki yerinden çıkmanın ('*pırtlar*' gibi) belirlenmesi ile değerlendirilir. Bu "yerinden çıkma" palpe edilen arter duvarında gelişen diyastol ve sistol arasındaki gerginlik değişimine bağlıdır. Laplace kanununa göre çap ve basınç arttığı gibi gerginlik de artar. Büyük atım hacmi ile çap artar, sistolik gerginlik de artacağından neticede sistolik-diyastolik gerginlik farkı artar ve bu daha kuvvetli nabız vurusuna neden olur (**Şekil 2**).

LaPlace Kanunu

Damarlar duvar gerilimine dayanacak şekilde yaratılmıştır
 - Eğer intravasküler basınç yükselirse damar duvar gerilimi (T) artacaktır.
 Cevap olarak, vasküler düz kas hücreleri kasılır ve T normale döner



LaPlace
kanunu

$$P = 2T/R$$

P küreyi açık tutması için gereken basınç
 T yüzey gerilimi
 R kürenin çapı

Belirli bir damar çapı ve iç basıncı için, küresel bir damar duvarı geriliminin yarısına sahip olacaktır

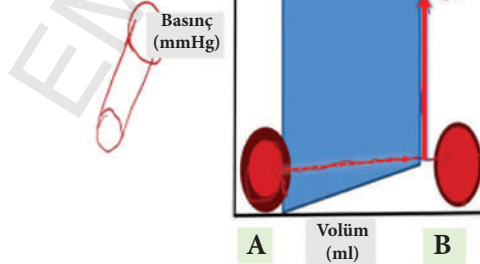
Şekil 1. Laplace Kanunu ve İşleyişi. Damar çapı, atım hacmi ile volümü, duvar gerginliğinin intravasküler basınç ile ilişkisi

- Düşük kalp debisi sendromu gibi kalp debisi ve atım hacmi düşük olan hastalarda, her sistolde aorta ve dallarına doğru daha az kan atılıp doldurulacağından, arteriyel duvarda daha az yerinden çıkma ve daha düşük düzeyde gerginlik gelişimi sonucunda incecik, zayıf, iplik ('*thready*') gibi bir nabız olacaktır. Düşük amplitüdü nabız (düşük volümlü nabız) *pulsus parvus* olarak bilinir.

LaPlace
Kanunu

$$T = Pr/W$$

T: Duvar gerilimi
 P: Transmural basınç
 r: Çap
 W: duvar kalınlığı



Şekil 2. Nabız Vurusunun Oluşumunda Atım Hacmi, Damar Çapı, Duvar Kalınlığı, Gerginliği ve Lümen içi Basıncı Arasındaki Etkileşim. SV sistolü sonucunda (A) atım hacmi ve atılan kan miktarı ile damar içi volümü ve lümen çapı damar duvarının gerilmesi ile artar(B), gerilen duvar kasılarak basıncı hızla yükseltir ve nabız vurusunu oluşturur.

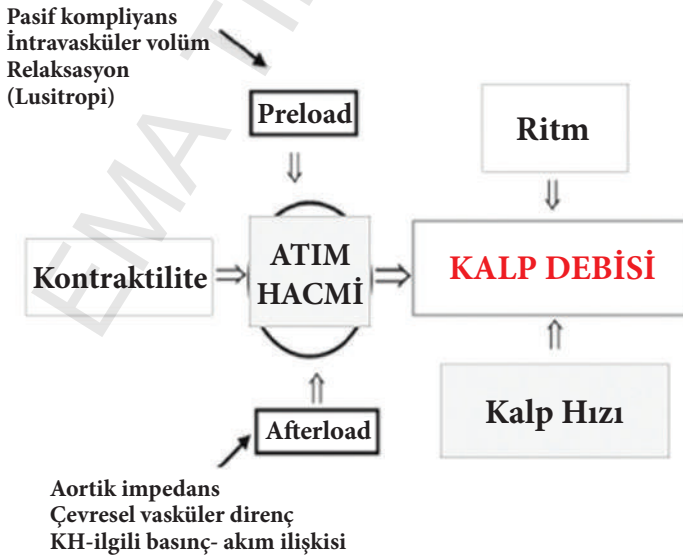
Zirve sistolik arter basıncı da damar duvarı gerginliğinde artışa katkıda bulunur. Dolayısı ile nabız basıncında belirgin artış, nabzın amplitüdünün artışı ile sonuçlanabilir.

Kalp Yetersizliğinde Nabız Vurularının Özellikleri:

Arteriyel nabız vurularının hızının, ritminin, volümünün veya karakterinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, altta yatan SV pompa fonksiyonu, kalp kapak anormallikleri, sistemik hemodinami ve düşük debi durumu hakkında hastanın tanı ve tedavisini yönlendirmeye katkısı olabilen önemli bilgiler sağlayabilir.

Nabız Hızı: Sinüs taşikardisi (nabız hızı >100 atım/dk), akut KY hastalarında yaygın bulunan bir özelliktir ve çoğunlukla baskılanmış atım hacmine bağlı düşük kalp debisine yanıt olarak sempatik sinir sisteminin kompensatuvar aktivasyonunu yansıtır (Şekil 3).

® Akut kalp yetersizliğinde bozulmuş hemodinami; özellikle sistemik hipoperfüzyonun periferik bulguları mevcutken sinüs taşikardisi ve AF'de hızlı ventrikül cevaplı taşiaritmi bulunmaması, *ky* ve *inferior* bölgeyi tutan akut koroner sendromu olan bir hastanın aynı zamanda AV bloker ilaçlar veya digoksin kullanmakta olduğunu veya yeni bir akut koroner sendromu düşündürebilir.



Şekil 3. Kalp Debisinin Belirleyicileri. Primer ve sekonder hemodinamik faktörler: Kalp hızı ve atım hacmi

Sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda kronik taşiaritmi varlığı, taşikardi aracı kardiyomyopati şüphesini arttırmalıdır. Bradikardi (nabız hızı <60 atım/dk) beta blokerlerin kullanılmasından kaynaklanabilir veya bazen kalp yetmezliği için negatif inotropik etkisinin dışında, düşük atım hacmine bağlı düşmüş kalp debisini, düşük kalp hızının artarak kompanse etmesini engellediğinden, bunun destekleyen bir kanıt da inotropik etkisi bilinen digoksin ile gelişen düşük ventrikül ritimlerinde de aynı mekanizma işler ve düşük debi sendromunun tetikleyici bir faktörü olabilir. Bu hastalarda özellikle kronik KY zemininde gelişen akut (dekompensasyon) KY kalp bloğu ile ilişkili olabilir.

® *Dolayısı ile, özellikle ileri KY hastalarında optimum kalp hızı veya ventrikül hızı, hastanın hemodinamik durumuna göre belirlenmelidir. Çok düşük EF'li (<%30) hastalarda atım hacmi de kritik düzeyde olacağından sinüs ritminde hızlı taşiaritmilerde ventrikül hızı 80-100/dk, sistolik kan basıncı durumuna göre üst sınırına yakın tutulmalıdır. Sinüs ritminde nabız vurularının düzeni ve amplitüdü, taşiaritmi de apiko-radyal defisit sayısının azalması optimum kalp debisi için bir kriter olabilir.*

Nabız Ritmi: Sinüs aritmisi nabız hızının solunumla bir varyasyonudur (inspirasyonda nabız hızında bir artış ve ekspirasyonda bir azalma) ve çocuklarda, ergenlerde ve fiziksel olarak sağlıklı ve zinde gençlerde yaygındır. Genellikle nabız hacminin değişimi ile meydana gelen düzensizce düzensiz bir ritim, KY hastalarında yaygın olan AF'yi gösterebilir.

Nabız Volümü ve Karakteri: Düşük volümlü nabız (*pulsus parvus*), şok ve hipovolemi gibi düşük debili kardiyak durumların yanı sıra aort darlığında da görülür. Anakrotik nabız olarak da adlandırılan şiddetli aort darlığında düşük hacimli nabız; düşük kalp debisi ve uzun sol ventrikül ejeksiyon süresi ile ilişkili yavaş yükselen ve genellikle düz hacimli nabız dalgasına karşılık gelir. *Pulsus alternans*, atımdan- atıma alterne eden, düzenli, daha büyük ve daha küçük volüm arasında değişen ve ileri KY'de görülen düzenli bir arteriyel nabızdır. *Pulsus paradoksus*'ta ise inspirasyon sırasında nabız hacminde anormal derecede büyük bir düşüş (normalin abartılı şekli) vardır.

Nabız basıncı: Sistolik ve diyastolik arteriyel kan basıncı, nabız basıncı arasındaki fark; atım hacminin ve vasküler uyum (kompliyans) veya sertliğin (=damar duvarı esnekliği, gerginliği) göstergesidir. Normal nabız basıncı yaklaşık 40 mmHg'dır.

- Düşük nabız basıncı, KY'de azalan atım hacmini gösterir. Düşük veya yüksek nabız basınçlarının her ikisi de olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilidir. Kronik sistolik KY'li hastalarında, ≤ 25 'oransal nabız basıncı' (sistolik basınca bölünen nabız basıncı olarak tanımlanır) $2,2 \text{ L / dak/m}^2$ 'den daha düşük bir kardiyak indeks ile ilişkilidir.

Arteriyel Nabzın Muayenesi

İlk değerlendirme sırasında tüm erişilebilir arteriyel nabızlar muayene edilmelidir. Üst ekstremitelerde hem brakial hem de radyal ve gerekirse aksiller nabızlar incelenmelidir. Alt ekstremitelerde dorsalis pedis, posterior tibial ve femoral nabızlar bilateral değerlendirilmelidir. Yetişkin hastalarda; eksik veya azalmış dorsalis pedis nabzı, nabzının olmaması veya amplitüdünün düşmesi, artmış koroner arter hastalığı insidansı ile ilişkili aterosklerotik periferik vasküler hastalığı gösterebilir. Tek taraflı veya bilateral sıklıkla femoral arter nabzının kaybı veya kuvvetinin azalması erişkin hastalarda lokal obstrüktif lezyonları gösterir.

Kalp Yetersizliğinden şüphelenilen bir hastada, arteriyel nabız karakterinin her anormalliğini tespit etmek için periferik arteriyel nabızlar dikkatle palpe edilmelidir. Amplitüdü güçlü ve zayıf vurular birbirini izliyorsa, alterne ederek peş peşe ve düzenli devam ediyorsa alternatif vurulardan bahsedilir ve **Pulsus Alternans**'dan şüphelenilir. Pulsus alternans genellikle SV sistolik fonksiyonunun azaldığını gösterir.

Pulsus paradoksus kalp tamponadını teşhis etmek için önemli bir bulgudur. Ayrıca akciğer hastalığında, belirgin morbit obezitede ve nadiren ileri konjestif kalp yetmezliğinde düşük kalp debisinin bulgusu olarak değerlendirilebilir (*Chatterjee K. Physical examination. In: Topol EJ, ed. Textbook of Cardiovascular Medicine. 1st ed. Vol. 13. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:285–331*).

Kalp yetersizliğinde periferik arteriyel nabız muayenesi ve değerlendirilmesinin primer amacı; düşük kalp debisi sendromunun periferik bir bulgusu olan karakteristik nabız 'uçleme'sini tespit etmektir.

- Pulsus alternans varlığı, depresif sol ventrikül sistolik fonksiyonunu (disfonksiyon) gösterdiğinden bu bulgunun varlığı sistolik SV yetersizliği teşhisinin anlamlı bir bulgusudur. Buna karşılık, pulsus alternansın yokluğu SV sistolik fonksiyonunda bozulma (disfonksiyon) olmadığını göstermez.
 - Sol ventrikül EF'sini düzeltmek ve düşük atım hacmini arttırmak ile pulsus alternansın düzelebileceğinin bilinmesi önemlidir.
 - Ağır SV yetersizliği bulunan ve SV atım hacmi ileri derecede düşmüş, rölatif hipotansiyonlu bazı hastalarda pulsus alternans belirgin olmayabilir.
 - Ayrıca, hipertrofik kardiyomiyopati veya aort kapak darlığı gibi bazı durumlarda, sol ventriküler basınç alternansının varlığına rağmen periferik arteriyel pulsus alternans belirgin olmayabilir.
 - Klinik uygulamada, eğer pulsus alternans tespit edilebiliyorsa, bu hastalarda SVEF'sinin azalması muhtemeldir. Düşük kalp debisi ve pulmoner konjesyonun bulguları belirsiz olduğunda, sistolik SV yetmezliği tanısını doğrulamak için daha fazla değerlendirme yapılmalıdır.

- Solunumun inspiratuvar fazı sırasında, arteriyel nabzın büyüklüğünde normale göre önemli bir düşüş, pulsus paradoksusun varlığını gösterir. Pulsus paradoksus, solunumun ekspiratuvar ve inspiratuvar fazları sırasında sistolik kan basıncı ölçülerek doğrulanmalıdır. İspirasyon sırasında arteriyel basınçta 12 ile 15 mmHg'dan fazla bir düşüş pulsus paradoksus olarak kabul edilir ve genellikle periferik vuruların palpasyonu ile de tespit edilebilir. Belirgin pulsus paradoksus, kalp tamponadı tanısı için önemli bir fiziksel bulgudur. Tamponaddaki arteriyel basınçtaki inspiratuvar azalma, diyastolik volümün azalması nedeniyle atım hacmindeki belirgin inspiratuvar düşüşten kaynaklanır: İspirasyon sırasında, sağ atriyuma ve sağ ventriküle venöz dönüş artar. Artan intraperikardiyal basınç nedeniyle, interventriküler septum inspirasyon sırasında sol ventriküle doğru kayar (ters Bernheim etkisi). İnterventriküler septumun SV'ye doğru bu diyastolik kayması, SV preload'unu azaltır ve atım hacminde ve dolayısıyla sistolik kan basıncında bir azalmaya neden olur.

Karotis nabzının ve periferik arter nabızlarının şeklinin analizi, SV yetersizliğinin etiyojisi hakkında yararlı bir gösterge olabilir. Dilate kardiyomiyopatiye bağlı ciddi KY'li bazı hastalarda dikrotik nabızdan bahsedilmektedir; genellikle düşük kalp debisi ve artmış sistemik vasküler direnç ile ilişkilidir. Aort kapak replasmanından sonra dikrotik nabız bulunabilir, genellikle ameliyat sonrası depresif SVEF'sini (sistolik disfonksiyonu) gösterir.

- Arteriyel nabız muayenesi sırasında aritmilerin varlığı, özellikle semptomatik olsun, olmasın (ve Evre B) SV disfonksiyonun tipi ve derecesinden bağımsız değerlendirilmelidir; ancak altta yatan aritmilerin varlığı ve teşhisi her zaman elektrokardiyografi ile doğrulanmalıdır.

Kronik konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda atriyal fibrilasyon insidansı %20'ye kadar çıkabilir.

Kendi olgularımızda kronik AF yaklaşık %30 olup, hastaneden taburcu olduktan sonra yeni gelişen AF sıklığı ise %15-20'dir.

- Atriyal fibrilasyon; yatak başında düzensiz nabız varlığında EKG ile kaydedilerek teşhis edilebilir. Bununla birlikte atriyal flutter veya değişken atriyoventriküler bloklu supraventriküler taşikardinin de düzensiz nabız üretebileceği unutulmamalıdır.

Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda nabız eksikliğinin (defisit) büyüklüğünü değerlendirmek için; apeks oskültasyonu ile belirlenen apikal vuruyu (S1 sesi ile), kalp hızını ve periferik arteriyel nabız hızını belirlemek önemlidir. Düşük SV EF'li sistolik ventriküler yetersizliği bulunan hastalarda, hızlı periferik arteriyel nabız ve ventrikül yanıtı nedeniyle KY kötüleşebilir veya presipite olabilir. AF'nin klinik ve hemodinamik önemi, sadece arteriyel nabzın muayenesi ile tam olarak anlaşılabilir veya değer-

lendirilemeyebilir; mevcut KY'nin kötüleşmesi, akut dekompanasyonun presipite edilmesi, düşük debi sendromunun şiddetlenmesi, sistemik tromboembolizm ve çok yüksek ventrikül hızında ani kalp ölümü özellikle ileri KY hastalarında AF varlığında her zaman göz ardı edilmemesi gereken yüksek riskli fatal komplikasyonlardır.

Arteriyel Nabızın KY Üçlemesi: Pulsus Alternans, Paradoksus ve Parvus

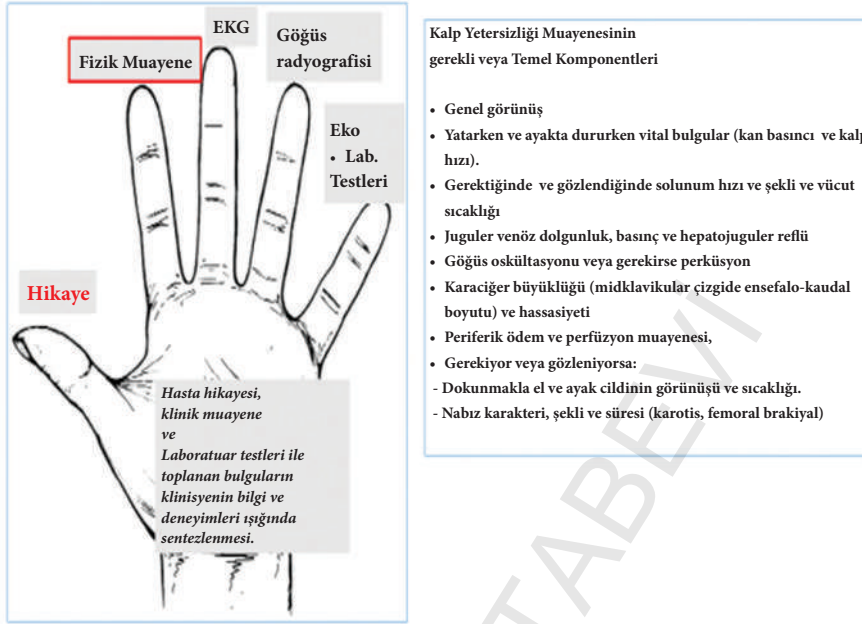
Kardiyak Tamponad Yokluğunda, SV Dilatasyonu ve Düşük SV Ejeksiyonuna Bağlı Atım Hacmi ve Kalp Debisi Düşüklüğünün Bulgusu Periferik Arteriyel Nabız Tipleri- "Üçleme".

Dekompanse KY hastasında periferik perfüzyonun değerlendirilmesi; başlangıçta kesin teşhis ve tedavi kararı verilmeye kadar hasta düşük kalp debisi sendromu olarak düşünülmesi ve düşük debi sendromunun klinik bulgularına odaklanılmalıdır. Dolayısıyla henüz hasta ile ilk temasta, hemen ileri laboratuvar tanı yöntemlerine gitmeden (**Şekil 4**) önce; basitçe kan basıncı ölçümü, palpasyon ile (Svenson sınıflaması) hastanın el ve önkol sırtının sıcaklık ve ıslaklığı ile birlikte arteriyel nabızlar ve apikal vuru basitçe "2 x 2" dakikada dikkatle değerlendirilmelidir:

- Basitçe sistemik arteriyel kan basıncı ölçümü, cilt sıcaklığı-ıslaklığı (**Bkz Bölüm 3.1A**) ve çevresel arteriyel nabız ritmi, amplitüdü, süresi, hastanın hikayesi ve diğer klinik muayene bulguları (**Şekil 4**) ile birlikte değerlendirildiğinde düşük kalp debisi sendromunun teşhisi ve sistemik perfüzyonun durumu hakkında oldukça doğru ve güvenilir bilgiler sağlanabilir.
- Hasta, özellikle akut dekompanasyon ile gelenler, tercihen karşılayan ve ilk muayenesini yapan hekim tarafından tekrar tekrar muayene edilmeli ve takip edilmelidir. Fizik muayenede saptanan çoğu subjektif bulguların doğruluğunun derecesi, tekrarlayan muayene bulgularının başlangıçtakiler ile karşılaştırılmasıyla artacaktır.
- Periferik arteriyel nabızın ritmi ve düzeni ötesinde, deneyimli uzman klinisyenler tarafından ustaca değerlendirilen kalitatif özellikleri (amplitüdü/ yüksekliği, dolgunluğu gibi) düşük atım hacminin tarihsel 'kıymetli' bulgularıdır.

1. Pulsus Paradoksus

Sistolik kan basıncı normalde, normal bireylerde sessiz (spontan) inspirasyon sırasında düşer. Pulsus paradoksus, solunumun inspiratuvar fazı sırasında arteriyel sistolik kan basıncının >10 mmHg düşmesi olarak tanımlanır (**Şekil 5**).



Şekil 4. Kardiyovasküler Teşhise Proctor Harvey'in Beş- parmak Yaklaşımı, ve KY Hastasını Fizik Muayenesinin Temel Bileşenleri

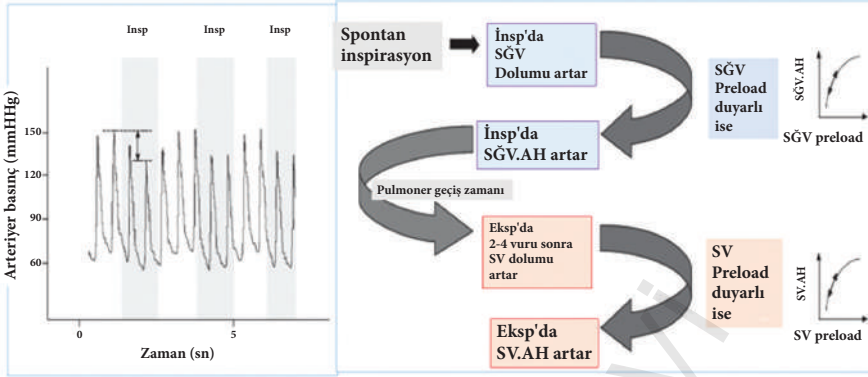
(The "five-finger" approach to cardiovascular diagnosis. W. Proctor Harvey, MD.)
(Tex Heart Inst J 2002;29:182-92. Modifiye edilmiştir)

Pulsus paradoksus; kardiyak tamponad ve şiddetli akut astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığının alevlenmesi gibi intratorasik basınçtaki solunumsal dalgalanmaların abartıldığı veya sağ ventrikülün yükselen dolum volümü ve basıncının arttığı (kronik ileri KYdEF'li hastalarda pulmoner arteriyel hipertansiyon ile zaten artan afterload'u ile şişmiş sağ ventrikül gibi) durumlarda gözlenebilir. Hem sol ventrikül atım hacminde inspiratuvar düşüş hem de intratorasik basıncın inspiratuvar düşüşünün arteriyel vasküler ağaca pasif iletimi pulsus paradoksus oluşumuna katkıda bulunur.

Kardiyak tamponad ve akut astım sırasında, ventriküller arası bağımlılık (seri ve paralel); sol ventrikül atım hacmindeki inspiratuvar düşüşte (sağ ventrikül dolumu artarken düşen SV dolumu ile) önemli bir rol oynar (**Şekil 5**).

Pulsus paradoksusun başlıca sebepleri:

- Perikardiyal tamponad, konstriktif perikardit
- Amfizem, astıma
- Ciddi konjestif kalp yetersizliği (EF<%25)
- Morbit obezite (>40 kg/m²).



Şekil 5. Pulsus paradoksusun hemodinamik mekanizması: Havayolu obstrüksiyonu akut alevlenmesi olan bir hastada arteriyel kateter kullanılarak ölçülen arteriyel basıncı kayıtlı örneğinde: Sistolik arter basıncındaki azalma >10 mmHg olduğundan Pulsus paradoksus mevcuttur. Arteriyel nabız basıncının inspirasyonda da azaldığını ve SV atım hacminin inspirasyonda azaldığını gösterir. 'Ok',- pulsus paradoksusun genliğini gösterir. 2. (Solda) Gri alanlar inspiratuvar fazları gösterir (Insp). Biventriküler karşılıklı bağımlılık (sağda). İspirasyon, Sağ ventrikülün (RV) dolum ve atım hacminde artışa neden olur. Uzun pulmoner geçiş süresi nedeniyle, sağ ventrikül ve SV arasında bir faz gecikmesi vardır, böylece SV atım hacmi ekspirasyon sırasında maksimum olur. Tüm bu mekanizmalar, biventriküler preload'a (ön yüke) bağımlılık durumunda tamamen çalışır (yani RV ve SV Frank ve Starling eğrilerinin dik kısmında çalışan). Kısaltmalar: SĞV- sağ ventrikül; SV- sol ventrikül; AH- atım hacmi; eksp- ekspirasyon (*Eur Respir J* 2013; 41: 1419–1423.).

Klinik pratikte, pulmoner emboli ve sağ kalp yetersizliği; paradoks nabızın prevelansı yüksek en sık sebepleridir.

- Ancak, Paradoks nabız kalp yetersizliği bulunan bazı hastalarda nadiren bildirilmiştir. Diyaframın inspiyum sırasında aşağı doğru hareketi ile perikard ve kalp üzerinde oluşturduğu gerginlik ile ilgilidir. Buna göre;
 - Tüm boşlukları büyümüş ve şiş iki tarafın konjesyonu (volümleri, dolum basınçları artmış ve eşitlenen sistemik, pulmoner venöz basınçlar) ile kronik ileri KY hastalarında FM'de tespit edilebilen paradoks nabızın prevelansı KY popülasyonundaki düşük insidansına kıyasla daha yüksektir.
- Buna karşın, kardiyak tamponada eşlik eden (KY zannedilip yoğun diüretik tedavi ile gelişen) hipovolemide paradoks nabız bulunmayabilir veya çok hafif bulunabilir. Bundan başka büyük kompresyon yapmayan (yavaşça toplanan sıvı) perikardiyal effüzyonlar genellikle paradoks nabız oluşturmaz. Dolayısı ile iki kalbi sıkıştırmayan perikardiyal tamponad durumlarında, radyografide görülen büyümüş kalp gölgesinin ayırıcı tanısında, ekokardiyografi ile kardi-yomegalili konjestif KY hastaları ekarte edilmelidir.

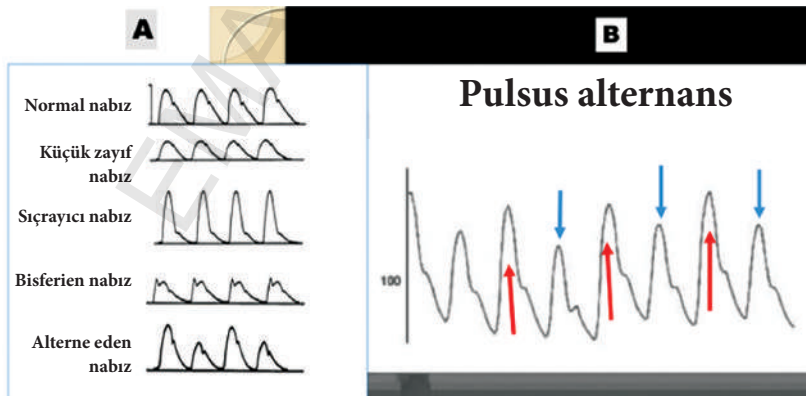
2. Pulsus Alternans

Sol ventrikülün alterne eden atım hacmi sonucunda birbirini izleyen (peş peşe gelen) nabız vurularının amplitüdünün “daha yüksek ve daha düşük amplitüd arasında” vurudan vuruya değişmesi pulsus alternans olarak adlandırılır (Şekil 6).

- Palpasyon ile saptanır ve kan basıncı kaydı ile kanıtlanır; pulsus alternans varlığı klinik pratikte tansiyon aleti, sfingomanometre, bu nabızın primer sorumlusu SV disfonksiyonunun bir başka bulgusu olan S3 kalp sesinin oskültasyonu ve sola-aşağıya doğru yer değiştirmiş apikal vurunun varlığı ile kanıtlanabilir:
 - Tekniğine uygun şekilde kan basıncı ölçmek için kola sarılan tansiyon aletinin sfingomanometre ile şişirilen manşonunun basıncı yavaşça düşürülünce, pulsus alternansı bulunan hastada zirvesi daha düşük olan periferik nabızda palpasyon ile hissedilemeyen/fark edilemeyen zayıf vurular da duyulacağından, duyulan korotkoff sesleri oranı iki katına çıkacaktır.

Pulsus alternans, arteriyel nabız basıncının sistolik yüksekliğinin alterne ettiği düzenli bir nabızdır; bu bazen daha belirgindir, en iyi periferdeki nabızlarda değerlendirilir. Nabız vuruları hissedilemeyecek kadar çok zayıf olabilir.

- Süreğen pulsus alternans karakteristik olarak SV performansının ileri derece düşüşü/çöküşünde (SV EF < %25) oluşur veya geçici olarak ventriküler erken vurudan sonra birkaç vuru içinde meydana gelebilir.
- Normal kalp hızında pulsus alternans bulunması ciddi SV disfonksiyonu varlığını gösterir. Taşikardi ile bulunan pulsus alternansın klinik önemi çok daha azdır (önemsizdir).



Şekil 6. Kalp yetersizliğinde düşük atım hacmini gösteren periferik nabız tipleri (A). Pulsus alternans (B). Bisferiens (iki başlı) nabız (A) düşük debi sendromunda palpe edilebilen karakteristik nabız tipleridir. (B) de Ritmi düzenli, periferik nabızda alterne eden kuvvetli (kırmızı ok) – zayıf (mavi ok)-kuvvetli nabız dizgisi. Pulsus parvus

Pulsus alternans'da ventriküler alternasyonu açıklamak için iki temel mekanizma önerilmiştir: (1) Kontraktıl mekanizma: Starling prensibine dayanarak, diyastolik volümdeki değişimin alterne ettiği kontraktıl kuvvet (daha güçlü vurulardan önce \uparrow SV preloadu- diyastolik basınç, volüm ile daha fazla gerilmiş-artmış lif uzunluğu ile daha güçlü kasılma, kontraksiyon gibi) sorumlu. (2) Diğeri miyokardiyal teoriye göre hemodinamik mekanizma: ventriküler diyastolik volüm dalgalanmaları olmadan meydana gelen kontraktilite değişiklikleri. Özellikle post miyokardiyal enfarktüste kronik SV remodelingine ve dilate kardiyomiyopatide miyokardın temel inotropik durumundaki beklenen değişimlere (azalmış, artmış, global ve bölgesel senkron, asenkron heterojen kontraktilite) veya her sistole katkıda bulunan fonksiyonel miyokardiyal lif sayısındaki değişikliklere bağlı bu fenomen indüklenebilir. Bu teorilere çeşitli ilave görüşler de önerilmiştir. Önerilen mekanizmalar iki ana kategoride olmuştur; kontraktıl ve hemodinamik mekanizmalar.

Kasılma mekanizması; SV kasılmasının alternatif kuvvetini ifade eder, kalsiyumun rolü sorumlu tutulmuştur; hücre içi kalsiyum seviyelerinde veya kalsiyum akımının boyutunda değişiklikler.

Hemodinamik teori ise; Frank-Starling mekanizmasına dayanarak preload koşullarında vurudan- vuruya değişikliklerin üstlendiği, sistolik fonksiyonda oluşan vurudan- vuruya değişiklikleri ifade eder; kalp yetersizliğinde artmış preload nedeniyle (Starling prensibine göre daha fazla gerilen ve uzayan miyofibriller sonucunda) daha güçlü vurular SV'nin daha fazla boşalmasına neden olacağından, takip eden vuru (miyofibriler gerilme uzunluk daha az olacağından kasılma kuvveti düşer böylece güçlü vuru sonrası alterne eden vuru) kasılmayı azaltan daha düşük preload ile başlar.

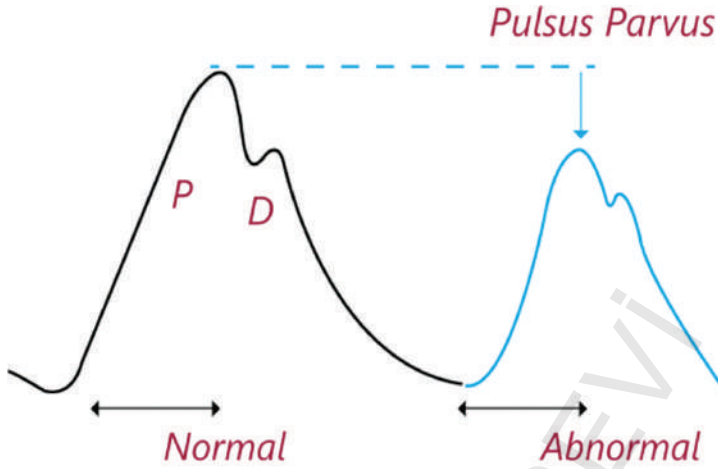
- *Pulsus alternans; sol ventrikül atım hacminin alterne etmesi sonucunda palpe edilen "R- R aralığı sabit" arteriyel nabzın alterne eden kuvvetinden bahseder.*

3. Düşük Volümlü Nabız (Pulsus Parvus)

Aort darlığında olduğu gibi şok, ağır kalp yetersizliği ve hipovolemi gibi düşük kardiyak debi durumlarında da görülür. "Anakrotik nabız" olarak da adlandırılır, düşük kalp debisi ve uzun SV ejeksiyon süresi ile ilişkili "yavaş yükselen ve genellikle düz hacimli" (neredeyse 'yassı', düz) nabız dalgasını ifade eder. (Şekil 7) Klinik pratikte sebebi ne olursa olsun düşük debi sendromunun karakteristik bulgusudur.

4. Apeks-Nabız Açığı (Apex-Nabız Defisit)

Kalp hastalıklarında kalbin atım sayısı ile nabzın vuru sayısı arasında bir dakikalık zaman aralığında saptanan farktır ('apiko-radiyal fark'). Bu, radyal nabız hızı ile



Şekil 7. Nabız amplitüdünün (perküsyon dalgası) normale göre azalması (ok). Dolayısı ile palpasyon ile palpe eden parmağın pulpasına sadece dokunup kaybolur, pulpayı itmez.

apikal nabız hızı arasındaki farktır. Zayıf kasılan sistolik fonksiyonu azalmış ventrikülün, hemodinamik bir göstergesidir. Düşük atım hacminin önemli periferik bulgusudur. Kalp yetersizliğinde erken atımlar ve AF’de işitilebilen kalp vurularının (S1 kalp sesi) bazıları, AF’de atriyal vuru ‘kick’ kaybolduğundan (aktif dolun) ve fibrile atriyumun her diyastolik doluma katkısı farklı, yetersiz, bazen de tesadüfen AV senkronizasyon ile normale yakın olabileceğinden; diyastolünde yetersiz dolan ventrikülün sistolünün de atım hacmi düşük olacağından, nabız vurusu meydana getiremez; neticede kalp sesleri düzensiz duyulan bu aritmide, dolununun düzensiz, normal- az olmasından dolayı duyulabilen tüm kalp vurularının bazıları periferik iletilen, ele gelen nabız üretmez.

Dolayısıyla Apeks-Nabız açığı, aynı zaman diliminde duyulabilen kalp sesi (S1 sesi) sayısı ile, radyal arterde palpe edilen periferik nabız sayısı arasındaki farktır.

- AF’de klinik muayenenin tanısal değeri yüksek duyarlı ve özgün bulgusu; “kalp oskültasyonunda ve periferik nabız palpasyonunda; kuvveti, şiddeti değişen düzensiz kalp sesleri ve periferik nabız vurularıdır”.
- Bunların yanında apeks-nabız açığı varlığının gösterilmesi AF’nin önemli bir bulgusudur; açığın artması ventrikül hızından ve SV EF’sinden bağımsız düşük kalp debisinin önemli bir sebebidir.

Kalp yetersizliği hastalarında AF’nin tedavisinde hedeflenen optimal ventrikül hızı sadece AV blokerler ile düşen ventrikül hızı ile değil, azalan Apeks-Nabız defisiti, hipotansiflerde yükselen kan basıncı ve şiddeti kaybolan veya azalan düşük debi sendromunun diğer bulguları ile tayin edilmelidir.

AF'yi gösteren "Apeks-nabız açığı" 10 veya daha fazla bir açıktır. Bununla birlikte, bu bulgu klinik olarak doğrulanmamıştır ve AF'yi tanımlama doğruluğu bilinmemektedir. Birinci kalp sesinin ve periferik nabız şiddetinin vurudan-vuruya değişmesi; atriyoventriküler dissosiyasyona (AV ikinci ve üçüncü derece komplet bloklar, ventriküler taşikardi) neden olan tüm aritmilerde çoğunlukla (düzenli AV bloklar hariç) düzensiz nabız ile bulunur.

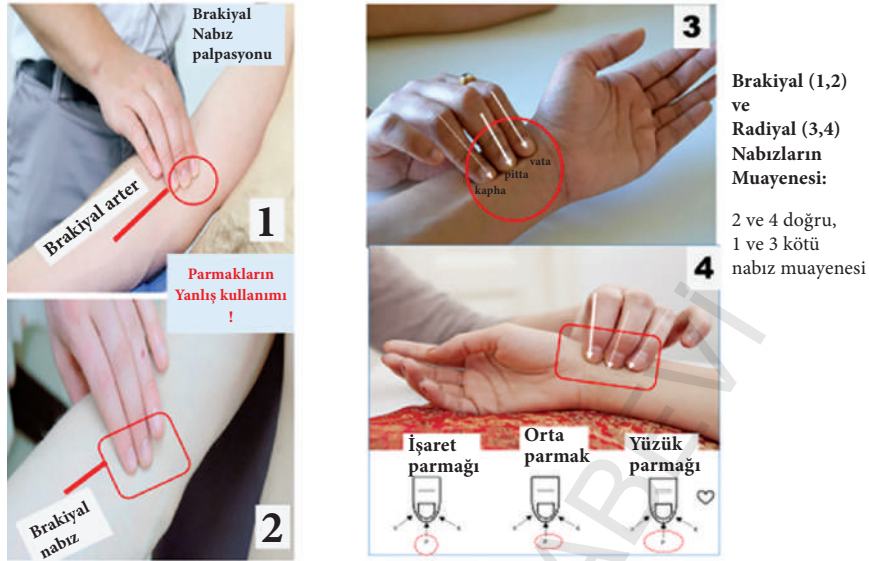
Muayene Tekniği: İki hekim (veya 1 hekim, 1 deneyimli hemşire) ile muayene; hasta otururken, bir klinisyen kalp seslerini dinlemek için bir stetoskop kullanır, diğer klinisyen ise birincisi ile eşzamanlı radyal nabız palpe eder. Her iki operatör hazır olduğunda, aynı anda saymaya başlamak için bir zamanlayıcı kullanılır. Her operatörün saydığı kalp atış hızı 30 saniyenin sonunda kaydedilir. İşlem daha sonra tekrarlanır ve 1 dakika sonunda kalp atış hızı tekrar kaydedilir.

- Apeks vurusu- Periferik Nabız eksikliği, 1 dakika sonunda iki operatör tarafından sayılan hızlar arasındaki fark olarak hesaplanır. Sonra da Apeks-nabız eksikliği farkı 2 ile çarpılarak 30 saniyelik kayıttan türetilir. Ayrıca, her operatör arteriyel nabız ve kalp vurularının ritmini düzenli veya düzensiz olarak belirler.

Arteriyel Nabız Karakteristiklerinin Ortaya çıkarılması, Saptanması İçin Palpasyon Yöntemi- parmaklar ve başparmak ile radial ve tercihen brakial arter nabızları muayene edilir.

- Brakial arter; başparmak arter üzerine paralel olarak yerleştirilir ve hafifçe bastırılarak önce her vurunun hissedilmesi sağlanır; sonra nabız üzerindeki baskı kaldırılarak parmak pulpası ağırlığınca nabız vurusunu hissetmesi için arter üzerinde tutulmaya devam edilir.
- Radial arter ise; ikinci ve üçüncü (işaret ve orta el parmağı) parmaklar ile muayene edilir (**Şekil 8**): (1) iki parmak hafif aralıklı ve radial arter üzerine dik olarak yerleştirilir ve (2) her ikisi de vuruları net hissedinceye kadar bastırılır sonra da (3) inspirasyon fazları sırasında amplitüdünün yüksekliği kontrol edilir; vurunun amplitüdü ve süresini tayin etmek için. Bu sırada klinisyen gözlerini kapatıp parmak distal falanksının pulpasına tam konsantre olunmalıdır.

Hasta nabız muayenesi sırasında tercihen oturmalı veya sırtüstü yatmalıdır. Yatan hastanın vücudunun yanına kolu dirsek eklemi tam ekstansiyonda uzatılır, oturan hastada ise nabız muayene edilecek kol klinisyenin diğer eli ile el bileğinin altından kavranmadan desteklenir (**Şekil 9**).



Şekil 8. Radyal ve Brakiyal Arter Nabızlarının Muayenesi ve Parmakların Pozisyonu. Radyal nabız; işaret ve orta parmakla palpe edilir(3,4), nabız karakteri için iyi bir tercih değildir, genellikle vuruları zayıf olanlarda vurunun varlığı ve ritmi hakkında fikir vermesi için kullanılır.

Brakiyal arterin nabız vuruları ise nabız vurusunun karakterinin değerlendirilmesinde palpe edilir. Muayene eden klinisyenin dominant eli ile (genellikle sağ elin) başparmağı veya işaret ve orta parmağı ile palpe edilir, nabızın karakterini tayin etmek ve ritmi teşhisi için kullanılır. Nabız muayenesinde arter duvarını çok hassas olan işaret ve orta parmak uçlarıyla palpe edin, (Resim 4’deki altta çizimde kırmızı noktalı çembere alınan bölgeler). Bazıları başparmak ile palpasyondan kaçınmayı önerir (muayene edenin parmağında titreşen kendi radyal nabzını hastaninkini zannedip yanlış yorumlanabilir). Bununla birlikte, bizim de katıldığı diğer görüşe göre, özellikle karotis arter ve brakiyal arterdeki nabız karakterini tespit etmek için yüksek ‘kınaestetik’ duyarlılığın başparmakta doğru kullanıldığında (Resim 10) diğer parmaklarda daha iyi olduğunu (daha düşük algılama eşiği ile) iddia eder.

- Resim 1’de: Brakiyal arter muayenesi için klinisyen sağ elinin sadece işaret ve orta parmak yerine yüzük parmağın da eklenmesi ile üç parmak pulpaları yerine uçlarını solacak kadar fazla bastırılarak yanlış kullanıldı; hastaninkini yerine kendi nabız vurusunu hissedebilir.
- Resim 2’de: Brakiyal nabız muayenesinde parmakların pozisyonu doğru klinisyen sol elinin işaret ve orta parmağının pulpasını kullanıyor.
- Resim 3’de: Radyal arterin doğru konuşlandırılan parmakların yanlış kullanımı (sadece işaret ve orta parmak ile palpe edilmeli) gösterilmiştir; konumu doğru olmakla üç parmağın uçları kuvvetli ve birlikte bastırılmış,
- Resim 4,4: Konumu doğru olan iki parmağın uçları ile doğru radyal nabız muayenesi

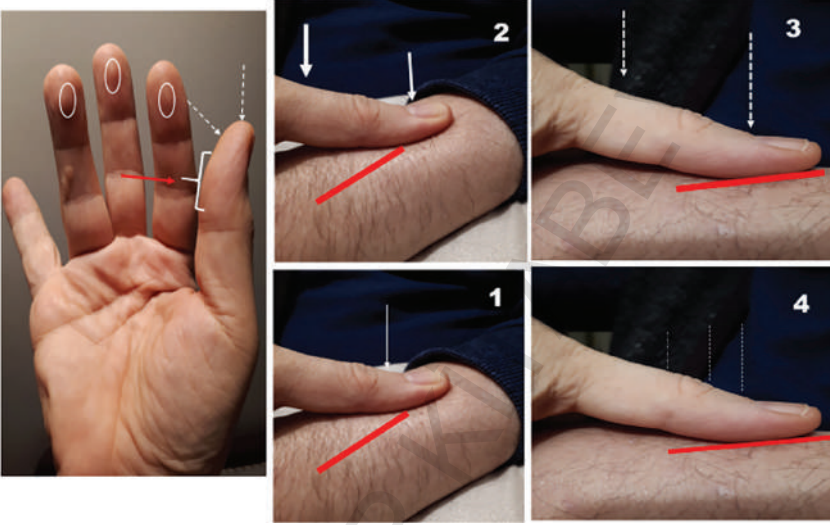


Şekil 9. Nabız Karakteristiğini Tayin Etmek için Brakiyal Arter Muayenesinde Hastanın Pozisyonu. (A ve B)- Oturan hastanın nabzının kontrol edileceği kol klinisyenin diğer eli ile desteklenir (biceps adalesinin refleks kasılmasını önlemek için kavramadan alttan destek olunur (beyaz ok). C ve D) Yatan hastada kolun pozisyonu (düz, kırmızı noktalı çizgi gibi) ve muayene sırasında klinisyenin diğer eli ile kolun dirsek açılmasını olmadan desteklenmesi (beyaz ok)

Periferik nabız manevraları: Hastanın her bir nabız vurusu net olarak hissedilebiliyorsa, palpasyonda paradoks nabzın ortaya çıkarılması için (a) solunum fazları ile ilgili olarak amplitüdünün değişimine konsantre olunur ve dikkat edilir. (b) Sfingomanometre yöntemi- Paradoks nabzın gerçek büyüklüğünü ölçer.

- Yöntem: Tansiyon aletinin kola antekubital çukurun 2 parmak yukarısına sarılan manşonu sistolik basıncın zirvesi üzerine kadar şişirilir; sonra bir seferde 4- 5 mmHg'dan fazla olmadan yavaşça söndürülür: (1) ekspirasyonda ilk Korotkoff sesinin duyulduğu basınç, (2) tüm vuruların duyulabilir olduğu basınç, (3) inspiratuvar ve ekspiratuvar Korotkoff seslerinin eşit şiddette duyulduğu basınç düzeyi.
 - Paradoks nabzın derecesi: Ekspirasyon sırasında ilk Korotkoff sesinin duyulduğu düzey ile solunumun iki fazında da Korotkoff seslerinin duyulduğu basınç düzeyi arasındaki farktır.
 - Düşük debi sendromunda nabızların karakteristiğini değerlendirmek için tercihen daha santral arterler (karotis, brakiyal arterler gibi) muayene edilmelidir.

- Düşük debi sendromunun diğer karakteristik nabızlarını ortaya çıkarmak için sırtüstü, kolu yanına uzatılmış yatan hastada nabız palpe edilirken (tercihen brakial arter); kolu (dirsek eklemi hafif ekstansiyonda) vücudundan uzaklaştırılarak hastanın başının yukarısına çıkarılmasıyla (Şekil 10), artan sistemik dirence bağlı alterne nabız belirginleşirken, düşük volümlü nabız (pulsus parvus) tamamen palpe edilemeyebilir, vuru düzleşir.



Şekil 10. Arteriyel Nabız Muayene Tekniğinin Prensipleri. Nabız muayenesinde klinisyenin elinin özellikler: Karotis ve brakial arter için başparmağın işaretlenmiş distal pulpası (kırmızı ok) kullanılmalı, parmak ucu kullanılmamalı (beyaz kesintili ok); radial nabız için işaret-uzun ve yüzük parmaklarının distal pulparı (beyaz çemberler) kullanılır. Tekniği: (a) Başparmağın son falanksının pulpası arter üzerine paralel olarak yerleştirilir[1]; (b) tüm pulpanın arter vurularını tam olarak hissetmesi için parmak gergin olarak metakarptan kasılarak bastırılır[2]; (c) tüm nabız vuruları net olarak hissedilip ritmi tayin edildikten sonra pozisyonu değiştirilmeden parmak metakarpi gevşetilir ve ağırlığınca arter üzerinde bırakılır[30,4];(d) böylece parmağın en yumuşak distal-falanks pulpası nabız vurusunun (amplitüdü ve dolgunluğuna göre) gücü nispetince zirvesi ile itilir (adeta hazırlanmış “yumuşak hamur topuna ucu sivri, kırık veya küt bir kalemin dokunur gibi batıp-çıkması” gibi); nabzın tepesi bu şekilde değerlendirilir.

Nasıl Uygulanmalı

Nabız; klinisyen parmak uçlarının son falanksın pulpasını muayene edilmek istenen arter üzerindeki cilde ağırlığınca yerleştirdiğinde (aşağıya bakınız, konumlar) ve nabzın farklı görünüşlerine odaklandığında (kendi ‘başparmağın bu kullanımını sıklıkla duysa’ da) doğru bir şekilde değerlendirilir. Nabız değerlendirmek için başparmağın kullanılması, palpasyon sırasında klinisyenin kendi nabzının daha fazla algılanmasına bağlı olarak daha az doğru olabilir; bu fenomen parmağın kötü kullanımına bağlıdır:

- Özellikle arteriyel vuruyu daha iyi hissetmek için başparmağın ventral alt yüzündeki pulpanın önce vuruyu hissedinceye kadar yavaş ve hafifçe bastırılarak, hissedince ise baskıyı kaldırıp, ağırlığınca yerinde tutularak, nabız vurusunun pulpayı itmesi ile değerlendirilir.

Oysa, palpe etmek yerine parmak ucunun bir çatal saplar gibi fazla bastırılmasıyla, klinisyen özellikle başparmağın kendi nabzını hisseder (arterioller ve kapillerleri sıkıştırılan radyal nabız vurularının şiddeti artar). Deneyimli bir klinisyen için bu yanlı söz konusu değildir. Mümkünse, periferik arteriyel nabız değerlendirilen ekstremiteye palpasyon boyunca destek sağlamalıdır.

- Değerlendirme, önce nabzın dolgun veya zayıf, hızlı veya yavaş, düzensiz veya düzenli ve iki taraflı eşit veya eşit olmayan olup olmadığı şeklinde başlar. Nabzın şiddeti not edilir ve 0 ile 4 arasında, subjektif olarak derecelendirilir. Kural olarak, “artı” her zaman sayıyı (+) takip eder (örn. 1+).
 - Sıfır, palpe edilemeyen bir nabız anlamına gelir, 1+ zar zor algılanabilir bir nabızdır, 2+ şiddeti biraz azalır, ancak 1+'dan büyüktür, 3+ normal bir nabızdır ve kolayca hissedilir olmalıdır ve 4+ “zıplayıcı, hızla vurup- kaçar” nabızdır (normalden daha güçlü).

Şiddetine dikkat ettikten sonra, klinisyen dikkatini nabzın düzeni ve ritmine çevirmeli ve ritimdeki tek değişimin solunum döngüsü ile meydana gelen fizyolojik küçük dalgalanma olabileceğinden emin olacak kadar palpasyonla yeterince uzun hissetmelidir.

Son olarak, nabzın vuru hızı tayin edilir: Klinisyen önceden belirlenmiş bir süre boyunca meydana gelen ve palpe edilebilen tüm nabız vurularını sayar. Genel olarak, en az 15 saniyelik bir sayım kabul edilebilir; dakika başına vuruş sayısını elde etmek için dörtle çarpılır ve daha uzun süreler muhtemelen daha fazla doğru olabilir.

Dolayısıyla klinisyen palpe edilen her nabzın ele gelen, iletilen bir kalp atımı olduğunu belirlemek için periferik nabız palpe ederken aynı anda kalbi de oskültte edebilir.

Periferik nabzın nerede palpe edileceği seçimi; hastanın yaşı, vücut yapısı ve klinik durumu (Düşük debi sendromu hastalarında, İV diüretik tedavi ve hipotansiflerde; üst ekstremitelerde brakial arter, alt ekstremitelerde ise femoral arter tercih edilebilir) gibi faktörlere bağlıdır.

- İleri KY hastalarında hipotansiyon gelişiminde brakial arter vurularının kantitatif değerlendirilmesi özellikle periferik arteriyel vazokonstriksiyona bağlı aletle ölçülen kan basıncının güvenilir olmadığı düşük debi sendromunun diğer klinik bulguları bulunmayan stabil hastalarda önemlidir (cilt soğuk-nemli değil, diürez yeterli, refleks kompensatuvar taşikardi yok gibi)

EMA TIP KİTABEVİ

3.4.

Doku Perfüzyonunun Yatak Başı Markeri- Oksijen Saturasyonları

HASTANEDE YATAN HASTALARDA VENÖZ OKSİJENASYON ve SONUÇ İLİŞKİSİ:⁺¹

Organ fonksiyonunu korumak için dokunun yeterli oksijenasyonu gereklidir. Düşük venöz oksijen saturasyonu; bozulmuş doku oksijenlenmesini yansıtabilir ve kritik hastaların bakımının düzeltilmesi için öngören ve tedavi hedefi olarak kullanılabilir.

Organ fonksiyonunu korumak için yeterli doku oksijenasyonu gereklidir. Yeterlilik; sadece kan akımı (kalp debisi [**KD**]) ve oksijen taşıma kapasitesi (hemoglobin içeriği) değil, aynı zamanda vücudun metabolik taleplerine de bağlıdır. Bu nedenle, oksijen sunumu (**DO₂**) ve ekstraksiyonu (**VO₂**) arasındaki fark olan venöz oksijen saturasyonu (**SvO₂**); periferik oksijen sunumu çok düşükse veya oksijen tüketimi çok yüksekse düşer ve bir noktada dengesizlik hipoksik doku hasarına neden olur. Öte yandan yükselmiş, artmış SvO₂; sepsis hastalarında periferik oksijen alımında bozulmaya bağlı doku hipoksisini ortaya çıkarabilir (**Şekil 1**).

- SvO₂; en yaygın olarak sırasıyla pulmoner arter kateterinden veya santral venöz girişten karışık (**SmvO₂**) veya santral (**ScvO₂**) venöz oksijen saturasyonu olarak ölçülür. Düşük SvO₂'nin yorumu genellikle hastanın DO₂'sinin oksijen taleplerini karşılamak için yeterli olup olmadığını daha iyi anlamak için Fick denklemini kullanarak değerlendirilen kalp debisinin bir parçası olarak gerçekleştirilir.

- Doku oksijenasyonunu korumak için SvO₂; dolaşımın yeterliliğini değerlendirmek, daha ileri tanı ve tedavi önlemlerinden faydalanabilecek hastaları tanımlamak ve yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda morbidite ve mortaliteyi tahmin etmek için marker olarak kullanılabilir.
- Mortalite veya artmış morbidite riski taşıyan hastaları tanımlamak veya girişimlere rehberlik etmek için SmvO₂ ve ScvO₂ ölçümü: Kalp hastalarında ve genel YBÜ'lere (yoğun bakım ünitesi) kabul edilenlerde SmvO₂ veya ScvO₂ değerlerinin %55-70'in altında olması mortalite, morbidite ve yoğun bakımda uzamış kalış süresi ile ilişkilendirilmiştir.⁺¹

Düşük SvO₂ ile Sonuçlanan Patofizyolojik Nedenler:

SvO₂'deki bir azalma; oksijen ihtiyacı ve sunumunda bir uyumsuzluk olduğunu gösterir.

- Anemi ve arteriyel hipokseminin yokluğunda, düşük SvO₂; tamponad veya hipovolemide olduğu gibi kalp yetersizliği ve dolaşım obstrüksiyonuna (örneğin sol kalbin kapak stenozları) bağlı olabilen düşük kalp debisini yansıtabilir. Kalp cerrahisi hastalarında ve özellikle ağır konjesyonlu sağın ağırlıkta olduğu (genellikle pulmoner arteriyel hipertansiyon ile sistemik ve pulmoner venöz basınçların eşitlenmesi) kalp yetersizliğinde her üç nedenle (tamponad, dolaşım obstrüksiyonu/kollaps, düşük intravasküler volüm) bulunabilir, dolayısıyla bu hastalarda hedefe yönelik girişimleri başlatmak için ayrıntılı bir araştırma gerekir (ekokardiyografi, PAK ile kalp debisi ve vasküler dirençler dahil hemodinamik çalışma).
- Belirgin KY'li hastada hipovolemi tedavisinin veya hipovolemik hastada inotropik destek başlanması ikisinin de zararlı sonuçları olabilir.
- Dağılım şokunda (*'distributive shock'*), temel patofizyoloji; kan dolaşımının hem arteriyel hem de venöz tarafında anormal dağılımı ile potansiyel daha kompleks ve artmış endotel geçirgenliği etkin intravasküler dolaşım volümünü düşürerek venöz dönüş ve santral kan volümünde de düşüğe neden olarak kalp debisi ve SvO₂'de azalma ile sonuçlanır.

Ek olarak, interstisyel ödem ve/veya mitokondriyal disfonksiyonun neden olduğu mikrodolaşım şantları;

Sepsisli bazı hastalarda ve preterminal düşük kalp debisi sendromunda görüldüğü gibi daha yüksek SvO₂ ile sonuçlanabilir, bu da yüksek kalp debisi ve düşük doku oksijen ekstraksiyonunu gösterir. Sepsis hastalarında; SvO₂ ve mortalite arasındaki ilişkinin parabolik bir grafik izlediği ve hem düşük hem de yüksek SvO₂'nin artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

- Bu, bazı hastalarda klinik seyrin bir geçişi gibi görünür ve klinik tablonun yorumlanmasını daha da bozabilir; düşük debi sendromu ve özellikle sepsisin sonraki aşamalarında (preterminal?), özellikle yüksek SvO₂ daha kötü sonuçlarla ilişkili olabilir.
- Bu hastaların tedavisinde; intravenöz sıvı resüsitasyonu/desteği, vazopressörler, eritrosit transfüzyonları ve dobutamini (düşük kan basıncında doğal katekolaminler ile kombine) yönlendirmek için santral venöz basınç, ortalama arteriyel basınç ve ScvO₂, venöz kanda laktat, arteriyel kan pH'ı ve oksijen saturasyonu ile oksijen basıncı ve özellikle düşük debi sendromunda böbrek fonksiyonları ve elektrolit konsantrasyonları gibi spesifik hedefler seçilir. (Şekil 2)

Sonuç olarak, düşük venöz oksijen saturasyonu; sepsis veya kardiyak cerrahiye takiben yoğun bakım ünitesine başvuran hastalarda yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. SvO₂, altta yatan nedene bağlı olarak uygun bir tedavi girişimi gerektiren hipovolemi veya kalp yetmezliği nedeniyle düşmüş kalp debisinin iyi bir markeri olabilir. (Şekil 1)

Kalp Debisi ve Hemodinamik Monitörizasyon.⁺²

Hemodinamik izleme, akut olarak hastalanan (acil kardiyolojide ‘hemodinamik instabilite’ ile giden akut durumlar) olguların tedavisinde temel bir rol oynar. Kalp debisini ölçmek için invaziv tekniklere, özellikle pulmoner arter kateterinin kullanımına, ilginin giderek artmasına rağmen işlemin malum dezavantajlarından dolayı son yıllarda hemodinamik değişkenleri ölçmek için yeni, daha az invaziv araçlar geliştirildi ve klinik kullanıma girdi.⁺²

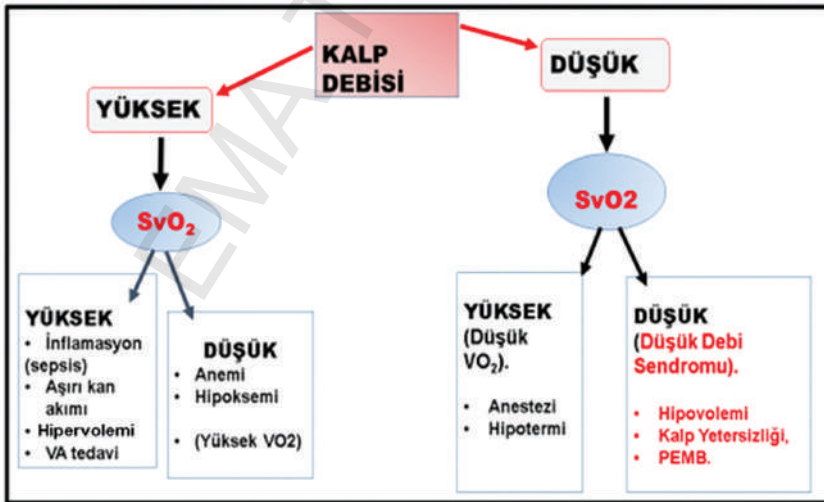
Kalp debisi ve hemodinamik monitörizasyon; “hemodinamiği bozulmuş veya stabil olmayan”, akut ve durumu kritik hastaların tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır.

Esasen, hemodinamik izlem iki temel klinik durumda yardımcı olabilir: Birincisi, bir sorunun fark edildiği zamandır; burada izleme, altta yatan “patofizyolojik” süreçlerin tanımlanmasına yardımcı olabilir, böylece uygun tedavi modelleri zaman kaybetmeden seçilebilir; örneğin: Tipik senaryo, hemodinamik değerlendirmeye bağlı olarak tedavi seçenekleri ya daha fazla sıvı vermek (sıvı resüsitasyonu) ya da bir vazopressör (epinefrin, norepinefrin gibi) veya inotropik ajan (dobutamin, dopamin, Levosimendan gibi) vermek olan şok hastalarıdır. İkinci durum daha “koruyucu” olup mevcut tablonun daha da kötüleşmesinden korkulan olayları önleyicidir. Burada hemodinamik monitörizasyon, önemli bir sorun ortaya çıkmadan koruyucu önlemlerin gerçekleştirilmesini sağlar. Buradaki tipik senaryo: Hipovolemiyi veya dokuya düşük oksijen sunumunu (DO₂) erken teşhis etmektir; örneğin: ileri KY’de yoğun diüretik kullanımına bağlı gelişen hipovolemide ve hi-

potansiyonda gerekli tedavilerin zamanında başlatılmasının (diüretik dozunun düşürülmesi ile İV sıvı desteği ile ino-pressör/dilatör destek) sağlanması veya şokun düzeltilebilir cerrahi sebepleri (rezerv SV fonksiyonu korunmuş kapak hastalıkları) olan perioperatif hastalar.

SvO₂'nin Ölçümü Yararlı mıdır? Karışık venöz oksijen saturasyonu (SvO₂), oksijen tüketimi (VO₂) ve oksijen sunumu (DO₂) arasındaki dengeyi yansıtır ve böylece doku oksijenasyonunun yeterliliğini işaret eden vital bir gösterge sağlar .

- Eğer PAK yerine yerleştirilememişse, vena kava superiyordaki (ScvO₂) oksijen saturasyonu santral venöz basınç (CVP) için kullanılan bir santral venöz kateter ile (SvO₂) ölçülebilir ve pratikte ScvO₂ yerine kullanımı önerilir.
- Önemli olarak, ScvO₂ sadece SvO₂'nin yaklaşık bir değerini temsil eder ve ScvO₂ ve SvO₂'nin mutlak değerleri birbirinin yerine 'rakamsal olarak' kullanılamaz (birbirinin yerine geçmez, ancak rölatif olarak birinin tayini diğerinin de bazal değerinin aynı yönde değişimini [artış ve düşüş gibi] gösterir).
- Bu iki parametre arasındaki fark; santral venöz kanın alındığı örnekleme bölgesinden, soldan sağa şantların varlığından, venöz kanın eksik karışımından (batın bölgesinden dönen kanın karışmadığı diyafram üzeri seviye), böbrek ve splanknik yataklarda oksijen ekstraksiyonundan, kan akımının üst ve alt vücut vasıtasıyla yeniden dağılımından, hastanın bilinç seviyesinden (anestezi) ve miyokardiyal VO₂ 'den etkilenir. ScvO₂'nin güvenilirliği ayrıca, kateter ucunun pozisyonuna da bağlıdır:



Şekil 1. Karışık Venöz Oksijen Saturasyonu (SvO₂) ve Kalp Debisine Dayanan Tanısal Algoritma
Kısaltmalar: VO₂- Oksijen tüketimi. PEMB-Pulmoner embolizm; VA-vazoaktif.

- Santral venöz kateter ile alınan sağ atriyal ölçümler SvO_2 'ye yakındır, yüksek seviyeden yapılan vena kava superior ölçümleri genellikle SvO_2 'den önemli ölçüde sapar.

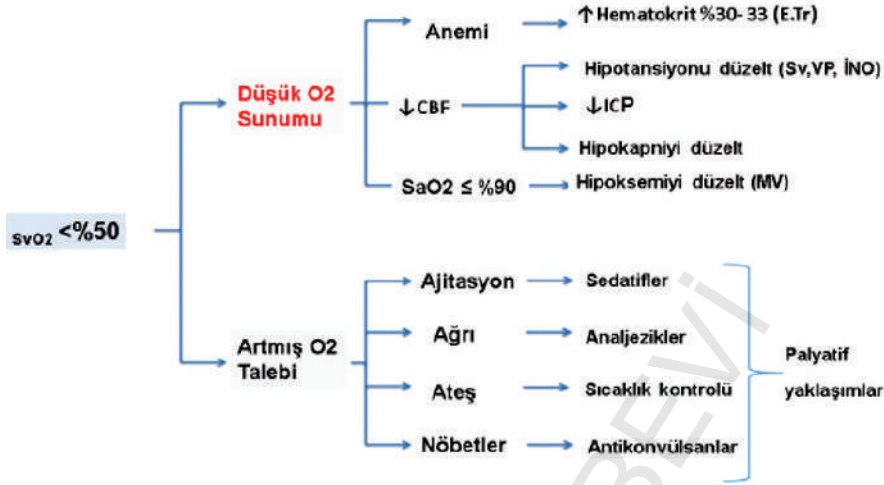
Genel olarak, ölçülen SvO_2 değeri normalin altında bulunduğu (aşağıya bakın) daha yararlıdır; ancak bu koşullarda hemodinamik problemi yansıtamayabilir. Kan laktat seviyelerinin de eşzamanlı ölçümleri yorumlanmasına yardımcı olabilir. SvO_2 ve kalp debisine dayanan bir teşhis algoritması (**Şekil 1**)'de gösterildi.

Yüksek Kalp Debisi ve Yüksek SvO_2 , Her Zaman En İyisi Değildir- Klinisyenler intravenöz aşırı sıvı ve inotropik ajanlar vererek kalp debisini ve SvO_2 'yi arttırmak isteyebilir, bu yaklaşım her zaman doğru olmayabilir. Kalp debisini arttırmak için aşırı sıvı verilmesi, büyük ödem oluşumu ile aşırı volüm yüklenmesine neden olabilir ve bu özellikle DKDS'de altta yatan KY'nin EF'sinden bağımsız (EF'si korunmuş KY volüm artışına daha duyarlı olup, taşkın eşiği daha düşüktür) daha kötü sonuçlarla ilişkili olabilir.

- Benzer şekilde, aşırı dozda dobutamin, özellikle manifest koroner arter hastalığı olan hastalarda zararlı olabilir, risk altındaki miyokardın fonksiyonu bozulur; koroner arter hastalığı varlığında inotropik ajanlar verilmesi “*yorgun bir atı dört-nala koşturtmaya çalışmak*” gibidir.
- İleri KY'ye bağlı düşük debili sendromu dahil tüm hastalarda; dokuya oksijen sunumunu (DO_2 'yi) supranormal seviyelere arttırmak için vazoaaktif ajanlar ve sıvı desteklerinin kontrolsüz kullanımı aşırı yüksek mortalite oranlarına neden olabileceğinden, günümüzde bu strateji kısmen terk edilmiştir.

® Buna karşılık a) etkin dolaşım volümü azalmış, sağ tarafın ağırlıkta olduğu düşük KY'li hastalarda; volüm desteği ile, konjesyona rağmen juguler venöz basınca göre sağ atriyum basıncını normalin altına düşürmemeye gayret ederek (yoğun diürezisi de engelleyerek) normalin 2 katı düzeylerinde tutmak yararlıdır.) Ek olarak, düşük EF'li konjesyonlu KY'de; hipotansiyon, bozulmuş renal fonksiyon, normal SaO_2 'ye göre çok düşük SvO_2 (<%57- %70) ve yüksek laktat düzeyi (>2 mmol/dl) dolaşım kollapsının habercisi olup, bu hastalarda vazopressör ve inopressör tedaviler tek dolaşım desteğidir.

- Kronik ileri KY gibi sepsisli hastalarda yüksek SvO_2 , yeterli perfüzyondan ziyade periferik kan akımının yanlış yeniden dağıtımına ve değişen oksijen ekstraksiyonuna sebep olabilir; dolayısı ile bu hastalarda yüksek SvO_2 düzeylerine rağmen klinik tablo bozulmaya devam edebilir (**Şekil 1**).

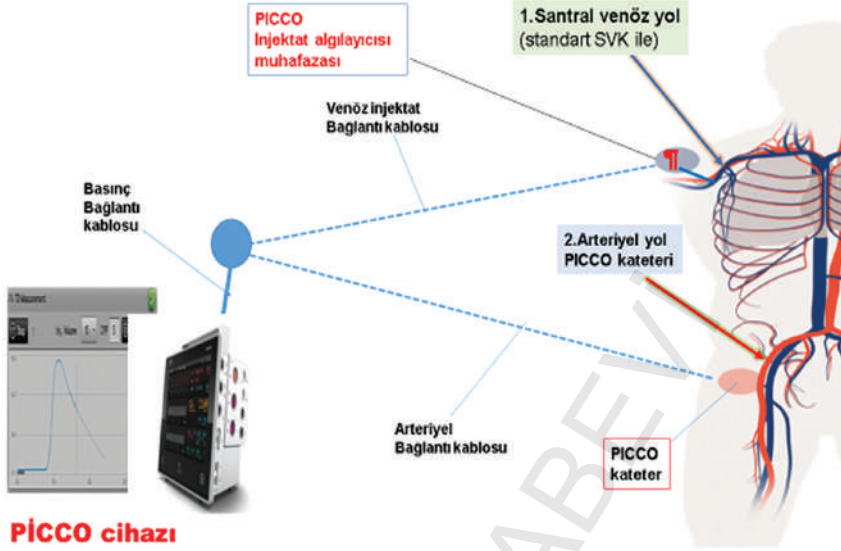


Şekil 2. Düşük Venöz oksijen saturasyonları, sebepleri ve tedavi hedefleri .

Yüksek SvO₂ gibi yüksek kardiyak debi de daha kötü sonuçlarla ilişkili olabilir.

Kalp Debisi Tahmin edilir, Ölçülmez: Kalp debisini direkt değerlendirmenin güvenilir yatak başı bir yöntemi yoktur, bu nedenle elde edilen tüm değerler tahminidir. Pulmoner arter kateteri (PAK) kullanarak uygulanan termodilüsyon tekniği genellikle ‘referans’ standart yöntem olarak kabul edilse de bunun da kullanım tekniği ve işlemin uygulanma koşulları ile ilgili kendi kısıtlamaları vardır. Dolayısı ile bu amaçla daha az invaziv bir teknikle elde edilen ölçüm, daha az doğru olsa bile daha hızlı ve kolay bir şekilde elde edilebilirse tercih edilebilir (PAK gerekmeyen transpulmoner indikatör-dilüsyon yöntemi ile çalışan PiCCO gibi).

- ‘PiCCO’ örneğinde: İki damar girişi gerekir; birisi Santral ven basınç (CVP) kateteri, diğeri ise termodilüsyon arteriyel damar girişi (aksillar, brakial, femoral veya radyal arter gibi; tercihen aortaya yakın olması veya radyal giriş için uzun kateter kullanımı) (Şekil 3). PiCCO sadece kalp debisi hakkında bilgi vermekle kalmaz; aynı zamanda preload, kasılma, afterload ve ekstravasküler akciğer suyunu değerlendiren ölçümler verebilir.
- Bu ölçümler birtakım hesaplamalar ile elde edilmiş olsa da hastanın klinik değerlendirmesi ile birlikte kullanılabilir; özellikle uygulanan tedavinin yönlendirilmesi, teşhis ve tedavi zorluklarının aşılmasında hastanın mevcut “klinik muayene bulguları ile uyumu” (klinik bulgular ile desteklenmesi) her zaman aranmalıdır. Tüm hemodinamik testler gibi seri ölçümleri spot ölçümlerden çok daha değerlidir.



Şekil 3. PİCCO (transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis) teknolojisinin iki komponenti ile Transpulmoner termodilüsyon yöntemi için PİCCO cihazı. PİCCO teknolojisi iki fiziksel ilkeye dayanmaktadır, Transpulmoner termodilüsyon ve nabız kontur analizi.

Hemodinamik Değişikliklerin Kısa Sürede İzlenmesi Önemlidir: Akut kanama riski olanlarda kan transfüzyonunun mevcut aneminin düzelmesine etkisinin veya sıvı tedavisine verilen yanıtın değerlendirilmesinde sıvı verilmesine cevap verenler ile vermeyenleri ayırmak için kalp debisinde “akut/anlık değişikliklerin izlenmesi” önemli olabilir.

- Dobutamine veya Nitrat infüzyonu gibi intravenöz tüm vazoaktif tedavilere hemodinamik yanıtın değerlendirilmesi; hastanın fonksiyonel takibi ve ilişkili klinik uygulamanın kılavuzu da olabilir.
- Kardiyovasküler sistemin etkilendiği, zorlandığı durumlar (dekompansasyon, iskemî, enflamatuvar toksisite gibi depresif kontraktilite) sırasında gözlenen hemodinamik değişimlerin hastanın fonksiyonel durumu ile birlikte değerlendirilmesi “fonksiyonel hemodinamik izleme” olarak adlandırılmıştır. Günler boyunca kalp debisindeki yavaş gelişen değişikliklerin araştırılması, çoğu stabil birçok hastada daha az alakalı olabilir; ancak bir kalp hastasının klinik seyrini sürekli takip etmek, hemodinamik noninvaziv ipuçları sağlayabileceğinden Kronik KY hastalarında yararlı olabilir.

Tüm Hemodinamik Değişkenlerin Sürekli Ölçümü Tercih Edilmeli: Aralıklı monitörizasyona göre kalp debisinin sürekli ölçümlerinin üstünlüğünü gösteren veri olmamasına rağmen; DKDS, hemodinamiği stabil olmayan ve İV vazoaktif tedavi-

deki KY hastalarında değişkenlerin sürekli ölçümüne yönelik global bir fikir birliği vardır.

- Günümüzde, hastanelerde yoğun bakım üniteleri dışındaki genel servislerde kardiyoloji uzmanları (deneyimli hemşireler ile) gözetiminde; kalp hızı, arteriyel basınç ve juguler, subklavyen venden yerleştirilen kateter ile manuel ölçülen santral ven/sağ atriyum basıncı (CVP) dahil olmak üzere çeşitli hemodinamik değişkenler, arteriyel ve venöz kan örneklerinden bakılan SvO₂, SaO₂ ve Laktat düzeyleri sık aralıklarla sürekli olarak ölçülebilmekte ve pulse oksimetre ile kapiller oksijen saturasyonu parmak ucundan devamlı izlenebilmektedir.

İnvaziv Olmamak Tek Sorun (veya ‘Marifet’) Değildir: İnvaziv olmama tek hedef değildir. Daha az invaziv olmak her zaman tercih edilmesine rağmen, non-invaziv olmak her zaman mümkün değildir ve hatta “ters tepebilir”. Örneğin, arteriyel kan basıncının (intraarteriyel) sürekli izlenmesi aralıklı, manuel veya dijital kan basıncı ölçümü ile izlemekten daha invazivdir; fakat hipotansif (veya şiddetli hipertansif) ve düşük kalp debisi durumlarında, yoğun diüretik ve vazodilatör kullanılan konjesyonlu dekompanse KY hastalarında kullanımı daha doğru ve güvenilir ölçümler sağladığından çoğu zaman zorunlu ve yararlıdır.

- Benzer şekilde, santral venöz basınç kateteri yerleştirilmesi subklavyen ven basıncı (CVP), sağ atriyum basıncı ve ScvO₂’nin izlenmesinde yardımcı olabilir; ayrıca KYdEF ile sağ tarafın ağır dekompanseasyonda (şiddetli pulmoner hipertansiyon ile ileri triküspit yetersizliği) sol kalbin dolumunun CVP ölçümleri ile izlenmesi (sağın dolumu solun dolumunun belirleyicisidir) bu hastalara sıvıların hızlı, yoğun ve daha güvenli uygulanmasını kolaylaştırır, yoğun diüretik kullanımı ve gereksiz vazodilatör başlanmasını engeller.
- Mümkün olduğunda ve gerektiğinde elbette invaziv olmamaya çalışmalıyız; ancak yatak başında da uygulanabilen, manuel ölçülebilen CVP ve taşınabilir monitör ile ölçülebilen intra-arteriyel basınçlar günümüzde koroner bakım ünitelerinde uygulanması gereken invaziv yöntemler olarak kabul edilmektedir. Ekokardiyografi kardiyak fonksiyonun noninvaziv, doğrudan değerlendirilmesi sağlar; dolayısıyla özellikle kronik DKDS hastalarında ve yeni gelişen hemodinamik bozulmada daha erken ve fazla kullanımı desteklenmelidir.
- Çok invaziv bir yöntem (uygulayana bağımlı) olmasına rağmen PAK; kompleks sorunları olan ve KY’nin klinik değerlendirmesi güçleşen kritik derecede hasta olgularda (kronik renal yetersizlik ve KOAH gibi komorbidlerin varlığı) ve tedaviye rağmen hemodinamiği stabilize edilemeyen veya klinik bulgular ile konjesyona rağmen kalbin dolum basınçları ve intravasküler durumu yeterli değerlendirilemeyen hastalarda (örneğin, şok ve oligüri ile solunum yetmezliği) hala önemli ve değerlidir.

Yatak Başı Değerlendirmeye Destek⁺³

- Hemodinamik izleme, hemodinamik hedeflerden sapmaları tanımlamak ve tedaviye verilen yanıtları değerlendirmek için kullanılır. Bu hedeflere ulaşmak için dolaşımın nasıl düzenlendiğini anlamak gerekir. Normal sistemik dolaşım ve doku perfüzyonu, kalp debisi (dokunun kanlanması) ve santral ven basıncı (kalbin dolumu) iki hemodinamik fonksiyonun etkileşimi ile belirlenir: Kardiyak performans (gevşeme ve kasılma) ile belirlenen kardiyak fonksiyon ve kanın kalbe geri dönüşüyle belirlenen geri dönüş (doluş) fonksiyonu (Guyton's concepts).
- Kalp debisindeki değişikliklerin, bu iki fonksiyondan birinin veya ikisinin de değişimine bağlı olduğu anlamına gelir.

Kan basıncının; kalp debisi ve sistemik vasküler direncin ürünü ile, kalp debisinin de kalp fonksiyonu ve venöz dönüş ile belirlendiği yaklaşıma dayanan bir tedavi stratejisini özellikle konjesyonlu düşük debi sendromunda anlamak önemlidir. Kalp debisinde bir değişme veya yükselme olmadan kan basıncında bir düşme, azalan vasküler direncin dominant faktör olduğunu gösterir. Eğer kan basıncındaki düşüş kalp debisindeki düşüşten kaynaklanıyorsa, geri dönüş fonksiyonundaki ve kardiyak fonksiyondaki bir değişikliğin rolü; CVP'deki ve kalp debisindeki değişiklik paternleri ile ayrılabilir. Kalp debisinin ölçümü, mümkün olduğunda, bu yaklaşımın merkezi bir bileşenidir. **Şekil 4**'te kalp debisini oluşturan hemodinamik faktörler, bunların etkileşimleri ve etki mekanizmaları gösterilmiştir.

Kalp Debisini Etkileyen Faktörler:

- 1) **Kalp Hızı:** Kalp hızı, dakikada atım sayısı özellikle atım hacminin düştüğü durumlarda kalp debisinin oluşumunda kritik öneme sahiptir, düşük atım hacminde normal kalp debisi sağlayabilmek için kalp hızı yükselir böylece debi optimize edilir.
- 2) **Preload:** Kan volümü/diyastol sonunda (sonraki kontraksiyondan önce) ventriküllerdeki miyofibril gerilme miktarı. Venöz kan basıncı ve venöz dönüşün hızı ile etkilenir. Vazokonstriksiyon ve sıvı volümü arttığında preload yükselir.
- 3) **Afterload:** Kanı aortaya/perifere pompalamak zorundaki ventriküle karşı olan dirençtir. Aşırı yüksek afterload= kanı pompalamak güç= düşük atım hacmi/kalp debisi. Afterload'u arttıran faktörler: Aort ve pulmoner darlık, sistemik ve pulmoner hipertansiyon, vazokonstriksiyon.
- 4) **Kontraktilite:** Kalp kasının kasıla bilirliliği; kontraksiyonun gücü ile ilgilidir. Enfarktüste; iskemik dokunun kasıla bilirliliği azalmıştır.

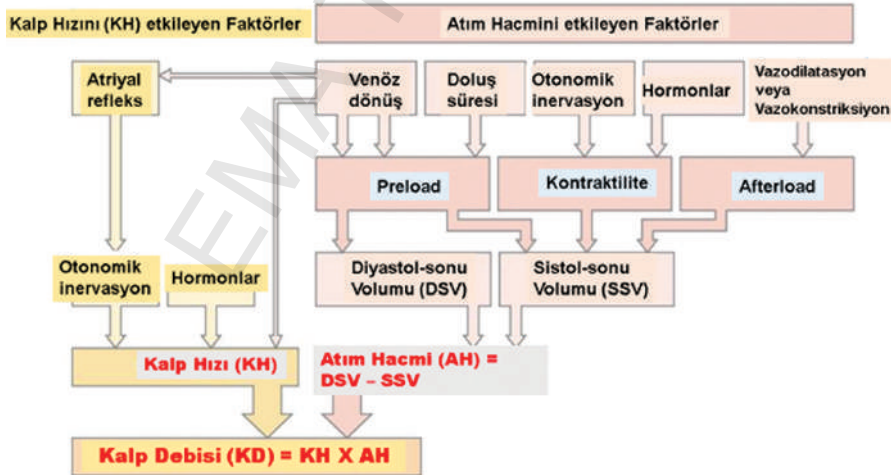
Kalp Debisini Etkileyen Majör Faktörler

- **Preload**- Venöz dönüş, diyastolik duvar kompliyansı, doluş süresi, atriyal sertlik
- **Kontraktilite**- Sarkomer uzunluğu (presistolik fibriler gerilme), inotropik durum
- **Afterload**- Arteriyel basınç, arteriyel direnç, aort kapak fonksiyonu.
- **Kalp hızı**- Aktivite düzeyi

Çözülmüş Arteriyel Oksijen Seviyesinin Venöz Oksijen Saturasyonuna Etkisi⁴

Ventile Edilen Kritik Hastalarda PaO₂ ve FiO₂'nin ScvO₂ Üzerindeki Etkisi⁴
Kritik derecede hasta olguların tedavisinin ana amaçlarından biri; organ fonksiyon bozukluğunu önlemek için organlara yeterli oksijen sunumunu sağlamaktır. Doku oksijen tüketimi (VO₂), normal oksijen (O₂) ekstraksiyon aralığı ile ilişkili yeterli oksijen sunumu (DO₂) ile kaplandığında/karşılandığında; normal doku perfüzyonu anlamına gelen yeterli doku oksijenasyonu elde edilir.

- Santral venöz oksijen saturasyonu (ScvO₂) ölçümü; dolaşım yetersizliği (hipotansiyon, normal SaO₂'ye rağmen SvO₂ <%50) ile giden konjesyonlu ileri KY'de (EF<%25) veya DKDS koşullarında hemodinamik optimizasyonun sağlanıp korunması için rehber olarak kabul edilir.



Şekil 4. Kalp Debisini Etkileyen Faktörler ve Hemodinamik Mekanizmaları
Kısaltmalar: DSV- Diastol Sonu Volüm; SSV- Sistol Sonu Volüm

Kalp debisi, plazma hemogloblin (Hb) konsantrasyonu, arteriyel Hb oksijen saturasyonu ve oksijen tüketimi; ScvO₂'yi etkileyen en önemli faktörlerdir (*Yukarıda Şekil 2*).

Çözünmüş oksijen, ScvO₂ değerini önemli ölçüde etkileyebilir. ScvO₂ belirleyicisinin yanlış yorumlanması, ScvO₂ belirleyicilerinin PaO₂ ihmal edilerek aşırı basitleştirilmesinden (kalp debisi, SaO₂ ve Hemogloblin seviyesinin tek belirleyiciler olarak bırakılması) kaynaklanabilir.

ScvO₂ veya organ vO₂'sinin anahtar belirleyicisi olan kalp debisi ve hemogloblin seviyelerine ek olarak, PaO₂ önemli ölçüde değiştiğinde; ScvO₂ değişiklikleri yorumlanırken bu durum da dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, tedavi amaçlı her girişimin etkisinin (İV İnotrop veya vazopressör infüzyonlar, sıvı yükleme ve kan transfüzyonu); sabit FiO₂'de değerlendirilmesi ve PaO₂'de önemli değişikliklerin de önlenmesi tavsiye edilebilir.

Santral Venöz Oksijen Saturasyonu: Analizi, Klinik Kullanımı ve Mortalite Üzerine Etkileri⁺⁵

Santral venöz oksijen saturasyonu (ScvO₂); oksijenin taşınmasını ve metabolizmasını yansıtır (**Tablo 1**).

Kan kalbin sağ tarafına dönmeden önce, oksijenin organlar tarafından ne kadar alındığının bir göstergesi olup; oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengeyi gösterir. Bu, kalp debisine bir gösterge sağlayıp, hastanın doku oksijenasyon gereksinimlerinin karşılanıp karşılanmadığını gösterir. ScvO₂ kardiyak debiyi ölçmek için kullanılabilir, hedefe yönelik erken tedavi protokolleri kullanılırken klinik uygulamaları yönlendirir. Arteriyel hipoksemiye anlamaya ve tedavi etmeye, şant fraksiyonunu hızla tahmin etmeye, farmakolojik ve mekanik destek tedavilerin kesilmesi zor olan (desteğe bağımlı) hastaları tanımlamaya yardımcı olur.

ScvO₂ tarafından gösterilen doku hipoksisi sepsisin erken bir markeri olabilir. Dokuya oksijen sunumu tehlikeye girdiğinde veya oksijen tüketimi sunumu aştığında, sağ kalbe venöz oksijen dönüşü azalır.

- ScvO₂, sağ atriyuma yakın veya içine yerleştirilmiş santral venöz kateterin ucundan alınan bir kan örneğinden ölçülebilir.

SvO₂ ve ScvO₂ Arasındaki İlişki^{±5} Karışık venöz oksijen saturasyonu (SvO₂), dokular oksijen tükettikten sonra kalan oksijen miktarıdır. Venöz kanın; vena kava superior (VKS), vena kava inferior (VKİ), koroner sinüsler ve kalbin sağ tarafından dolaştıktan sonra karıştırıldığı PA'dan alınan kan örneklerinden elde edilir. Normal SVO₂ %65 ile %75 arasında değişir ve PAK'ın distal girişinden elde edilir. Santral venöz oksijen saturasyonu (ScvO₂); PAK sokmak ve konuşlandırmak zaman

alıcı ve zorlayıcı olduğu için günümüzde karışık venöz oksijen saturasyonunun (SvO_2 'nin) yerini almıştır.

- $ScvO_2$; SvO_2 'nin sadece 'yaklaşık' (rölatif) bir eşdeğeridir' ve ölçümler yorumlanırken bu hatırlanmalıdır. $ScvO_2$ ölçümü; düşük maliyet ve zaman tasarruf potansiyeline sahiptir ve ölçümü için sağ atriya CVP kateteri yerleştirilmesi ile karışık venöz O_2 saturasyonu değerinin tam eşleşmesini dengeleyen PAK'tan daha az risk taşır.

$ScvO_2$ 'nin Dezavantajları: $ScvO_2$ 'nin sistemik oksijen sunumu ve tüketimini yansıtmaya yeteneği; sedasyon, son entübasyon ve kateter ucunun hastanın vücudundaki pozisyonu gibi birçok faktöre bağlıdır. Bu nedenle, bu faktörler yorumu etkileyebilir (Şekil 2).

- $ScvO_2$; SvO_2 'nin sadece bir yaklaşımasıdır/ tahminidir ('approximation') ve ölçümleri yorumlarken bu hatırlanmalıdır. SvO_2 , $ScvO_2$ 'den normal olarak daha düşüktür. Şok hastalarında bakılan vena kava superior $ScvO_2$ değeri, gerçek SvO_2 değerini sürekli olarak yüksek tahmin eder.
- Hem SvO_2 hem de $ScvO_2$ 'nin sürekli paralel ölçümlerinde; dolaşım yetmezliği olan kritik hastalarda $ScvO_2$ 'nin çoğunlukla SvO_2 'den daha yüksek olduğu bulundu.

Çalışmaların bulgularına göre, $ScvO_2$ değerlerinin SvO_2 ile yakın ve paralel olduğu; ancak ortalama olarak $\%7 \pm \%4$ daha yüksek olduğu gösterildi.⁵

Tablo 1. Karışık ve Santral Venöz Oksijen Saturasyonlarını Etkileyen Faktörler.

Oksijen Sunumunu Etkileyen Faktörler	Oksijen Tüketimini Etkileyen Faktörler
<p>Kalp Debisi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiyojenik şok • Azalmış dolaşan kan volumu • Egzersiz <p>Oksijen İçeriği:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoksi/O_2 tedavisi • Hiperbarik O_2'ye maruz kalmak • Anemi/Kanama • Karbon monoksit zehirlenmesi 	<p>Kriptopatik Hipoksi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis • Siyanid zehirlenmesi. <p>Artmış Tüketim</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terleme • Egzersiz • Titreme • Düşük tüketim • Sedasyon/anestezi

Santral venöz kateter ucunun yerleştirilmesinin ScvO₂ üzerindeki etkisine bakıldığında; PAK'ın distal ucu sağ atriyum girişinden 15 cm uzakta olduğunda, ScvO₂'nin SvO₂'yi %8 fazla olarak tahmin ettiği bulunmuştur. Bununla birlikte, uç sağ atriyuma ilerletildiğinde, ScvO₂ daha doğru hale gelmiştir ve SvO₂'yi sadece %1 oranında fazla olarak tahmin etmiştir.

Hastaların çoğunda acil entübasyonun ardından ScvO₂'nin önemli ölçüde arttığı gösterildi.

Entübasyondan hemen önce ve 15 dakika sonra santral venöz örneklerle bakıldığında; ScvO₂ artmış gibi görünse de bu durum global bozulmuş oksijenlenmede (disoksida) gerçek bir düzelmeyi gösteremeyebilir.

ScVO₂'nin Yerine SvO₂ Ne Zaman Kullanılmalıdır: ScvO₂ ölçümlerinin güvenilirliği; kateterin yerleşimi, hastanın anatomisi ve fizyolojik durumu gibi birçok faktöre bağlıdır. Bu nedenle karışık venöz oksijen saturasyonunun doğru tayin edilmesi gerekiyorsa, pulmoner arter kateteri yerleştirmekten başka bir alternatif yoktur. Ortalama SvO₂ her zaman ortalama ScvO₂'den daha düşüktür.

- SvO₂ ve ScvO₂ ölçümü için sırası ile distal pulmoner arter ve sağ atriyumdan eşzamanlı alınan kan örnekleri arasında önemli farklılıklar bulunmuştur. Akut kardiyak arreste resüsitasyon sonrası ve Yoğun Bakım ünitelerinde izlenen septik ve durumu kritik hastalarda tedavi sırasında ScvO₂, SvO₂'yi tahmin etmek için kullanılmamalıdır; özellikle altta yatan SV disfonksiyonu bulunanlarda ve İV vazoaktif farmakolojik ve sıvı desteği gerekenlerde PAK yerleştirilip, karışık venöz oksijen saturasyonunu da kapsayan tam hemodinamik monitörizasyon sağlanmalıdır. Elektif kalp cerrahisine giden, özellikle aort kapak cerrahisi geçiren hastalarda ScvO₂'nin, SvO₂'nin yerini alamadığı gösterilmiştir. Bu hastalarda ScvO₂ ve SvO₂ arasındaki toplam sapmanın 1.9, koroner arter baypas cerrahisi sırasındaki sapmanın 0.6 ve aort kapak replasmanı sırasındaki sapmanın 6.4 olduğu bulunmuştur. Bu nedenle kalp cerrahisi durumunda ScvO₂'nin yerine SvO₂ kullanılmalıdır⁴⁵. SvO₂ ve ScvO₂ arasındaki fark, kardiyopulmoner bypass kullanılan kalp cerrahisi sırasında beklendiği gibi önemli ölçüde farklılık gösterir.
 - Dolayısı ile DKDS'li, özellikle periferik konjesyonlu hastalarda SvO₂ ölçümü için; dolaşımın ağırlıklı olarak venöz dönüşü uzadığından, yoğun bakım ünitelerinde hastalara PAK kateteri konuşlandırılması gerekmeden, yerine yatak başı CVP kateteri sokularak sağ atriyumdan ScvO₂ ölçülerek tahmin edilebilir. DKDS'de olduğu gibi çok düşük ScVO₂ uzamış venöz dönüşten (dolayısı ile periferde artan oksijen ekstraksiyonundan) SvO₂ ScVO₂'den nispeten çok daha az (aralarındaki fark azalmıştır) düşüktür, her iki değer de birbirine çok yakındır.

Femoral ScVO₂- ScvO₂ (subklavyen ven O₂ saturasyonu) ve SfvO₂ (femoral ven O₂ saturasyonu) bakılan hastalarda, femoral bazlı santral venöz oksijen saturasyonunun internal juguler veya ScvO₂ yerine bakılmasının güvenilir olup olmadığı değerlendirildiğinde; eş zamanlı ScvO₂ ve SfvO₂, ScvO₂ ve SfvO₂ ölçümlerinin %50'si %5-15 sapma ile tutarlı bir korelasyon göstermemiştir.⁺⁵ Dolayısı ile Femoral tabanlı santral venöz oksijen saturasyonu güvenilmez kabul edilmektedir; çünkü femoral venöz kan henüz karıştırılmamıştır, herhangi bir hayati organın oksijeni alınmış gelen akış kanının (oksijeni alınmış) aşağı (sağ atriyuma doğru) akımı değildir ve bu nedenle hastanın alt ekstremitelerinden distal bacağın oksijenlenmesini yorumlamaktan başka bir şey için kullanılamaz.

ScVO₂ Düzeyleri: Düşük ScvO₂ ölçümü; oksijen sunumunu, oksijen ekstraksiyonunda bir artışı veya her ikisini de gösterebilir.

- Septik şokta erken tedavinin geçerli hedefidir ve aşırı oksijen ekstraksiyonu, düşük hemoglobin konsantrasyonu veya düşük arteriyel oksijen basıncı; kardiyojenik şok ve hipovolemi ile düşük kalp debisi için tanısal bir marker olabilir.⁺⁵ (*Maddirala and Khan, 2010; Textoris et al., 2011; Haase and Perner, 2011*)
- Yüksek ScvO₂ düzeyleri; doku gereksinimlerinin üzerinde çok yüksek oksijen sunumu ve/veya hücrel oksijen tüketiminin azalması ve/veya büyük bir arteriyovenöz şant anlamına gelebilir. Buna sepsis, kalp durması sonrası, dağılım (distribütif) şoku, yüksek kalp debisi, hipotermi veya hücrel zehirlenme neden olabilir (**Şekil 1**).
 - Düşük ScvO₂, %60 ± 8'den düşük ve yüksek ScvO₂, %77 ± 4'ten yüksek değerler ile temsil edilir.

® *Sonuç olarak venöz oksijen saturasyonu doku hipoksisinin habercisi ve teşhisinin markeri olabilir. Klinik pratikte sağ atriyuma yakın periferik venden alınacak kan örneğinde bakılabilir.*

“Konjesyonlu dekompanse KY’de uzamış venöz dönüş ve aşırı artmış periferik O₂ ekstraksiyonuna bağlı; karışık, sağ atriyal veya periferik venöz O₂ saturasyonları arasında mutlak olarak anlamlı büyük bir fark yoktur. Karışık venöz O₂ saturasyonu; KBÜ’de yatmakta olan, CVP veya PAK girişi hazır, dekompanse ileri KY hastalarında tercihen “sıvı dengesi ve İV vazoaktif tedavi infüzyonlarını düzenlemek için” kullanılabilir. Femoral venöz O₂ saturasyonunun klinik bir yararı yoktur; özellikle KY ve DKDS’de kullanılmamalıdır”.

Hemodinamik İzleme için Daha Az İnvaziv Bir Alternatif Olarak Periferik Venöz Oksijen Saturasyonu ve Laktat Ölçümleri:⁺⁶

Organ fonksiyonunu korumak için yeterli doku oksijenasyonu gereklidir. Venöz oksijen saturasyonu normal organ fonksiyonunu korumak için gerekli olan doku oksijenlenmesini yansıtır ve Fick denkleminde göre kalp debisi, arteriyel kanın oksijen konsantrasyonu (SaO_2), oksijen taşıma kapasitesi (Hb) ve vücudun metabolik taleplerine (VO_2) bağlıdır.

- Düşük venöz oksijen saturasyonu, bozulmuş doku oksijenlenmesini yansıtır ve kritik hastaların bakımını düzeltmek için rutin olarak öngörücü bir marker ve tedavi hedefi olarak kullanılır. Cerrahi hastalar ve yoğun bakıma kabul edilen hastaların her ikisinde de venöz oksijen saturasyonu yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilendirmiştir.
- Venöz oksijen saturasyonu en sık olarak sırası ile santral venöz kateterden (SVK) veya pulmoner arter kateterinden (PAK ile); sırası ile sağ atriyumdan elde edilen santral ($ScvO_2$) veya pulmoner arter distalinden elde edilen karışık ($SmvO_2$) venöz oksijen saturasyonu olarak ölçülür.

Risk altındaki hastaları tanımlamak ve SVK veya PAK'ı olmayan hastaların tedavi yaklaşımına yardımcı olmak için periferik venöz oksijen saturasyonunun ($SpvO_2$) ölçümü ile $SpvO_2$ 'nin kullanımını destekleyen kanıtlar eksiktir. Acil Servise ve YBÜ'ye kabul edilen hastalarda ölçülen $ScvO_2$ ve $SpvO_2$ (periferik venöz oksijen saturasyonu) arasında orta derecede bir uyuma bildirilmiştir ⁺⁶.

- Bu yakınlık, sistemik konjesyonlu dekompanse KY hastalarında artmıştır; dolayısıyla pratikte yatak başı $SpvO_2$, klinik bulgular ile birlikte değerlendirmek koşulu ile, $ScvO_2$ yerine kullanılabilir veya en azından diğer noninvaziv hemodinamik bulgular (kan basıncı, juguler ven basıncı, kalp hızı, periferik ven kollapsı gibi) ile birlikte kullanımı düşünülmelidir.
 - Santral ve periferik venöz kanülden alınan venöz oksijen saturasyonu ve Laktat ölçümü karşılaştırıldığında; hastanın hemodinamiğini ölçmek için “daha az invaziv bir alternatif olan periferik venöz kan örneği ile; santral venöz oksijen saturasyonu ve laktat ölçümleri tahmin edilebilir”⁺⁶
 - Periferik ve santral laktat düzeyleri tüm zaman noktalarında birbiri ile mükemmel uyum göstermiştir.

Tüm zaman noktalarında SpvO₂ ve ScvO₂ ölçümleri arasında yüksek bir sapma bulundu;⁺⁶ %22 ile %32 arasında bir yüzde hatası ile orta derecede bir uzlaşma, fikir birliği vardı. Başlangıçta periferik ölçümlerde yüksek saturasyon, bazı hastalarda ‘arteriyelleşme’yi gösterir. (Şekil 5)’deki algoritm venöz O₂ saturasyonu sırasında dikkate alınmalıdır.

- Venöz oksijen saturasyonundaki bir azalma, artan oksijen tüketimi/sunu- mu oranını gösterir. Anemi ve arteriyel hipoksemi yokluğunda, düşük ve- nöz oksijen saturasyonu; tamponad veya hipovolemide olduğu gibi KY’ye veya dolaşımın fonksiyonel (ileri KY ağır konjesyonlu, dekompanse, cid- di pulmoner hipertansiyonlu KYDEF ve obstrüktif kalp kapak hastalığı ile konjestif KY gibi) obstrüksiyonuna bağlı olabilen düşük kalp debisini yansıtır.⁺⁶
- Bu nedenle, venöz oksijen saturasyonu, bozulmuş doku oksijenlenmesinin iyi bir göstergesi olabilir; dolayısı ile yeterli oksijen saturasyonunun sağlanması için önlemler, kritik derecede hasta olguların yönlendirilmesinde, takibinde ve tedavisinde önemli bir rol oynayabilir.

Santral veya pulmoner arter kateterinin yerleştirilmesi bir dereceye kadar risk taşıdığından uygulanması uzmanlık gerektirir. Periferik oksijen saturasyonu ve laktat ölçümleri, santral venöz (SVK) veya pulmoner arter kateteri (PAK) olmayan hastalar için faydalıdır. Acil ve kritik koşullarda, özellikle yoğun bakım üniteleri dışında, hastanın hemodinamik durumunu hızlı bir şekilde tanımlamak için bu has- talarda gereksiz ve zaman alıcı bir işlem olan santral venöz kateter (SVK) uygula- masından kaçınmak açısından değerli olacaktır. SpvO₂ ve ScvO₂ arasında zayıf bir korelasyon olduğunu gösteren yüksek bir sapma bulunmuştur⁺⁶.

SpvO₂’de ScvO₂’ye kıyasla daha yüksek saturasyon seviyeleri mevcuttur; baş- langıçta yüksek seviyelerde SpvO₂ ve ScvO₂ olması kanın arteriyelizasyonunu gösterir. Bu; sadece başlangıçta ve CPB (*Cardio-Pulmonar Bypass*)’den önce elde edilen ölçümlerde büyük olasılıkla anestezi indüksiyonu öncesinde hastaların pre- oksijenasyonuna veya resüsitasyon koşullarında ve hipotansif, periferik dolaşımı kollabe olmuşlarda arter ve venin birlikte ponksiyonuna bağlı olabilir.

- Periferik laktat ölçümlerinin; santral venöz ve arteriyel laktat ölçümleri ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Periferik ve santral laktat düzeyleri mükem- mel uyum göstermiştir ve periferik laktat, santral laktat ölçümlerinin yerine kullanım potansiyeline sahiptir.
- Sonuç olarak, SpvO₂’i ScvO₂ için değerli bir vekil olabilir⁺⁶. Periferik laktat ölçümleri ise mükemmel bir uyum göstererek santral laktat ölçümleri için güvenilir bir alternatiftir.

Arteriyel ve venöz kan gazı (sırası ile ABG ve VBG) arasındaki farklar, arteriyel ve venöz oksijen saturasyonu arasındaki farklarla güçlü bir şekilde ilişkilidir.

Bu, bir VBG'nin doğruluğunun, venöz kan gazının oksijen saturasyonuna bakılarak tahmin edilebileceği anlamına gelir:

- Eğer Venöz oksijen saturasyonu yüksekse; dokuda çok az metabolizma meydana gelmiştir, bu nedenle VBG ABG'ye çok yakın olmalıdır.
- Venöz oksijen saturasyonu düşükse; önemli bir metabolizma meydana gelmiştir, bu nedenle VBG, ABG ile eşleşmeyebilir.



Şekil 5. VBG'lerin kalite güvenilirliği için Venöz oksijen saturasyonunun kullanımı
 Kısaltmalar: BG- Arteriyel kan gazı; VBG- Venöz kan gazı.

Yukarıdaki sayıların bazılarını dayanarak bu, VBG'leri değerlendirmek için kullanılacak kaba bir şemadır. Burada temel bir fizyolojik gerçek gösterilmiştir. Pratikte, VBG'lerin oksijen saturasyonu genellikle oldukça yüksektir (örneğin >%80), bu da VBG'nin ABG'ye çok yakın olduğunu gösterir.

VBG oksijen saturasyonu düşükse, daha yüksek oksijen saturasyonuna sahip bir VBG elde etmek için aşağıdaki teknikler kullanılabilir:

- Turnike uygulama süresini en aza indirin (örneğin, hastanın kanının çekilmesine izin veren bir venöz kateter varsa, bir turnike kullanmadan kanı venöz kateterden yavaşça çekin).

- Kanın oda sıcaklığında uzun süre kalmasına izin vermeyin (ya hemen işleyin veya buz üzerine koyun).

Tedaviye rehberlik etmek için net ABG eşik değerlerini doğrulayan çok az prospektif kanıt vardır. ABG ve VBG değerleri arasındaki fark, aradaki dokularda meydana gelen hücresel solunum miktarına bağlıdır.

Venöz kan gazındaki oksijen saturasyonu, VBG değerlerinin ABG değerlerine ne kadar yakın olduğunu tahmin etmek için kullanılabilir. Venöz oksijen doygunluğunun kullanılması (PvO₂) bu ayrımına katkı sağlayabilir.

® *Hastaneye kabul edilen tüm KY hastalarında rutin kullanımı önerilmez; konjesyonlu, hemodinamiği stabil olmayan dekompanse KY hastalarında, özellikle arteriyel oksijen saturasyonu <%90 bulunan hastalarda, periferik venöz O₂ saturasyonu ve Laktat düzeyinin ölçülmesi doku düzeyindeki oksijenasyonun ve perfüzyonun habercisi veya markeri olabilir: Hastada bu markerlerin yorumu ile DKDS ve sistemik hipoperfüzyonun diğer klinik muayene bulguları birlikte değerlendirilmelidir. Örneğin ciddi hipotansiyon ve ağır konjesyonlu (periferik ven kollapsı testi pozitif) hastada periferik venöz oksijen saturasyonunun <%50 bulunması, anemi ve hipovolemi ekarte edildikten sonra dolaşım kollapsının habercisi olabilir.*

Kaynaklar

1. R. A. Chemtob, T. G. Eskesen, H. Moeller-Soerensen, A. Perner and H. B. Ravn. Systematic review of the association of venous oxygenation and outcome in adult hospitalized patients. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 60 (2016) 1367–1378
2. Jean-Louis Vincent, Andrew Rhodes, Azriel Perel, Greg S Martin, Giorgio Della Rocca, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring - a consensus of 16. Vincent et al. Critical Care 2011, 15:229 <http://ccforum.com/content/15/4/229>.
3. Sheldon Magder. Bench-to-bedside review: An approach to hemodynamic monitoring - Guyton at the bedside. Magder Critical Care 2012, 16:236 <http://ccforum.com/content/16/5/236>
4. Matthieu Legrand, Fabrice Valle'e, Joaquim Mateo, and Didier Payen. INFLUENCE OF ARTERIAL DISSOLVED OXYGEN LEVEL ON VENOUS OXYGEN SATURATION: DON'T FORGET THE PAO₂!. SHOCK 41; 6: 510- 513, 2014.
5. Megan Reid. Central venous oxygen saturation: Analysis, clinical use and effects on mortality. British Association of Critical Care Nurses 18; 5:245- 250, 2013.
6. Raphaelle Avigael Chemtob and Hasse Møller-Sørensen. Peripheral measurements of venous oxygen saturation and lactate as a less invasive alternative for hemodynamic monitoring. Chemtob and Møller-Sørensen Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine (2018) 26:75

3.5.

Venöz Oksijen Saturasyonlarının Klinik Kullanımı

Başlarken; Kardiyojenik Şok; ağır pompa yetersizliğine bağlı düşük kalp debisi sendromu sonucunda gelişen düşük arteriyel kan basıncı, sistemik oksijen sunumu ($-DO_2$ [*oxygen delivery*]) ve artmış sistemik oksijen ihtiyacı ($-VO_2$ [*oxygen demand*]) arasındaki dengesizliğe sekonder gelişen global doku hipoksisi olarak tanımlanan fatal bir sendromdur.

Tanınamayan ve bu nedenle erken teşhis edilip tedavi edilmeyen global sistemik doku hipoksisi sadece kardiyak değil, vital organların fonksiyonlarının da bozulduğu non-kardiyak morbidite ile mortaliteyi de artırır. Dolayısı ile global doku hipoksisinin geri dönüşsüz vital organ disfonksiyonları gelişmeden hızla ve doğru tespiti hayati öneme sahiptir. Fiziksel ve yaşamsal klinik bulguları değerlendirmek, arteriyel kan basıncı ve kalp hızının yanında santral venöz basıncı ve idrar çıkışını (saatlik, günlük idrar debisi) da düzenli ölçmek önemli olsa dahi global doku hipoksisinin doğru tespiti için yetersizdir.¹⁻³

- Pulmoner arterden PAK (pulmoner arter kateteri) ile ölçülen karışık venöz oksijen saturasyonunun (SvO_2 - [*mixed venous oxygen saturation*]), indirekt doku oksijenasyonu indeksi olarak kullanılması da savunulmuştur.⁴ (Bakınız, Bölüm 2a.2) (Bölüm 3.1b)

Ancak literatürde ve günümüz pratiğinde; sadece koroner veya yoğun bakım ünitelerinde monitör ekranında yatak başı basınç-transdüseri ile basınç dalgaları izlenerek sağ juguler- subklavyen venlerden sokulan, sırası ile sağ kalp boşluklarından pulmoner artere konuşturılan ve SvO_2 ölçümü için kan örneği alınabilen pulmoner arter kateterinin (balonlu üç delikli Swan-Ganz kateteri gibi) invaziv kullanımı, bireysel endikasyonlar dışında rutin kullanımdan uzak olup, popüler değildir.⁵⁻⁷

- Aksine, subklavyen ven veya juguler ven yoluyla superior vena kava içerisine veya sağ atriyuma santral venöz kateterin yerleştirilmesi, kritik hastalarda standart bakım olarak kabul edilir. Tıpkı SvO_2 gibi, global doku hipoksisinin

saptamasında, santral venöz oksijen saturasyonunun (SvO_2 [central venous oxygen saturation]-) ölçümü savunulmuştur.

Venöz oksijen saturasyonları 50 yılı aşkın bir süredir tartışılmaktadır; özellikle son on yılda, yüksek riskli cerrahi hastalar da dahil olmak üzere kritik hastalarda, SvO_2 ve $ScvO_2$ 'deki değişiklikleri tanımlayan literatür miktarı önemli ölçüde artmıştır. Bu, venöz oksijen saturasyonunun tedavi amaçlı kullanımı konusunda yüksek beklentilere yol açmıştır ve DKDS'de periferik hipoperfüzyon bulgularının yorumuna katkı sağlayabilir.

Fizyoloji:

Venöz oksijen saturasyonların fizyolojisini anlamak; kritik hastalarda, perioperatif dönemde ve düşük debili sendromlarında kritik bakım ünitelerinde etkin tedavilerin uygulanması için gereklidir.

SvO_2 ve arteriyel oksijen saturasyonu (SaO_2); VO_2 , kardiyak debisi (KD) ve hemoglobin (Hb) seviyeleri arasındaki dengeye bağlıdır.

Fick prensibine ⁸ göre, SvO_2 aşağıdaki formül ile tanımlanabilir:

- $SvO_2 = [SaO_2 - VO_2 / KD] [1 / Hb \times 1.34].$

Bu formüle göre artan oksijen ihtiyacı (VO_2); kalp debisinin (KD) artışı ile kompanse edilecektir. (**Bakınız Bölüm 3.4, Şekil 4**)

- Eğer kalp debisindeki bu artış yeterli değilse (periferik dokuda oksijen ihtiyacı karşılanmazsa), periferik dokularda oksijen ekstraksiyonunda artış (normalde %20-40) meydana gelir; bunun sonucunda SvO_2 düşecektir.
- Dolayısı ile SvO_2 ; periferik oksijen sunumu ile oksijen ihtiyacı arasındaki sunum-talep dengesi arasındaki uyumu yansıtır. Normal kalp fonksiyonu ise dinlenim ve egzersizde, fizyolojik koşullarda, sunum-talep arasındaki uyumu sağlar.⁹
- Kronik konjestif KyDEF hastalarında; düşük kalp debisi sendromuna, “periferde artmış oksijen ekstraksiyonu ile karşılıklı etkileşen uzamış venöz dönüş fazı” ağırlıkta olan uzamış dolaşım zamanı da eşlik eder.
- Bu durumda periferik dolaşım adeta durmuş gibi özellikle ekstremiteler uçları (parmak uçları), burun, çene ucu ve kulak memesi arteriyovenöz kapiller damar yumaklarının kan akımı azaldığından (ağır sistemik konjesyon ile sağ kalbe dönüşün yavaşlamasına bağlı); dinlenimde bile bu dokuların oksijen talebi (SV'den çıkan oksijenlenmiş kanın periferden venöz dönüş süresinin yavaşlamasına ek dokuya ulaşma süresi uzadığından) karşılanamaz.

- Bunun klinik yansımaları: Ven ponksiyonu için, oda havası solurken, kol lastikle sıkıştırılmadan ve yatak kenarından sarkıtılmadan alınan venöz kan örneğinde; bekletilmeden hemen bakılan oksijen saturasyonunun %50-70 altına düşmesi ve venöz laktat düzeyinin yükselmesi,

Fizik muayenede; pulsatil olmayan şişmiş juguler venler, yatak kenarından sarkıtılınca periferik hipoksiye bağlı düşük oksihemoglobin, artmış indirgenmiş hemoglobin etkisi ile şiddetli mikrovasküler vazodilatasyon ve interstisyel ödem sonucunda el parmak uçları, kulak memesi ve burun ucu gibi vücudun en uç kısımlarının erguvan renginde ve sıcak, el parmaklarının distal pulplarının yumuşak olması ve sıkıştırılınca gode bırakması (periferik ven kollapsı testi: yatak kenarında sarkılı iken yerçekimi etkisi ile dolan el sırtındaki venöz kemer, eli kaldırmakla boşalmaz (pozitif)).

- Düşük venöz oksijen saturasyonuna eklendiğinde bu klinik muayene bulguları; uzamış dolaşımı, artmış oksijen ekstraksiyonu, periferik doku hipoksisi ve DKDS'nin markeri olabilir.
- Venöz oksijen saturasyonunun <%50 olması ve buna bir de hipotansiyonun eklenmesi, özellikle ileri KY hastalarında, DKDS'nin preterminal dolaşım kollapsının habercileri olabilir.
- SvO₂ için normal aralık %65 ile 75'tir.^{4,10} Düşük SvO₂ kötü sonucu öngörür.^{4,11}
- Normal veya supranormal SvO₂ veya ScvO₂ değerleri doku oksijenlenmesinin yeterli olduğunu garanti etmez.^{12,13} Doku, iyi oksijenlenmiş arteriyel kandan oksijeni ayıklayıp çıkaramıyor (ekstraksiyon) veya alamıyorsa (örneğin, arteriyovenöz şantlar ve hücre ölümü), geri dönen venöz kan kalıcı hücre hipoksisine rağmen yüksek bir oksijen içeriğine sahip olabilir.

Venöz oksijen saturasyonunu çeşitli fizyolojik ve patolojik değişiklikler, etkileyebilir (**Şekil 1**) ve farklı tedavi girişimleri gerektirebilir. Venöz saturasyonun tedavi hedefi olarak güvenli kullanımı için herhangi düzensizliğin etiyojisinin doğru tanınması zorunludur.

Santral (ScvO₂) ve Karışık Venöz Oksijen (SvO₂) Saturasyonu:

Genel olarak, santral ve karışık venöz oksijen saturasyonları, ScvO₂ ve SvO₂'nin eşitliği veya değişe bilirliliği belirsiz olup tartışmalıdır.¹⁴⁻¹⁶

Kritik hastalarda, SvO₂'nin yerine ScvO₂'nin konulması büyük değişkenlikle sonuçlanır.¹⁶⁻²¹ Bu, kısmen beyin ve splanknik doku ile kan akımı dağılımı ve ok-



Şekil 1. Santral venöz (ve periferik sistemik) oksijen saturasyonu düzeyini etkileyebilen çoklu fizyolojik, patolojik ve terapötik faktörler (van Beest et al. *Critical Care* 2011, 15:232).

sijen ekstraksiyonu değişiklikleri ile açıklanabilir. Bu durumda, ScvO₂ yeterli vücut perfüzyonu hakkında yanlış izlenim sağlayabilir. Ayrıca, pozitif ScvO₂ - SvO₂ gradyanının daha fazla oksijen kullanımı markeri ve sağkalım öngörüsü olarak kullanılıp kullanılmayacağı tartışmalıdır.^{20,22,23} Aksine, diğer çalışmalar ScvO₂'nin gerçekten SvO₂ yerine kullanılabileceğini göstermiştir.²⁴⁻²⁶

Venöz Oksijen Saturasyonlarının Klinik Kullanımı

Kalp Yetersizliği:

AMI'li kritik hastalarda venöz oksijen saturasyonunun; tanısal, prognostik ve tedavi edici özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir.

SvO₂ özellikle kardiyojenik şok veya sol ventrikül yetersizliği olan hastalarda düşer.

- Kalp yetersizliği hastaları, oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda kalp debisini arttıramayacağından, oksijen talebindeki değişiklikler sadece aynı yönde oksijen ekstraksiyonundaki değişiklikler (artış) ile kompanse edilecek ve sonuçta venöz oksijen saturasyonlarında ters değişiklikler (düşüş) ile gösterilecektir.
 - o Neticede, venöz oksijen saturasyonundaki düşüş kardiyak fonksiyonda bozulmanın bir göstergesi olacaktır.

- İleri KY dekompanseasyonunun erken evresinde; hastaların düşük venöz oksijen saturasyonu ile şok/preşokta veya preterminal dolaşım kollapsı riskinde olduğu düşünülebilir.^{34,35}

Son olarak, kardiyopulmoner resüsitasyon koşullarında %72'lik SVO₂, spontan dolaşımın geri dönüşü için oldukça öngörücüdür.³⁸

Travma: Travma hastalarının ilk değerlendirmesinde, olası kan kaybının yeterli bir şekilde değerlendirilmesi esastır. Geleneksel parametrelerle karşılaştırıldığında, venöz oksijen saturasyonları kan kaybını öngörmeye diğerlerinden üstündür.^{39,40} Beyin hasarlı büyük travmadan sonra ilk 24 saatte, %65'in altındaki ScvO₂ değerleri daha yüksek mortalite ile ilişkilidir.⁴¹

Yüksek-Riskli Cerrahi: Kardiyak cerrahi hastalarında, SvO₂'nin, önemli hemodinamik bozulmanın kalitatif bir "uyarı işareti" olarak ortalama arteriyel basınç ve kalp hızından daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, klinik koşullarda SvO₂'nin kardiyak debi için öngörücü değeri ile ilgili sonuçlar tutarsızdır.⁴²⁻⁴⁴

Sürekli Ölçüm: Venöz saturasyonlar tedavi hedefi olarak kullanıldığında sürekli ölçüm düşünülmeli mi? Venöz saturasyonlardaki değişikliklerin, özellikle hemodinamiği stabil olmayan hastalarda hızlı ortaya çıkabileceği ve sürekli olmayan nokta ölçümler ile (aralıklı alınan kan örneklerinde) bu değişikliklerin kaçırılacağı düşünülebilir.

- Buna göre, septik şok hastalarında SvO₂'nin sürekli ölçümü, ölenlerde SvO₂'de kısa süreli değişikliklerin daha sık görüldüğünü ortaya koydu. SvO₂'deki varyasyonlar bu nedenle prognostik öneme sahip olabilir.⁹⁹

® *Bu durum; koroner bakım ünitesinde arteriyel kan basıncı, kalp hızı, parmak ucu pulse oksimetri ile kapiller oksijen saturasyonu, solunum hızı, idrar çıkışı ile sürekli ve 2-4 saatte 1 tekrarlanan venöz O₂ saturasyonu, arteriyel oksijen saturasyonu, parsiyel oksijen basıncı, pH ile aralıklı takip edilen ve hemodinamiği intravenöz tıbbi farmakolojik destek tedaviler ve yoğun dekonjestif stratejiler (ultrafiltrasyon dahil) ile güçlükle stabilize edilebilen çoğu ileri KY (SV EF'si <%30) DKDS hastamızda; saatler içerisinde kötüleşen kan basıncı, kalp ritmi, arteriyel oksijen saturasyonu ve oksijen desteğinin arttırılması, noninvaziv mekanik ventilasyon desteği (örneğin CPAP) gereken solunum ve idrar çıkışında kısa süreli ve tekrarlayan, düzelen değişiklikler ile giden hemodinamiğin hızla geri dönüşsüz bozulması ve ciddi vital organ yetersizliği (dolaşım kollapsı, akut böbrek yetersizliği ve ARDS'yi taklit eden solunum yetersizliği) ile ölmelerinde gözlenmiştir. Bu hastalarda önemli bir gözlemimiz: Düşük venöz oksijen*

saturasyonu (<%50) ve yüksek venöz laktat düzeyi olan hastalarda; SK-B'nin normalleşmesi, idrar çıkışının artması ve solunum desteğinin azalması gibi klinik tablonun geçici, kısa süreli düzelmelerine rağmen, venöz oksijen saturasyonunun düşük ve laktat düzeyinin yüksek olarak değişmeden kalmaya devam etmesidir.

- ® Bu hastaların karakteristikleri: Ayaktan takipte (i) Yakın hasta hikayesinde (prezantasyon veya hastaneye gelmeden önceki ay gibi) NYHA fonksiyonel sınıfı III- IV olması; (ii) diüretik kullanımı ve dozunun artırılmasına rağmen tekrarlayan sistemik konjesyon ile dekompanasyon, hastaneye yatış ihtiyacı; (iii, iv) SKB <90 mmHg veya ACEİ/ARB'nin tolere edilememesi ve sürekli kullanılamaması, daha da önemlisi brakiyal nabız vurusunun zayıf palpe edilmesi; (v) beta bloker ve digoksin kullanımına rağmen kalp hızında artış gösteren taşikardi veya aritmi atakları; (vi) negatif sıvı dengesine rağmen vücut ağırlığının değişmemesi, artışının devam etmesi ve diüretik direnci veya diüretik eşliğinin görülmesi.

Hastanede yatan hastalarda ise (a) İV vazoaktif tedavilere rağmen açıklanamayan hipotansif ataklar; (b) plazmanın yeniden dolumunun geciktiğini veya uzadığını gösteren klinik işaretler: 1) ağır kronik sistemik konjesyonlu hastada yatarken non-pulsatil, kulak memesine kadar şişmiş juguler venler, bacaklarda kronik venöz staz dermatiti, ağrısız sert karaciğer, asit, ve 2) uzamış venöz dönüş (erguvan renginde sıcak el ve parmak, burun alt çene uçları ve kulak memeleri gibi üst vücut uçları ve yerçekimi etkisini kaldırılmakla kaybolmayan el sırtında venöz kemer şişkinliği) ile nazal O₂ desteğine rağmen sırtüstü yatamayan hastalar bu riski taşıyanlardır.(c) İlginç olarak bunlarda normal arteriyel oksijenlenmeye (SaO₂ ≥ %90) rağmen (oda havası veya nazal O₂ desteği ile) venöz oksijen saturasyonu çok düşük (<%50) ve Laktat düzeyi (>1.5-2 mmol/L gibi) normal düzeyin üstündedir. Bu tablonun olası mekanizması periferik dolaşımın disfonksiyonu (genişlemiş arteriyovenöz kapiller ve venöz damar yatağı ve kalp debisinin anormal yönlendirilmesi) veya yetersizliğidir (uzamış dolaşım zamanı ve gecikmiş yeniden plazma dolumu, hücrel artmış oksijen ekstraksiyonu).

- Bu hastalar, vital fonksiyonlarının yakından ve sürekli izlendiği ve de deneyimli uzmanların bulunduğu kritik bakım ünitelerinde “eli kulağında” (teşhis ve tedavi amaçlı gerekli her girişim hemen uygulanabilecekmiş gibi) yakından takip edilmelidir.
 - Endojen depolar boşaldığından ve bağlandıkları reseptörler de (α- ve β-reseptörleri) azaltılarak düzenlendiklerinden (downregulation); vazoaktif destek (dopamin, dobutamin gibi) gerektiğinde, ultrafiltrasyon ve mekanik ventilasyon desteğinde dahi, hemen İV Epinefrin ve Norepinefrin gibi doğal

pressör katekolaminler başlanmalıdır. Bu hastalarda Akut kardiyak arrest için CPR koşulları da acil kullanıma hazır bekletilmelidir.

- Özellikle kronik konjestif KY'de DKDS hastalarında hemodinamiğin aşağıdaki primer prensipleri optimize edilmelidir:
 - Optimum veya tolere edilebilen, biraz fazla *intravasküler volüm*,
 - Optimum *diyastolik dolum süresi*; ventrikül hızı sinüs ritminde 60- 80/dk, taşiaritmide 80-100/dk.
 - *Sistolik arteriyel kan basıncı* >85 mmHg
 - *Arteriyel hipoksemi ve asidoz yokluğu, sodyum konsantrasyonu* >126 mEq/dl, Hb >8 g/dl.

Perioperatif bakımda sürekli ölçüm, ölenlerin tespit edilmesini sağlar. Düşük SvO₂ değerleri, özellikle kalp cerrahisinde artan komplikasyonlar ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir.¹⁰⁰

>%70 SvO₂ değerlerinin hedef olarak kullanılması kalp cerrahisinde ve kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında umut verici görünmektedir.^{38,43} Şu anda SvO₂'yi sürekli olarak ölçmek için ticari olarak temin edilebilen cihazlar mevcuttur.

Tedavi protokolünün bir parçası olarak sürekli ScvO₂ ölçümü, acil serviste^{71,73} ve kalp cerrahisinde değerli bir strateji olarak gösterilmiştir.¹⁰¹ YBÜ ortamında sürekli SvO₂ ölçümünün potansiyel olarak güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır.²⁶ Bununla birlikte, sürekli ve aralıklı SvO₂ veya ScvO₂ ölçümleri hiçbir zaman sistematik olarak karşılaştırılmamıştır. Klinik uygulamaları çoğunlukla acil bölüm ve yoğun bakım ünitelerindeki deyimlere ve uzman görüşlerine dayanmaktadır.

Sonuçlardan- Hasta başına Mesajlar

SvO₂ ve ScvO₂ arasındaki farklar üzerine sürmekte olan tartışmalar ve bunların değiştirilebilirlikleri, iyi tanımlanmış hasta gruplarına ve kanıtlarına dayandırılmalıdır.

- ® SvO₂ ve ScvO₂ ölçümleri klinik olarak faydalıdır, venöz oksijen saturasyonu dahil sadece bireysel klinik koşullar oluştuğunda her iki değişken (ve de periferik venöz oksijen saturasyonu) de dikkatle kullanılmalıdır: Klinik koşullar ve klinik muayene bulgularının yönlendirmesi ile venöz oksijen saturasyonu da dahil hasta ile ilgili yukarıdaki hemodinamik anormallikler ortaya çıktığında, klinisyenin bilgi ve deneyimi ile dikkatle değerlendirilip kullanılmalıdır.

- Klinik koşullarda mevcut klinik kanıtları değerlendirerek, düşük venöz oksijen saturasyonlarının; DO_2 'nin oksijen taleplerini karşılamadaki yetersizliği için önemli bir uyarı işareti olduğu sonucuna varılabilir.
 - Düşük değerler, klinisyeni kardiyovasküler veya metabolik bozukluklar konusunda uyandırabilir ve hızla daha ileri tanı ve uygun tedavi girişimlerinin düşünülmesi ve uygulanması için harekete geçirmelidir.
 - Buna karşılık normal veya yüksek venöz oksijen saturasyonu değerleri kalıcı doku hipoksisini dışlayamaz.
 - Venöz oksijen saturasyonlarının kullanımı; özellikle hastalığın veya doku hasarının erken evresinde yararlı görünmektedir.
 - Klinik uygulamada, venöz oksijen saturasyonları her zaman vital bulgular ve diğer ilgili sonlanım noktaları (kardiyovasküler nedenli ölüm, yeniden hastane yatışı gibi) ile birlikte kullanılmalıdır.
- Bizim uygulama ve deneyimlerimize göre: Periferik venöz O_2 saturasyonu takibi için primer endikasyonumuz: Hemodinamiği bozulmuş konjesyonlu dekompanse kronik ileri KY hastalarının tedavisini yönlendirmektir.
 - Ağır konjesyonlu (juguler venöz dolgunluk ile asit, ödem) ve hipotansif (sistolik KB <85- 90 mmHg) hastalarda; arteriyel oksijen saturasyonu (SaO_2) <%90 olmasına rağmen PvO_2 saturasyonunun <%70-50 bulunması (arteriyel Laktat düzeyi <1.5, venöz >2 mmol/L) ve özellikle non-pulsatil JVD ve pozitif periferik ven kollapsı (pozitif Antem testi ile) olması, KYDEF'li hastalarda dolaşım kollapsının "Uyarıcı İşareti" olabilir. Artmış oksijen ekstraksiyonu ve uzamış (özellikle venöz bacağı) dolaşım zamanı olan bu hastalarda inopressör destek (öncelikle norepinefrin; kalp hızı düşükse ve postCPR 'da adrenalin) ve kontrollü sürekli diüretik infüzyonu ile optimum diyastolik dolum süresi, dolum basıncı ve SKB korunur.

Tedavi modeli:

1. Dopamin ile SKB ≥ 100 mmHg (dopaminerjik doz üzerinde >5 mcg/kg/dk); Ventrikül hızı yüksek olanlar ve yukarıda tanımlanan dolaşım kollapsı riski olanlarda birinci sırada Norepinefrin ($0.05-0.4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) ve bradikardi veya aritmi ile giden, kardiyak arrest sonrası kurtulan veya SKDS bulguları devam edenlerde Epinefrin ($0.01-0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) tercih edilmelidir. Doğal katekolaminler, özellikle dolaşım kollapsı riskinde artmış periferik oksijen ekstraksiyonunun sonucunda, kanın arteriyovenöz damar yumağında göllendiğinden; bu bölgede yoğunlaşan α -reseptörlerin uyarılarak vazokonstriksiyon ile daralması ve periferik dolaşımın hızlanması sonucunda, SV'den çıkan artmış oksijenlenmiş kan akım hızı (kalitesi) ve oksijen miktarı (kanti-te) sayesinde, periferik dokuya hücre düzeyinde ulaşmış olacaktır.

2. Asit ponksiyon edilmeli ve sonra da periferik ödemi rahatlatmak için İV bolus,+ takiben sürekli Furosemid infüzyon başlanmalıdır; kronik renal disfonksiyonda daha yüksek dozlar kullanılmalıdır.
3. Dekonjesyon dikkatli olmalıdır; çünkü bu hastalarda, özellikle kalp boşluklarının büyüdüğü (kronik KYdEF için karakteristik K/T >0.5 gibi) ciddi pulmoner hipertansiyon ve sağ tarafın ciddi yetersizliğinde, dekonjesyon ile sağ tarafın yani kalbin dolum basıncının rölatif düştüğü hastalarda; sol kalbin hipodiastolik sendromu meydana geleceğinden, hipotansiyon ve böbrek fonksiyonunun bozulması ile sistemik perfüzyon hızla kötüleşir. Dolayısı ile intravasküler arteriyel bölmenin dolumunu optimize olarak sürdürmek için; bu hastalarda sağ atriyum basıncı (CVP) normal düzeyinin 2 katı tutulmalı ve bazal düzeyinden %25-30'dan fazla düşürülmemelidir.
 - o Bu riskin önemli "ipucu", normal parmak ucu oksijen saturasyonuna rağmen sistemik venöz oksijen saturasyonunun <%50-70 ve Laktat düzeyinin <2 mmol/dl olmasıdır. Hastalar dekonjesyon sırasında kan basıncı, kreatinin düzeyi, venöz O₂ saturasyonu ve juguler venöz basınç düzeyi ile yakından izlenmelidir.

Optimize Dekonjesyonun İpuçları:

- a. Diürez artışı ile Juguler venöz dolgunluğun biraz azalmasına rağmen devam etmesi; ancak venöz sütunun ortasında pulsasyonların görülmesi ve beraberinde
- b. sistolik KB >90 mmHg olması.
- c. Tablo düzeldikçe PVO₂ saturasyonunun yavaşça yükseldiği görülür, bu bulgu etkin sistemik dolaşımın olumlu bir bulgusudur;
- d. Periferik ven kollapsı testinin kaybolması hedeflenmemelidir, yatak kenarından sarkıtılan el sırtında venöz kemerin dolgunluğunun azalması optimum hidrasyon için yeterlidir.
- e. Kalp hızı sinüs ritminde 60-80/dk aralığının ve AF'de ventrikül hızı 80-100/dk aralığının üst sınırlarında tutulmalıdır; hız kontrolü için hipotansif ileri KY'de hastanede İV digoksin tercihimizdir.

Kaynaklar

1. Rady MY, Rivers EP, Novak RM: Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med* 1996, 14:218-225.
2. Wo CC, Shoemaker WC, Appel PL, Bishop MH, Kram HB, Hardin E: Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness. *Crit Care Med* 1993, 21:218-223.

3. Vincent JL, De Backer D: Oxygen uptake/oxygen supply dependency: fact or fiction? *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995, 107:229-237.
4. Kandel G, Aberman A: A mixed venous oxygen saturation: its role in the assessment of the critically ill patient. *Arch Int Med* 1983, 143:1400-1402.
5. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell Jr FE, Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson Jr WJ, Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT investigators. *JAMA* 1996, 276:889-897.
6. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Payen D, Wiedermann CJ, Zandstra DF, Sprung CL: Use of the pulmonary catheter is not associated with worse outcome in the ICU. *Chest* 2005, 128:2722-2731.
7. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, Brampton W, Williams D, Young D, Rowan K: Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 366:472-477.
8. Fick A: Ueber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Verhandl Physik Med Gesellschaft Würzburg* 1870, 2:16-28.
9. Reinhart K: Monitoring O₂ transport and tissue oxygenation in critically ill patients. In *Clinical Aspects of O₂ Transport and Tissue Oxygenation*. Edited by Reinhart K, Eyrich K. Berlin: Springer; 1989: 195-211.
10. Nelson LD: Continuous venous oximetry in surgical patients. *Ann Surg* 1986, 203:329-333.
11. Kasnitz P, Druger GI, Yorra F, Simmons DH: Mixed venous oxygen tension and hyperlactatemia. Survival in severe cardiopulmonary disease. *JAMA* 1976, 236:570-574.
12. Perz S, Uhlig T, Kohl M, Bredle DL, Reinhart K, Bauer M, Kortgen A: Low and 'supranormal' central venous oxygen saturation and markers of tissue hypoxia in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2011, 37:52-59.
13. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI; EMSShockNet: Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO₂) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med* 2009, 55:40-46.
14. Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V: Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med* 2006, 32:1336-1343.
15. Edwards JD, Mayall RM: Importance of the sampling site for measurement of mixed venous oxygen saturation in shock. *Crit Care Med* 1998, 26:1356-1360.
16. Martin C, Auffrey J, Badetti C, Perrin G, Papazian L, Gouin F: Monitoring of central venous oxygen saturation versus mixed oxygen saturation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1992, 18:101-104.
17. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, Katz NM, Seneff MG, Shah M: Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest* 2004, 126:1891-1896.
18. Kopterides P, Bonovas S, Mavrou I, Kostadima E, Zakynthinos E, Armaganidis A: Venous oxygen saturation and lactate gradient from superior vena cava to pulmonary artery in patients with septic shock. *Shock* 2008, 31:561-567.
19. Ho KM, Harding R, Chamberlain J, Bulsara M: A comparison of central and mixed venous oxygen saturation in circulatory failure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010, 24:434-439.
20. van Beest PA, van Ingen J, Boerma EC, Holamn ND, Groen H, Koopmans M, Spronk PE, Kuiper MA: No agreement of mixed venous and central venous saturation in sepsis, independent of sepsis origin. *Crit Care* 2010, 14:R219.
21. Scheinman MM, Brown MA, Rapaport E: Critical assessment of use of central venous oxygen saturation as a mirror of mixed venous oxygen in severely ill cardiac patients. *Circulation* 1969, 40:165-172.
22. Sander M, Spies CD, Foer A, Weymann L, Braun J, Volk T, Grubitzsch H, von Heymann C: Agreement of central venous saturation and mixed venous saturation in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 2007, 33:1719-1725.
23. Gutierrez G, Comignanni P, Huespe L, Hurtado FJ, Dubin A, Jha V, Arzani Y, Lazzeri S, Sosa L, Riva J, Kohn W, Suarez D, Lacuesta G, Olmos D, Mizdraji C, Ojeda A: Central venous to mixed venous blood oxygen and lactate gradients are associated with outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008, 34:1662-1668.

24. Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L, Cain SM: Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest* 1989, 95:1216-1221.
25. Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C, Boerner U: Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology* 2005, 103:249-257.
26. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL: Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004, 30:1572-1578.
27. Lee J, Wright F, Barber R, Stanley L: Central venous oxygen saturation in shock: a study in man. *Anesthesiology* 1972, 36:472-478.
28. Ladakis C, Myrianthefs P, Karabinis A, Karatzas G, Dosios T, Fildissis G, Gogas J, Baltopoulos G: Central venous and mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Respiration* 2001, 68:279-285.
29. Tahvanainen J, Meretoja O, Nikki P: Can central venous blood replace mixed venous blood samples? *Crit Care Med* 1982, 10:758-761.
30. Vaughn S, Puri VK: Cardiac output changes and continuous mixed venous oxygen saturation measurement in the critically ill. *Crit Care Med* 1988, 16:495-498.
31. Ruokonen E, Takala J, Uusaro A: Effect of vasoactive treatment on the relationship between mixed venous and regional oxygen saturation. *Crit Care Med* 1991, 19:1365-1369.
32. Mahutte CK, Jaffe MB, Sasse SA, Chen PA, Berry RB, Sassoon CS: Relationship of thermodilution cardiac output to metabolic measurements and mixed venous oxygen saturation. *Chest* 1993, 104:1236-1242.
33. Perner A, Haase N, Wiis J, White JO, Delany A: Central venous oxygen saturation for the diagnosis of low cardiac output in septic shock patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010, 54:98-102.
34. Kan K, Koeda T, Ichikawa T, Suzuki T, Kaeakami M, Miura S, Nasu M, Ishikawa M, Koh E, Sato M, Suzuki T, Kato M: Relation between mixed venous blood oxygen saturation and cardiac pumping function at the acute phase of myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1989, 53:1481-1490.
35. Ander DS, Jaggi M, Rivers E, Rady MY, Levine TB, Levine AB, Masura J, Gryzbowski M: Undetected cardiogenic shock in patients with congestive heart failure presenting to the emergency department. *Am J Cardiol* 1998, 82:888-891.
36. Shah S, Ouellette DR: Early goal-directed therapy for sepsis in patients with preexisting left ventricular dysfunction: a retrospective comparison of outcomes based upon protocol adherence. *Chest* 2010, 138:897A.
37. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008, 34:17-60.
38. Rivers EP, Martin GB, Smithline, Rady MY, Schultz CH, Goetting MG, Appleton TJ, Nowak RM: The clinical implications of continuous central venous oxygen saturation during human CPR. *Ann Emerg Med* 1992, 21:1094-1101.
39. Scalea T, Holman M, Fuortes M, Baron BJ, Phillips TF, Goldstein AS, Sclafani SJA, Shaftan GW: Central venous blood oxygen saturation: an early, accurate measurement of volume during hemorrhage. *J Trauma* 1988, 28:725-732.
40. Scalea TM, Hartnett RW, Duncan AO, Atweh NA, Phillips TF, Sclafani SJA, Fuortes M, Shaftan GW: Central venous oxygen saturation: a useful clinical tool in trauma patients. *J Trauma* 1990, 30:1539-1543.
41. Di Filippo A, Gonnelli C, Perretta L, Zagli G, Spina R, Chiostrì M, Gensini GF, Peris A: Low central venous saturation predicts poor outcome in patients with brain injury after major trauma: a prospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009, 17:17-23.
42. Waller JL, Kaplan JA, Bauman DI, Craver JM: Clinical evaluation of a new fiberoptic catheter oximeter during cardiac surgery. *Anesth Analg* 1982, 61:676-679.
43. Magilligan DJ, Teasdale R, Eisenminger R, Peterson E: Mixed venous oxygen saturation as a predictor of cardiac output in the postoperative cardiac surgical patient. *Ann Thor Surg* 1987, 44:260-262.
44. Kirkeby-Garstad I, Sellevold OFM, Stenseth R, Skogvoll E, Karevold A: Marked mixed venous oxygen desaturation during early mobilization after coronary artery bypass surgery: no predictive effect of postoperative ejection fraction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004, 49:1241-1247.

45. Trouwborst A, Tenbrinck R, Van Woerkens EC: Bloodgas analysis of mixed venous blood during normoxic acute isovolemic hemodilution in pigs. *Anesth Analg* 1990, 70:523-529.
46. De la Rocha AG, Edmonds JF, Williams WG, Poirier C, Trusler RN: Importance of mixed venous oxygen saturation in the care of critically ill patients. *Can J Surg* 1978, 21:227-229.
47. Hines R, Rafferty T: Right ventricular ejection fraction catheter: toy or tool? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993, 7:236-240.
48. Jubran A, Mathru M, Dries D, Tobin MJ: Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and the ramifications thereof. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158:1763-1769.
49. Cason CL, DeSalvo SK, Ray WT: Changes in oxygen saturation during weaning from short-term ventilator support after coronary bypass graft surgery. *Heart Lung* 1994, 23:368-375.
50. Armaganidis A, Dhainaut JF: Weaning from artificial respiration: values of continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation. *Ann Fr Anesth Reanim* 1989, 8:708-715.
51. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Pöyhönen M, Takala J: A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2000, 90:1052-1059.
52. Holm J, Håkanson RE, Vánky F, Svedjeholm R: Mixed venous oxygen saturation is a prognostic marker after surgery for aortic stenosis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010, 54:589-595.
53. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A: A systemic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011, 112:1392-1402.
54. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee T-S: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988, 94:1176-1186.
55. McKinley BA, Kozar RA, Cocanour CS, Valdivia A, Sailors RM, Ware DN, Moore FA: Normal versus supranormal oxygen delivery goals in shock resuscitation: the response is the same. *J Trauma* 2002, 53:825-832.
56. Velmahos GC, Demetriades D, Shoemaker WC, Chan LS, Tatevossian R, Wo CC, Vassiliu P, Cornwel EE 3rd, Murray JA, Roth B, Belzberg H, Asensio JA, Berne TV: Endpoints of resuscitation of critically injured patients: normal or supranormal? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000, 232:409-418.
57. Hayes MA, Timmins AC, Yau E, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994, 330:1717-1722.
58. Kern JW, Shoemaker WC: Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002, 30:1686-1692.
59. Jones AE, Brown MD, Trzeciak S, Shapiro NI, Garret JS, Heffner AC, Kline JA: The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008, 36:2734-2739.
60. Boyd O, Grounds RM, Bennet ED: A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA* 1993, 270:2699-2707.
61. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, Boyd O, Bennett D, Grounds RM: Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. *Intensive Care Med* 2010, 36:1327-1332.
62. Wilson J, Woods I, Fawcett J, Whall R, Dibb W, Morris C, McManus E: Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *Br Med J* 1999, 318:1099-1103.
63. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, Laporta DP, Viner S, Passerini L, Devitt H, Kirby A, Jacka M: A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003, 348:5-14.
64. De Backer D, Creteur J, Vincent JL: Perioperative optimization and right heart catheterization: what technique in which patient? *Crit Care* 2003, 7:201-202.
65. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED: Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised controlled trial [ISRCTN3879455]. *Crit Care* 2005, 9:R687-R693.

66. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED: Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome. *Crit Care* 2005, 9:R694.
67. Collaborative Study Group on Perioperative ScvO₂ Monitoring: Multicentre study on peri- and postoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients. *Crit Care* 2006, 10:R158.
68. Donati A, Loggi S, Preiser JC, Orsetti G, Münch C, Gabbanelli V, Pelaia P, Pietropaoli P: Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest* 2007, 132:1817-1824.
69. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995, 333:1025-1032.
70. Alía I, Esteban A, Gordo F, Lorente JA, Diaz C, Rodriguez JA, Frutos F: A randomized and controlled trial of the effect of treatment aimed at maximizing oxygen delivery in patients with severe sepsis or septic shock. *Chest* 1999, 115:453-461.
71. Rady MY, Rivers EP, Martin GB, Smithline H, Appelton T, Nowak RM: Continuous central venous oximetry and shock index in the emergency department: use in the evaluation of clinical shock. *Am J Emerg Med* 1992, 10:538-541.
72. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine: Practice parameters for hemodynamic support in adult patients in sepsis. *Crit Care Med* 1999, 27:639-660.
73. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001, 345:1368-1377.
74. Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, Cowan RM, Stauss M, Kilgannon JH, Zanotti S, Parrillo JE: A 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 2006, 129:225-232.
75. Kortgen A, Niederprüm, Bauer M: Implementation of an evidence-based 'standard operating procedure' and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006, 34:943-949.
76. Jones AE, Focht A, Horton JM, Kline JA: Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. *Chest* 2007, 132:425-432.
77. Puskarich MA, Marchick MR, Kline JA, Steuerwald MT, Jones AE: One year mortality of patients treated with an emergency department based early goal directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock: a before and after study. *Crit Care* 2009, 13:R167.
78. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, Murphy T, Prentice D, Ruoff BE, Kollef MH: Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006, 34:2707-2713.
79. Focht A, Jones AE, Lowe TJ: Early goal-directed therapy: improving mortality and morbidity of sepsis in the emergency department. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2009, 35:186-191.
80. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, Wolfe RE, Weiss JW, Lisbon A: Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006, 34:1025-1032.
81. Sarnak MJ, Jaber BL: Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int* 2000, 58:1758-1764.
82. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, Delgado-Rodriguez M: Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2010, 38:1036-1043.
83. Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S: The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2005, 9:R764-R770.
84. Sebat F, Johnson D, Musthafa AA, Watnik M, Moore S, Henry K, Saari M: A multidisciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in nontrauma patients. *Chest* 2005, 127:1729-1743.

85. Lin SM, Huang CD, Lin HC, Liu CY, Wang CH, Kuo HP: A modified goal-directed protocol improves clinical outcome in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Shock* 2006, 26:551-557.
86. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, Edwards J, Cho TW, Wittlake WA: Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007, 35:1105-1112.
87. Moore LJ, Jones SL, Kreiner LA, McKinley B, Sucher JF, Todd SR, Turner KL, Valdivia A, Moore FA: Validation of a screening tool for early identification of sepsis. *J Trauma* 2009, 66:1539-1547.
88. Zambon M, Ceola M, Almeida-de-Castro R, Gullo A, Vincent JL: Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster. *J Crit Care* 2008, 23:455-460.
89. van Beest PA, Hofstra JJ, Schultz MJ, Boerma EC, Spronk PE, Kuiper MA: The incidence of low venous oxygen saturation on admission in the ICU: a multicenter observational study in the Netherlands. *Crit Care* 2008, 12:R33.
90. Ho BCH, Bellomo R, McGain F, Jones D, Naka T, Wan L, Braitberg G: The incidence and outcome of septic shock patients in the absence of early goal directed therapy. *Crit Care* 2006, 10:R80.
91. Hernandez G, Peña H, Cornejo R, Rovegno M, Retamal J, Navarro JL, Aranguiz I, Castro R, Bruhn A: Impact of emergency intubation on central venous oxygen saturation in critically ill patients: a multicenter observational study. *Crit Care* 2009, 13:R63.
92. Stahl W, Radermacher P, Georgieff M, Bracht H: Central venous oxygen saturation and emergency intubation – another piece in the puzzle? *Crit Care* 2009, 13:172.
93. Bellomo R, Reade MC, Warrillow SJ: The pursuit of high central venous oxygen saturation in sepsis: growing concerns. *Crit Care* 2008, 12:130.
94. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA; EMShockNet: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy. *JAMA* 2010, 303:739-746.
95. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, Parrillo JE, Dellinger RP, Trzeciak S; EMShockNet: Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock* 2009, 32:35-39.
96. Ince C, Sinaasappel M: Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 1999, 27:1369-1377.
97. Teixeira C, Brandao da Silva N, Savi A, Rios Veira SR, Nasi LA, Friedman G, Pinheiro Oliveira R, Viegas Cremonese R, Tonietto TF, Bressel MAB, Maccari JG, Wickert R, Borges LG: Central venous saturation is a predictor of reintubation in difficult-to-wean patients. *Crit Care Med* 2010, 38:491-496.
98. Wratney AT: Central venous saturation as a predictor of extubation failure. *Crit Care Med* 2010, 38:708-709.
99. Krafft P, Steltzer H, Hiesmayr M, Klimscha W, Hammerle AF: Mixed venous oxygen saturation in critically ill septic shock patients: the role of defined events. *Chest* 1993, 103:900-906.
100. Pond CG, Blessios G, Bowlin J, McCawley C, Lappas DG: Perioperative evaluation of a new mixed venous oxygen saturation catheter in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992, 6:280-282.
101. Smetkin AA, Kirov MY, Kuzkov VV, Lenkin AI, Eremev AV, Slastilin VY, Borodin VV, Bjertnaes LJ: Single transpulmonary thermodilution and continuous monitoring of central venous oxygen saturation during off-pump coronary surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009, 53:505-514.

3.6.

Düşük Kalp Debisi Sendromu

Teşhis, Tedavi ve Klinik Sonuçları

Düşük kalp debisi sendromu (DKDS); Akut ST-segment yükselmeli yaygın ön duvar enfarktüsünde gelişen kardiyojenik şok, akut kalp yetersizliği, akut miyokardit ve kardiyotoksisite gibi değişik hastalık süreçlerinde görüldüğü gibi geçici miyokardiyal disfonksiyona bağlı kalp debisinin düşmesine atfedilir.

Azalmış sistemik perfüzyon ile ilişkili morbiditeyi önlemek için; bu fizyolojik sürecin erken tanınması, akut miyokardiyal iskemi, hızlı ventrikül cevaplı taşiaritmiler ve antikanser ilaçları gibi kardiyak toksik ilaçlar dahil reversibl sebeplerin ayırt edilmesi ve pompa yetersizliği neticesinde gelişen periferik dokuların oksijen ve besin sunumunu idame ettirmek ve hipoperfüzyondan korumak için çoğunlukla hastanede yatırılarak uzman ekipler tarafından yakın hemodinamik takip ile bu hastaların acil tedavileri esastır.

Kalbin Fonksiyonu:

Pompa olarak kalp fonksiyonu; akciğerlerde oksijenlenmiş yeterli miktarda kanı dokuların ihtiyacını karşılamak için pompalayarak periferik dokulara dağıtmaktır.^{1,2} Stresli durumlarda artan ihtiyaç, stresli durumlarda kardiyak debinin tüm organların ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde değiştirilmesini gerektirir. Kalp döngüsünün diyastolik fazı önemlidir; çünkü ventriküler gevşeme sırasında miyokardiyal oksijenasyon sağlayan koroner dolun meydana gelir.

Değişen preload (sol kalbin dolumu) ve afterload'a (sistemik vasküler direnç) bağlı atım hacmi ve kalp hızının bir ürünü olan kalp debisinin tüm organların ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde, başlangıçta artan kontraktilite yani pompalama gücü ile, değişmesi gerekir (**Şekil 1**).

Kardiyak siklusun diyastolik fazı önemlidir; çünkü ventriküler gevşeme fazı sırasında düşen ventrikül içi basıncı ve duvar stresi ile miyokardiyumun oksijenasyonunu ve beslenmesini sağlayan (artan 'aorto-miyokardiyal' diyastolik gradient ile –“↑koroner sürüş/dolum basıncı”) koroner dolum, miyokardiyal perfüzyonu meydana getirir.³

Kalp hızı diyastolü önemli ölçüde etkiler, çok yüksek ventrikül hızı; hipodiyastoli (az dolum) ve iskemi ile sonuçlanabilen, miyokardın gevşemesinin ve perfüzyonunun tamamlanmasını engeller.⁴

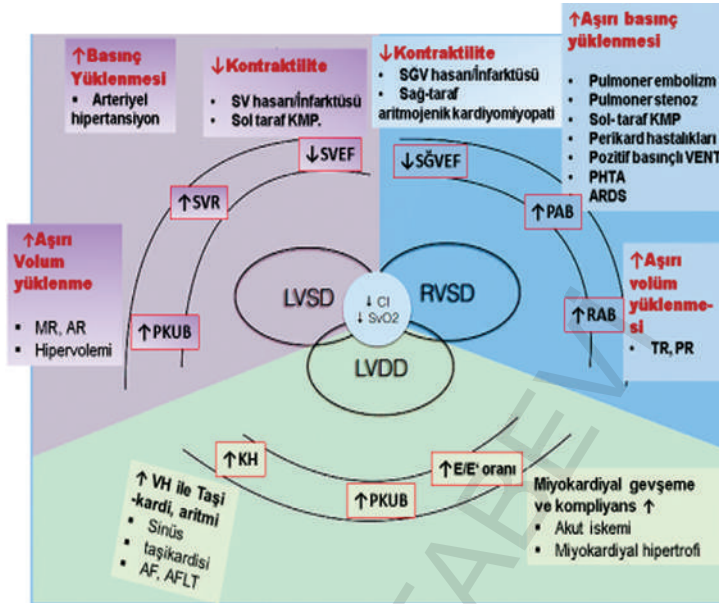
Kardiyak disfonksiyon herhangi bir yapısal (örn. Geçirilmiş miyokard enfarktüsü gibi rezidüel kardiyak anormallik) veya fonksiyonel kardiyak bozukluk (örn. Hipertansif kalp hastalığında diyastolik disfonksiyon, kontrolsüz hipertansiyonda etkilenen ventriküler dolum veya boşalımı ve artmış sistemik vasküler direnç gibi) sonucunda olabilir.⁵

İleri kronik konjesyonlu KY hastalarındaki nonkardiyak komorbidlerin de (kronik böbrek yetersizliği, solunum yetersizliği ile KOAH ve kontrolsüz diyabet gibi) katkısı ile kardiyak disfonksiyon; sistemik hipoperfüzyona sekonder metabolik asidoza bağlı daha da kötüleşebilir.⁶

® **Unutulmaması gereken pratik uyarı:** KY ile ilişkili hemodinamik instabilite özellikle kronik süreçte çoğunlukla sistemik vital organ dokularının ağır hipoperfüzyonu ve disfonksiyonu sonucunda sepsis veya ağır pnömoni, mental konfüzyon, ikter ve koagülopati ile hepatopati gibi diğer kritik hastalık süreçleriyle karıştırılır. Bu rahatsızlıkların ortak bulgusu; kalp debisinin düşmesi ve metabolik hücresel artmış oksijen gereksinimi ve sunumu (talep-sunum) arasındaki dengesizliklere yol açmasıdır.⁷

o Bu tablonun pratikteki en önemli rolü; kalp yetersizliğinin konjestif semptom ve bulgularının tanısal tipikliği ve spesifikliğini azaltmasıdır; teşhiste dekompanseasyonun atlanmasına ve mevcut düşük debi sendromu tablosunu daha da kötüleştiren bir döngüye girmesine yol açmasıdır.

o İleri kronik KY hastalarında yukarıdaki çoklu organ disfonksiyonu tablosu sanıldığı gibi seyrek değildir ve preterminal-terminal dönemin markeridir. Diğer hastalıkların tedavisine yönelmeden önce düşük kalp debisi desteklenmeli ve presipite eden faktörler bertaraf edilmelidir. Bizim deyişimiz: “*Bu hastaların hemodinamiği ve klinik durumu zaten çok kötü olduğundan, bunların daha da kötüleşme şansları yoktur*”. Dolayısıyla şayet hayata tutunabileceklerse tedavinin hedefi eğer varsa rezerv pozitif kalp fonksiyonunun (optimum preload, afterload, kalp hızı pozitif inotropi ile) harekete geçirilmesidir.



Şekil 1. Düşük Debli KY'nin Patofizyolojik Mekanizmaları: Düşük debili KY'nin ana patofizyolojik mekanizmaları ventriküler disfonksiyondur. Tümü düşük kardiyak indeks (CI) ve düşmüş azalmış karışık venöz oksijen saturasyonunun (SvO₂) ortak patolojik özelliklerini paylaşır. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu; şiddetli taşikardi, azalmış miyokardiyal uyum ve gevşemeden kaynaklanırken, LV (sol ventrikül) ve RV (sağ ventrikül) sistolik disfonksiyonu; artmış aşırlı basınç yükü, artan aşırlı volüm yükü ve azalmış kasılma nedeniyle oluşur. Kısaltma: LVDD- Solo ventrikül diyastolik disfonksiyonu; LVSD- Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu; RVSD- Sağ- ventrikül sistolik disfonksiyon; (Clin Med Invest, 2019; Volume 4: 1-11).

Kalp Debisi: Kardiyak debi dakikada kalpten sistemik dolaşıma pompalanan kan volümüdür.^{3,4,8} Vücudun total kan akımının göstergesidir^{7,9}. Kardiyak debi; kalp atım hızına ve atım hacmine bağlıdır (kardiyak debi = kalp hızı x atım hacmi). Üç bağımsız bileşenden etkilenir: Preload, Afterload ve Kontraktilite.³ Bu elemanlardan biri veya daha fazlası etkilenirse, düşük kalp debisi durumu oluşabilir.^{2,10,11}

Kalp hızı; tam atriyal ve ventriküler kasılma (sinüs ritminde senkronize, 2. Ve 3. AV bloklar ve atriyal fibrilasyon dahil supraventriküler taşiaritmilerde dissosiyasyon, asenkron) veya dakikada atım hızına karşılık gelir (Şekil 1). Çocuklarda yeterli doku perfüzyonunu sağlamak kalp hızlarına (nispeten daha yüksek hız) oldukça bağımlıdır.¹²

- Kalp hızının kalp debisine en önemli katkısı; optimal hızda (diyastolik dolun) ve atriyal ve ventriküler senkronizasyonda meydana gelir. Çok yüksek kalp atım hızı atriyal ve ventriküler boşlukların dolun süresini etkiler ve böylece az

dolan kalp boşlukları (hipodiyastoli) sonucunda pompa fonksiyonu normal olsa dahi pulmoner ve sistemik dolaşıma atılan kan miktarı düşer . Her kasılmanın ritmik bileşeni de çok önemlidir. Atriyoventriküler “*senkron kasılma*”, ardışık kasılmayı, atriyumun ardından ventrikülün kasılmasını ifade eder. Böylece, daha iyi ventriküler dolun ve atım hacmi, atım hacminin %30’unu temsil eden atriyal vuru (*‘kick’*) ile elde edilir.

- AV dissosiyasyon (2.-3. Derece AV blok, AV nodal taşikardi) tedavi edilmezse kalp; özellikle düşük ventrikül hızı ile sonuçta yetersiz atım hacmine ve düşük kalp debisi ile sekonder olarak bozulmuş doku perfüzyonuna gider.

Preload: Her kasılmadan önce mevcut olan miyokardiyal lifin (miyofibril) uzama (gerilme) miktarını ifade eder.^{4,12} İzovolemik kontraksiyon sırasındaki ventrikül volümünü temsil eder ve intravenöz volüm uygulamalarından (sıvı desteği, nitro dilatör ve diüretik tedavi gibi) doğrudan etkilenir. İndirekt olarak basitçe; sağ atriyum (RA) veya sol atriyum basınçları ile veya pratikte KOAH ve sağ tarafın kalp yetersizliğinin ağırlıkta olmadığı hastalarda santral venöz basınç (CVP) ölçülerek belirlenir.

- Sepsis (periferik kollaps ile), kanama, agresif diürez, aşırı hava yolu basıncı (mekanik ventilatörde özellikle restriktif [fibrotik] akciğer hastalarında PEEP uygulaması, ciddi KOAH) ve postoperatif kardiyak cerrahi durumları gibi kapiller sızıntıya veya azalmış venöz dönüşü neden olan durumlar, kalp debisini etkileyen preload’da düşüşe yol açarlar.^{1,13}
- Vazoaktif ajanların kullanımı da preloadu düşürüp venöz kapasitansı artırabilir.¹
- Normal veya optimum atım hacmi ve kalp debisi için yeterli preload gerekli olmakla birlikte; hastaya aşırı volüm verilmesi ile aşırı gerilen ventrikül (Starling kanununa göre aşırı gerilen miyofibriller kısalamaz, kasılmaz) kalp debisi için zararlıdır.^{1,4}

Afterload: Ventriküler boşalmaya karşı çıkan tüm kuvvetlerin toplamıdır.^{3,4,12} Basitçe, afterload, ventrikülün ejeksiyonuna karşı çıkan sistemik vasküler vazokonstriksiyon veya direnç miktarını yansıtır.³ Afterload, miyokardın sistolik duvar stresi ve iş yükünü artırır, ejeksiyon fraksiyonu üzerinde direkt etkiye sahip olup kalp debisinde değişikliklere neden olur.¹ Sistemik ve pulmoner hipertansiyon (sadece sağ tarafın) veya aort koarktasyonu artmış afterload’u gösteren tipik örnek anomalilerdir.

- Yüksek afterload, sadece sistemik arteriyel kan basıncında kronik artıştan kaynaklanan miyokardiyal hipertrofi ile tolere edilir.¹

Kasılma: Sistol sırasında preload ve afterloaddan bağımsız miyokard tarafından oluşturulan kuvvet (Kasılmanın gücü ve verimliliği) olarak tanımlanabilen miyokardiyal lif kısalmasını ifade eder.^{12,4}

- Elektrolit dengesizlikleri (hiperkalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi), hipoglisemi, şiddetli asidoz, hipoksi veya hipoksemi miyokardın kasılma fonksiyonunu etkiler.^{10,14}

Kalp Debisi, Sistemik Oksijen Sunumu ve Dağıtımı:

Kardiyak debi ve hemoglobin; sistemik oksijen sunumunda büyük rol oynamaktadır. Hemoglobin, ekstremiteelerde yeterli perfüzyonu sürdürmenin önemini vurgulayan, dokunun oksijen tüketimi için oksijenin sağlanabilirliğini belirler.¹⁵⁻¹⁷ Yüksek metabolik gereksinimler sırasında (egzersiz veya hipertiroidi, ateşli hastalıklar durumlarında olduğu gibi), oksijen gereksinimlerini karşılamak için kalp debisi artar.¹⁸ (Şekil 1)

- Enflamatuvar durumlar ve sepsis, kardiyak kaşeksi ve sarkopeni ile komplike ileri KY hastalarındaki gibi durumlarda; yeterli doku perfüzyonuna rağmen oksijen ve besin maddeleri açlığı sonucunda, hücreler dokuların kandan oksijen çıkarma (ekstraksiyon) kapasitelerini değiştirebilir.^{7,19}
- Bu durum, dokuların ihtiyacı olan enerjiyi karşılamak için anaerobik glikolize geçişini tetikler ve azalan sistemik perfüzyonun markerleri kanda, pH düzeyinin düşüşü ile asidoza ve artmış serum laktat seviyelerine yol açar.^{15,20} Bu nonkardiyak patolojinin İleri KY'deki kronik düşük perfüzyon sendromundan ayırıcı özelliği; kan basıncının ve renal fonksiyonların normal seyretmesi ile mümkün olur. İleri KY'de böyle bir tabloya sağ tarafın ağırlıkta olduğu ciddi konjestif sendrom da (asit, ödem, pulsatil olmayan juguler venöz dolgunluk, pozitif periferik ven kollapsı olmaması gibi) eşlik eder.

Oksijen içeriği, kan tarafından hücrelere taşınan oksijen miktarını temsil eder. Sağlıklı durumlarda, verilen oksijen dokunun ihtiyaçlarını büyük ölçüde aşar. Bu nedenle, stres veya fiziksel aktiviteye yanıt olarak hücresel metabolizma (yani oksijen tüketimi) arttığında, vücut kalp debisini arttırarak sunumu da arttırıp, artmış oksijen ihtiyacını karşılamak için adapte olur. Kardiyak debinin düştüğü durumlarda, kanın oksijen içeriği yeterli oksijen sunumu için maksimize (önce non-invaziv oksijen desteği ile) edilmelidir.¹⁴ (Tablo 1) sistemik oksijen sunumu, hemoglobin ve kardiyak debi arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Tablo 1. Sistemik Oksijen Sunumu, Arteriyel Oksijen İçeriği, Hemogloblin ve Kalp Debisi Arasındaki İlişki:

- Sistemik O₂ sunumu = Arteriyel O₂ içeriği x KD .
- Arteriyel O₂ içeriği= Çözülmüş O₂ + oksî-Hb.
- Arteriyel O₂ içeriği= [PaO₂ x 0.0031] + [Hb X1.34 x %O₂ sat].

Dolayısı ile PaO₂ (çözülmüş O₂) küçük katkı sağlar.
Daha etkili:

- Arteriyel O₂ içeriği = Hb x saturasyon.
- Sistemik O₂ sunumu= [Hb x saturasyon] x KD

Kısaltma: Hb- hemoglobin, KD- kalp debisi, PaO₂- parsiyel arteriyel oksijen basıncı; sat- saturasyon

- Hemogloblin, hücelere oksijen taşınması için ana araçtır. Hemogloblin seviyesi; kan volümü başına eritrosit miktarını ve oksijen taşıma kapasitesini gösterir.^{4,14}
 - Hemogloblin düzeyleri; hemokonsantrasyonun meydana geldiği durumlarda önemli ölçüde artabilir (örn. Şiddetli dehidrasyon veya şok) veya anemi, akut masif kan kaybı veya hemolitik reaksiyonlar sonucunda azalabilir.
 - Perfüzyon ve oksijen sunumu optimize edilemediğinde, hemogloblin seviyelerinin ayarlanması şarttır.^{3,10,11,19,21}

Düşük Kalp Debisi Sendromunun Etiyolojisi:

Düşük kalp debisi sendromunun (DKDS'nin) nedenleri çok faktörlüdür; yetersiz intravasküler volümden (örn., düşük preload) veya aşırı afterload artışına yol açan yüksek sistemik vasküler dirençten etkilenen fizyolojik durumlarda bulunabilir.^{3,10} Düşük kalp debisi sendromunun merkezinde çoğunlukla kalbin fonksiyonunu bozan durumlar bulunur, bunlara örnekler: (1) zayıf kontraktilete, (2) kapak darlığı veya yetersizliği (sıklıkla ciddi aort darlığı ve kronik mitral yetersizliği gibi), (3) cerrahi rezeksiyonla ilişkili iritasyon ve ödeme bağlı kontraktil miyokard kitlesinin sınırlandırılması, azalması veya fonksiyon bozukluğu, (4) mediyatör salımına sekonder enflamatuvar süreç ve (5) perikardiyal tamponad.³ Bu anormallikler tek başına veya birlikte ortaya çıkabilir ve perfüzyon-alım (oksijen sunumu- tüketimi) uyumsuzluğunu arttırabilir.³

Düşük kalp debisi sendromu; esasen konjenital kalp anomalilerinin postoperatif onarımını takiben ve konjestif miyopatilerde primer, postMİ geç SV remodelingine sekonder olarak gelişen ciddi kardiyak disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir. Oksijen sunumu ve doku perfüzyonunun azalmasına neden olan kalp fonksiyon bozukluğu olan tüm hastalık süreçleri DKDS'ye yol açabilir.

- Düşük kalp debi sendromuna giden kardiyak disfonksiyon; kötü miyokardiyal kompliyans veya azalmış kardiyak gevşemeden (relaksasyon'dan) kaynaklanan diyastolik disfonksiyondan kaynaklanabilir.^{13,17} Bu durum miyokardiyal oksijenasyonun fizyolojisini değiştirir ve bir dereceye kadar miyokardiyal iskemi oluşturabilir. Ayrıca, iki ventrikül arasındaki karşılıklı bağımlılık diyastolik basıncı büyük ölçüde etkiler. Örneğin; sağ ventrikül basıncındaki artış, sol ventrikülün volüm/doluş (rezervuar-depo) kapasitesini etkiler. Ayrıca, kardiyak tamponad veya yükselmiş toraks içi basınçları; miyokardiyal aktiviteyi kısıtlar, venöz dönüşü ve ventriküler diyastolik dolumu engeller ve bu nedenle düşük kardiyak debiye katkıda bulunur.^{10,23}
- Kardiyopulmoner By-Pass'tan sonra gelişen miyokardiyal disfonksiyon 4 ile 6 saat içinde tespit edilir ve bu zaman dilimi boyunca klinisyen tarafından hastanın dikkatli izlenmesi gerekir.²⁴ Düşük periferik nabızların amplitüdünün/kuvvetinin azalması, hatta palpe edilememesi; soğuk ekstremiteler, oligüri ve düşük kan basıncı gibi miyokardiyal disfonksiyon ve DKDS'nin başlıca fizik muayene bulgularıdır.¹
- Septik şokta gelişen sistolik ve diyastolik disfonksiyon, çoğunlukla miyokardın ejeksiyon fraksiyonunda değişikliğe yol açan periferik vasküler tonus değişiklikleri ile ilişkilidir.²⁵ Ventriküler fonksiyon bozulduğunda, sistemik vasküler direncin artması zaten kötü olan miyokardiyal fonksiyonun durumunu daha da kötüleştirir ve bu da kardiyovasküler kollapsa neden olabilir.³
- Kardiyak fonksiyonun bozulması ritim bozukluklarından da kaynaklanabilir. Bu hastalarda aritmilerin sebepleri: (1) hipoksi;^{14,26} (2) impuls oluşumu veya impuls iletimindeki bozukluklar, bloklar; (3) sinoatriyal düğüm ve yardımcı AV ileti yolları içinde reentri (yeniden giriş); (4) iletim sisteminde irritasyon, ödem veya doğrudan yaralanma yaratan cerrahi rezeksiyon; (5) elektrolit dengesizlikleri ve metabolik bozukluklar.^{6,8,14}

Düşük Kalp Debi Sendromunun Değerlendirmesi:

Klinik Semptom ve Bulguları

Yeterli ve etkin izleme; hastanın hemodinamik durumunun, tedaviye yanıtın ve fizyolojik durumda tespit edilen değişikliklerin başlangıçta ve seri olarak sürekli, kapsamlı değerlendirilmesini içerir. Kardiyak debi ve dokulara yeterli oksijen sunumunun belirlenmesi; vital bulgular, sistemik perfüzyon belirtileri ve idrar çıkışı izlenerek indirekt olarak değerlendirilir. Çeşitli klinik (cildin sıcaklığı, kuruluğu, rengi gibi), laboratuvar (kreatinin, hemoglobin/hematokrit oranı, kan gazı ölçümü gibi) ve fizyolojik değişkenlerin (solunum, periferik arteriyel nabızın hızı, ritmi ve amplitüdü gibi) birlikte kullanımı DKDS ve hipoperfüzyonun takibinde yararlıdır. Sistemik hipoperfüzyon ve kardiyak DKDS'nin işareti olan semptomlar aşağıda gösterilmiştir.

Vital Bulgular: Kalp atım hızı; kanın, dokulara oksijen sunumunu sağlayan sistemik ve pulmoner damarlara atıldığı atriyal ve ventriküler tam kasılmayı kapsar.

Taşikardi sırasında, özellikle ventriküler hız dakikada 180 ile 220 atımı aşarsa, kısalan diyastol ile ventriküler dolun ve koroner arter perfüzyon süreleri tehlikeye girer. Kritik düzeyin altına düşen atım hacmi sonucunda, kalp debisi ve koroner perfüzyon azalır. Ayrıca aritmi, hızla malign ventriküler taşiaritmilere dejenere olarak, ciddi miyokardiyal iskemi ile kalp fonksiyonunun daha da bozulmasına (kronik zeminde akut dekompanseasyon ile) ve ani kalp ölümüne sebep olabilir.^{6,28}

- Taşikardi; ağrı, ajitasyon, asidoz, hipovolemi, anemi, hipoksemi, ateş ve düşük kalp debisi gibi fizyolojik değişikliklere yanıt olarak da gelişebilir. Ayrıca, ventriküler dolun ve boşalmanın kısıtlandığı kardiyak tamponadın erken evrelerinde; sistemik perfüzyon ve kalp debisinin korunması için kompanseatuvar bir mekanizma olarak görünebilir.^{4,10} Elektrolit ve metabolik bozukluklar da özellikle DKDS'nin ilerlemiş daha geç evrelerinde aritmi manifestasyonlarına katkıda bulunur (örn. Üçüncü derece kalp bloğu hipoksemi, metabolik asidoz ve elektrolit dengesizliklerinden kaynaklanabilir).¹⁰ Hipoksi, asidoz, hipokalsemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi, hipokalemi veya hiperkalemi ve hipertermi aritmilerin tedavi edilebilir nedenleridir ve DKDS'de süratle araştırılmalı ve saptandığında süratle düzeltilmelidir.^{10,19,22}

Düşük Kalp Debisi Sendromunu Gösteren Semptom ve Bulgular:

- Taşikardi
- Hipotansiyon
- Dar Nabız Basıncı
- *Kötü Doku perfüzyonu:*
 - Soğuk ekstremiteler
 - Zayıf nabızlar
 - Yavaş kapiller yeniden dolun
 - Oligüri veya anüri.
- Santral ven basıncı (CVP), periferden kalbe (sağ atriyum) geri dönen kanın büyük venlerde oluşturduğu basıncı temsil eder. Damar içi kan volümünün (pre-load) güvenilir bir göstergesidir.^{3,11,14,21,22} Normal CVP değerleri 8 ile 10 mmHg arasında değişir.¹

Santral Ven Basıncının Kalp Yetersizliğinde Doğru Yorumlanmasına Aşağıdaki Uyarılar Katkı Sağlayabilir:

1. Normal kalpte CVP tüm kalbin dolum basıncını gösterir,
 2. Konjesyonlu Kalp yetersizliğinde, özellikle KYdEF ve ciddi KOAH bulunmayanlarda ise sol kalbin dolumunun göstergesidir.
 3. Dolayısı ile sağ tarafın ağırlıkta olduğu konjesyonda CVP'nin normal düzeylere düşürülmesi (normalin 2-3 katı yüksek bulunanlarda bazal değerine göre %50 düşüş veya periferik konjesyona rağmen normalleşmesi bile); sol kalbin dolumunu azaltacağından, hipotansiyon ve yükselen kreatinin düzeyleri ile DKDS'yi tetikler, kötüleştirir. Bu hastalarda periferik ödemin kaybolması dekonjesyon tedavisinin hedefi olmamalıdır; başlangıçta non-pulsatil oldukça şiş juguler venlerde dekonjesyon ile pulsasyonların görülmesi (şiş venöz sütunun ortasında) sağ kalbin öne-doğru akımının, yani solun dolumunun, sağlandığının klinik göstergesidir. Kan basıncında düşme ve kreatininde yükselme olmadan diürezin artışı, dekonjesyon tedavisinin etkili olduğunun işaretidir; konjesyon bulgularının gerilemesi daha yavaş olacaktır, yoğun diürez engellenmelidir.
 4. "Plazma yeniden dolumunun" gecikebilme riski (özellikle kronik konjesyonlu ileri KY hastalarında) göz önünde tutularak hastanın optimum intravasküler volümünün korunması için, devam eden konjesyon bulgularına rağmen, yarısı İV 1200-1600 ml/gün (gerekirse + 500 ml) sıvı desteği (sistolik arteriyel kan basıncı, kan kreatinin ve sodyum konsantrasyonları takip edilerek) yapılmalıdır.
- Arteriyel kan basıncı, organ ve dokulara kan akımının iletilen gücünü temsil eder. İki önemli aşamadan oluşur: Sistol ve diyastol. Sistolik kan basıncı, ventrikülün kasılması sırasında arteriyel damarların içinde meydana getirdiği basınçtır ve basit olarak atım hacminin bir yansımasıdır. Diyastolik basınç ise arteriyel lümendeki kan volümü ve vasküler tonusu (kapasite) yansıtır (*Bakınız Laplace prensibi*).
 - Kan basıncı organ perfüzyonunun bir göstergesidir; fakat kan basıncındaki düşüş, ancak tüm kompensatuvar mekanizmaların (örn., ↑katekolamin salımı ile daha sonra kalp hızı↑, ve ↑periferik vazokonstriksiyon ile) normal kalp debisini koruyamadığı durumda görüleceğinden, düşük debili sendromunun duyarsız hemodinamik bir parametresidir.²⁰ Bazı konjenital kalp defektlerinde (örn. Aort koarktasyonu); sistemik vasküler direnç yükselir, bunlarda kalp fonksiyonu bozalsa dahi kan basıncı yalancı (psödo) normal olabilir.
 - Ayrıca altta yatan non-oligürik asemptomatik ciddi böbrek hastalığı varlığında, özellikle KYdEF'li yaşlı hastalarda sıklıkla eşlik eden renal disfonksiyonda, kalp yetersizliğine bağlı düşük sistemik ve renal perfüzyona rağmen altta yatan renal parenkimal kaynaklı (öncesinde subklinik, sessiz) arteriyel hipertansiyon sonucunda kan basıncı normal, hatta yüksek bulunabilir.^{3,28} Çok düşük EF'li (≤ 25) ileri kronik KY hastalarında kan basıncının normal- yüksek bulunması bu olasılığı her zaman düşündürmelidir.

- Genellikle, düşük diyastolik basınç ile birlikte yüksek veya normal bir sistolik basınç, kabul edilebilir ventriküler ejeksiyon (atım hacmi) ile olan sistemik vazodilasyonu düşündürür.
 - Yüksek diyastolik kan basıncı ile ilişkili düşük sistolik kan basıncı zayıf ventrikül ejeksiyonu ve sistemik vazokonstriksiyonu düşündürdür.⁹
 - Sınırlılığına rağmen, seri olarak kan basıncı ölçümleri ile kan basıncı düzeylerinin eğilimlerini izlemek, tedaviye yanıtı değerlendirmek için yararlıdır.
- Periferik yaygın arteriyel vazokonstriksiyon; ekstrasvasküler ödemin bulunduğu konjesyonlu KYDEF'li ve KDS'li hastalarda, kola takılan manşet ile manuel ölçülen kan basıncının sadece rakamsal değerler ile ölçümünü kısıtlayabilir. Daha gerçekçi olan hastanın diğer fizik muayene bulguları (DKDS'ye odaklanarak) ile birlikte brakial arter nabzının ustalıkla seri olarak palpe edilerek karakterinin değerlendirilmesidir (vurunun şiddeti- amplitüdü ve dolgunluğu- tepesinin genişliği) (*Bakınız Perf- Bölüm 1b*).

Kötü, Azalmış Sistemik Perfüzyon

A. “Kapiller Yeniden Doldurma Süresi”: Cilde veya tırnak yataklarına basıldıktan sonra oluşan beyaz rengin dönmesi için geçen süreyi belirtir (**Şekil 2**). Normal değer 3 saniyeden kısa (klinisyenin göz kapaklarını iki defa kapayıp açması) olmalıdır.^{12,29} Uzamış kapiller dolma süresi, vasküler volümün azalmasından veya vazokonstriksiyondan kaynaklanabilir. Ancak, bu hastalarda DKDS tanıyı koymadan önce hastanın ateşi, ortam sıcaklığı ve vazoaaktif ilaç kullanımı gibi tanıyı etkileyen karıştırıcı faktörler bertaraf edilmelidir.³

- Kapiller yeniden doldurma süresinin dört saniyeden uzun olması, düşük atım hacmi ve periferik hipoperfüzyonun göstergesidir.

B. “Çekirdek-Periferik (Ayak Parmağı) Sıcaklık Gradyanı”: Vücut ve cilt sıcaklığı arasındaki derece farkıdır ve perfüzyonun bir göstergesi olarak kullanılır.²⁵

- “Çekirdek veya merkezi sıcaklık”, karotis arterlerin dallarından hipotalamusa akan kanın sıcaklığını yansıtır ve en doğru şekilde özofagus probe’u ile ölçülür. Ancak bu yöntem kullanılamıyorsa, rektal sıcaklığın izlenmesi kabul edilebilir.
 - Ayak başparmağı sıcaklığı cilt sıcaklığını yansıtır.¹⁹ Genel olarak ayak parmağı sıcaklık eğilimleri (spot ölçümden ziyade) takip edilir: 34°C’den daha büyük değerler daha iyi bir işaret olarak kabul edilir; ancak ortam seviyesine (22° ile 25°C) yaklaştıkça şokun varlığından şüphelenilmelidir.⁹
 - Çekirdek-çevresel sıcaklık gradyanı ise 3°C’den az olmalıdır.

«Hasta hikayesi, vital klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir»

Kanın kapiller sisteme tekrar geri gelmesi değerlendirilir.

Hastanın parmak ucu, tırnak yatağı rengi soluklaşana kadar bastırılır,

baskı kaldırıldıktan sonra kanın (rengin) dönüş süresine bakılır.



Şekil 2. Kapiller Yeniden Dolum Testi. Kalp debisi düşük olan bir bireyde dolaşımın yeterliliğini değerlendirmek için hızlı yapılan bir testtir. Cildin bir alanı (tercihen parmak ucu, parmağın son falantksının ucunun pulpası), sternumun üzeri rengini kaybedene (soluk rengi alıncaya) kadar bir parmak ucu ile sıkıca bastırılır; baskı kaldırıldıktan alanın orijinal rengine dönüşmesi için geçen süre (saniye sayısı) kapiller dolum süresini gösterir. Normal kapiller yeniden dolum yaklaşık 2 saniye sürer. Dolaşım bozukluğu olan bir bireyde global olarak veya küçük bir bölgede (örneğin, periferik vasküler hastalığa bağlı olarak lokal dolaşımın tehlikeye girdiği bir ayak başparmağı gibi) yavaş kapiller yeniden dolum meydana gelebilir.

C. İdrar debisi: İdrar çıkışı, saatlik olarak ölçülen idrar hacmidir.

- Yetişkinlerde 0,5 ml/kg/h (veya 20-40 ml/h) idrar çıkışı normal kalp debisini işaret eder.⁸ Kardiyojenik şokta ileri derecede düşmüş kalp debisine bağlı olarak optimal böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyonu sürdürülemez. Bu nedenle, renal hipoperfüzyonun bu durumu oligüri veya anüri ile kendini gösterir.^{3,10,13,21,30}

Düşük Kalp Debisi Sendromunun Teşhisi:

Kalp debisi ve sistemik perfüzyonun indirekt ölçüsü olarak kullanılan klinik semptom ve bulgular duyarız markerlerdir.

- Hücresel hipoksi ve düşük sistemik perfüzyon; kardiyovasküler cevaplar klinik olarak ortaya çıkmadan, belirgin değişiklikler gözlemlenmeden önce varolabilir.¹⁶ DKDS'nin derhal tanınması ve uygun tedavinin başlanması için, tanının DKDS ile ilişkili ek laboratuvar testleri ile desteklenmesi şarttır (Aşağıda sunulmuştur).

- Arteriyel- venöz oksijen gradyanı ($A-V\text{O}_2$); arteriyel ile karışık venöz oksijen saturasyonları arasındaki farktan bahseder (**Tablo 2**). A-V O_2 oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengeyi gösterir (*Bakınız Perf-Bölüm.2*).
- Arteriyel venöz oksijen gradyanı normalde %30'dan düşüktür.⁸
- A-V O_2 değişiklikleri; hipoksemi ve anemi olmadan oksijen talepleri sabit kaldığında, kardiyak debi değişiklikleri ile koreledir. Yüksek A-V O_2 gradyanı ve yüksek serum laktat seviyesinin kombinasyonu, hücresele düzeyde oksijen tüketilemediğini (yani, hücresele metabolik disfonksiyon) gösterebilir.
 - Karışık venöz oksijen saturasyonu ($Sv\text{O}_2$), sistemik venöz dolaşımın (üst ve alt vena kava kaynaklı) koroner venöz dolaşım (koroner sinüs yoluyla drenaj) karışmasının ardından pulmoner arterdeki hemoglobinin oksijen saturasyonu olarak tanımlanır.
 - $Sv\text{O}_2$; oksijen taşınması ve tüketimi arasındaki genel dengeyi değerlendirir ve böylece klinisyene, hastanın kalp debisinin sistemik oksijen talebini nasıl karşıladığını değerlendirmesi için yardımcı olur.²
- İdeal olarak, kan örnekleri pulmoner arterden veya sağ ventrikülden alınmalıdır.^{3,14} Bu çizgiler mevcut değilse, santral venöz bölgeden veya sağ atriyumdaki kateterden bir örnek analiz için gönderilebilir.⁹ Numune doğrudan ko-oksimetri (*co-oximetry*) ile ölçülmelidir, çünkü karışık venöz O_2 saturasyonu sadece arteriyel oksijen basıncı ($Pa\text{O}_2$) ile belirlenemez.

Tablo 2. Arteriyel-Venöz O_2 Gradiyentinin Belirleyicileri:

-
- A- VO_2 gradiyent= Arteriyel O_2 sat –Mixed venöz O_2 sat.
 - $Sa\text{O}_2 = *O_2$ sunumu $Sv\text{O}_2 = *O_2$ tüketimi.
 - Arteriyel kan gazı örneği sonucu: (Sonuçlar PA/SĞV/santral venöz yol (kateter/sağ atriyal yol/kateter'de).
 - Normal arteriyel O_2 sat: %95
 - PA/Sağ ventrikül CVP kateteri sonuçları:
 - Normal mixed venöz O_2 sat: %75
 - Normal A- V O_2 gradiyenti: %20-27.
-

* değerleri normal kardiyovasküler fizyoloji için geçerlidir.

Kısaltmalar: CVP-Santral ven basıncı; SĞV- Sağ ventrikül; A- VO_2 - arteriyel Venöz Oksijen farkı; $Sv\text{O}_2$ - Karışık venöz oksijen saturasyonu

Düşük Kalp Debisini Gösteren Laboratuvar Sonuçları:

- Arteriyovenöz O₂ gradiyenti \geq %30.
veya
- Metabolik asidoz (örneğin asit-baz açığı >4).
veya
- >2 mmol/L laktat artışı (İki ardışık kan gazı analizinde).
 - Karışık venöz saturasyonun normal değerleri %70 ile %75 arasındadır. %65'ten daha düşük bir SvO₂, bozulmuş doku perfüzyonu veya artmış metabolik hıza işaret eden, hücreler tarafından artan oksijen ekstraksiyonunu gösterir.¹⁴
- SvO₂ değerleri; kardiyak fizyoloji, oksijen tüketimi ve oksijen dağıtımının dört bileşeninden herhangi birindeki değişikliklerden etkilenir, bunlar: Kalp debisi, hemoglobin konsantrasyonu, PaO₂ ve arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂).^{7-9,14,16,21,29,31} Bu nedenle, karışık venöz desaturasyona, bu bileşenlerin bir veya daha fazlasındaki değişikliklerin eklenmesi, dokuya oksijen ulaşımının azalmasına yol açar. Oksijen sunumunda kompanse edici artış olmadan oksijen tüketimindeki artış da karışık venöz saturasyonu düşürür.^{2,4,9,30}

Arteriyel kan gazı ölçümü, klinik ortamda asit-baz dengesini ve oksijenasyonu belirlemek için kullanılan en değerli teşhis aracıdır.¹⁴ Sonuçlar hipoksemi ve hipo-perfüzyonun şiddetini ortaya çıkarabilir (ve metabolik asidoz ile kendini gösterir). Normal arteriyel kan gazı değerleri aşağıda listelenmiştir.

Normal Arteriyel Kan Gazı Değerleri:

- **pH:** 7.34- 7.45
- **PaO₂:** 80-100 mmHg
- **PaCO₂:** 35-45 mmHg
- Siyanotik kalp fizyolojisinde SaO₂ saturasyonu: %95-97
- Saturasyon co-oksümetri ile ölçülmelidir.

“**Baz açığı**”, 1 litre tam kanın pH'ını 7,40'a titre etmek için gereken baz (mmol) miktarını ifade eder. Kan pH'ının metabolik bileşenini tahmin eden hesaplanmış bir değerdir, periferik düzeyde mevcut olan metabolik asidozun derecesini yansıtır.^{18,25}

- ‘**Baz fazlalığı**’ normal olarak [+2 ile -2] arasında değişir.
- 5 mmol/L'den büyük bir baz eksikliği; yetersiz oksijenasyon, doku perfüzyonu, metabolik asidoz ve artan morbidite ile ilişkilidir (ör. organ yetersizliği).

'Serum laktat seviyesi'; doku oksijenasyonu, oksijen ulaşımı ve oksijen ekstraksiyonunun yeterliliğinin bir göstergesidir.²² Laktat, oksijen ulaşımı yetersiz olduğunda veya dokular uygun şekilde ekstrakte edemediğinde oluşturulur (**Bölüm 3.2**).^{3,7,9,14} Bu durumlarda, hücreler glikozun laktata metabolize olduğu anaerobik glikolize döner.^{15,20} Bu nedenle, serum laktat seviyesi oluşumu ve eliminasyonu; doku hipoksisi ve anaerobik hücrel metabolizma derecesini yansıtır.^{13,21,22}

- Sağlıklı bir ortamda, normal laktat seviyesi yetişkinde yaklaşık 2 mmol/L.²⁹
- Artan laktat oluşumu genellikle değişen doku perfüzyonunun bir göstergesidir; ancak hipertermi ve artmış kas aktiviteleri (örn. Nöbetler, titreme) gibi metabolik talebi arttıran herhangi bir işlemde de kaynaklanabilir.^{20,30}

Laktat öncelikle karaciğer ve böbrekler tarafından temizlenir, bu nedenle böbrek veya karaciğer yetmezliği yüksek laktat seviyelerine katkıda bulunabilir.^{20,25} Kardiyopulmoner By-Pass tan kısa bir süre sonra hiperlaktasemi; intraoperatif veya erken postoperatif doku oksijen ekstraksiyonunu, bozulmuş laktat klerensini veya her ikisini gösterebilir.^{21,31}

- Kabulde/gelişte 4.5 ila 6 mmol/L arasındaki serum laktat seviyeleri ve seri ölçümlerde artan seviyeler, morbidite ve mortalitenin en güçlü belirleyicisidir.^{15,25,30}
- Bu nedenle, sistemik perfüzyon kalitesini değerlendirmek için; serum laktatı alınmalı ve seviyeleri seri izlenmelidir.²⁴
 - Perfüzyonu arttırmaya yönelik tedaviye başlandıktan sonra kan laktat seviyeleri 60 dakika içinde düşecektir.¹⁹

TEDAVİ STRATEJİLERİ

Hastada DKDS tanısı konduktan sonra, kardiyak fonksiyonu optimize etmek için uygun girişimler gecikmeden başlatılmalıdır. Aşağıdaki stratejiler, kalp debisinin birbirine bağımlı belirleyicilerini hedefleyen girişimleri kapsar; miyokardiyal disfonksiyon varlığında sendromun klinik sonuçlarını düzelttiği bilinen ve düşük kalp debisi için tavsiye edilen başlıca hedefler (Aşağıda) sunulmuştur.

Düşük Kalp Debisi Sendromu Tedavisinin Hedefleri:

- Kontraktilite/ventrikül fonksiyonunun optimizasyonu
- Diyastolik fonksiyonu düzeltmek
- Yeterli preloadu idame ettirmek, korumak
- Afterload'u düşürmek
- O₂ sunumunu ve talebini düzeltmek.
- Ventrikülün toparlaması için zaman kazanmak

Girişimler, metabolik hızı ve talepleri azaltarak oksijen tüketimini en aza indirmeye odaklanmalıdır; bu girişimler arasında şunlar bulunmaktadır:

1. Hastanın normotermik veya hafif hipotermik tutulması;
 2. uygun analjezi ve sedasyon dozlarının uygulanması (bu ajanlarda sıklıkla görülen solunum ve kardiyovasküler depresyonun önlenmesi için dikkatli olunması önerilir);^{2,3,6,10}
 3. Solunum işini azaltmak için mekanik ventilasyonun başlatılması^{3,19} ve
 4. Taşıaritmilerin hemen önlenmesi veya tedavi edilmesi;
 5. Aritmiler, elektrolit bozuklukları ve asit-baz bozuklukları kardiyak instabiliteyi önlemek için hızla düzeltilmelidir.¹⁰ İnotropik destek çoğunlukla gerekir; ancak aşırı miyokardiyal yükten (pressör ve inotropik tedaviler ile kontraktile ve afterload artışı sonucunda artan sistolik ve duvar streslerine bağlı artan miyokardiyal iş) kaçınmak için dikkatli yavaş infüzyon ve dengeli titrasyon gereklidir. Yeterli sıvı replasmanı; etkin doku perfüzyonunu sağlamaya ve oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki dengeyi yeniden kurmaya yardımcı olabilir.^{8,22}
- Koloitlerin veya kristaloitlerin kullanımı ile yeterli preload (optimum SV dolumu) sağlanması, inotropik ajanların kullanımından önce gelmelidir.
 - Bu yaklaşım ile “düşük EF’li dilate sol kalp boşlukları bulunan kronik KY hastalarında, tolere edilebilir hipervolemik durum yaratılması tüm vazoaaktif destek tedavilerinin DKSD’de daha etkili olmasını sağlayacaktır.^{10,13}

Düşük Debi Sendromunda Tedavi Yaklaşımı:

- Sedasyon ve hipotermi, taşıaritmilerde atriyoventriküler nodal atım hızını yavaşlatmaya yardımcı olabilir. Supraventriküler taşikardi; vagal ve valsalva manevraları, “gag refleksi” (Faringeal refleks, laringeal spazmı: Boğazın arkasına, ağzın tavanına, dilin arkasına, bademciklerin etrafındaki alana, uvulaya ve boğazın arkasına dokunarak uyarılmış refleks kasılma), abdominal kompresyon veya rektal stimülasyon (ıkınma) gibi ek önlemler gerektirir. Bu teknikler genellikle yetersiz kalır; adenozin ve özellikle altta yapısal kalp hastalığı bulunanlarda Amiodaron gibi farmakolojik ajanlar, bu hızlı ve dar QRS kompleks aritmiyi çevirmek için çoğunlukla gereklidir.⁶ Hemodinamik olarak stabil olmayan (hipotansiyon, kalp yetersizliği ve kötüleşen konjesyon bulguları ile) hastalar için kardiyoversiyon gerekli olabilir.⁶
- VHipotansiyon ile ilişkili semptomatik bradikardinin, başlangıçta kalp hızını uyaran (kronotropik) ilaçlarla tedavi edilmesi gerekir; preload optimize edildikten sonra betamimetikler (örn., isoproterenol veya kalp-akciğer canlandırması koşullarında epinefrin) düşünülebilir. Yeterli bir kalp hızına ulaşmak için

eksternal veya akut koroner sendromlarda koroner bakım ünitesi koşullarında (balonlu basınç dalgaları ile yönlendirilen uyarı verme kablosu) veya kateterizasyon laboratuvarında (skopi altında) invaziv endokardiyal kalp pili implantasyonu gerekebilir.^{2,12,14} AV tam blok ile Atriyoventriküler asenkroni gösteren aritmiler (idionodal ritim, ikinci ve üçüncü derece AV bloklar gibi) için Atriyoventriküler pacing gereklidir (özellikle hipotansiyon ile sağ ventrikül enfarktüsünde ve sağ kalp yetersizliğinin ağırlıkta olduğu KYdEF'li konjesyonlu hastalarda).

- Bu hastalarda öncelikli strateji atriyoventriküler senkronizasyonun sağlanması olup, özellikle KYdEF'lilerde beraberinde inotropik destek kullanımı da düşünülebilir.^{11,28} Kalp pili implantasyonuna (kalıcı) karar vermeden önce; özellikle kronik KY hastalarının negatif kronotropik ve AV bloker alımı, elektrolit dengesizliği (potasyum ve magnezyum gibi) sorgulanmalı ve kullanılıyorsa ilaçlara ara verilip, elektrolit dengesizliği de bulunuyorsa düzeltilmeli, miyokardiyal iskemi gibi diğer geri döndürülebilir sebepler bertaraf edilmelidir.

Farmakolojik Tedavi:

Vazoaktif İlaçlar:

- Farmakolojik tedavi ajanları, özellikle vazoaktif ilaçların kullanımı (Dopamin ve Levosimendan gibi inodilatör, Dopamin gibi inopressörler, Adrenalin ve Noradrenalin gibi doğal katekolaminler); yeterli, optimum preload ve afterload, elektrolit ve kan gazı değerleri (pH, SaO₂ ve PaO₂ gibi) sağlandıktan sonra düşünülmelidir.^{7,8,10,29,32} (Tablo 3)

Pressör ve İnotropikler:

Farmakolojik tedavi ajanları DKDS'de yeterli preload ve intravasküler dolum sağlandıktan sonra düşünülmelidir. Etkileri doza bağlıdır ve kardiyak debiyi arttırmaya ve miyokardiyal kontraktileti düzeltmeye yararlar; bununla birlikte, uzun süreli kullanımda veya yüksek dozlarda zararlı yan reaksiyonlar gösterebilirler:

- Yüksek dozlarda (>10 mcg/kg/dk dobutamin infüzyonu ve >12.5 mcg/kg/dk dopamin gibi) aritmogenez uyarırlar, aritmojeniktirler; (1) aşırı kronotropi (özellikle direkt beta-mimetik dobutamin ile yüksek kalp hızı), (2) özellikle doğal katekolaminler ile artmış miyokardiyal oksijen tüketimi, artmış miyokardiyal iş yükü ve sistolik ve diyastolik duvar stresleri, (3) dobutamin gibi

Tablo 3. Yaygın Kullanılan Vazoaktif İlaçların (Vazopressör, İnotrop, Vazodilatör ve İnodilatör) Mekanizması ve Hemodinamik Etkileri

VAZOPRESSÖRLER/ İNOTROPLAR						
DOPAMİN	0.5–2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$	–	+	–	+++	↑KD
	5–10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$	+	+++	+	++	↑↑KD, ↑SVR
	10–20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$	+++	++	–	++	↑↑SVR, ↑KD
Norepinefrin	0.05–0.4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$	++++	++	+	–	↑↑SVR, ↑KD
Epinefrin	0.01–0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$	++++	++++	+++	–	↑↑KD, ↑↑SVR
Fenilefrin	0.1–10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$	+++	–	–	–	↑↑SVR
Vazopressin	0.02–0.04 U/dk	Vasküler düz kaslarda V1 reseptörlerini uyarırlar				↑↑SVR, ↔PVR
İNODİLATÖRLER						
Dobutamin	2.5–20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$	+	++++	++	–	↑↑KD, ↓SVR, ↓PVR
İsoproteranol	2.0–20 $\mu\text{g}/\text{dk}$	–	++++	+++	–	↑↑KD, ↓SVR, ↓PVR
Milrinon	0.125–0.75 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$	Fosfodiesteraz-3 inhibitörü				↑KD, ↓SVR, ↓PVR
Enoksimon	2–10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$	Fosfodiesteraz -3 inhibitörü				↑KD, ↓SVR, ↓PVR
Levosimendan	0.05–0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dk}^{-1}$	Miyofilament kalsiyum sensitizeri, PD-3 inhibitörü				↑KD, ↓SVR, ↓PVR

Kısaltmalar: Kİ, kardiyak indeks; KD- Kalp debisi; KŞ- Kardiyojenik şok; PVR- Pulmoner vasküler rezistans; ve SVR- Sistemik vasküler rezistans. Rep-reseptör.

inkomplet [sadece beta reseptör] agonistler ile (komplet agonist [beta ve alfa reseptörlerin ikisi de], dopaminin aksine) daha sık, ilk 48 saatte gelişen beta-adrenerjik reseptörlerin aşağı regülasyonu ve intolerans, (4) vazopressörler ile artmış afterload ve (5) hipertansiyon.²⁷

- ® İleri KY’de remodeling süreci gelişmiş miyokardiyumun normal fizyolojik inotropizminden bahsetmek yanlıştır. Dolayısıyla yeniden şekillenmiş miyokardiyumun hücre-iskeleti (sito-iskeletal matriks) ve kardiyomiyosit histolojisinde kontraktilite; ancak optimum kritik preload düzeyi sağlanarak, “rezerv starlingi” devreye sokarak mümkündür (Bakınız Starling prensibi). Dolayısı ile DKDS’li ileri KY’de, tedavide inotropizmden fazla bir katkı beklenmemelidir; direkt etkili inotropik ilaçlar etkili değildir, inodilatörler ise dengeli preload sağlayarak indirekt yolla (rezerv starling ile) inotropik etki gösterebilirler.
- Kalıcı metabolik asidoz ile ilişkili yüksek hidrojen iyonu konsantrasyonu katekolaminlerin inotropik etkilerine karışabilir, olumsuz etkileyebilir ve miyokardiyal kontraktiliteyi daha da kötüleştirir, baskılayabilirler.^{27,31}

- Bu durumda özellikle acil ve durumu kritik hastalarda başka bir damar yolundan yüksek bikarbonat dozları: (Molar Sodyum Bikarbonat:1 Ampul 10 ml = yaklaşık 10 mEq sodyum içerir) ve boluslar: (50 mEq x 4/10 dakika ara ile bolus) ile inotropizm geçici olarak düzelebilir ve çemberin (Düşük kalp debisi- Metabolik asidoz : – daha ↓Kontraktilite – ↓Kalp debisi- ↑Metabolik asidoz- daha da ↓Kontraktilite...//..) kırılmasına katkı sağlayabilir.
- Metabolik asidozda etkinliği azalan Furosemid’in aynı yöntem ile organik asitler ile tubulus lümeninde etki yerine yeterli konsantrasyonda ulaşmasının sağlanmasına bağlı, bu hastalarda bozulmuş diürez ve natriürez cevabı düzelebilir. Sodyum bikarbonat bu durumda faydalı olabilir.⁶
- Sodyum Bikarbonat %8.4 ampul, ismi ile aynı etken maddeyi içerir. İçerdiği Bikarbonat iyonu sayesinde kanın pH seviyesini yükselterek kanı alkalileştirmede kullanılır.

Her bir ampul 10 ml hacme sahip olup, içerisinde 840 mg “Sodyum Bikarbonat” içermektedir.

- 1 amp %8.4 NaHCO₃ 10 ml = 10 mEq.
- Kardiyak arrest koşulları, hiperpotasemi ve şokta: Kanın pH ve baz açığına göre 1-2 mEq/kg dozu, 2- 5 dakikada önerilir.
- Maksimum 100 mg bolus uygulanır (5 amp/2- 5 dakikada).
- Yukarıdaki tüm endikasyonlarda rutin kullanılması tavsiye edilmez.

Dopamin (DP): Komplet bir indirekt katekolaminerjik agonist olduğundan esas olarak miyokardiyal kontraktiliteyi artırır (5-7.5 mcg/kg/dk infüzyon); ancak daha düşük dozlarda (2- 4 mcg/kg) dopaminerjik etki ile splanknik, serebral ve koroner kan akımını düzeltir.^{1,14,19,33} (**Tablo 3**) Renal arteriyel perfüzyon üzerindeki dopaminerjik direkt etkisi, tartışmalı olmaya devam etmesine rağmen, böbrek fonksiyonunu kalp debisini artırarak indirekt yolla düzelttiğine inanılmaktadır.^{10,28,33}

Sıvı resüsitasyonuna dirençli hipotansiyonlu hastalarda, dopaminin yüksek dozları (>10 mcg/kg/dk); alfa stimülan etkileri ile “bu dozların aritmojenik potansiyelini de unutmamak koşulu ile” kullanılmaktadır.^{8,9,13,22,33}

- Ⓡ Hipotansif DKDS’li DEF hastalarında 7.5- 10 mcg/kg/dk İV. DP infüzyonu ile düzelmeyen sistolik kan basıncında, daha yüksek dozları denemek tehlikeli, hatta fatal olabilir. Bu durumda öncelikle periferik cilt sıcaklığı, nemi, venöz oksijen saturasyonu, laktat düzeyi ve intravasküler volüm değerlendirilmelidir. (a) Kan basıncının düşüklüğüne rağmen cilt sıcak-kuru ise ve venöz O₂ saturasyonu da <%50 ise “sistemik dolaşım kollapsı” düşünülmeli ve hızla etkin İV sıvı replasmanı ile mevcut DP infüzyonuna dozu değiştirilmeden İV. NE infüzyonu eklenmelidir. (c) Hipoksi, asidoz, hiponatremi ve hipovolemi gibi durum-

lar, diğer vazoaaktif ilaçlar gibi, kronik KY hastalarında devamlı kompensatuvar endojen katekolamin salımına bağlı beta-reseptör yoğunluğunun azalması (DP endojen katekolamin salımını artırır) ve endojen katekolamin depolarının boşalması ile DP'nin beklenen klinik etkilerini azaltır.

Dobutamin (DBT): Miyokard performansını artıran, pozitif inotropik ve afterload düşürücü direkt etkileri bulunan bir inodilatördür (**Tablo 3**). KYDEF'ye bağlı DKDS'de tercih edilen direkt etkili semisentetik inodilatör katekolamindir.^{14,28} Bir avantajı diğer inotropik ajanlardan daha az aritmojenik olması ve miyokardiyal duvar stresi ve iş yükünü aşırı arttırmadan (preload, afterload düşüşü ile dengeli artan kontraktilite) meydana gelen inotropik etkisidir.³³ Vazodilatör etkileri afterloadu düşürse de kalp debisi kan basıncı yükselmeden düzelebilir. KYDEF'ye bağlı DKDS ve şiddetli hipotansiyon durumunda vazodilatör etkiden uzak başka bir farmakolojik destek sağlanmalı ve inopressör DP veya güçlü doğal vazopressör NE infüzyonu verilmesi gerekmektedir.^{6,14,19,28} Kronik KY hastalarda, özellikle kalp boşlukları büyümüş KYDEF'li hastalarda, intravasküler volümün optimum olduğundan (tercihen tolere edilebilir hafif hipervolemik) emin olduktan sonra:

- ® Eğer kalp hızı yüksekse (>80/dk) kan basıncı önce NE infüzyonu ile optimize edilir, fakat kalp hızı düşükse (<80/dk) EP ile başlanır (**Tablo 3**).
- Kan basıncı toparlayınca, sistolik arteriyel kan basıncı (SKB) ≥ 90 mmHg bulunmuşsa, katekolamin infüzyonunun dozu düşürülürken yavaşça dopamin (DP) infüzyonuna başlanır ve katekolamin dozu değiştirilmeden DP infüzyonunun titrasyonu ile SKB sabit tutulur; sonra da düzelen hemodinamik parametreler izlenerek önce katekolamin sonra da DP yavaşça azaltılarak kesilir.
- Epinefrin verilmişse SKB ve kalp hızı stabil olur olmaz "hızla" kesilmelidir.
- Hasta DP ve hatta düşük NE kombinasyonu ile kaldığında, tedaviye özellikle düşük EF'li ve dilate sol kalp boşlukları bulunanlarda DP dozunun 1/4'ü kadar dobutamin (DBT) eklenir.
- Sistolik arteriyel kan basıncı ≥ 95 mmHg, Kalp hızı sinüs ritmi için 60-80/dk, AF için 80-100/dk aralığında üst sınıra yakın, saatlik idrar çıkışı son 4 saatte 50 cc üzerinde ve sıvı dengesi de $\pm 100-500$ ml ise; DP/DBT infüzyon oranı DBT yavaşça artırılarak 1/3, 1/2 oranına çıkılır ve sonra da durum stabil kaldıkça DP düşürülmeye başlanır. DP infüzyonuna kombine edilmişse önce NE çok yavaşça azaltılarak dozu düşürülmeye başlanır. Katekolaminler tamamen kesildikten sonra hemodinamik parametreler 1-4 saat sabit kalmışsa önce DP sonrada DBT yavaşça azaltılarak terkedilir.

Doz düşürülürken dikkate alınacak hemodinamik bulgular: SKB, kalp hızı, periferik arteriyel nabız vurusunun kalitesi, saatlik idrar çıkışı, pulsatil şiş juguler venler (kronik hastalarda), pulse oksimetrede $\text{SaO}_2 > \%85$, venöz O_2 sat $> \%50$, Laktik asidoz yok.

- *Uyarı:* Dozun azaltılması durumunda hastanın arteriyel kan basıncı, idrar çıkışı, sıvı dengesi, juguler ven dolgunluğu, kalp hızı ve kan gazı değerleri sürekli izlenmelidir (ilk 4 saatte bir; ilk 24 saatte 4 saatte bir). Diüretik dozu; idrar çıkışı ve sıvı dengesinin durumuna göre göre sıklıkla ayarlanmalıdır. Kan basıncı düşüklüğü ile arteriyel oksijen saturasyonunda bozulma durumunda tedaviler önceki doza çıkılmalıdır.
 - o Değişen afterload ve artan kontraktilite ile kalp debisini arttıran Dobutamin ve Milrinonun sinerjik etkileri, yükselmiş sistemik ve pulmoner vasküler direncin tedavisinde kullanımları, “dengeli preload, afterload” etkiler sağlayarak mevcut inotropik etkinin verimini özellikle ileri KY hastalarında inotropizm değişmeden (artan öne doğru atım hacmi) arttırmıştır (?rezerv starling de biraz uyarılarak).

Epinefrin (EP): Klinik pratikte genellikle akut kardiyak arrest ve hemodinamiği ileri derecede bozulmuş diğer pressör tedavilere dirençli seçilmiş durumlarda kullanılmaktadır. Olumlu hemodinamik etkileri; kalp hızını, sistolik kan basıncını ve atım hacmini arttırmıştır.^{22,29} (**Tablo 3**) Düşük debi sendromu ve sistemik dolaşım kollapsında İstenen ve yararlı bu hemodinamik etkilerine karşılık; metabolik hız ve vücut sıcaklığı, miyokardiyal oksijen tüketimi, pulmoner ve sistemik vasküler direnç ve laktat üretimindeki artış epinefrinin istenmeyen olumsuz etkileridir. Bu yan etkiler periferik organ perfüzyonunu spesifik olarak hücresel düzeyde daha da bozabilir. Epinefrin bu nedenlerle klinik pratikte pressör etkisi olmayan, dilatör etkisi bulunan güçlü inotropik (inodilatör) ajanlarla (dobutamin, levosimendan veya milrinon, (**Tablo 3**) birlikte daha düşük dozda kombine edilerek kullanılmalıdır.^{19,22}

Milrinon: İnotropik aktiviteyi artırıcı ve afterloadu düşürücü etkileri birleştiren bir fosfodiesteraz III inhibitörüdür.^{27,33} Sol ventrikül gevşemesini ve kompliyansını düzeltir, sonuçta atım hacmi ve kalp debisinde artış sağlar.²⁵ Vazodilatör etkisi ile sistemik vasküler direnç düşer.¹⁰ Uygun, yeterli miyokardiyal oksijen sunum/talep dengesi sağlar, dobutamin gibi sistolik ve diyastolik duvar stresini arttırmaz. Bazı septik şok durumlarında görüldüğü gibi, düşük kalp debisi yüksek sistemik vasküler direnç ile ilişkili olduğunda milrinon (veya dobutamin) özellikle tavsiye edilmektedir.¹¹

Vazodilatör Ajanlar:

- Bu gruptaki tedaviler yakın hemodinamik takip ile doğru kullanıldıklarında özellikle DKDS ve dekompanse kronik KY’de şaşırtıcı yararlar gösterebilir ve kullanılmakta olan standart tedavilere katkı sağlayabilirler.

Düşük debi sendromu hastalarında afterload’un düşürülmesi için; kan basıncı düzeyi, optimum intravasküler volüm ve kalp hızı dikkate alınarak kontrollü olarak

kullanılabilir. Ancak sağ tarafın ağırlıkta olduğu ve izole sağ kalp yetersizliğinde tek başına vazodilatör kullanımı özellikle agresif diüretik tedavisi ile tercih edilmemelidir, ciddi hipotansiyona sebep olabilir, DKDS'yi tetikleyebilir.

Nitroprussid: Arter ve venlerde vazodilatasyon sağlayan direkt düz kas gevşetici (venodilatör, arteriodilatör) sodyum nitroprussid, hızlı başlayan ve yarı ömrü kısa süren arterio-venodilatör etkiye sahiptir. Sadece İV infüzyon olarak kullanılır, zirve etkisi 2 dakika içinde ortaya çıkar ve infüzyon durdurduktan sonra 3 dakika içinde kaybolur. Farmakokinetik bu özellikleri pratikte kolayca uygulanmasını sağlar. Atriyal basıncı (preload) ve pulmoner ve sistemik vasküler direnci (afterload) düşürür.

- Dozu, 0.5 mg/kg/dk'da 5 ile 10 mg/kg/dk ile başlanır; bununla birlikte, 10 mg/kg/dk üzerindeki dozlarda (kanda >10 mg/dl seviyelerde) daha toksik hale gelir. Uzun süreli infüzyon süresi tiyosiyanat ve siyanat oluşumuna neden olur.¹⁴ Bu ajanlar ile 72 ile 96 saatlik infüzyondan sonra daha fazla toksisite oluştururlar. Klinikte kullanım sırasında günlük tiyosiyanat seviyelerinin izlenmesi esastır.
- En yaygın yan etkisi hipotansiyondur. Pulmoner vazodilatasyona da yol açabileceğinden; arzu edilen etkiler sağlanıncaya kadar ve istenmeyen etkiler görülmedikçe dozlar dikkatlice titre edilmelidir. Çünkü, PaO₂ düşüşüne yol açan intrapulmoner şantlarda artışa neden olan pulmoner vazodilatasyona ve intrakraniyal basınçları artırabilecek kadar serebral vazodilatasyona yol açabilir. Ayrıca trombosit fonksiyonunu inhibe edebilir.²²

İnhale edilen Nitrik Oksit (NO): Akciğer kapiller hücrelerinde meydana getirilen, endotel kaynaklı bir vazodilatör maddedir (endothelium derived relaxing agent). İnhale edildikten sonra, egzojen NO bitişik vasküler düz kaslara diffüze olur. Nitrik oksit, pulmoner hipertansiyon veya yüksek pulmoner vasküler direnç ile ilişkili düşük kalp debisinin tedavisinde endikedir. Pulmoner vasküler direnci seçici olarak düşürür ve en iyi havalandırılan alveollerin yakınındaki pulmoner arterleri genişleterek burada ventilasyon-perfüzyon uyumunu düzeltir.^{17,28}

- Tedavi edici dozlarda İnhale edilen NO'nun sistemik dolaşım üzerinde etkisi yoktur; çünkü NO hızla metabolize olur veya hemoglobine bağlanarak nötralize edilir.³⁴
- Toksik seviyelerde methemoglobin (yani NO'nun hemoglobin ile kombinasyonu); toplam hemoglobinin %20'sini aşınca kritik düzeye düşmüş arteriyel oksijen içeriği ve ölüme neden (çoğunlukla ARDS [*aqdukt respiratory distress*] ile) olabilen ciddi akut pulmoner yaralanma ve pulmoner ödem ile sonuçlanabilir.
 - Özetle, düşük kalp debisi sendromu (DKDS); miyokardiyal disfonksiyona bağlı geçici olarak azalan sistemik perfüzyon ile (özellikle kronik KY-DEF'de, kompanse olsa da aritmi, enfeksiyonlar ve böbrek disfonksiyonu

gibi presipitan faktörler ve akut KY’de hızla kalp debisi düşmesi ile) meydana gelen vital organ disfonksiyonun klinik semptom ve bulgularının yol açtığı kompleks bir sendrom anlamına gelir. Bu kritik klinik durumun temel mekanizmasını: Sistemik dokuların hücresel oksijen talebinin (egzersizde ve dinlenimde dahi) karşılanabilmesi için oksijen sunumunun artırılmaması veya yetersiz kalmasıdır. Klinik tanı koymak hemodinamik, elektrofizyolojik ve laboratuvar değişkenlerinin kapsamlı, seri ve dikkatli bir değerlendirmesini gerektirir. Arteriyel- venöz gradyan, karışık venöz oksijenasyonun izlenmesi ve seri laktat seviyeleri en doğru teşhis bilgilerini sağlar.

Tedavi edici girişimlerin amaçları; preloadu optimize ederek, afterload’u tolere edilebilir en aza indirerek, var olan rezidüel kontraktilite ile optimum düzeyde dolaşan SV’nin öne doğru atım hacmi miktarını arttırmak veya rezerv starling mekanizmayı devreye sokarak mevcut kontraktilite ve atım hacmini arttırmak, yeterli kalp hızı ve atriyoventriküler senkronizasyonu sağlayarak optimum diyastolik dolum ile kalp debisini düzeltmeyi amaçlamaktadır. Bu değişikliklere hemen cevap vermek, hastaların morbidite ve mortalitesini en aza indirmek için DKDS bakımında çok önemlidir.

Tedavinin merkezinde bulunan fizyopatolojik hedefler: Preload, Afterload, diyastol süresi ve kontraktilitedir. Bunlardan öncelik ulaştırılması en zor olan kontraktiliteyi düzeltmek veya arttırmaktır. En etkin hedef ise preload ve diyastol süresinin optimize edilmesidir.

Kaynaklar

1. Graham TP. Disorders of the circulation: myocardial dysfunction. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ, editors. Pediatric critical care. 2nd edition. St-Louis (MO)7 Mosby Inc.; 1998. p. 261–71.
2. Tibby SM, Murdoch IA. Monitoring cardiac function in intensive care. Arch Dis Child 2003;88:46–52.
3. Carcillo JA, Field AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. Crit Care Med 2002;30(6): 1365–78.
4. Hazinski MF. Cardiovascular disorders. In: Hazinski MF, editor. Nursing care of the critically ill child. 2nd edition. St-Louis (MO)7 Mosby Year Book; 1992. p. 117–271.
5. Klein L, O’Connor CM, Gattis WA, et al. Pharmacologic therapy for patients with chronic heart failure and reduced systolic function: review of trials and practical considerations. Am J Cardiol 2003;91(9A):18F–40F.
6. Lee C, Mason LJ. Pediatric cardiac emergencies. Anesthesiol Clin North Am 2001;19(2):287–308.
7. Vincent J-L. Determination of oxygen delivery and consumption versus cardiac index and oxygen extraction ratio. Crit Care Clin 1996;12(4):995–1006.
8. Vincent J-L, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock:an evidence-based review. Crit Care Med 2004;32(11):S451–4.
9. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent J-L, et al. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. Crit Care Med 2004;32(11): S455–65.

10. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al. Prophylactic intravenous use of milrinone after cardiac operation in pediatrics (PRIMACORP) study. *Am Heart J* 2002;143(1):15– 21.
11. O’Laughlin MP. Congestive heart failure in children. *Pediatr Clin North Am* 1999;46(2):263– 73.
12. Craig J, Bloedel Smith J, Fineman LD. Tissue perfusion. In: Curley MAQ, Bloeder Smith J, Moloney- Harmon PA, editors. *Critical care nursing of infants and children*. 2nd edition. Philadelphia7 W.B Saunders Company; 1996. p. 131–231.
13. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003;31(3):946– 55.
14. Wilson WC, Shapiro B. Perioperative hypoxia. *Anesthesiol Clin North Am* 2001;19(4):769–812.
15. Deshpande SA, Ward Platt MP. Association between blood lactate and acid-base status and mortality in ventilated babies. *Arch Dis Child* 1997;76:F15– 20.
16. Duke T, Butt W, South M, et al. Early markers of major adverse events in children after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114(6): 1042– 51.
17. Hakanson E, Svedjeholm R, Vanhanen I. Physiologic aspects in postoperative cardiac patients. *Ann Thorac Surg* 1995;59:S12– 4.
18. Breen PH. Arterial blood gas and pH analysis: clinical approach and interpretation. *Anesthesiol Clin North Am* 2001;19(4):885– 906.
19. Butt W. Septic shock. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48(3):601– 25.
20. Takami Y, Ina H. Significance of the initial arterial lactate level and transpulmonary arteriovenous lactate difference after open-heart surgery. *Surg Today* 2002; 32:207– 12.
21. Munoz R, Laussen PC, Palacio G, et al. Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: an early indicator of morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119(1):155– 62.
22. Parker MM, Hazelzet JA, Carcillo JA. Pediatric considerations. *Crit Care Med* 2004;32(11):S591– 4.
23. Andrew P. Diastolic heart failure demystified. *Chest* 2003;124(2):744– 53.
24. Charpie JR, Dekeon MK, Goldberg CS, et al. Serial blood lactate measurements predict early outcome after neonatal repair or palliation for complex congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120(1): 73– 80.
25. Fenton KE, Sable CA, Bell MJ, et al. Increases in serum levels of troponin I are associated with cardiac dysfunction and disease severity in pediatric patients with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(6): 533– 8.
26. Kao W, Surjancev BP. Management of acute heart failure exacerbation. *Crit Care Clin* 2001;17(2):321– 35.
27. Doyle RA, Dhir AK, Moors AH, et al. Treatment of perioperative low cardiac output syndrome. *Ann Thorac Surg* 1995;59:S3–11.
28. Leonard SR, Nikaidoh H, Copeland MM, et al. Cardiothoracic surgery. In: Levin DL, Morriss FC, editors. *Essentials of pediatric intensive care*. 2nd edition. New York7 Churchill Livingstone; 1997. p. 611 – 23.
29. Wernovsky G, Hoffman TM. Pediatric heart failure: solving the puzzle. *Crit Care Med* 2001;29(10): S212– 3.
30. Hatherill M, Sajjanhar T, Tibby SM, et al. Serum lactate as a predictor of mortality after paediatric cardiac surgery. *Arch Dis Child* 1997;77:235– 8.
31. Roth SJ. Postoperative care. In: Chang AC, Hanley F, Wernovsky G, et al, editors. *Pediatric cardiac intensive care*. Baltimore (MD)7 Williams & Wilkins; 1998. p. 163– 84.
32. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, et al. Lactate release during reperfusion predicts low cardiac output syndrome after coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1925–30.
33. Tabbutt S. Heart failure in pediatric septic shock: utilizing inotropic support. *Crit Care Med* 2001;29(10): S231–6.
34. Wessel DL. Managing low cardiac output syndrome after congenital heart surgery. *Crit Care Med* 2001; 29(10):S220– 30.

DÜŞÜK DEBİ SENDROMUNDAN KARDİYOJENİK ŞOK'A**Kaynaklar**

1. *SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. (Catheter Cardiovasc Interv. 2019;94:29-37).*
2. *Contemporary Management of Cardiogenic Shock. A Scientific Statement From the American Heart Association (Circulation. 2017;136:e232-e268. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000525).*
3. *The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 35, No 1, January 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023>*

Kardiyojenik şok (KŞ); hayati tehlikesi olan son-organ perfüzyonu ve hipoksi ile sonuçlanan düşük kalp debisi durumudur. AMİ ile ilişkili SV disfonksiyonu KŞ'nin en sık sebebi olarak kalmıştır.^{1,3} Reperfüzyon tedavilerindeki gelişmelerin sağkalımda düzelme ile ilişkilendirilmesine rağmen, KŞ'nin hastane mortalitesi günümüzde yüksek seyretmektedir (%27-51).

Kardiyojenik Şokun Tanımı:

“Kardiyojenik şok”; miyokard, kapaklar, iletim sistemi veya perikard fonksiyonunu izole veya birkaçının kombinasyonu halinde bozan sebeplerden kaynaklanabilen akut kardiyak hemodinamik instabilitedir”.

- Kardiyojenik şok, pragmatik (eğitici) olarak; “birincil kardiyak bozukluğun neden olduğu etkisiz kalp debisine bağlı yetersiz doku perfüzyonunun hem klinik hem de biyokimyasal manifestasyonları ile sonuçlanan” bir durum olarak tanımlanır.
- Klinik prezantasyonu tipik olarak; volüm replasmanına cevap vermeyen persistan hipotansiyon ve buna eşlik eden farmakolojik ve mekanik destek ile girişim gerektiren son-organ hipoperfüzyonunun klinik özellikleri ile karakterizedir. Bununla birlikte, zorunlu olmayan kardiyojenik şokun objektif hemodinamik parametrelerinin sağlanması tanının kanıtlanmasına yardım edebilir.

Hemodinamik Fenotipler

İlk bildirimlerde KY ve yükselmiş santral ven basıncı (CVP), KŞ olarak tanımlanmıştır.³⁴ İnvaziv hemodinamik ölçümlerin etkisi ile KŞ'li hastalar düşük Kİ,

yüksek sistemik direnç ve yüksek PKUB ile ayrıca karakterize edilmiştir.³⁵ Bu klasik “soğuk ve ıslak” profil (Şekil 3) en sık KŞ fenotipidir; Mİ ile ilişkili KŞ’lerin yaklaşık üçte ikisi bu hastalardır.³⁶ Her ne kadar bazı öğretim ve referans materyalleri tekil bir KŞ sunumu tarif etmeye devam etse de, SHOCK ve yardımcı çalışmaları genişletilmiş bir KŞ hemodinamik spektrumunun belirlenmesine yardımcı olmuştur.³⁷

- Tüm fenotipler arasında en yaygın fizyolojik karakteristik düşük Kİ’dir; buna karşılık ventriküler preload (PKUB veya CVP), volüm ve sistemik direnç değişebilir.
- Buna karşılık özellikle KŞ için Kİ eşiği $<1.8-2.2L \cdot dk^{-1} \cdot m^2$ olarak önerildi. Mutlak sınır değeri daha yüksek Kİ’ler son organ hipoperfüzyonu göz önüne alındığında muhtemelen pratik değildir.
 - Övolemik veya “soğuk ve kuru” KŞ tipik olarak diüretik tedaviye cevap veren subakut dekompanasyon ile kronik KY hastalarını tarif eder. Bunlar Mİ ile ilişkili hastaların %28’inde de gösterildi.

Klasik KŞ’li hastalar ile mukayese edildiğinde; bu övolemik KŞ’lerin daha önceden Mİ veya kronik böbrek hastalığı olması daha az olasıdır ve PKUB’leri anlamlı olarak daha düşüktür. Koroner plak rüptürü ile ilişkili sitokin kaskadı, kemokin cevabı ve indüklenebilir NO sentaz ekspresyonunun tanınması giderek artmaktadır.

Daha önce tarif edildiği gibi, varsayımsal mekanizmalar aynı zamanda, MI sonrası sistemik enflamatuvar yanıt sendromu ve vazodilatasyonun ortaya çıkabildiği “ıslak ve sıcak” KŞ prezantasyonu ile de ilişkilidir.^{26,47} Bu fenotip sistemik enflamatuvar cevap sendromu, düşük sistemik direnç, yüksek sepsis ve mortalite riski ile karakterizedir.^{48,49} Ancak bu çerçevede üst üste binen, nadir görülen normotansif KŞ ve Sağ ventriküler (SĞV) KŞ hemodinamik olarak birbirinden farklı iki klinik tablodur.

SHOCK çalışması kayıtlarında hastaların %5.2’sinin normotansif (SKB >90 mmHg) olmasına rağmen periferik hipoperfüzyon mevcut idi.

- Bu gruptaki hastalar, hipotansif KŞ’li hastalar ile mukayese edildiğinde; karşılaştırılabilir (birbirine yakın) Kİ, PKUB ve SV EF fakat daha yüksek sistemik vasküler direnç gözlemlendi; böylece rölatif hipotansiyon riski ve derin hipotansiyon olmadan hipoperfüzyon potansiyeli vurgulanmıştır. KŞ’nin altında yatan etiyolojinin tanınması önemlidir; örneğin sağ tarafın ağırlıkta olduğu KY ve sağ ventrikül enfarktüsünde yoğun vazodilatör ve diüretik kullanımı gibi.

Mİ'nin neden olduğu KŞ hastaları arasında sağ ventrikül KŞ prevalansı %5.3'tür. Bu hastalarda şokun ciddiyeti hem sağ hem de sol ventrikül iskemisinin derecesine bağlı olabilir; ventriküller arasında paylaşılan interventrikül septum ve ventrikül birbirine bağımlılık SĞV fonksiyonunda önemlidir.

- Hemodinamik olarak bu topluluk (kohort); rölatif olarak daha yüksek CVP, SV EF ve daha düşük pulmoner arter sistolik basınçları ile farklı olmayan Kİ ve PKUB ile karakterizedir. SHOCK kayıtlarında sağ ventrikül enfarktli hastaların sadece %71'i sağ ventrikül enfarktüsünün klasik hemodinamik tanımını (CVP:PKUB \geq 0.8) karşılamaktadır; diğer çalışmalar, sıvı dağılımı anormalliklerine (intra- ekstra- vasküler volümler) bağlı zorlukların bu hemodinamik tanımın prevalansını arttırdığını göstermiştir.

Kardiyojenik Şok Sürecinin Evreleri ve Tedavi Yaklaşımı:

Yoğun tıbbi farmakolojik tedaviler ve perkütan mekanik dolaşım destek cihazlarının gelişimine rağmen, Mİ'nin KŞ ile ilişkili mortalitesi yaklaşık %50'dir.

Bu hastalarda tüm tedavi girişimlerinin tek başına ve çeşitli kombinasyonlarda tam olarak başarılı olamamasının nedeni, muhtemelen bazı hastaların bu tedavi stratejilerinden faydalanmak için "çok hasta" olması idi. Sadece kalp fonksiyonları çok azalmış, atım hacmi ve kalp debisi çok düşmüş değil; aynı zamanda vital organ

		Volum Durumu	
		Islak	Kuru
Periferik Dolaşım	Soguk	Klasik Kardiyojenik Şok (↓Kİ; ↑SVRI; ↑PKUB)	Övolemik Kardiyojenik Şok (↓Kİ, ↑SVRI; ↔PKUB)
	Sıcak	Vazodilatör Kardiyojenik Şok Veya Karışık (Mixed) Şok (↓Kİ; ↓/ ↔SVRI; ↑PKUB)	Vazodilatör Şok (Kardiyojenik şok değil) (↑Kİ; ↓SVRI; ↓PKUB)

Şekil 3. Kardiyojenik Şokun Olası Hemodinamik Prezantasyonları. (Circulation. 2017;136:e232–e268)

Kısaltmalar: Kİ- Kardiyak indeks; SVRI- sistemik vasküler rezistans indeksi; PKUB- Pulmoner kapiller uç basınç.

fonksiyonları da yukarıda bahsedildiği gibi hipoperfüzyona bağlı tehlikeli düzeyde bozulmuştur.

Buna karşılık bir grup hasta ise bir tedavi girişimi ile veya tedavi girişimi olmadan iyileşebilir, düzelebilir; fakat standart bir sınıflandırma sistemi olmadığından, kardiyojenik şok hastalarında hangi grupların ve nasıl fayda sağlayabileceğini tespit etmek imkânsız olabilir.

Aşağıda belirtilen sınıflama; KŞ'li hasta gruplarını tanımlamak için uzmanların geniş, çok disiplinli iş birliğinin bir sonucudur. Kriterler basit ve klinik temele dayanmaktadır; doğrulanırsa, bu sınıflandırma bu alan için kardiyojenik şokta tedavi yaklaşımında “uygun bir dil” olabilir.

Sınıflandırmanın klinik pratik önemi; KŞ'nin geri dönüşsüz, tedaviye refrakter evrelerine ulaşmadan (Evre D, E), henüz düşük kalp debi sendromunun subklinik ve asemptomatik evrelerindeyken (Evre A, B ve hatta C) çok önceden tespit edilip gerekli girişimlerin uygulanmasıdır.

Sınıflandırma

Önerilen şemamızda A'dan E'ye kadar adlandırılan 5 şok evresi sunulmuştur (Tablo 4).

Patogenezi

KŞ ile bulunan hastada; hemodinamik canlandırma ve stabilizasyondan sonra altta yatan sebebin tanınması, spesifik farmakolojik ve mekanik ileri tedavilerin (Tablo 5) başlamasına olanak sağlayabilir. Çağdaş kayıtlar, KŞ ile başvuran hastaların %81'inde altta yatan sebebin akut koroner sendrom (AKS) olduğunu bildirmiştir.⁵⁵

- Hemodinamik olarak bu topluluk (kohort); rölatif olarak daha yüksek CVP, SV Bu nedenle uygun demografik veya KAH risk faktörleri bulunan KŞ'li hastalarda, AKS ön tanısı, uygulanacak ilk tanısal testin odağı olmalıdır; bu test hastanın prezantasyonundan 10 dakika içerisinde EKG çekimini de ihtiva etmelidir. AKS vakalarının %5 ile %12'si KŞ ile komplike olmasına rağmen, bu prezantasyon sıklıkla yüksek derecede riskli miyokard ile ilişkilidir.^{4,57} Yeni AKS'li hastalarda; mekanik komplikasyonların (papiller adale rüptürü, ventriküler septal defekt veya subakut serbest duvar rüptürü) tarihsel olarak geç komplikasyonlar olduğu düşünülse de en sık yatıştan sonraki ilk 24 saat içinde bulunurlar. Bu teşhisler için bir şüphe indeksi (yüksek düzeyde şüphe [*high level of suspicion*']) ve hızlı ekokardiyografi gereklidir.

Kardiyojenik Şokun Evreleri, Önemi ve Ayırt Edici Özellikleri

Evre-A: CS için “Risk Altında”, KŞ (kardiyojenik şok) bulguları veya semptomları yaşamayan; ancak KŞ gelişimi için risk altında olan bir hastayı tanımlar. Evre A hastası iyi görünebilir ve fizik muayenenin yanı sıra normal laboratuvarlar değerlerine de sahip olabilir. Non-STEMI, MI öncesi hastalar ve dekompanse sistolik veya diyastolik KY’li hastalar oldukça geniş olan bu sınıflandırmaya girebilirler. Genel olarak, ön duvar ve büyük yayılım gösteren enfarktler daha yüksek KŞ riski taşır; ancak bazı hastalarda önceden var olan SV disfonksiyonuna bağlı olarak daha küçük enfarktlerle dahi şok ortaya çıkabilir.

Tablo 4. Şok Evrelerinin Tanımlayıcıları: Fizik Muayene, Biyosimik Markerler ve Hemodinamikler.

Evre	Tanımı	FM, Yatak başı Bulgular	Biyosimik Markerler	Hemodinamikler
A Risk altında	Şu anda KŞ belirtileri veya semptomları yaşamayan hasta, ancak gelişimi için risk altındadır. Bu hastalar, geniş AMİ veya geçirilmiş enfarktüs ve/veya kronik KY semptomlarının da akut ve/veya ‘de novo’ akut olanları kapsayabilir.	Normal JVB Akciğer alanları temiz Sıcak ve iyi perfüze oluyor • Güçlü distal nabızlar • Normal bilinç	N. lab. • N. renal fonksiyon. N. Laktik Asit.	Normotansif (SKB ≥ 100 mmHg veya hasta için N.). Hemodinamikler yapılırsa KI ≥ 2.5 CVP < 10 mmHg. PA sat ≥ 65 .
B Başlayan KŞ	Hipoperfüzyon olmadan rölatif hipotansiyon veya taşikardi klinik bulgusu olan hasta.	Yükselmiş JVB Akciğer alanlarında raller, Sıcak ve iyi perfüze • Güçlü distal nabızlar • Normal bilinç	N. Laktat. Minimal bozulan renal Fonk. Yükselmiş BNP.	SKB < 90 veya OAB < 60 veya bazal değerinden > 30 mmHg düşme. Nb. ≥ 100 Hemodinamikler yapılırsa bakılabiliyorsa • KI ≥ 2.2 • PA sat ≥ 65

Tablo 4. Şok Evrelerinin Tanımlayıcıları: Fizik Muayene, Biyoşimik Markerler ve Hemodinamikler. -devamı

Evre	Tanımı	FM, Yatak başı Bulgular	Biyoşimik Markerler	Hemodinamikler
C Klasik KŞ	Müdahale gerektiren hipoperfüzyon ile kendini gösteren bir hastaya, perfüzyonu geri kazanmak için volüm resüsitasyonu ötesinde (İNO, VP veya ECMO dahil) mekanik destek gerekir. Bu hastalar tipik olarak rölatif hipotansiyon ile bulunur	Herhangi birini ihtiva edebilir İyi görünmez Panik, rengi kül gibi, cildi benekli (Mottling), esmer. Aşırı volüm yükü, Killip sınıfı 3 veya 4 yaygın raller. BiBAP veya mekanik ventilasyon Soğuk, ıslak Bilinç durumunda akut değişiklik İdrar debisi 30 ml/h.	Herhangi birini ihtiva edebilir Laktat ≥ 2 Kreatinin kaflanmış veya GFR'de %50 düşüş Artmış LFT Artmış BNP	Herhangi birini ihtiva edebilir SKB <90 mmHg veya OAB <60 mmHg veya Bazale göre <30 mmHg düşüş ve KB'nin yukardaki hedeflerde tutulması için ilaçlar/ cihazlar kullanılır Hemodinamikler Yapılırsa: <ul style="list-style-type: none">• KI <2.2• PKUB >15 mmHg• SĞAB/PKUB >0.8• PAPI <1.85• cardiac power output ≤ 0.6
D Kötüleşen	C kategorisine benzer ancak kötüleşen hasta. İlk müdahalelere cevap vermede başarısız olunur.	Evre C'nin herhangi biri	Evre C'nin herhangi biri ve: Kötüleşen	Evre C'nin herhangi biri ve Çoklu pressör gereken veya perfüzyonu sürdürmek için mekanik dolaşım destek cihazı eklenen
E 'Extremis'	Devam eden CPR ve/veya ECMO ile kardiyak arrest yaşayan ve çoklu müdahalelerle desteklenen hasta	Nabızsız, kalp kollapsı yakın Kardiyak kollaps Mekanik ventilasyon Defibrilatör kullanılır.	"Ölmeye çalışıyor" CPR (süresinden bağımsız kardiyak arrest) pH ≤ 7.2 , Laktat ≥ 5	SKB yok Resüsitasyon olmayan PEA veya refrakter VT/VF Maksimal desteğe rağmen Hipotansiyon

Evre-B: “Başlangıç” KŞ (şok öncesi, preşok/kompanse olmuş şok). Hipoperfüzyon olmadan rölatif hipotansiyon veya taşikardinin klinik bulguları bulunan bir hastayı tanımlar. Hipotansiyon, sistolik kan basıncı (SKB) <90 mmHg veya ortalama arteriyel kan basıncı (OAB) <60 mmHg veya bazal değerinden >30 mmHg düşüş olarak tanımlanır. Hipoperfüzyon, soğuk, benekli (Mottling) ekstremiteler, az idrar çıkışı, bilinç karışıklığı (konfüzyon) ve benzeri klinik belirtilerle tanımlanır. Fizik muayenesinde hafif aşırı volüm yüklenmesi gösterilebilir ve laboratuvarlar değerleri normal olabilir.

Evre-C: “Klasik” KŞ, perfüzyonu düzeltmek için volüm resüsitasyonunun ötesinde ilk girişim olarak “inotropolar, pressörler, mekanik destek veya ECMO” ile başlangıç tedavisinin başlanmasını gerektiren hipoperfüzyonlu hastadır.

Bu hastalar tipik olarak rölatif hipotansiyon ile ortaya çıkar, çoğunluğu hipoperfüzyon ile birlikte; OAB ≤ 60 mmHg veya SKB ≤ 90 mmHg olup “klasik şok” fenotipini gösterir. Laboratuvar bulguları; bozulmuş böbrek fonksiyonu, yüksek laktat, BNP ve/veya karaciğer enzimlerini ihtiva eder. İnvaziv hemodinamik bulgular (pulmoner arter kateteri varsa), KŞ ile ilişkili yüksek pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) ile klasik düşük kardiyak indeks gösterir.

Evre-D: “Bozulma” veya “Kıyamet/felaket” KŞ, yoğun başlangıç girişimlerine rağmen stabilize olamayan ve tedavi girişimlerinin daha fazla artırılması gereken hastayı tanımlar. Sınıflandırma, bu evredeki hastanın bir dereceye kadar uygun tedavi / tıbbi stabilizasyona sahip olmasını gerektirir. Ek olarak, en az 30 dakika geçmesine rağmen, hasta, tedaviye hipotansiyon veya son- organ hipoperfüzyonunun çözülmesi/düzelmesi ile cevap vermede başarısız olabilir. Tedavi girişimlerinin, tıbbi farmakolojik ve mekanik yoğun çoklu kombinasyonu ile hipoperfüzyona yönelik intravenöz tedavilerin sayısında veya yoğunluğunda bir artış veya ilk gözlem ve tedavi döneminden sonra tedavi girişimlerine mekanik dolaşım desteğinin eklenmesidir.

Evre-E: “*Extremis*” KŞ, dolaşım kollapsı olan hasta, sıklıkla (her zaman değil) devam eden CPR refrakter kardiyak arrest olan veya ECMO ile kolaylaştırılmış CPR (eCPR) dahil olmak üzere birden fazla eşzamanlı akut müdahale ile desteklenen hastadır. Yatak başında klinik stabilitesi ile ilgili birden fazla eşzamanlı sorunu ele almak için çok sayıda klinisyeni olan hastalardır.

Kardiyojenik şok olgularının %30 kadarında akut dekompanse durumda kronik KY bulunabilir. Bu hastaların sıklıkla hastalığının stabilitesi azalmıştır veya kronik hastalığın kötüleşmesini tetikleyebilen kılavuzlara dayanan tedavilere uyumları zayıftır.

- Kardiyojenik şok ile bulunan kronik KY’nin tedavisi diğer KŞ tiplerinin tedavisinden büyük ölçüde farklı olabilir; çünkü hemodinamik durum ve nöro hormonal koşullar sıklıkla oldukça farklıdır. KY’li hastalarda genellikle anjiyo-

Tablo 5. Kardiyojenik Şokun Etiyolojileri:**Miyokardiyal:**

- I. Akut miyokard enfarktüsü
 - a. SV kitlesinin >%40 kaybı
 - b. <%40 SV kitlesinin kaybı ile aritmi veya vazodilatasyon
 - c. Sağ ventrikül enfarktüsü
 - d. Mekanik komplikasyonlar
 - i. Papiller adale rüptürü
 - ii. Ventriküler septal rüptür
 - iii. Serbest duvar rüptürü (subakut)
- II. Akut dekompanse olmuş KY
 - a. Dekompansasyon ile Kronik KY (belgelenmiş etiyojoloji)
 - b. Akut KY ilk prezantasyon
 - i. Kronik iskemi
 - ii. Dilate kardiyomiyopati
 - iii. Miyokardit
 - iv. Stresin neden olduğu kardiyomiyopati (Takotsubo)
 - v. Gebelik ile ilişkili kalp hastalığı
 - Peri-partum kardiyomiyopati
 - Koroner arter diseksiyonu
 - vi. Endokrin bozukluklar (hipo/hipertiroidizm, feokromasitoma)
- III. Post-kardiotomi şok
 - a. Uzamış kardiyopulmoner bypass
 - b. Yetersiz korunma
- IV. Dinamik çıkış yolu obstrüksiyonu.
- V. Kardiyak arrest sonrası stunning
- VI. Septik şok veya SIRS'de miyokardiyal depresyon
- VII. Miyokardiyal kontüzyon

Kapak Hastalığı:

- I. Doğal kapak
 - a. Darlık
 - b. Akut regürjitasyon
 - c. Kapak obstrüksiyonu
- II. Protez kapak
 - a. Kapak obstrüksiyonu
 - b. Yaprakçık yetersizliği veya restriksiyon
 - c. Mekanik olarak yetersiz kapak
 - d. Kapak ayrılması, açılması

Elektriksel:

- I. Hızlı ventrikül hızlı atriyal aritmi
- II. Ventriküler taşikardi
- III. Bradikardi

Ekstra-kardiyak/Obstrüktif:

- I. Kardiyak tamponad
- II. Konstriksiyon
- III. Pulmoner embolizm

Diğer

- I. Toksidromlar
- II. Hipotermik miyokardiyal depresyon

tensin II, endotelin-1 ve norepinefrin gibi vazokonstriktör maddeler artırılarak düzenlenmiştir (upregulation). Kalp cerrahisine gidenlerin %2-6'sında post-kardiotomi şok gelişmiştir. Bu durum hem düşük kalp debisine (miyokardiyal hibernasyon, stunning veya yetersiz kardiyak korunmanın bir parçası sonucunda) hem de sistemik vazodilatasyona bağlıdır. KŞ'nin bu yaygın nedenleri prezantasyon ile tutarlı değilse o zaman daha az yaygın sebepler düşünülmelidir (Tablo 5).

Akut prezantasyonda, özellikle genç yaş gruplarında en iyi oranda iyileşme şansı vardır. Hayatta kalmak, klinik sendromun hızlı tanınmasına ve erken (kurumsallaşmış yerleşmiş uygulama ile) agresif hemodinamik desteklerin kullanımına bağlı olabilir.

“Stres kaynaklı kardiyomiyopati” giderek daha fazla teşhis edilmekte ve genellikle hafif kardiyovasküler bozukluk ile ortaya çıksa da, KŞ ile ilişkilendirilmiş olup mekanik dolaşım desteği (MDD) gerekebilmektedir. Tipik olarak Strese bağlı kardiyomiyopati hastaları iyileşir. İleri kalp kapak hastalığı ve protez kapak disfonksiyonu, özellikle önceden saptanmamış veya yetersiz izlendiğinde KŞ ile ortaya çıkabilir; ancak bu, gelişen ekokardiyografik teknikler ve düzelen sağkalım ile daha az yaygın hale gelmiştir. Hipertiroidizm ve hipotiroidizm; tiroid hastalıklarının ikisi de dolaşım kollapsına neden olabilir. Hem peripartum kardiyomiyopati hem de akut koroner diseksiyon gibi gebeliğe bağlı kardiyak durumlar KŞ olarak ortaya çıkabilir. Bu sebeplerden başka çok sayıda KŞ durumu bildirilmiştir; bunlar tipik olarak hastaların <% 1'inde görülür.

Laboratuvar Değerlendirmesi

Kardiyak miyonekrozun biyomarkerleri, fulminant miyokardit gibi durumlarda altta yatan miyokardiyal hasarın ciddiyetini ölçmek için faydalıdır. AKS'de, akut iskemik hasarın ciddiyeti ve miktarı ile uyumlu yükselme-düşme ('biyomarker delta paterni') paterni ile kardiyak troponinin yükselir. Sersemlemiş/hiberne (stunned/hibernating) miyokard durumunda veya iskemik olaydan sonra prezantasyon geciktğinde görüntüleme sırasında segmental disfonksiyon derecesi ile troponin salınımı arasında bir uyumsuzluk görülebilir.

Miyokard nekrozunun biyomarker düzeyleri, miyokard hasarının derecesi hakkında fikir verebilir; oysa seri ölçümler başarılı reperfüzyon sonrası erken yıkamayı ('washout') değerlendirmede ve kalp nekrozunun miktarını tahmin etmede yararlıdır.

- Natriüretik Peptidler, akut KY'de KŞ'de doruğa ulaşarak önemli ölçüde yükselir; akut KY ile sonuçlanan KŞ'de anlamlı yükselir; Mİ ile ilişkili KŞ'de mortalite ile de ilişkilidir.

- Oksijen taşıma kapasitesi; kardiyak debinin bir ürünü olup, kanın oksijen içeriğidir. Dolayısı ile kalp debisi ve kardiyak indeksin etkisiz olduğu durumda periferik dokulara yetersiz oksijen sunumuna neden olacaktır.

Yüksek laktik asit düzeyleri KŞ’de nonspesifik olarak mortalite ile ilişkili doku hipoksisini gösterir. KŞ’de laktat oluşumunun patogenezi belirsizdir; ancak bozulmuş oksijen sunumu, stresin neden olduğu hiperlaktemi ve bozulmuş klirens olası katkı (laktasemi↑) sağlayıcılardır. (*Bakınız Perf. Bölüm 3.2*)

Oksijen saturasyon örneği ideal bir pulmoner arter kateterinin distal delik girişinden elde edilir ve vena kava inferior, superior ve de koroner sinüs ile kalbe dönen kanın oksijen saturasyonunu yansıtır.

Arteriyel laktat ve karışık venöz oksijen saturasyon seviyelerinin seri ölçümleri, tedavi edici girişimlere verilen yanıtların geçici olarak izlenmesine yardımcı olabilir.

Arteriyel kan gazı ölçümleri ayrıca arteriyel oksijenlenme, ventilasyon ve de metabolik ve respiratuvar asit-baz bozukluklarının değerlendirilmesine olanak sağlar.

- Akut böbrek hasarı sonucunda serum kreatininde yükselme, muhtemel idrar debisinde azalma ile kardiyojenik şok tablosunda renal hipoperfüzyonu gösterir ve kötü sonuçlar ile ilişkilidir.^{87,88}
 - ‘Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalcin’(NGAL), ‘Kidney Injury molecule 1’(KİM 1), and ‘Cystatin C’ (*nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalsin, böbrek hasarı Molekülü 1 ve sistatin C*) gibi yeni renal biyomarkerlerin, riski değerlendirmek için serum kreatininle yapılan standart değerlendirmeden daha etkili olmadığı bilinmelidir.⁸⁷
 - Akut böbrek hasarının bu biyomarkerleri kreatininden >24 saat önce yükselirler.
- Akut iskemik veya konjestif karaciğer hasarı KŞ’de sıklıkla 5- 10 günde bazal değerlerine dönen ve 24-72 saatte zirve yapan protrombin yüksekliği ile beraberinde serum aspartat transferaz, alanin transferaz, serum bilirubin ve laktat dehidrogenaz düzeylerinin yükselmesi ve Alanin transferaz/laktat dehidrogenaz oranının <1.5 olması ile kendini gösterir ve belli olur.^{89,90} Bu tablo, sağ-KY sonucunda venöz konjesyon tablosunda kronik- subakut yükselmiş karaciğer fonksiyon anormalliklerinden ayırt edilmelidir.

Noninvaziv Testler

Kısıtlamalarına rağmen, göğüs radyografisi; kalp büyüklüğü, pulmoner konjesyon hakkında anlamlı bilgiler sağlar ve aort ile pulmoner konjesyonun karakter

teristik bulgularından başka diseksiyon, perikardiyal effüzyon, pnömotoraks, orofasiyal perforasyon veya pulmoner embolizm gibi alternatif etiyojileri gösterebilir, düşündürebilir. Tanısal test; endotrakeal tüpün, geçici elektriki uyarı-verme (pacing) tellerinin ve MDD dahil destek cihazlarının pozisyonlarının doğrulanmasını sağlar.

Dinlenimde 12 derivasyonlu EKG, STEMI'li hastalarda teşhis koydurucudur; ayrıca ST yükselmesiz AKS, pulmoner embolizm, akut miyokardit, elektrolit dengesizliği ve ilaç toksisitesi gibi klinik durumlar için ayırt edici kanıtlar sağlayabilir.

Transtorasik ekokardiyografi ile kapsamlı bir değerlendirme önerilir. Ek hemodinamik bilgiler sağlayabilir, mekanik komplikasyonları dışlayabilir, tıbbi ve mekanik tedavi kararlarını yönlendirmeye yardımcı olabilir. Görüntüler yetersiz olduğunda veya tanı belirsiz kaldığında, transözofageal ekokardiyografi düşünülmelidir.

Klinik Uygulama için Tavsiyeler:

- Akut hemodinamik instabiliteden sorumlu dominant mekanizmayı anlamak amacıyla KŞ'li tüm hastaların EKG, göğüs röntgeni ve kapsamlı ekokardiyografi ile değerlendirilmesi önerilir.
- Kontrendikasyon yokluğunda, Bilgisayarlı tomografi taraması veya transözofageal ekokardiyografi ile ek görüntüleme, *akut aortik sendromu* veya pulmoner emboli olduğundan şüpheleniliyorsa önerilir.
- Önerilen Laboratuvar testleri; tam kan sayımı, elektrolitler, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, arteriyel kan gazı, laktat ve seri olarak troponin düzeylerinin ölçülmesini kapsar.

Biyomarkerler:

Biyomarkerler, miyokardiyal disfonksiyon şiddetinin yanı sıra periferik organ ve dokuların hipoperfüzyon durumunda cevabını değerlendirmede yardımcı olur. Kardiyak etiyojolojiye bağlı şok tanısı koymak için spesifik bir biyomarker bulunmazken; kardiyak mekanizma tanısını destekleyen bu biyomarkerler, hastanın başvuru sırasındaki durumu ve hastanın tedavi bakımı ilerledikçe prognostik veriler hakkında bilgiler sağlar. Test sıklığı; klinik senaryoya, hızlı testin (veya bakım noktası testinin) kullanılabilirliğine ve klinik sürecin gidişatına bağlı olarak değişecektir.

Biyokimya Çalışmaları:

Elektrolitlerin ölçümü, böbrek fonksiyon parametreleri, özellikle BUN, kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri hayati organ hipoperfüzyonunun göstergeleridir.

Kreatinin değışiklikleri önemli klinik prognostik özellikler sağlar. Önceki bazal düzeyleri hakkında verileri bulunmayabileceğinden, ilk ölçülen değerin kullanılması gerekebilir. 1.33'ten daha büyük kreatinin düzeyi bulunan KŞ hastalarında, mortalite anlamlı derecede yüksekti (IABP-SHOCK II). Bu çalışmada, özellikle diyabet tanısı bilinmeyen hastalarda, geliş hiperglisemisinin de daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir.

Kreatin Kinaz ve Troponin: AMI, KŞ'nin yaygın bir nedenidir. Bu komplikasyon her türlü AKS'nin (akut koroner sendrom) bir sonucu olarak ortaya çıkabilir; ancak en sık STEMI'de meydana gelir. AMI'den şüpheleniliyorsa tanı, hastanın geçmiş hikayesinin ötesinde; kreatin kinaz (CK) ve alt sınıflarını (CKMB) ve troponini (hem troponin I hem de troponin T) içeren çeşitli serum biyomarkerleri kullanılarak teşhis edilebilir.

Troponin T, olumsuz sonuçların bağımsız bir prognostik göstergesidir; pratikte kullanılabilir. AMI'de reperfüzyon tedavisinden bağımsız yükselmiş troponin; enfarkt genişliği, hastane mortalitesi ve geç prognozun markeridir. Benzer şekilde fakat akut şiddetli yükselmenin (delta yaparak düşüş ile) aksine, KY'de referans sınırının üst sınırına kadar hafifçe yükselmiş troponin düzeyinin devam etmesi, kronik KY'nin önemli kötü prognostik markeridir.

Laktat: Laktat (arteriyel, venöz veya kapiller kandan ölçüldüğünde); mitokondriyal disfonksiyon ve hücrel hipoperfüzyonun erken bir markeridir. Yaygın olarak bulunabildiğinden, KŞ tedavisi ile ilgili çalışmalarda, artan düzeylerin olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğuna dair kanıtlarla fakat belirli bir ayırıcı değer üzerinde fikir birliği olmadan yaygın olarak kullanılmaktadır.

- Genel olarak, arteriyel laktat tercih edilir; çünkü venöz laktat genellikle arteriyel laktattan daha yüksektir ve 2.0 mmol/L sınır değeri en iyi arteriyel laktat için belirlenir. Değerlendirme aralığı belirsizdir ve sistematik olarak değerlendirilmemiştir; ancak en yaygın olarak 1-4 saatte ortaya çıkar. Evre C veya daha yüksek evre hastalarda, saatlik veya daha sık bakım noktası testi daha uygun olabilir.

Kan Gazı Ölçümleri: Arteriyel kan gazında asit-baz durumu ve arteriyel kan oksijen seviyesinin belirlenmesi hastanın klinik durumunun zamanında değerlendirilmesini sağlar.

- Önemli olarak, şiddetli asidozun miyokardiyal kontraktilete ve bazı vazopresörlere yanıt üzerinde olumsuz bir etkisi vardır.
- 'Baz -eksiği/-açığı' anormallığı şokun ortaya çıkması ve ciddiyeti ile ilişkilidir. Ayrıca, tedaviye yanıtı değerlendirmek için hastanın şoktan canlandırması sırasında takip edilmesi gereken önemli bir belirteçdir. Santral venöz ve pulmoner arter oksijen saturasyonları doku oksijen ekstraksiyonu hakkında fikir verir

(pulmoner arter saturasyonu çok tercih edilir olsa da). Klinik şiddet ve tedaviye yanıtı belirlemek için seri değerlendirmeler önemlidir.

Serum bikarbonat: Serum bikarbonat, özellikle CS riski altındaki hastalarda erken değerlendirildiğinde prognoz hakkında bilgi sağlayabilir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada serum bikarbonat, önemli laktat yükselmesinden önce azalmıştır.

BNP, Natriüretik Peptidler: BNP, KY'nin bir göstergesi ve KŞ'de sağkalımın bağımsız bir prognostik göstergesi olarak yararlı olabilir. Düşük BNP seviyesi hipotansiyon oluşumunda KŞ'ye karşıdır; bununla birlikte, herhangi bir kardiyak ventriküler veya atriyal stres şekli bu peptidin seviyelerini yükseltebileceğinden, yükselmiş bir BNP seviyesi tanıyı koymaz.

Fizik Muayene:

- Evre A'da (Risk altında), hastalar genellikle aşırı volüm yüklenme bulgusu göstermeyen, dikkat çekici bir FM'ye sahiptir. Bunlar sıcak, iyi perfüze, normal bilinç durumuna sahiptirler.
- Evre B'de (Başlangıç), hastalarda yüksek JVB ve/veya oskültasyonda raller veya düşük kan basıncı mevcuttur; ancak korunmuş uç-organ ve periferik perfüzyon gibi, hastanın yükselmiş sağ veya sol taraf dolum basınçlarının klinik bulguları vardır.
- Evre C (Klasik) ve Evre D'nin ayırt edici özelliği, bozulmuş organ-perfüzyonudur. Bu kategorilerdeki hastalar bariz sıkıntı içinde görünürler ve bilinç durumu bozukluğu (konfüzyon), soğuk/benekli (Mottling) ekstremiteler, aşırı volüm yükü, azalmış idrar çıkışı (<30 ml/s) ve/veya mekanik ventilasyon desteği gerektiren solunum yetmezliği vardır.
- Evre E, mekanik ventilasyon gerektiren bir nabızsız (veya nabızsıza yakın) durum, solunum yetmezliği ve kardiyovasküler kollaps ile kendini gösterir.

Kardiyojenik Şokun Hemodinamik Teşisi:

Tüm şok formlarına, doku hipoperfüzyonu ile sistemik kan basıncında rölatif bir azalma ile teşhis konmasına rağmen; kardiyojenik olarak etiketlenmesi için, şokun hipovolemi yokluğunda düşük kalp debisi/endeksine bağlı olduğunun gösterilmesi gerekir (Şekil 4).

Kardiyojenik şok klinik olarak teşhis edilebilse de invaziv hemodinamik izleme olmadan diğer şok formlarından ayırt etmek genellikle zordur. KŞ tanısının düşünüldüğü hastalarda intrakardiyak basınçları ve kardiyak debiyi ölçmek önemlidir. İlgi çekici yeni veriler, pulmoner arter kateteri kullanımının KŞ hastalarında daha düşük mortalite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Ekokardiyografi; özellikle miyokard enfarktüsünün mekanik komplikasyonları, akut kapak yetersizliği ve sağ veya SV aşırı basınç veya volüm yüklenme bulgularını teşhis etmek için değerli bir yardımcı olabilir. Perikard tamponadı gibi diğer durumlar da hızlı bir şekilde tanımlanabilir ve böylece tedavi stratejileri önemli ölçüde etkilenebilir.

Arteriyel Kan Basıncı Ölçümleri:

Atım hacmi ve kalp debisinde azalma sonrası meydana gelen KŞ'ye bağlı "Sistemik hipotansiyon"; SKB sürekli 90 mmHg'ya eşit veya daha düşük veya OAB bazal değerinden en az 30 mmHg daha düşük olarak tanımlanır. Sistolik kan basıncı (SKB) brakial manşon ile elde edilebilir (uyluk veya ayak bileğinde manşon ile SKB ölçümleri yapay olarak daha yüksek veya daha düşük olabilir); klinikte özellikle hemodinamiği stabil olmayan yoğun bakım ünitesi hastalarında arteriyel damar yolu, arteriyel kan basıncının sürekli olarak izlenmesi için tercih edilir; bu yöntemle ayrıca arteriyel kan gazı ve laktat ölçümleri de kolaylaşır.

- Bununla birlikte, merkezi aortik basınca kıyasla distal bir yerden arteriyel basınç ölçülürken sistolik şiddetlenme meydana gelebilir.
- Distal arteriyel damar yolu kullanılarak santral arteriyel basıncın daha düşük tahmin edilmesi; periferik arter hastalığı veya periferik vazokonstriksiyon ile ya şok durumunun kendisi ya da uygulanan vazoaaktif ilaçlar nedeniyle de mümkündür.

		Volum Durumu	
		Islak	Kuru
Periferik Dolaşım	Soğuk	Klasik Kardiyojenik Şok (↓Kİ; ↑SVRI; ↑PKUB)	Övolemik Kardiyojenik Şok (↓Kİ, ↑SVRI; ↔PKUB)
	Sıcak	Vazodilatör Kardiyojenik Şok Veya Karışık (Mixed) Şok (↓Kİ; ↓/ ↔SVRI; ↑PKUB)	Vazodilatör Şok (Kardiyojenik şok değil) (↑Kİ; ↓SVRI; ↓PKUB)

Şekil 4. Şokun Hemodinamik Prezantasyonu. Fizik muayene ile hastanın volüm durumu ve periferik perfüzyonu değerlendirilerek 2 x 2 gruba ayrılması ve tedavinin yönlendirilmesi. Kısaltma: KŞ- kardiyojenik şok; Kİ- kardiyak indeks; PKUB- Pulmoner kapiller uç basıncı; SVRI- sistemik vasküler rezistans indeksi.

- Korotkoff sesleri şoktaki hastada çok zayıftır; bazı manevralar ile yükseltilebilir: (a) Manşon şişirilmeden hemen önce kolun yükseltilmesi Korotkoff seslerini şiddetlendirebilir, (b) manşon şişirildikten sonra hastanın yumruğunu hızla 5-10 defa sıkıp açması da manşondan geçen basıncı ve Korotkoff seslerinin şiddetini yükseltebilir. (c) Bizim tavsiyemiz KYDEF ile DKDS hastalarında hastanın arteriyel kan basıncı, arteriyel nabız vurusunun kalitesi (amplitüdü ve dolgunluğu) seri muayene edilerek değerlendirilmelidir (Tercihan brakial veya femoral arterde). Bu yöntem ile vuru zayıf, normal ve dolgun diye adlandırılır. (Bakınız Bölüm 3.2)

Kardiyojenik Şoklu Hastanın Tıbbi Tedavisi:

Hasta hastaneye gelir gelmez, KŞ'li hastanın tıbbi tedavisinde; multidisipliner hasta yaklaşımını koordine etmek, izlemek, farmakolojik tedaviler ile mekanik teknolojileri koordine etmek için deneyimli birinci basamak ekibi (acil birimde yoğun bakım uzmanları, koroner bakım ünitesinde kardiyolog ile) gerekir.

Yoğun Bakım Ünitesi İzleme ve Hemodinamik Hedefler:

KŞ'nin doğasında olan hemodinamik instabilite ve bunun olağan ve zorunlu tıbbi tedavi seçeneğine bağlı yüksek vazopressör kullanım prevelansında, intravenöz kullanılan bu vazoaktif ilaçların titrasyonunu yönlendirmek için invaziv arteriyel kan basıncının izlenmesi yararlıdır.

- Vazoaktif ilaçların verilmesini desteklemek, intravenöz volüm durumunu ve kalbin dolum basınçlarını kontrol etmek için CVP ve doku oksijen sunumunun yeterliliği ve doku perfüzyonunun belirlenmesi için PAK ile pulmoner arterden mixed (karişik) santral venöz oksijen saturasyonunun (SvO₂) takibini kolaylaştırmak için santral venöz kateter yerleştirilmesi düşünülmelidir.
- Ayrıca son-organ perfüzyonu ve fonksiyonunun izlenmesi için klinik fizik muayene ve laboratuvar testleri de gereklidir. Plazma laktat düzeylerinin seri takibi şokun kalıcılığı (persistan şok) hakkında bilgilendirici olabilir; KŞ'li hastalarda seri olarak ölçülen laktat düzeyinin prognostik olarak önemli olduğu gösterilmiştir.¹⁹⁸
- Son olarak, her ne kadar klinik çalışmalarda PAK (pulmoner arter kateteri) ile rutin hemodinamik izlemenin hiçbir faydası gösterilememiş olsa da AHA'ya göre PAK, bu kişiler için potansiyel olarak önemli bir teşhis ve yönetim aracı olmaya devam etmektedir.¹⁹⁹⁻²⁰²

- PAK ile sağlanan hemodinamik veriler KŞ varlığını, ciddiyetini ve sağ ventrikül tutulumunu; pulmoner arter basınçları, transpulmoner arter gradiyenti, pulmoner ve sistemik arteriyel yatakların dirençleri ile onaylayabilir. Ayrıca da PAK, KŞ için kardiyak indeks ve kardiyak güç gibi prognostik bilgiler sağlayabilir ve klinisyenlerin tedavi girişimlerine verilen cevapları izlemesini sağlar.^{39,203}
 - *Genel olarak tedavinin hedefleri, yeterli doku perfüzyonunun onarılması yerine sürdürülmesine odaklanmalıdır.*²⁰⁴

Birçok hasta için, son-organ kan akımı kabaca kan basıncı ile koreledir; düşük kan basıncı artan mortalite riski ile ilişkilidir.¹⁰⁰ Sistolik ve ortalama arter basınçları (OAB) ile ilgili öneri yapılamaz; OAB için 65 mmHg makul bir değer olarak düşünülmüştür (KŞ- olmayan popülasyonda).²⁰⁵

KŞ, hemodinamik olarak heterojen bir hastalıktır ve hemodinamik değişkenlerin son-organ kan akımı veya doku perfüzyonu farklı olan paternlerini yansıtmaması gerekmez. Mikro dolaşımın disfonksiyonu bu hemodinamik ölçülerde düzelmeye rağmen devam edebilir.²⁰⁶

Klinik Pratiğe Tavsiyeler:

- PAK'ın tanısal olarak veya KŞ tedavisinin belirsizliğinde veya ilk tedaviye cevap vermeyen orta/ciddi derecede KŞ hastalarında kullanılması önerilmektedir.
- Hemodinamik izlem, KŞ'de son-organ perfüzyonunun diğer markerlerini tamamlamalıdır (yerine değil). Optimal OAB hastadan hastaya muhtemel değişebilir; vazoaaktif ajanlar ile “artan miyokardiyal oksijen ihtiyacı, iskemi” ve hedeflenen yüksek MAB düzeyi ile ilişkili “aritmi oluşumu” üzerindeki potansiyel zararlı etkileri ile düşük MAB'larda görülen “sistemik doku hipoperfüzyon riskleri” dengelenmelidir (ve bireyselleştirilmelidir).
- Klinisyenlerin, “arteriyel laktat, mixed veya santral venöz oksijen saturasyonları, idrar debisi, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, bilinç durumu, vücut sıcaklığı ve diğer invazif markerler” dahil seri olarak organik sistem perfüzyon markerlerini entegre ederek, bireysel hedeflere cevap olarak son organ ve doku perfüzyonunun yeterliliğini değerlendirmelerini öneriyoruz.

Vazoaaktif- olmayan Farmakolojik Tedavi

Akut Mİ ve kardiyojenik şoklu hastaların; KŞ teşhis edildikten sonra ilk 24 saat içerisinde yaklaşık ¼'ü beta-bloker veya RAAS antagonisti almıştır (TRIUM-

PH).²⁰⁷ Bu erken tedavileri almayanlar ile mukayese edildiğinde; bunları alanlarda 30 günde mortalite daha yüksek bulunmuştur.

Son olarak, revaskülarizasyona giden Mİ ve KŞ'li hastalarda erken statin kullanımı 30 günde daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir.²⁰⁸

Klinik Uygulamada Dikkat Edilmesi Gerekenler:

- STEMI'li hastalarda “KY bulguları olan hastalar veya düşük debi durumlarında β -blokerlerin engellenmesi” ve “hipotansiyonlu hastalarda RAAS antagonistlerinden kaçınılması” öneren kılavuz tavsiyeleri desteklenmektedir.¹⁴⁴
- Hasta izovolemik olduğunda ve inotropolar ve vazopressörler en az 24 saat tedavi dışı olduğunda beta-blokerlerin başlanması makul olabilir.
- RAAS inhibitör tedavi, hastanın böbrek fonksiyonunun neredeyse başlangıç seviyelerine dönmesi sağlandığında ve RAAS ile ilişkili hiperkalemi veya hipotansiyon riskinin düşük olması şartıyla ve vazopressörler 24 saat kapalı olduğunda düşünülebilir.
- RAAS inhibitörleri pulmoner ödemli hastalarda ve inodilatörlere ilave olarak başlanabilir.
- Mİ ile ilişkili hastalara statinlerin başlanmasının mantıklı olduğu düşünülmektedir.

Vazopressör ve İnotroplar

KŞ'li hastaların tedavisinde vazoaaktif ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. **Tablo 3'te** kardiyak ve vasküler reseptörlere genel bir bakış ve KŞ'de yaygın olarak kullanılan vazoaaktif ilaçların hemodinamik etkileri özetlenmiştir. Sık kullanımlarına rağmen, KŞ'de daha başlangıçta vazoaaktif ilaçların seçimini yönlendiren çok az klinik veri vardır.

KŞ ve tüm popülasyonda dopamin daha yüksek oranlarda aritmi ile ilişkilendirilmiştir ve KŞ alt grubunda daha yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur.

Klinik Pratik için Öneriler:

Norepinefrin aritmiler ile daha az ilişkilidir ve KŞ'li birçok hastada (özellikle yüksek kalp hızı ile) vazopressör seçenek olabilir. Bununla birlikte KŞ'li hastalarda “optimal birinci basamak” vazoaaktif ilaç tedavisi belirsizliğini koruyor. KŞ tiplerinde Pragmatik (eğitici) ilk vazoaaktivite tedavi düşünceleri aşağıda (**Tablo 3, 6**) verilmektedir.

Mekanik Ventilasyon

KŞ'li hastalarda bildirilen invaziv (entübasyon ile) mekanik ventilasyon (MV) prevelansı %78- 88'dir. Sıklıkla akut hipokseminin tedavisinde ve solunum işinin artışı, havayolunun korunması, hemodinamik veya elektriki instabilitede gerekir. KŞ olmayan dekompanse KY'de invaziv-olmayan MV (*CiPAP*, *BiBAP*) pulmoner ödeme bağlı solunum yetersizliğinde sık kullanılmaktadır. Ancak İnvaziv- olmayan MV ile, ilişkili metabolik düzensizliklerle birlikte dispne ve hipoksemi düzeltilebilse de mortalite üzerindeki etkisi belirsizdir. Ancak, KŞ'li hastaların çoğunluğuna invaziv MV gerekecektir. Klinisyenler KŞ'de MV ile ilişkili kardiyopulmoner birkaç temel fizyolojik etkileşimin farkında olmalıdır:

- Pozitif ekspirasyon -sonu basıncı (*positive end-expiratory pressure [PEEP]*) ve hava yolu (alveoler) basıncı sonuçta ekspiratuvar fazda atmosferik basınç üzerindeki basınçtır. Gaz değişiminde ve havayolu açıklığında yararlı olabilir.
 - Ayrıca pulmoner ödeme neden olabilen hidrostatik kuvvetleri dengeler; alveollerdeki sıvıyı interstisyel boşluğa ve dolaşıma geri döndürür.
 - SV fonksiyonu azalmış hastalarda PEEP, transtorasik pulmoner basınçları düşürerek SV afterload'unu da düşürür ve preload düşer, solunum işi düzelir ve stresli miyokardiyuma oksijen sunumu optimize olur.
 - Sağ ventrikül fonksiyonu azalmış hastalarda PEEP (birlikte ortalama havayolu basınçları ile), hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun azalması ve pulmoner ödemin azalması ile Pulmoner vasküler direnci düşürebilir ve böylece Kİ yükselir. Ancak, daha yüksek basınçlar sağ ventrikül preload'unu etkileyerek, bozar ve tehlikeye atabilir; kısmen intra-alveoler damarların kompresyonu ile sağ ventrikül afterload'unu arttırabilir.

Devamlı Renal Replasman Tedavisi

KŞ'li hastaların %13-28'inde akut böbrek hasarı gelişir ve bunların %20'sinde devamlı renal replasman tedavisi (RTT) gerekir. RTT'ye ihtiyaç duyan hastaların hastaneden taburcu olma durumunda hayatta kalma olasılıkları daha düşük, uzun süreli diyaliz ihtiyacı ve mortalite riski daha yüksektir.

KŞ'li hastalar aralıklı hemodiyaliz işlemi ile ortaya çıkabilecek sıvı değişimi ve kaymalarını sıklıkla hemodinamik olarak tolere edemezler; bunun yerine kademeli olarak sıvı ve toksinleri uzaklaştırmak için harici pompa ile venovenöz itici güç uygulayan RTT, KŞ'li kişilerde daha yaygın olarak kullanılır.

Tablo 6. Kardiyojenik Şok Tiplerinde İlk Düşünülen (göz önünde tutulan) Vazoaktif Tedaviler

KŞ'nin sebepleri ve Prezantasyon	Vazoaktif Tedavi Düşünceleri	Hemodinamik gerekçe
Klasik ıslak ve soğuk	NE veya DP inotropik ajan*	Bu alt tipte düşük Kİ ve yüksek SVR vardır: NE (tercihen \uparrow KH veya aritmilerde) veya DP (tercihen \downarrow KH'de fakat yüksek aritmi riski ile ilişkilidir) ile hemodinamik stabilizasyon düşün. Stabilize olduğunda ve revaskülarizasyondan sonra (sadece Mİ) inotropik ajan eklemeyi düşün.
Övolemik soğuk ve kuru	NE veya DP inotropik ajan, Küçük sıvı bolusları	NE (tercihen \uparrow KH veya aritmilerde) veya DP (tercihen \downarrow KH'de fakat yüksek aritmi riski ile ilişkilidir) ile hemodinamik stabilizasyon düşün. Stabilize olduğunda ve revaskülarizasyondan sonra (sadece Mİ) inotropik ajan eklemeyi düşün. SVDSB düşük olabilir ve hasta sıvı bolusları tolere edebilir.
Sağ Ventriküler şok	Sıvı boluslar, NE, DP, veya VP İNO * İnhal VD	Hemodinamik hedefler preloadu idame ettirmek, SĞV preload'unu (PVR) düşürmek, ventriküler senkroniyi sürdürmek, DP (aritmi riski ile KH \downarrow 'de tercih edilir) VP SVR'yi yükseltebilir ve PVR'ye nötral etkilidir. Baştaki hemodinamik stabilizasyon ve revaskülarizasyondan sonra İNO eklemeyi veya İNO'ya geçiş yapmayı düşün.
Normotansif şok	İNO ajan veya vazopressör	SKB >90 mmHg ve rölatif olarak yüksek SVR bulunan alt tipte başta İNO tedavisinin verilmesi uygun olabilir.
Aort stenozu	Düşük EF'lilerde FN veya VP; ekokardiyografi veya PAK ile dobutamin infüzyonu yönlendirilir	Şoka sebep olan AS afterload bağımlıdır, eğer EF korunmuşsa İNO hemodinamikleri düzeltemeyebilir. Kesin tedavi altta yatan sebep ile tanımlanacaktır, cerrahi AVR veya valvüloplasti/TAVİ'yi içerebilir.
Aort regürjitasyonu	DP Geçici uyarı verme (pacing)	Yüksek KH'nı sürdürmek diyastolik doluş zamanını kısaltabilir, SVDSB'yi düşürür. Kesin tedavi altta yatan sebep ile tanımlanacaktır, cerrahi AVR'yi ihtiva edebilir.
Mitral stenozu	FN veya VP, Esmolol veya amidaron	MS sonucunda şok preload bağımlı durumdur. KH'yi yavaşlatan kronotropiklerden (ve böylece diyastolik doluş süresinin uzatılmasından) kaçınılır ve atriyoventriküler senkronizasyonun sürdürülmesi preload'u düzeltebilir. Kesin tedaviler altta yatan neden ile tanımlanacaktır, cerrahi mitral kapak replasmanı veya balon valvüloplastiyi içerebilir.

Tablo 6. Kardiyojenik Şok Tiplerinde İlk Düşünülen (göz önünde tutulan) Vazoaktif Tedaviler- devamı

KŞ'nin sebepleri ve Prezantasyon	Vazoaktif Tedavi Düşünceleri	Hemodinamik gerekçe
Mitral regürjitasyonu	NE veya DP* İNO ajanlar* İABP dahil geçici MDD.	Vazopressör ile hemodinamik stabilizasyondan sonra İNO ajanını eklemeyi düşün. Afterload'un azalması SVDSB'nin düşüşüne yardım eder. İABP afterload'u düşürerek ve KI'yi artırarak regürjitasyon akımını azaltabilir. Kesin tedaviler altta yatan sebep ile tanımlanacaktır, cerrahi MVR/tamir ve uçtan-uca tamiri kapsayabilir
Post enfarktüs VSD	Klasik ıslak ve soğuk düşünceleri gör. İABP dahil geçici MDD	İABP afterload düşüşü ile şant fraksiyonunu azaltır ve KI'yi artırır. Tamir veya perkütan şemsiye kapatması için cerrahiye sevk.
Dinamik SV Çıkış-yolu obstrüksiyonu	Sıvı boluslar, FE veya VP İNO, Vazodilatör ajanlar, Esmolol veya amidaron, SĞV uyarı vermekten uzak durulur.	Dinamik gradiyent preload ve afterload'un artırılması, azalan inotropi ve ektopi, atriyoventriküler senkroninin sürdürülmesi ve ventriküler dissenkroniye yol açarak azaltılabilir.
Bradikardi	Kronotropik ajanlar veya geçici uyarı verme (pacing)	Tedavi bradikardinin altta yatan sebebinin tanınması ve tedavisine odaklanmalıdır. Kronotropik ajanlar; atropin, isoproteranol, DP, DBT ve EP'yi ihtiva edebilir.
Perikardiyal tamponad	Sıvı bolus, NE	Kesin tedavi için Perikardiyosentez veya cerrahi perikardiyal pencere gerekir.

Kısaltmalar: AVR- Aort kapak replasmanı, AKOAG- Antikoagülan, EF- ejeksiyon fraksiyonu, EP- Epinefrin, FE- Fenilefrin, KD- Kalp debisi, KI- kardiyak indeks, KH- kalp hızı, İNO- İnotroplar, İABP- İntraaortik balon pompası, MDD- Mekanik dolaşım desteği, NE- Norepinefrin, PAK- Pulmoner arter kateterizasyonu, SVR- sistemik vasküler rezistans, PVR- Pulmoner vasküler rezistans, SVDSB- Sol ventrikül diyastol sonu basıncı, TAVİ- Transarteriyel aort kapak replasmanı; VP- Vazopressin.

* İnotrop seçimindeki önemli noktalar arasında HR, SVR, CS nedeni, böbrek fonksiyonu, β-bloker öncesi tedavi ve inotrop yarı ömrü düşünülebilir. (*Circulation. 2017;136:e232-e268*).

- **KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Kılavuzları Tavsiyesi:**
 - Sürekli böbrek replasman tedavisinin, evre 2 akut böbrek hasarı (tanımı “serum kreatinini bazal düzeyin >2 katına yükselmiş, idrar debisi 12 saat için <0.5 ml.h⁻¹, ve hayati tehlikesi olan sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesindeki değişiklikleri” kapsar) ile göz önüne alınabileceğini göstermektedir (*Kidney Int Suppl. 2012;2:1-138*).

Mekanik Dolaşım Desteği ve Kalp Transplantasyonu

Bilimsel ifadeler yerine Kardiyojenik şoka spesifik mekanik dolaşım desteği (MDD [*mechanical circulation support*]) uygulamasında cihaz seçimi ve zamanlamasına odaklanılmalıdır.

MDD'ler genel olarak geçici veya uzun ömürlü (dayanıklı) cihazlar olarak sınıflandırılabilir.

Geçici MDD'ler perkütan veya cerrahi olarak yerleştirilerek "düzelme, iyileşmeye-köprü" olarak kullanılabilirler, bu durumda kardiyak kontraktilete düzeldikten sonra MDD çıkarılabilir (**Tablo 7**).

- Geçici olarak "*Köprüye- köprü*" MDD yerleştirilir ve düzeldikten sonra isteğe bağlı uzun ömürlü MDD'ye geçiş uygulanır. BTT (transplantasyona köprü) veya karara-köprü; olguda hemodinamik instabilite veya KŞ'nin nörolojik belirsizliği, şüpheli durum veya çoklu sistem organ yetersizliği gibi KŞ'nin tıbbi sekelleri, Uzun- ömürlü MDD veya transplantasyon için kapsamlı bir değerlendirme yapılmasını engelleyebilir. Karara köprü olarak geçici MDD takılması hemodinamik optimizasyona olanak sağlayabilir. KŞ aracılı son organ yetersizliğinin potansiyel olarak tersine çevrilmesini sağlayabilir; kesin veya palyatif tedavilere yönelmeden önce yapılacak tıbbi ve sosyal tam değerlendirme için zaman kazandırır. Cerrahi olarak takılan dayanıklı MDD cihazları düzelme-köprü, BTT veya varış tedavisi olarak kullanılabilir.

Mekanik Dolaşım Desteği Önerileri:

MCS için uygun olan KŞ hastalarının zamanlamasını veya seçimini yönlendirecek çok az kanıt vardır. Dolayısı ile MDD kullanımı için AHA, ISHLT (*International Society for Heart and Lung Transplantation*) kılavuzlarının tavsiyeleri ve cihazın implantasyonunun yayınlanan kontrendikasyonları desteklenmektedir, buna göre:

- Persistan KŞ'li, son- organ hipoperfüzyonu olan veya olmayan hastalar; MDD cihazlarının seçimi, implantasyonu ve yönetimi konusunda uzman, çok- disiplinli bir ekip tarafından MDD adaylığı için değerlendirilmelidir^{242,243}. Multidisipliner değerlendirme ekibinin peri-implantasyon ölüm riski göz önüne alındığında, MDD adaylığına bakılmaksızın palyatif bakımın dikkate alınması ve/veya (konu ile ilgili bir doktoru da) içermesini önerir.²⁴² (Örneğin **Tablo 8**).
- Düzelmesi beklenmeyen hastalara KŞ sürecinde "düzelme-köprü, köprüye-köprü, BTT veya uygun olarak seçilmiş KŞ'li hastalarda karar stratejisi-ne-köprü" geçici MDD cihazlarının takılabileceği düşünülmektedir.

Tablo 7 Mekanik Olarak Yardımcı Dolaşım Desteği Profilleri:

HASTA PROFİLİ, TANIMI ve ÖZELLİKLERİ:	MDD TİPİ:
<p>1- Kritik kardiyojenik şok (kaza veya yanmak): Yaşamı tehdit eden hipotansiyon ve hızla artırılan inotropik/pressöre destek ile kritik organ hipoperfüzyonu sıklıkla asidozun ve laktat düzeylerinin kötüleşmesi ile kanıtlanır.</p>	Kısa-dönem VAD veya VA-ECMO
<p>2- Progresif bozulma (inotropalarda hızlı kayma): Kötüleşen renal fonksiyon, azalan beslenme ve restore edilemeyen volüm dengesinde ortaya çıkan İntravenöz inotropik desteğe rağmen fonksiyonu azalmış hasta. İnotropik tedaviyi tolere edemeyen hastalardaki kötüleşen durum olarak da tanımlanır.</p>	Kısa-dönem VAD veya LTVAD.
<p>3- Stabil fakat İnotropik bağımlı hastalar: Kan basıncı, beslenmesi ve devamlı inotropik destekte (geçici dolaşım cihazı veya her ikisi) stabil hastalarda; fakat kesilen inotropik destekten tekrarlayan semptomatik hipotansiyon veya renal disfonksiyona bağlı tekrarlayan yetersizlik gösteren hastalar.</p>	LTVAD
<p>4- Evde oral tedavide dinlenimde semptomlar: Normal volüm durumuna yakan stabilize edilen fakat konjesyonun günlük semptomlarından yakınan hasta. Diüretik dozları çok yüksek düzeylerde genellikle dalgalanır. Bazı olgularda; Herhangi bir tedaviye kötü uyum ile açığa çıkabilen ve tedavi sonuçları bozulmalarda daha yoğun tedavi ve gözlem stratejileri düşünülmelidir. Hasta 4 ve 5 arasında servis edilebilir.</p>	LTVAD
<p>5-Egzersiz intolerans (eve bağımlı): Dinlenimde rahat fakat evde herhangi bir aktiviteyi yapamayan veya eve bağımlı hasta..</p>	LTVAD düşünülebilir.
<p>6- Egzersiz kısıtlı (ayaktan tedavi gören-yaralı yürümek): Dinlenimde rahat, volüm yükü olmayan ev içinde bazı hafif aktiviteleri yapabilen. Günlük yaşamda aktivitelerinde rahat, dışarda arkadaşlarını ziyaret etmek gibi minör aktiviteleri veya restorana gitmek gibi basit aktivitelerde sorunsuz; fakat her anlamlı fiziksel egzersiz birkaç dakika içinde yorgunluk ile sonuçlanan.</p>	LTVAD düşünülebilir.
<p>7- Yer tutucu; İleri NYHA III: Geçmişte yeni olmayan dekompanasyon hikayesine rağmen makul düzeyde aktivitede rahat ve klinik olarak stabil hasta bir bloktan fazla yürüyebilir. İntravenöz diüretik gereken veya önceki aylar içinde hastaneye yatan dekompanasyon. Bu hasta 6 profil yapmalıdır.</p>	LTVAD kabul edilemez

Mikowski P, Dickstein K. Et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the study group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. (*Eur J Heart Fail.*2007;9:684- 694).

KŞ'de Cihaz Seçimi:

Geçici MDD cihazlarının birinci basamak tedaviler olarak kullanımı artmıştır; ancak bu uygulama değişikliği sağkalımda gözle görülür bir değişiklik ile ilişkilendirilmemiştir. (AHA sınıf IIa, C ve ISHLT sınıf IC), (*J Heart Lung Transplant. 2012;31:117–126. doi:10.1016/j.healun.2011.12.001.*)

Her iki kılavuz da çoklu organ sistem yetersizliği veya dayanıklı MDD veya kalp transplantasyonuna rölatif kontraendikasyonda daha uzun süreli cihaz düşünmeden önce nörolojik değerlendirmeyi ve klinik optimizasyonu sağlamak için geçici MDD implantasyonu önermiştir (*J Heart Lung Transplant. 2013;32:157–187/ Circulation.2012;126:2648–2667*).

Tablo 8. Mekanik Dolaşım Desteği Endikasyonları.

Karara Köprü/Köprüye Köprü: Kardiyojenik şoklu hastalarda, hemodinamik parametreler ve son organ perfüzyonu stabilize oluncaya kadar kısa dönem kullanılır, uzun dönem MDD için kontrindikasyonlar (ressüsitasyondan sonra beyin hasarı dışlanır ve eklenen tedavi edici seçenekler (LTVAD tedavisi veya kalp transplantı) değerlendirilebilir.

Adaylığa Köprü: Hastayı kalp transplantına hazır hale getirmek amacı ile, son-organ fonksiyonunu düzeltmek, pulmoner hipertansiyonu veya fazla vücut ağırlığını geri çevirmek veya kansersiz yeterli zaman sağlamak için MDD kullanımı (genellikle LVAD).

Transplanta Köprü: Transplanttan önce yüksek ölüm riskinden hastayı hayatta tutmak için MDD kullanımı (LVAD veya BiVAD).

İyileşmeye Köprü: MDD'yi kaldırmak için kardiyak fonksiyon yeterli düzelineye kadar hastayı hayatta tutmak için MDD kullanımı (LVAD veya BIVAD).

Destinasyon Tedavisi: Kalp transplantı için uygun olmayan son evre KY hastalarında uzun dönem MDD kullanımı (LVAD).

Kısaltmalar: LTVAD- Uzun ömürlü ventriküle yardımcı cihaz; LVAD- Sol ventriküle yardımcı cihaz; MDD- Mekanik dolaşım desteği. (*Mikowski P, Dickstein K. Et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the study group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail.2007;9:684- 694*)

Geçici Mekanik Dolaşım Desteği Uygulaması

Geçici MDD seçiminde; cihazın uygunluğu, multidisipliner ekibin cihazı iyi bilmesi, yatkınlığı ve hastaya özel ihtiyaçlara dayanması gerektiği konusunda klinik

uygulama önerileri desteklenmeli ve uygulanmalıdır . Geçici cihaz seçenekleri aşağıdakileri ihtiva eder:

1. Intra- aortik Balon Pompası (İABP):

İABP Kardiyojenik şokta en yaygın kullanılan MDD cihazıdır. 7F-8F katetere monte edilmiş poliüretan membrandan yapılmıştır; İABP desendan torasik aorta içerisine sol subklavyen arter çıkışının tam distaline yerleştirilir. Balon kalp siklusu ile uyum içinde şişirilmesi ve söndürülmesi için zamanlanır, böylece diyastolik kan basıncı yükselir ve SBP düşer; ortalama arter basıncı, kardiyak indeks, serum laktat düzeyi ve katekolamin ihtiyacı çok az düzelir.

- 2012'den önce AHA ve ESC kılavuzları, KŞ'de İABP kullanımını sınıf I olarak tavsiye etmiştir. Mİ ile ilişkili KŞ'de erken revaskülarizasyona (perkütan veya cerrahi) gidecek hastalarda 30 günlük mortalite (hemodinamik stabilizasyon zamanı, serum laktat düzeyi, YBÜ yatış süresi, katekolamin dozu ve süresi, renal fonksiyon) veya 1 yıllık sonuçları İABP desteği ile farklı bulunmamıştır (IABP-SHOCK).

Bu sonuçlar çok yeni ESC revaskülarizasyon ve ST-yükselmez AKS kılavuzlarında, İABP'nin KŞ'deki rutin kullanımını Sınıf IIIA tavsiyeye indirgenmesine neden oldu.

Klinik Uygulama için Tavsiyeler:

İABP'nin Akut mitral yetersizliği veya ventriküler septal defekti olan KŞ'li hastalarda düşünülmesi önerilir ve diğer MDD cihazları temin edilemediğinde, kontrendike olduklarında veya yerleştirilemediklerinde; derin şiddetli KŞ'leri olan belirli hastalarda düşünülebilir.

2. Perkütan Mekanik Dolaşım Desteği:

Günümüzde temin edilebilen perkütan MDD'ler: **TandemHeart** ve micro-axial **Impella** 2.5, CP ve 5.0 sistemlerdir. 2009 yılında yayınlanan bir meta-analiz, bu cihazlardan birkaçını İABP ile karşılaştıran 3 randomize çalışmanın (2 Tandem-Heart, 1 Impella 2.5 ile) sonuçlarını topladı. Perkütan MCS ile tedavi edilen hastalarda; mortalite farkı olmayan yüksek KI, yüksek OAB, düşük PKUB ve daha sık kanama komplikasyonları vardı. Impella CP'yi İABP ile karşılaştıran yeni bir randomize çalışmada; hastalarda mortalitede veya sekonder sonlanım noktalarında

fark gözlenmedi. PK öncesi Impella cihazlarıyla tedavi edilen KŞ'li hastalarda, MDD yerleştirme hastaneden taburcu olmada (potansiyel karıştırıcı değişkenler düzeltildikten sonra bile) sağkalımı kuvvetle arttırdı (US pella registry).

3. Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu (ECMO):

Hastalar kalp yetmezliği, solunum yetmezliği veya bunların bir kombinasyonu nedeniyle ECMO'ya ihtiyaç duyabilir. İzole solunum yetmezliği olan seçilmiş uygun hastalar, MV'ye rağmen önemli bir kalp disfonksiyonu olmayanlar sıklıkla veno-venöz ECMO ile tedavi edilir. Diğer yandan Veno-arteriyel ECMO hem kardiyovasküler hem de solunum sistemlerini desteklemek için kullanılır; KŞ'de sıklıkla kullanılır.

- ECMO'nun **rölatif** kontrendikasyonları: >75 yaş, <1 yıl yaşam beklentisi, ciddi periferik damar hastalığı, ileri karaciğer hastalığı, sistemik antikoagülasyon kontrendikasyonları ve nörolojik hasardır. Veno-arteriyel ECMO'nun olası kontrendikasyonları: Distal bacak iskemisi, tromboembolizm, inme, kanama, hemoliz, enfeksiyon ve aort kapak yetersizliğidir.

Periferik yerleştirme ile ilgili ortak konu; periferik yerleştirme SV'nin yetersiz boşalmasına neden olabilen SV afterload'unun yükselmesi ile sonuçlanır. Bu durumlarda, veno-arteriyel ECMO'yu; IABP, Impella desteği, atriyal septostomi veya diğer havalandırma manevraları ile birleştirmek, daha eksiksiz SV boşalmasının elde edilmesine yardımcı olabilir. Veno-arteriyel ECMO merkezi olarak yerleştirilirse, SV dekompresyonunu optimize etmek için doğrudan sol atriyuma bir vent yerleştirilebilir.

ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*) kayıt raporu, hastaların %56'sının ECMO dekanülasyonuna kadar hayatta kaldığını gösterdi; oysa ECMO kardiyak bir nedenden dolayı kullanıldığında %41'i çıkışa kadar hayatta kaldı. Potansiyel geri dönüşlü sebepleri (akut fulminant miyokardit) olanlarda sonuçlar daha iyi olmuştur. Oysa kardiotomi sonrası KŞ sonuçları, faydası oldukça azdır.

Klinik Uygulama/Tedavi İçin Öneriler:

Veno-arteriyel ECMO'nun, alternatif bir geçici MDD cihazı ile beraber veya CPR sırasında hızla iyileşmesi beklenmeyen, kötü oksijenasyona sahip hastalarda tercih edilen geçici MDD seçeneği olabileceği önerilir.

® *Klinik deyim ve pratik uygulamalarımıza göre Düşük Kalp Debisi Sendromunda; Geçici MDD kullanımı (İABP ve ECMO) Tavsiyeleri:*

1. Yeni gelişen DKDS hastalarında (yeni gelişen KY ve DKDS ile akut iskemi, gebelik kardiyomyopatisi, akut miyokardit, kardiyotoksisite); optimum intravasküler volüm sağlandıktan sonra etkili doz ve sürede İV tıbbi farmakolojik destek (TFD) tedavileri ile düzelmeyen ve altta yatan rezidüel SV fonksiyonu iyi veya korunmuşsa, olası presipite eden sebepler de bertaraf edildikten sonra geçici MDD implantasyonu yapılır. MDD implantasyonu sırasında TFD tedaviler aynen sürdürülür; hemodinami stabilize olup da DKDS bulguları kaybolduktan sonra MDD desteği azaltılarak sonlandırılmadan önce TFD azaltılarak kesilir.
2. Uzamış DKDS’de mekanik destek öncesinde altta yatan rezidüel SV fonksiyonu ve sistemik hipoperfüzyonun son organ hasarının ciddiyeti ile transplantasyon şansı değerlendirilir. Bu kronik hastalarda tedavinin hedeflerinden birisi de daha başlangıçta konjesyon ile dekompanasyonun diğer olumsuz vital etkilerinin düzeltilmeye çalışılmasıdır; aşırı volüm yüklenmesi ve diüretik direncinde RTT, ciddi hipoksemi’de MV ve aritmilerde hız kontrolü. Bu morbitler düzeltildikten/kontrol altına alındıktan sonra önce TFD başlanır; yeterli cevap alınmazsa buna geçici MDD’nin, standart tıbbi ve cerrahi tedaviye zaman kazanmak için (örn. En tipik cerrahiye gidebilmek için;- geçirilmiş Mİ’ye bağlı ciddi sistolik SV disfonksiyonlu hastada tekrarlayan iskemi ve dekompanasyon ile belgelenmiş canlı veya iskemik dokusu bulunan; 3-damar hastalığı; enfektif endokarditte ciddi SV sistolik disfonksiyonu ile kötüleşen kapak regürjitasyonu; akut miyokardit ile komplike sistemik Lupusta steroid tedavisinin etkisinin görülmesi için), eklenmesi düşünülebilir.
3. *Primer prensip olarak* kronik ileri KY’de kronik DKDS’da; özellikle vital organ fonksiyon bozukluğu (örneğin kronik böbrek yetersizliği, kardiyak kaşeksi ve geri dönüşsüz pulmoner arteriyel hipertansiyon) ile giden son-organ morbitleri gelişmişse, kalp transplantasyon şansı da bulunmuyorsa MDD (geçici veya uzun-ömürlü) implantasyonu yapılmamalıdır.

Sağ Ventrikül Desteği

Sağ ventrikül yetersizliğinin (sağ ventrikül enfarktüsü dahil) geçici tedavisi için MDD seçenekleri şu anda geliştirilmekte ve çalışılmaktadır. “*The Impella RP (Abiomed Europe)*” intrakardiyak microaxial kan pompasıdır; femoral venden perkütan yolla yerleştirilebilir. Kateter uygun pozisyonda konumlandığında; SĞV iş yükünü azaltmak ve kalbin düzelmesini sağlayarak sağ taraftaki kalp hemodinamiğini restore etmek amacıyla giriş bölgesinden (inferior vena cava’daki kanül içinden), pulmoner artere kan aktarabilir. Şu anda bir insani yardım kuruluşu tarafından kulla-

nılması onaylanmıştır (*RECOVERRIGHT çalışması*). “*The Tandem-Heart cihazı*” SĞV destek yapılandırması için daha önce kullanılmıştır, kullanımı ile ilgili veriler büyük ölçüde küçük vaka serileriyle sınırlıdır.

Diğer Mekanik Tedaviler:

“*The CentriMag (St. Jude Medical) ventricular assist system*”, Hem univentriküler hem de biventriküler şekilde kullanılabilir. Santral kanülasyon median sternotomi ile yapılır. Cihaz, 10 L/dk'ya kadar akış sağlama yeteneğine sahip manyetik olarak havalandırılmış bir rotor içerir; içeriye akım kanülü sol atriya veya doğrudan SV apeksine yerleştirilir ve çıkış kanülü ise asendan aort içine dikilir. SĞV yardımcı olması için, giriş kanülü sağ atriya yerleştirilir ve çıkış kanülü ise ana pulmoner artere yerleştirilir. Sadece kısa süreli kullanım için onaylanmış olmasına rağmen, CentriMag cihazıyla daha uzun süreli destek raporları vardır.

BÖLÜM IV.

Dekonjesyon Tedavileri

- 4.1. Kalp Yetersizliğinde Konjestif Sendromda Diüretikler
- 4.2. İleri Kalp Yetersizliğinde Konjesyon Tedavisinin Zorlukları
- 4.3. Diüretikler ve Renal Tübüler Fonksiyon
- 4.4. Konjesyonlu Kalp Yetersizliğinde Diüretik Kullanımı
- 4.5. Kalp Yetersizliğinde Diüretik Direnci
- 4.6.A Hipertonik Salın Solüsyonu
- 4.6.B Osmotik Diüretik Mannitol

EMA TIP KİTABEVİ

4.1.

Kalp Yetersizliğinde Konjestif Sendromda Diüretikler

PRATİK KULLANIMA TAVSİYE ve KANITLAR

Başlarken:

Diüretikler kalp yetersizliğine eşlik eden konjestif sendromun tıbbi tedavisinin birinci sıradaki önemli ve vazgeçilmez gibi görünen bir parçası olarak kalmıştır (fizyolojik sınıflaması **Tablo 1**'de sunulmuştur). Diüretik tedaviler sıvı retansiyonunu kontrol eder ve kalp yetersizliğinin konjestif semptomlarını hızla düzeltirler.

- ACC / AHA (*The American College of Cardiology/American Heart Association*) cemiyetleri diüretik kullanımına “sıvı retansiyonun kanıtı bulunan semptomatik KY” hastalarında sınıf I endikasyon verdi.¹

Aslında, diüretikler KY tedavisinde kullanılan ve sıvı retansiyonunu kontrol eden, pulmoner ve/veya periferik ödem bulunanlarda hızla semptomatik yararlar sağlayan tek ilaç grubudur.

- o Kalp yetersizliği hastalarında diüretikler tek başına kullanıldığında klinik stabiliteyi etkileyemediğinden, her zaman bir anjiyotensin çeviren enzim (ACE) inhibitörü ve bir β -bloker ile birlikte kullanılmalı gerekir (standart rejim “furosemid +ACE/ARB + Beta-bloker”).

Diüretikler yaygın kullanımına rağmen, bunların mortalite veya morbidite üzerindeki etkilerini değerlendiren geniş kapsamlı randomize klinik çalışmalar henüz yapılmamıştır (aldosteron antagonistleri hariç). Ayrıca, diüretik kullanımına bağlı hem aşırı diürece sekonder hipovolemi hem de yetersiz diürece sekonder hipervolemi, kardiyak patofizyoloji üzerinde çoğunlukla olumsuz etkilere sahip olduğundan, diüretik kullanımında dengeli diürez ile stabil hemodinami ve normal sıvı

volümünün sağlanmasına (özellikle intravasküler volüm odaklı optimum sıvı dengesinin korunması ile) özen gösterilmelidir.

Bu nedenle, uygun diüretik kullanımıyla ilgili soruların çoğunun cevabı (hastalığın farklı etiyolojik sebepleri ve altta yatan yapısal kardiyak patolojinin tipi, hastaların bireysel farklı klinik karakteristiklerinden dolayı belki de hiçbir zaman kanıta dayalı bir çalışma yapılamayacağından çoğu zaman göz ardı edilmemesi gereken) uzman görüş ve deneyimlerine bağlansa da belirsizliği devam etmektedir.²

®-- *Konjestif sendrom kliniğinin heterojenliği, hasta profiline çeşitliliği ve çok faktörlü değişebilen patofizyolojisinin dinamikliği ve de anlık değişkenliği dikkate alındığında bilgili, deneyimli ve donanımlı uzmanın görüş ve önerileri bazen temel fizyoloji ve farmakokinetik bilgilerin sınırlarını zorlasa da hasta odaklı, enstantane olarak bireysel, çok değerli olabilir.*

Tablo 1. Diüretik İlaçların Fizyolojik Sınıflaması

Proksimal Diüretikler	Kulp-Diüretikler	Distal Kıvrık Tubulus Diüretigi	Toplayıcı Kanal Diüretigi	Akuaretikler
Karbonik Anhidraz İnhibitörleri: <ul style="list-style-type: none"> • Asetazolamid 	Na-K-2Cl (NKCC2) İnhibitörleri: <ul style="list-style-type: none"> • Furosemid • Bumetanid • Torsemid • Etakrinik asit 	Na-Cl (NCCT) İnhibitörleri: <ul style="list-style-type: none"> • Hidroklortiy azid • Metazolon • Klortalidon • İndapamid Diğerleri 	Na+ Kanal Blokerleri (ENaC İnhibitörleri): <ul style="list-style-type: none"> • Amilorid • Triamteren • Aldasteron antagonistleri sprinolakton, eplerenon. 	Vazopressin Reseptör Antagonistleri: <ul style="list-style-type: none"> • Tolvaptan

Diüretiklerin Vasküler Etkileri:

Diüretiklerin konjesyonun rahatsız edici semptomlarını birkaç mekanizma ile düzelttiğine inanılmaktadır.

- Kulp-diüretikleri, diüretik etkilerinden bağımsız görünen hemodinamik değişiklikleri de indükler; özellikle intravenöz verildikten sonra önce venodilatörler gibi davranırlar ve sağ atriyal ve pulmoner kapiller uç (kama) basınçları dakikalar içinde hızla düşürürler.^{3,4} Hemodinamideki başlangıçtaki bu düzelme vazodilatör prostaglandinlerin salınımına sekonder olabilir.⁵ Deneysel (Hayvan ve insan) çalışmalar kulp-diüretigi furosemidin damarları doğrudan genişlettiğini göstermiş ve bu etkinin, indometasin (ve diğer non-steroidal antienflamatuvar

ilaçlar) ile inhibe edilebildiğinden, lokal prostaglandinlerin kulp-diüretiklerin vazodilatör özelliklerine katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür.⁶

- Miyokard enfarktüsünde akut akciğer ödemi oluşumunda; furosemid infüzyonunun ilk 15 dakikası içerisinde sırası ile venöz kapasitansta artış ve pulmoner kapiller uç basıncında düşüş ölçülürken, zirve diüretik etkisi infüzyonun 30 dakikasında olmuştur.^{7,8} Bumetanid gibi diğer kulp-diüretiklerin de farklı etkilere sahip olduğu bildirilmiştir.⁹
- İleri KY hastalarına verildiğinde şaşırtıcı olarak diüretiklere arterioller vazokonstriktör yanıt da bildirilmiştir.¹⁰ Bu hastalarda plazma renin ve norepinefrin düzeylerindeki artış; kalp debisinde düşme ve pulmoner kapiller uç basıncında artışla sonuçlanan arterioller vazokonstriksiyona neden olur. Hemodinamik bu değişiklikler, muhtemelen diürece bağlı birkaç saat içinde geriye döner ve tersine çevrilir.
- Kulp-diüretiği uygulamasına verilen vazokonstriktör cevap, kronik kulp-diüretiği tedavisindeki hastalarda daha sık görülür.¹⁰ Bu durumda, esas olarak Renin/Anjiyotensin/Aldosteron ekseninin kronik stimülasyonu (özellikle vazodilatör ve inotropik beta adrenerjik reseptörlerin 'down regülasyonu' [indirgenerek düzenleme] ve yoğunluğunun azalması ile), vasküler sistemin vazokonstriksiyonuna götürebilir. Farklı diüretiklerin vasküler sistemde kompleks ve çok faktörlü etkilere sahip olması muhtemeldir.

Diüretiklerin Nörohormonal Etkileri

Diüretik ilaçlar çeşitli mekanizmalar ile Renin-Anjiyotensin-Aldosteron eksenini uyarır.

- Kulp-diüretikler, Makula densa hücrelerine NaCl alımını inhibe ederek renin salgılanmasını uyarır. Kulp-diüretiğine duyarlı $[Na^+ - K^+ - 2Cl^-]$ yardımcı-taşıyıcı (cotransport) sistemi ile sodyum/klorür geri alımı renin salgılanması için makula densa aracılı yolun santral bölmesidir.¹¹ Makula densada $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ alımının engellenmesi, renin salgılanmasını direkt olarak uyarır; böylece anjiyotensin II ve aldosteron salgılanmasında volüm-bağımsız bir artışa yol açar.
- Kulp-diüretiği bununla birlikte, renin salgısını daha da arttıran renal prostasiklin üretimini de uyarır.
- Tüm diüretikler; daralan hücre dışı sıvı (*extracellular fluid* [ECF]) volümü ile renin salgılanmasını ve böylece vasküler mekanizmasını uyarabilir.
- ECF volümün daralması ayrıca atriyal natriüretik peptidlerin (ANP) salgılanmasını da inhibe eder. Diğer etkileri arasında, ANP renin salımını inhibe eder.
 - İlginç şekilde, hemodinamik parametreler elde etmek için kullanılan agresif

vazodilatör tedavi ve diürez kombinasyonu, önce NH aktivasyonunun azalmasına neden olmuştur.¹²

®- *Bunun klinik yorumu akut dekompansemanın erken evresinde bozulmuş hemodinamiyi (düşmüş kalp debisi ve kalbin yükselmiş dolum basınçları ile renal hipoperfüzyon ile) düzeltmek için harekete geçen kompansatuvar nörohormonal aktivasyonun henüz fizyolojik ölçülerde olduğunda özellikle konjesyon ile preload ve afterload'un dikkatli (hipotansiyon ve hipovolemiden kaçınarak) ve etkin düşürülmesi semptomatik düzelmenin yanında hemodinamik düzelmeye ile erken klinik normalleşmeye ve uzun dönemde kronik KY'de SV remodelinginin baş aktörü nörohormonal aktivatörlerin uyarıcı/tetikleyicilerini baskılayacağından bu olumsuz riski kontrol altına alıp en azından progresyonunu durduracaktır (özellikle çoklu RAAS ve beta-bloker kombinasyonu ile).*

Konjestif kalp Yetersizliğinde Diüretiklerin Klinik Kullanımı

Sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ACE inhibitörlerin (veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin) ve β -adrenerjik blokerlerin mortalite yararı iyi belgelenmiştir. Bununla birlikte, sonlanım noktasında ölüm olan tüm yeni kalp yetersizliği çalışmaları, kaçınılmaz olduğundan diüretikler ile tedavi gören hastaları da ihtiva etmiştir; çünkü diüretikler günümüzde de KY tedavisinin emsalsiz önemli bir parçası olmaya devam etmektedir.

- SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) çalışması kayıtlarında, diüretikler, hastaların %62'sinde kullanılan, kalp yetersizliği için en çok reçete edilen ilaçlardır.¹³ 1960'lı yıllarda kulp-diüretiklerinin KY tedavisinde önemli bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Klinisyenlere sıvı retansiyonunu ve konjesyonu agresif olarak tedavi etme imkânı verir. Bununla birlikte, diüretiklerin etkinliğinin değerlendirildiği çok merkezli ve randomize birkaç çalışma gerçekleştirilmiş ve sonuçta diüretikler hızla bu hastalığa sahip hastaların tedavisinin standart bir parçası haline gelmiştir.¹⁴
- Diüretikler konjesyonun semptomlarını dramatik bir şekilde iyileştirdiğinden günümüzde KY'nin farmakolojik tedavisinde nörohormonal blokerlerin ayrılmaz bir parçasıdır. Ancak stabil ve semptomatik KY hastalarında ACE İnhibitörlerinin eklenmesinden sonra diüretik ihtiyacının azalmadığı da gösterildi.^{15,16}
- Randomize bir çalışmada stabil fakat semptomatik KY hastalarında,¹⁶ diüretik tedavisinin kesilmesinden sonra hastalar ya lisinopril ya da plaseboya randomize edildi; hastaların %71'ine kötüleşen semptomlar nedeniyle diüretik tedavisi yeniden başlandı; ancak, plasebo veya lisinopril grubunda tedaviye yeniden başlayan hasta sayısı arasında anlamlı bir fark yoktu.

- İlginç olarak, bazalde alınan günde >40 mg furosemid dozu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%27 ve sistemik hipertansiyon hikayesi diüretik tedavisine yeniden başlama ihtiyacını bağımsız olarak öngördü.
- ACE inhibitörlerinin, diğer farmakolojik ajanların yokluğunda hücre dışı sıvı volümünü azaltacağını düşünmek önemlidir; fakat birçok durumda sinerjistik etkili diğer ilaçlar da gerekebilir. Bu paradoksun açıklaması, diüretiklerin böbrek fonksiyon eğrisini sola kaydırmasından kaynaklanmaktadır (**Şekil 4 bkz. 553**).
- Sabit ortalama arter basıncı ve diyetle sabit tuz alımında atılımının artmasına izin veren ACEİ'ler sadece böbrek fonksiyon eğrisini sola kaydırmakla kalmaz, aynı zamanda periferik vazodilatasyon yoluyla ortalama arter basıncını da düşürür ve gerçeğin altında yatan paradoksu açıklar. Bu nedenle, diüretiklerin yokluğunda ACE inhibitörleri idrar sodyum atılımında bir değişiklik yapamazlar, çünkü böbrek fonksiyon eğrisindeki yarattığı değişim, kan basıncındaki azalma ile dengelenir.
- Klinisyenler özellikle çok az semptomlu ve yakında kötüleşen KY epizodu olmayanlarda diüretik tedavisini keserken dikkatli olmalı ve tedavi durdurulduktan sonraki özellikle ilk 4 hafta sırasında hasta titizlikle izlenmelidir, dekompanse KY nedeniyle yarım doz fazlasında diüretik tedaviye yeniden başlama gerekebilir.¹⁷
- Kalp yetersizliği için önemli bir risk faktörü olan hipertansiyonun klortalidon gibi tiazid benzeri diüretik ile kronik tedavisi sonucunda plaseboya göre sistolik hipertansiyonda KY insidansı %53 düşmüştür (*Stop Hypertension in the Elderly Program [SHEP]*).¹⁸
- Benzer şekilde, KY gelişimini önlemede klortalidon ile tedavi Amlodipin'den daha üstün bulunmuştur; amlodipin ile KY gelişme riski %38 daha büyük bulunmuştur, 6 yıllık takipte ise mutlak KY gelişme risk farkı %2.5 olmuştur (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial [ALLHAT]*).¹⁹
- Tüm majör uzun dönem hipertansiyon çalışmaları yeniden incelendiğinde: KY gelişimine diüretiklerin etkisi değerlendirildiğinde diüretiklerin kalp yetersizliği riskini %52 azalttığı bulundu.^{20,21} Böylece, dolaylı olsa da hipertansiyondaki deneyim, diüretiklerin KY'li hastalarda ve KY gelişim riskini düşürmede yüksek olanlarda faydalı olduğu hipotezini desteklemiştir.

Diüretik Kullanımı ile İlişkili Olumsuz Etkiler:

Diüretiklerin kullanımı ile ilişkili olumsuz etkiler (**Tablo 2**)'de gözden geçirilmiştir. Bunlardan sonuçları en ciddi iki komplikasyon aritmiler ve elektrolit anormalliklerinin gelişmesidir.

Tablo 2. Diüretiklerin komplikasyonları

Komplikasyonlar	Koruyucu Yaklaşımlar
Elektrolit Anormallikleri: Hiponatremi Hipokalemi Hipomagnezemi	Aktif olarak diürez olduğunda periyodik elektrolit takibi ve ACE inhibitörlerin dozu ayarlanır.
Aritmiler: ESSV boşalımı Metabolik alkaloz; Azotemi	Potasyum- tutucu diüretiklere dikkat edilir: Serum potasyum konsantrasyonu 4-5 tutulur. Günlük vücut ağırlığı tartılır.
Glikoz intoleransı Hiperlipidemi Hiperürisemi Erektile disfonksiyon	Klinisyen tarafından düzenli değerlendirilir. Özellikle NSAII (nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar) gibi ilaçların alımı kontrol edilir, engellenir.
• Ototoksisite	Özellikle üremik ve aminoglikozid kullanımında hızlı boluslar kısıtlanır. Furosemid infüzyon hızı 240 mg/24 saat ile sınırlandırılır.
Progresif KY	

Kısaltmalar: ESSV-Ekstraselüler Sıvı Volümü; KY-Kalp yetersizliği

Aritmiler

Birçok çalışmada, potasyum koruyucu (tutucu) olmayan diüretiklerin kullanımıyla aritmi sıklığının arttığı gösterilmiştir.²² Popülasyona dayalı bir olgu kontrol çalışmasında, tedavide tiyazid diüretik bulunması ve dozu primer yüksek kardiyak arrest riski ile ilişkili gösterilmiştir.²³ SOLVD araştırmacıları benzer şekilde, başlangıçta potasyum- koruyucu diüretik kullanımının artmış risk ile ilişkili değilken başlangıçta potasyum koruyucu olmayan diüretik kullanımının, aritmik ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur.²⁴ ACE İnhibitörleri veya potasyum desteğinin varlığı veya yokluğu bu ilişkiyi etkilememiştir. ACE İnhibitörü alan ve almayan hastalar arasında potasyum düzeylerinde anlamlı fark da yoktur.

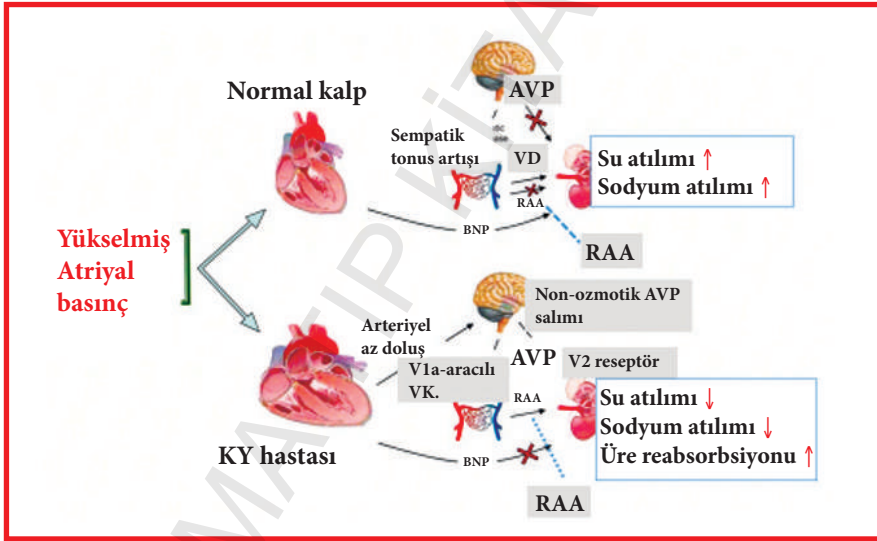
Diüretiklerin Sebep Olduğu Elektrolit Anormallikleri ve Diğer Metabolik Sonuçları:

Hiponatremi

İntravasküler serbest sıvı artışından dolayı konjestif KY'de hiponatremi gelişir. Bu hastalarda Serbest su retansiyonu çoğunlukla artmış tübüler sodyum reabsorbsiyono-

nu ve Renin- Anjiyotensin- Aldosteron aksının aktivasyonu durumunda meydana gelir². Su retansiyonuna en azından kısmen artmış vazopressin düzeyleri ve ardından da böbreklerdeki vazopressin reseptörlerinin aktive olması sebep olur.

- Diüretikler, etkin arter volümü azaltarak vazopressinin uyarılmasına katkıda bulunabilir.^{25,26} (Şekil 1) Aslında, klinikte birçok hastanın hastaneye normal serum sodyum düzeyi ile girdiği fakat birçoğunda kulp-diüretikleri ile agresif diürezden sonra hiponatremi geliştiği bilinmektedir. Yakın geçmişteki bazı çalışmalarda, serum sodyumundaki (130 ila 135 mEq/L) en hafif düşüşlerin bile, kötüleşen KY için hastaneye yatırılan hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir.



Şekil 1. Normalde ve Kalp Yetersizliğinde Vazopressin Etkileri.

Kısaltma: VK- vazokonstriksiyon, VD- vazodilatasyon, RAA- renin anjiyotensin aldosteron, aVP- Arginin vazopressin, KY- kalp yetersizliği

Konjestif kalp yetersizliğinde hiponatremi tedavisi, kalp fonksiyonlarını düzeltme, aşırı volüm yüklenmesini azaltma ve serbest su alımını kısıtlama gayretlerini içerir.

- Bazı hastalarda renal perfüzyonun düzeltilmesi için intravenöz inotropik destek ve/veya düşük dozlarda (1-3 mcg/kg/dk) dopamin ile dopaminerjik destek gerekebilir.

- Hiponatremi, bu hastaların en azından bir kısmında etkin arteriyel kan volümündeki bozulma ile gittiğinden veya yönlendirildiğinden, bu durumda bir ACE inhibitörünün eklenmesi serum sodyum seviyesinde bir düzelmeye neden olabilir.²⁷ Vazopressin reseptör antagonistleri (*'aquaretik'* ajanlar da denilen), KY'de su tutulumu tedavisinde KY'li hiponatremik hastalarda tedavi rejimi (kronik kullanımda ciddi hepatotoksik dezavantajları ile), diğer standart tedavilerin önemli bir bileşeni olmaktan uzaktırlar.^{28,29} Günümüz kılavuzların tavsiyesi: konjestif KY'de dilüsyonel hiponatremide geçici olarak kullanılabilir.

Elektrolit Dengesi Bozuklukları:

Potasyum

Renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu böbrek tübülüsünde potasyum için sodyum değişimini (sodyumun geri alımı potasyumu atılımı) arttırdığından hipokalemiye yol açar.² Potasyum-tutmayan diüretikler, distal tübülüse ulaşan sodyum yükünü arttırarak hipokalemiyi daha da arttırmırlar. Bu, Renin-Angiotensin-Aldosteron ekseninin daha fazla aktivasyonu ile ilişkilendirilen potasyumun idrarla atılımına yol açar.³⁰ Sonuç olarak, kronik KY'li birçok hastada, periferik dolaşımdaki potasyum seviyelerinin dengelemesine yardımcı olmak için hücre içi depolardan salgılanan potasyum ile tüm vücut potasyum depolarında bir azalma gelişir.

- Hipokalemi, malign aritmî gelişimi için önemli bir risk faktörüdür.⁴ Birçok uzman konjestif KY'li hastalarda potasyum konsantrasyonlarının 4.5 ila 5.0 mEq/L aralığında tutulması gerektiğine inanmaktadır.² Dolayısı ile geçmişte, bir kulp-diüretiği alan KY hastalarının çoğuna (günümüzde önerilmeyen) oral potasyum desteği bile verilmiştir.
- KY hastalarında hipokalemi insidansı, beta-blokerler ve Aldosteron Antagonistleri (AA) ile ACEİ/ARB'lerin birlikte kullanımıyla azalmıştır; aksine son zamanlarda yapılan bir araştırmada aldosteron antagonistlerinin kullanımının artması sonucunda potansiyel olarak zararlı hiperkalemiye bağlı hastaneye yatış oranlarında önemli artışlar bile gösterilmiştir.³¹
 - Hiperkalemi riskini azaltmak için ACEİ/ARB ile AA kombine edilecekse AA'nın dozu azaltılmalı veya gün aşırı (spironolakton günde 25 mg yerine kombinasyon ile gün aşırı 12.5 mg gibi) kullanılmalıdır.
 - Potasyum konsantrasyonu önceden 4 mm (4 mEq/L) üzerinde olanlarda ve >70 yaş yaşlılarda, hatta kronik hafif böbrek hastalığında bile potasyum-tutucu ajanların kullanımında özel bir dikkat gösterilmelidir.

Hipomagnezemi

Hipomagnezemi, hipokalemiye benzer mekanizmalar ile gelişir; ancak hipomagnezeminin kalp yetersizliğinde daha az önemli olduğu kanıtlanmıştır. Hipomagnezemi bazı küçük çalışmalarda ventriküler ektoopi ve mortalitede artışla ilişkilendirilse de Hipomagnezemi (*Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation [PROMISE]*) çalışmasında mortalitede bir artış ile ilişkili bulunamamıştır.

®-- Bu arada, *serum ve doku magnezyum konsantrasyonları arasında zayıf bir korelasyon bulunduğundan hipomagnezemi varlığının değerlendirilmesi pratikte zordur*³² ve özellikle tekrarlayan ventriküler taşiaritmilerin klinik tedavi yaklaşımında unutulmamalıdır!

Magnezyum eksikliği hafif orta şiddette KY’de daha az görülür. Ancak kardiyak transplant- sonrası, yoğun bakım ünitesinde yatanlar, hastaneye yatışı gereken ciddi semptomlu ve yüksek doz diüretik tedavideki veya öncesinde hipokalemi bulunan hastalar hipomagnezemiye daha duyarlı popülasyonlardır.²

®- *Bu hasta gruplarında; özellikle konjesyonlu ileri KY ‘de kronik kulp-diüretiği almakta olan ve mevcut hipokaleminin düzeltilmesine rağmen tedaviye dirençli tekrarlayan ventriküler taşiaritmilerde serum magnezyum konsantrasyonundan bağımsız Magnezyum replasmanı kuvvetle düşünülmelidir.*

Diüretik Paradoksu:

Kalp Yetersizliğinin Progresyonu

Konjestif KY’de diüretik kullanımı RAAS’ın aktivasyonu ile ilişkili olduğundan, özellikle birlikte, eşzamanlı renin anjiyotensin inhibitörü (ARB/ACE inhibitörü) almadan kontrolsüz tek başına diüretik kullanımı” ile KY progresyonunun artabileceğini bilmek inanmak önemlidir.

- SOLVD çalışmasının retrospektif bir analizinde, kötüleşen konjestif KY için hastaneye yatış veya ölüm riski, diüretikle tedavi edilmeyen veya potasyum-koruyucu/tutucu bir diüretik alan hastalara kıyasla, potasyum- tutucu- olmayan diüretik (kulp-diüretiği) alan hastalarda anlamlı olarak artmıştır.¹³

Kulp-diüretiklerin RAAS aktivasyonuna neden olan sodyum kaybını uyararak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

- Bu nedenle diüretikler her zaman, ACEİ’ler/ARB, β -blokerler ve uygun olduğunda bir aldosteron antagonistini ihtiva eden çoklu RAAS inhibitörleriyle (tercihen ‘tam RAAS blokajı’ ile) birlikte kullanılmalıdır.

Diüretik Kullanımında Uzman Tavsiyeleri:

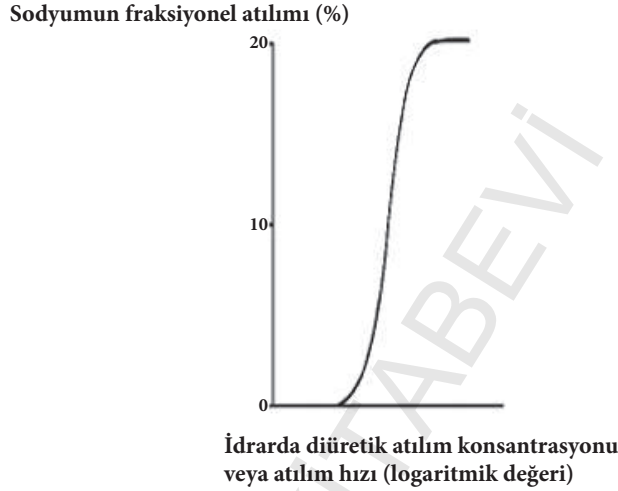
Diüretik Seçimi ve Doz Ayarlaması

- Aşırı volüm yükünün gelişte bulgu ve kanıtları veya sıvı retansiyonun hikayesi bulunan çoğu hastalar, bir ACEİ/ARB ve bir β -bloker ile birlikte diüretik ile tedavi edilmelidir. Sıvı retansiyonu yeni başlayan hastaların semptomlarında çok daha hızlı iyileşme sağlayacağından diüretikler bunlarda kullanılan ilk ilaç olmalıdır.
- Hafif semptomları olan hastaların (NYHA sınıfı II gibi) ise başlangıçta diyetle tuz kısıtlanması ile bir tiazid diüretiği ile tedavi edilmesi gerektiği tavsiye edilmektedir;³³ ancak bu yaklaşımı destekleyecek objektif bir kanıt bulunmadığından, birçok uzman tiazid diüretiklerin KY hastalarında (diüretik direncinde yüksek doz kulp-diüretiğine kombine edilen ardışık diüretik stratejisi hariç) az etkili (uygun dozda kullanımına rağmen yetersiz diürez ile) olduğuna inanmaktadır.
- Hastalarda orta ile şiddetli KY semptomları (NYHA sınıfı III- IV gibi) veya böbrek yetersizliği bulunduğu, kulp-diüretiği hatta gerektiğinde periferik ödem, asit, konjestif hepatomegali gibi konjesyon ile hastaneye yatırılarak İV kulp-diüretiği kullanılır.
- Konjesyonlu KY'de Ayaktan diüretik tedavisine; idrar çıkışı artıncaya ve vücut ağırlığı (kilo) düşünceye kadar (~1.0 kg/gün) gittikçe arttırılan düşük dozlar ile başlanmalıdır. Bazı hastalarda diüretik tedavi sırasında hipotansiyon veya azotemi gelişebilir; bunlarda diürez hızının yavaşlatılması gerekirken böylece yavaşlayan dekonjesyon tersine persistan aşırı volüm yüklenmesine bağlı değişen farmakokinetiklerinden dolayı diğer tedavi ajanlarının etkinliği kısıtlanabilir, bozulabilir; ayrıca persistan yüksek dolum basınçları uyumsuz (maladaptif) kalp remodelingini arttırabildiğinden övolemi sağlanıncaya kadar diüretik tedavi tamamen terk edilmek yerine daha düşük bir seviyede tutulmalıdır.
- Normal bir böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda Furosemid diüretiğinin tipik başlangıç dozu 20 mg'dır; ancak 40-80 mg da gerekebilir. İdrar çıkışı ve kilo kaybını sürdürmek ve korumak için dozda daha fazla ayarlamalar ve de artışlar gerekebilir. Böbrek yetersizliği olan hastalarda, furosemid dozu 160 mg'a kadar yükseltilebilir ve genellikle 40-80 mg gibi daha büyük başlangıç dozları gereklidir.
- KY tedavisinde kulp-diüretiklerin "*tavan dozu*" ve maksimum etkili görülen tek dozları aşağıda tanımlanmıştır:³³

- Furosemid: Maksimum dozlar 40-80 mg'dır İV veya (160-240 mg) PO.
- Torsemid: Maksimum dozlar 20-50 mg İV veya PO'dur.
- Bumetanid: Maksimum dozlar 2-3 mg İV veya PO'dur.

(Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med 1998; 339:387-395).

Kulp-diüretikler için “dik doz-cevap eğrisi” nedeniyle (**Şekil 2**), net diüretik cevabına neden olan yeterli dozu gereklidir. Bazı uzmanlar, bu etki gösterilinceye kadar dozun iki katına çıkarılmasını önerir.



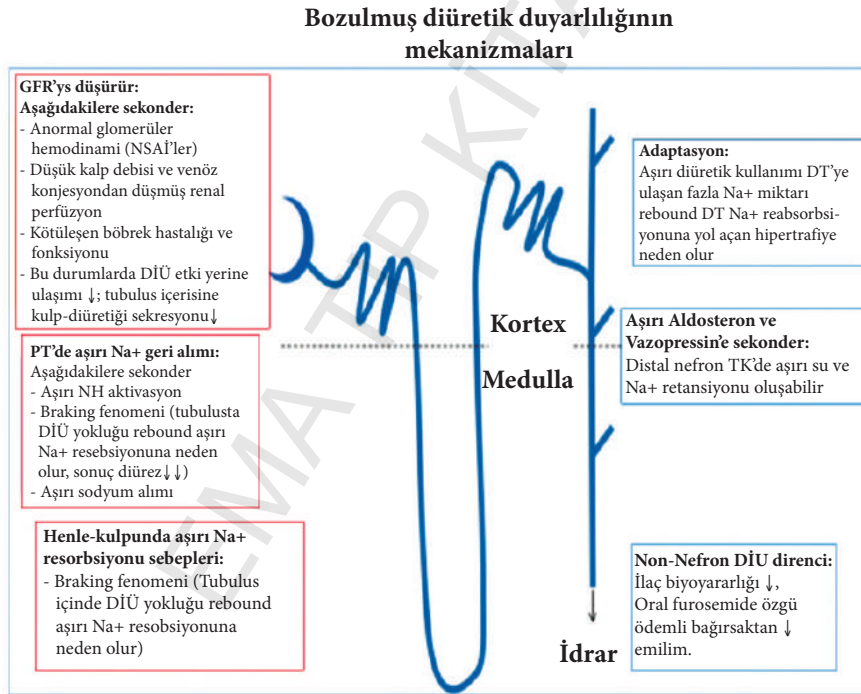
Şekil 2. Diüretik konsantrasyonu veya atılım hızı ile Natriürezis ilişkisi. Sodyumun fraksiyonel atılımı (%)

- Furosemid en sık kullanılan kulp-diüretiği olmasına rağmen, kullanımın bazı sınırlamaları vardır: Örneğin, oral biyoyararlılığı sadece yaklaşık %50 olup her hastada ve hastadan hastaya önemli değişkenlik gösterir.³⁴
 - Karaciğer konjesyonu ve bağırsak ödemi olan hastalarda furosemidin biyoyararlılığı gastrik emilimin azalması nedeniyle belirgin şekilde azalır. Bu nedenle, bazı klinisyenler bu koşullarda artmış ve daha öngörülebilir biyoyararlanımları nedeniyle Bumetanid veya Torasemid kullanımını tercih etmektedir.³⁵
 - Yaygın kullanılan Kulp-diüretiklerinin tümü kısa etkilidir. Kronik KY’de bu ilaçların yarılanma ömürleri uzasa da yine de 3 saatten kısadır.³⁴ Diürez döneminden sonra, diüretik konsantrasyonu kanda eşğin altına düşer ve renal sodyum reabsorbsiyonunu artık engelleyemez ve “*postdiüretik NaCl retansiyonu*” başlar³⁶ eğer hasta sodyum alımını kısıtlamıyorsa, bu (sodyum ve su) retansiyon orijinal diürez düzeyini geçebilir.
 - Bu nedenle kulp-diüretiklerinin günde en az iki kez verilmesi gerekir, tuz kısıtlaması ise tedavinin önemli ve vazgeçilemez bir bileşenidir. Bununla birlikte, diüretik tedavisindeki hastalar kilolarını kendi kendine günlük tartılıp izlemelidir.

Diüretik Direnci

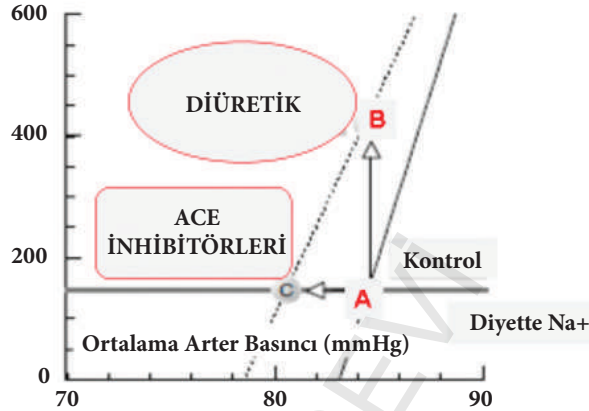
Ödemli hastanın, kulp-diüretiklerin orta dozları vücut ağırlığı, periferik ödemin miktarı ve derecesi, karaciğer büyüklüğünün derecesi veya juguler venöz dolgunluk ve basınçta değişiklik ile belirtilen ekstraselüler sıvı (ESS) volümünde istenen azalmayı başaramadığında, diüretik ilaçlara “dirençten” bahsedilir. Ancak, hastayı diüretik ilaçlara dirençli kabul etmeden ve yoğun diüretik veya kombinasyon tedavilerini başlamayı düşünmeden önce, geri dönüşlü nedenleri saptayarak dışlamak önemlidir (Şekil 3).

- ESS volümünün etkin diüretik dozu (önceden yeterli miktarda diürez sağlanan dozu) ile beklendiği gibi yeterli azalamaması, mutlaka natriüretik cevabın yetersizliğini göstermesi gerekmez (Şekil 4), Eğer diyetle aşırı NaCl (tuz) alınmıyorsa ESS volüm daralmaz.



Şekil 3. Diüretik direnci- Bozulmuş diüretik duyarlılığı veya cevabına yol açabilecek mekanizmalar.

Kısaltmalar: DİÜ- diüretik; GFR- Glomerüler filtrasyon hızı; NSAI-Nonsteroidal antiinflamatuvar; PT- Proksimal tübülüs; NH- Nörohormon; DT- Distal tübülüs; TK- Toplayıcı kanal.

İdrarla Na⁺ atılımı (mmol/gün)

Şekil 4. Sodyum (Na) atılımı ve ortalama arter basıncı üzerindeki diüretik ve ACE inhibitör etkilerinin karşılaştırılması. Şekilde diyet Na alımı (gri çizgi), idrar Na atılımı (ordinat) ve ortalama arter basıncı (abscissa) ile ilgili iki kronik böbrek fonksiyon eğrisi gösterilmektedir. Başlangıçta (nokta A), idrar Na atılımı diyet Na alımına eşittir. Hem diüretikler hem de ACE inhibitörleri böbrek fonksiyon eğrisini sola kaydırır (katıdan noktalı çizgiye). Diüretikler arter basıncını doğrudan düşürmez, bu nedenle idrar Na atılımı artar (A noktasından B noktasına doğru hareket edin). Bunun aksine, ACE inhibitörleri ortalama arter basıncını düşürür ve böbrek fonksiyon eğrisini kaydırır, böylece idrar Na atılımı değişmez (A noktasından C noktasına ilerleyin).

- “İstenen” ESS volümü ödemsiz duruma neden olamayabilir; “aslında istenen” ödemsiz klinik durumun ötesinde optimum hemodinami ile etkin dolaşımı sağlayan ve sürdüren ideal- optimum intravasküler volüm durumudur. Konjestif KY hastalarında vurgulanması gereken: Ciddi pulmoner hipertansiyon (kronik olgularda geri dönüşsüz, pulmoner direnç) ile sağ kalp yetersizliğinin ağırlıkta (çoğunlukla pulsatil olmayan juguler venlerin dolgunluğu ve ciddi triküspit yetersizliği ile) olduğu hastalarda yeterli kalp debisini idame ettirebilmek ve korumak için hafif orta miktarda (asemptomatik tolere edilebilecek düzeyde) periferik ödem gerekebilir:

®-- *Unutulmaması gereken hemodinamik prensip: Sağ kalp yetersizliği olmayan hastalarda sağ kalbin dolum basıncı kalbin dolum basıncıdır (KOAHA, pulmoner hipertansiyon hariç); dolayısı ile ortalama sağ atriyum basıncının normal düzeylerin üzerine yükselmesi durumunda sistemik taşkın bulguları ortaya çıkar. Fakat sağ ventrikül enfarktüsü gibi akut ve sol kalp yetersizliğine bağlı kronik sağ kalp yetersizliğinde sağ kalbin dolum basıncı sol kalbin dolum basıncıdır; ortalama sağ atriyum basıncının düşmesi durumunda sol kalbin dolumu da azalacağından kalbin atım hacmi düşer. Bu hastalarda diüretik ve vazodilatör tedaviler dikkatli kullanılmalıdır.*

Bu hastalarda diürez ile Pulsatil olmayan şişmiş juguler venlerin tedaviden sonra pulsatil duruma gelmesi optimum intravasküler volüm ve sağ kalp dinamiğinin sağlandığını gösterir.

Juguler dolgunluğun kaybolması ise intravasküler hipovoleminin işareti olabilir; hipotansiyon ve kreatinin yüksekliği de eşlik ediyorsa izotonik salin ile intravasküler volüm desteği gerekebilir.

- Bu tipteki hastalarda ödemleri azaltmak için hastanın hafif ödemi tolere etme istekliliği (uzmanlar tarafından bilgilendirilip ikna edilen) ile lokal tedbirlerin (basıncı varis çorapları ile bacakların desteklemek, ayakları yüksek tutmak gibi) alınması gerekebilir.

Bununla birlikte, özellikle kronik düşük EF'li, kalp boşlukları büyümüş, konjesyonlu, hemodinamiği stabil olmayan semptomlu hastalarda gerektiğinde yoğun diüretik tedavi etkin dolaşımın diğer parametreleri de dikkate alınarak (sistolik kan basıncı, plazma sodyum konsantrasyonu, hipoksi, bazal böbrek fonksiyonu gibi) artmış ESS (ekstraselüler sıvı) volümünün azaltılmasında genellikle etkilidir. Yoğun tedaviye farklı her yaklaşım en iyi bireysel özel koşullarda daha etkin olarak kullanılır.

- Doğru diüretik seçimi ve kullanımında özellikle konjestif KY'de eşlik eden vital komorbidlerin (özellikle böbrek yetersizliği ve siroz hastalarında) durumu ve bunların aşağıda (**Tablo 3**)'de özetlenen çeşitli diüretik ilaçların farmakokinetikleri üzerindeki etkileri bilinip gözden geçirilmelidir.

1. Diüretik Tedavi Kombinasyonu

Diüretik direnci bulunan hastayı tedavi etmek için yaygın kullanılan ve faydalı olan bir yöntem iki farklı sınıf diüretik ilacı aynı anda uygulamaktır. Bu yaklaşım için genellikle hastaya maksimum veya maksimuma yakın dozlarda bir kulp-diüretik verildiği varsayılmaktadır. Bununla birlikte, bazı uzmanlar aynı diüretik sınıftaki iki üyeyi birlikte (etakrinik asit ve furosemid gibi) alternatif olarak seçmiş olsalar da böyle bir yaklaşımın çok az fayda sağladığı veya hiçbir yararı olmadığı görülmüştür.³⁷ Buna karşılık, bir proksimal tübülüs diüretiği ya da bir distal kıvrık tubulus (DKT) diüretiğinin kulp-diüretiklerine eklenmesi genellikle çarpıcı bir şekilde etkili olmuştur.³⁸⁻⁴⁰

DKT diüretikler (tiazidler ve benzerleri), kulp-diüretiklerine en sık eklenen ilaç sınıfıdır; bu kombinasyonun oldukça etkili bir kombine diüretik rejimi olduğu kanıtlanmıştır.

- Kulp- ve DKT- diüretiklerinin kombinasyonunun sinerjik olduğu gösterilmiştir.⁴¹ (kombinasyon, her ilacın etkilerinin toplamından daha etkilidir) Bir

Tablo 3. Diüretik ilaçların Normalde, Böbrek Yetersizliği, Karaciğer Yetersizliği ve Kalp Yetersizliğinde Farmakokinetik Özellikleri:

Diüretik İlaçların Farmakokinetikleri

Diüretikler	Oral Biyoyararlılık, %	Eliminasyon yarı-ömrü, saat			
		Normal olgular	Böbrek yetersizliği	Siroz	Konjestif KY
Kalp					
-Furosemid	10-100	1.5-2	2.8	2.5	2.7
-Bumetanid	80-100	1	1.6	2.3	1.3
-Torsemid	80-100	3-4	4-5	8	6
Tiyazid					
-Bendroflumetiyazid	Belirlenemedi	2-5	Belirlenemedi	Belirlenemedi	Belirlenemedi
-Klortalidon	64	24-55	Belirlenemedi	Belirlenemedi	Belirlenemedi
-Klorotiyazid	30-50	1.5	Belirlenemedi	Belirlenemedi	Belirlenemedi
-Hidroklortiyazid	65-75	2.5	Artmış	Belirlenemedi	Belirlenemedi
-Hidroflumetiyazid	73	6-25	Belirlenemedi	Belirlenemedi	6-28
-İndapamid	93	15-25	Belirlenemedi	Belirlenemedi	Belirlenemedi
-Politiyazid	Belirlenemedi	26	Belirlenemedi	Belirlenemedi	Belirlenemedi
-Triklormetiyazid	Belirlenemedi	1-4	5-10	Belirlenemedi	Belirlenemedi
Distal					
-Amilorid	Çelişkili kanıt	17-26	100	Önemsiz değişim	Belirlenemedi
-Triamteren	>80	2-5	Uzamış	Değişmez	Belirlenemedi
-Spironolakton	Çelişkili kanıt	1.5	Değişmez	Değişmez	Belirlenemedi
-Spironolakton'un aktif metabolitleri		>15	Belirlenemedi	Belirlenemedi	Belirlenemedi

Kısaltmalar: *ND- Belirlenemedi, †- Vazoaktif metabolit için değerler, KY-Kalp yetersizliği

kulp-diüretiği ihtiva eden rejime DKT- diüretiği eklemek ile NaCl atılımı karşılıklı olarak özel birkaç mekanizma ile arttırılabilir.

- DKT- diüretikler, kulp-diüretiklerin etkilerini bunların farmakokinetikleri veya biyoyararlanımlarını değiştirerek güçlendirmiş gibi görünmemektedir;⁴² ancak DKT- diüretiklerin kulp-diüretiklerinden daha uzun yarı ömrü vardır, günde bir kez alınmaları genellikle yeterlidir.

Kulp-Diüretiği ile DKT- Diüretik Kombinasyonun Daha Güçlü Diüretik Etkinliğinden Sorumlu Mekanizmaları:

1. Kombinasyonun etkinliğinden sorumlu ilk mekanizma, DKT- diüretiklerinin postdiüretik NaCl tutulmasını önleyebilmesi veya azaltabilmesidir.

(Şekil 5 bkz. 557)'de gösterildiği gibi, tek bir doz furosemid, bumetanid ve daha az da torsemid kulp-diüretiklerinin natriüretik etkileri, genellikle 6 saat içinde sona erer. Dolayısı ile, ikinci diüretik dozu uygulanmadan önce sıklıkla yoğun renal NaCl retansiyonu meydana gelir (*postdiüretik NaCl retansiyonu*). Bu NaCl retansiyonu kulp-diüretiği etkisi yavaşça azaldıktan sonra dahi renal NaCl emilimini

inhibe etmeye devam eden tedaviye eklenen etki süresi daha uzun DKT- diüretikler ile azalabilir.

2. DKT-diüretiklerinin kulp-diüretiklerin etkilerini kuvvetlendirdiği ikinci bir mekanizma proksimal tübülüs boyunca tuz transportunu engellemeleridir. Böbrek, NaCl'yi tutmak için güçlü bir şekilde uyarıldığında, proksimal NaCl reabsorpsiyonu artar.

- Çoğu tiazid diüretiği karbonik anhidrazı inhibe eder, böylece proksimal tübülüs boyunca Na⁺ ve sıvı reabsorpsiyonunu azaltır, böylece toplayıcı- kanala iletilen Na⁺ ve Cl⁻'de artışlara yol açan henle kulpuna ulaşan Na⁺ ve sıvı miktarının artmasına neden olur.⁴³
- Kulp-diüretikler, kulp segmentinde çözünen (*solüt*) reabsorpsiyonunu inhibe ettiğinden çözünen maddelerin distal nefrona ulaşan miktarları büyük ölçüde artacaktır.
- Karbonik anhidraz inhibitörlerinin diüretik sinerjizminde önemi, kulp-diüretiklere eklenen karbonik anhidraz inhibitörleri (örneğin asetazolamid) etkinliğinin artışı ile gösterilmiştir. Her ne kadar karbonik anhidraz inhibitörleri, tek başlarına kullanıldıklarında nispeten zayıf diüretikler olsa da bir kulp-diüretik rejimine eklendiklerinde çok daha güçlü natriüretik olabilirler.⁴⁴

3. DKT-diüretiklerin kulp-diüretiklerin etkilerini kuvvetlendiren üçüncü bir mekanizması; distal kıvrık tübülüs boyunca NaCl taşınımını inhibe etmesidir.

Kronik kulp-diüretiği kullanımı, distal kıvrık tübülüs hücrelerinde hipertrofi ve hiperplaziye yol açarak tübülüs hücrelerinin NaCl'yi reabsorbe etme kapasitelerini üç kata kadar arttırır.⁴⁵⁻⁴⁷

- DKT-diüretikleri bu stimülasyon koşulları altında bile tiazide duyarlı Na⁺ / Cl⁻ cotransport'unu tamamen inhibe edebildiğinden,⁴⁵ DKT-diüretiklerinin etkileri, yüksek kulp-diüretik dozlarından distal nefron hipertrofisi gelişen hastalarda bile büyük ölçüde artacaktır.

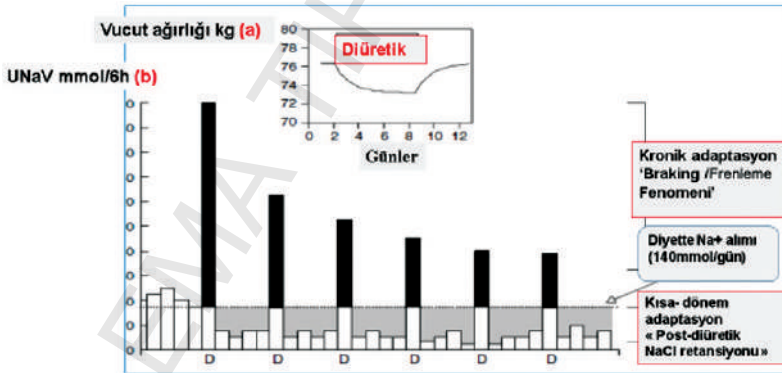
Klorotiazidin insanlarda idrar Na⁺ atılımı üzerindeki etkisi; furosemid ile 1 ay önce tedavi olmuş hastalarda bile arttığı gösterilmiştir.⁴⁸ Bu bulgu ılımlı dozlarda bile günlük oral furosemid tedavisinin, distal nefron boyunca kombinasyon ilaç tedavisi ile tedavi edilebilen adaptif değişiklikleri uyarmak için yeterli olabileceğini ima etmiştir. Kombinasyon diüretik tedavisi için ideal ilaç seçimi tartışılmalıdır.^{40,44,49-53}

®-- İlk kez diüretik başlanacak NYHA >II semptomlu konjestif KY hastalarında önce optimum doz (diürez etkisi olan en düşük doz 20-40 mg/gün) furosemid başlanmalıdır. Buna diyetle tuz kısıtlaması tavsiye edilerek hemen ACEİ/ARB ve beta-bloker eklenmelidir. Semptomların sürmesi durumunda önce furosemid dozu arttırılmalıdır. Uzun dönem tedavide furosemidin diürez yanıtının azalması durumunda konjesyon sürsün sürmesin öncelikle intravasküler volüm serum sodyum

konsantrasyonu ve kreatinin kontrol edilmelidir. Özellikle düşük EF'li yaşlı hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu az değildir. Ayrıca özellikle pulmoner hipertansiyon ile sağ kalp yetersizliği ile triküspit regürjitasyonu bulunanlarda total vücut volümü artsa da intravasküler hipovolemi olabilir.

Ülkemizde tiazid diüretigi tek başına bulunmamakta olup triamteren ile kombine bulunmaktadır (**Triamteril**: Her kapsül; Triamteren 50 mg, Hidroklorotiazid 25 mg ihtiva eder).

- Çoğunlukla, “özellikle böbrek fonksiyonu çok kötü olmayan, kan basıncı normal değerlerde ve maksimum dozda kulp-diüretigi alan hastalarda kulp-diüretik rejimine bir DKT-diüretik eklemek uygundur.
 - Genel olarak, ikinci bir diüretik sınıfı eklendiğinde, kulp-diüretik dozu değiştirilmemelidir. Kulp-diüretiginin Doz-cevap eğrisinin şekli eklenen diğer diüretiklerden etkilenmez; dolayısı ile kulp-diüretigi etkili ve maksimum güvenli bir dozda verilmelidir.
 - Eklenecek DKT-diüretigi seçimi çoğunlukla keyfidir: Birçok klinisyen Metolazonu seçer; çünkü yaygın kullanılan formülasyonun yarı ömrü diğer DKT diüretiklerinden daha uzun ve glomerüler filtrasyon hızı düşük olduğunda bile etkili kalabilir. Bununla birlikte, metolazon ve diğer geleneksel tiazidlerin direkt karşılaştırılmasında, metazolol konjestif KY hastalarında kulp-diüretigi içeren bir rejime dahil edildiğinde natriüretik etkisi diğer tiazidlere göre çok az fark göstermiştir.⁵¹



Şekil 5. Diüretiklerin idrar Na atılımı ve ESS (ekstraselüler sıvı) volümü üzerindeki etkileri. (a) ESS (ekstraselüler sıvı) volümü endeksi olarak alınan, diüretigin vücut ağırlığı üzerindeki etkisi. Sürekli diüretik uygulamasına rağmen stabil duruma 6-8 gün içinde ulaşıldığı unutulmamalı. (b) Kulp-diüretiginin idrar Na atılımına etkisi. Çubuklar, kulp-diüretigi dozundan önce (Na dengesinde) ve sonraki 6 saatlik süreleri temsil eder. (D). Noktalı çizgi, diyetle Na alımını gösterir. Çubukların dolu kısmı, Na atılımının natriürez sırasında alımı aştığı miktarı gösterir. Taranmış alanlar, diüretik etkisinin aşınmasından (gittikçe azalmasından) sonraki pozitif Na dengesi miktarını gösterir. 24 saat boyunca Net Na dengesi, taranmış alan (post-diüretik NaCl retansiyonu) ve katı alan (diüretik kaynaklı natriürezis) arasındaki farktır. Kronik adaptasyon, progresif olarak daha küçük zirveli natriüretik etkilerle (Braking fenomeni) gösterilir [ve (a) 'da belirtildiği gibi nötr dengeye dönüş ile yansıtılır].

- Distal kıvrık-tübülüs diüretikleri, hızlı ve güçlü bir yanıt gerektiğinde tam dozunda eklenebilir (50-100 mg/gün hidroklorotiyazid veya 10 mg/gün Metolazon gibi; bakınız **Tablo 4**); ancak böyle bir yaklaşım hasta takibinin dikkatli ve sürekli olmadığı sürece komplikasyonlara neden olabilir. Bu tedavi yaklaşımı sıvı ve elektrolit kaybı aşırı olabileceğinden hastaneye yatırılan hastalar için saklanmalıdır. Aslında, diüretik kombinasyonu tedavisindeki hastaların yaklaşık üçte ikisinde yan etkilerin meydana geldiği bildirilmiştir.³⁹
 - Kombinasyon tedavisine mantıklı bir yaklaşım: ESS volüm kontrolünü sağlamak için başlangıçta günlük olarak tam doz DKT-diüretiği eklenir ve daha sonra da dozu haftada üç kez azaltılarak volüm kontrolü idame ettirilir.
 - Bununla birlikte, klinisyenler her hastada DKT-diüretiği dozunu titre etmeli, bunun sonucunda bazı hastalarda uygun bir diürez seviyesini sürdürmek ve korumak için şaşırtıcı şekilde haftada (bireysel özgün) sadece bir dozun gerekli olabileceğini saptayabilirler .

Bu tür bir yaklaşımın fizyolojik mantıklı gerekçesi, DKT- diüretiklerle yapılan kronik tedavi ile $Na^+ / K^+ -ATPase$ aktivitesinin aşağıya düzenlediğinin (down-regulation) gözlemlenmesidir. DKT- diüretiği ile kronik tedavinin distal kıvrık tubulus boyunca $Na^+/K^+ -ATPaz$ aktivite ve transport kapasitesini azaltarak düzenlediğinden;^{54,55} kulp-diüretiği içeren bir rejime bir DKT-diüretik eklenmesinin kulp-diüretiklerin yapısal, fonksiyonel ve kompensatuvar etkilerini azaltabilir.

Tablo 4. Diüretik Tedavi Kombinasyonları

Kulp diüretiğinin maksimal dozuna eklenir.

+

1. Distal Kıvrık - Tubulus Diüretiği:

- Metolazon: Oral, günde 2.5-10 mg
- Klorotiyazid (veya eşdeğeri): Oral, günde 25-100 mg.
- Klorotiyazid İV. 500-1000 mg.

2. Proksimal Tubulus-Diüretiği:

- Asetazolamid: İV. 250-375 mg, 500 mg'ye kadar.

3. Toplayıcı-Kanal Diüretiği:

- Spironolakton: Oral, günde 100-200 mg.
- Eplerenon: Oral, günde 25-100 mg.
- Amilorid: Oral, günde 5-10 mg

- Kombinasyon tedavisine başka bir yaklaşım, kombinasyon tedavisinin sadece kısa sabit bir süreçte kullanılmasıdır. Farklı kombinasyon rejimlerinin karşılaştırılması; kombinasyon tedavisinin sınırlı sürecinin daha uzun süreli tedavi süreçlerinden daha etkili ve hatta daha güvenli olabileceğini göstermiştir.⁵¹
 - Bu nedenle ayaktan hastalara hem küçük dozda bir DKT-diüretiği (örneğin 2.5 mg/gün metolazon); veya hem de sınırlı ve sabit bir süreçte daha yüksek bir dozun (3 gün 10 mg/gün metolazon) kullanımı daha az yan etkilere yol açma ihtimali olan etkin tedaviler olarak önerilebilir.
 - DKT- diüretiği, kulp-diüretiklerinden daha yavaş absorbe edildiğinden, kulp-diüretikten 1/2 ile 1 saat önce uygulanması mantıklı olabilir.
- Amilorid ve spironolakton gibi toplayıcı kanal boyunca etki eden ilaçlar da kulp-diüretik ilaçlar ile tedaviye eklenebilirler; ancak bunların natriüretik etkileri kombinasyonda dahi genellikle DKT- diüretiklerinkinden daha az güçlüdür. Örneğin, spironolakton ve kulp-diüretikleri kombinasyonunun sinerjik olduğu gösterilememiştir; ancak aldosteron antagonistleri hayatı uzatabilir ve hipokaleminin önlenmesine yardımcı olabilir.⁵⁶
- *Kortikal toplayıcı kanal diüretikleri*, diğer diüretiklere kıyasla magnezyum atılımını nispeten azaltırlar; kulp-diüretiği ile DKT-diüretik kombinasyonuna göre hipomagnezemi gelişimi daha az olasıdır ⁵⁷⁻⁶⁰ ancak, KY hastalarında bu tür diüretiklerle ilgili çok daha az deneyim vardır.

Agresif diüretik tedavisi genellikle hastanede yatan hastalar için, özellikle acil diürez gerektiren yoğun bakım ünitesinde olanlarda endikedir. Yukarıda tanımlanan diüretik direnci nedenleri bu hastalarda bulunabileceğinden başlangıçta diüretik direnci ve onun geri döndürülebilir sebepleri ekarte edilmelidir. Bunların birçoğuna zorunlu olarak İV sıvı ve çözünen madde (Na Cl gibi elektrolit) solüsyonları da yüklenmiş, bazılarında elektrolit komplikasyonları gelişmiş ve birçoğu da ağızdan ilaç alamaz durumdadır.

- Agresif diüretik tedavi fizik muayene ile böbrek fonksiyonu ve elektrolit düzeyleri gibi laboratuvar bulguların yakın ve seri klinik takip (= saatlik idrar çıkışı, sistolik kan basıncı ve pulse oksimetrede arteriyel oksijen saturasyonu <%85 olanlarda venöz oksijen saturasyonu ve laktat düzeyi ile) ile İV yolla sadece hastaneye yatırılan hastalarda hedeflenen sonuç alınıncaya kadar (mümkün olan en kısa süre) uygulanır.
- Gerekliğinde intravasküler volüm ve kalbin dolum basıncını tayin etmek için özellikle konjestif hastalarda yatak başı invaziv hemodinamik (invaziv olarak sadece CVP kateteri ile santral ven basıncı yeterli olabilir) takip de yapılabilir.

- Kulp-diüretliğini desteklemek için kombinasyonda iki İV ilaç temin edilebilir: Klortiazid (günde bir iki defa 500-1000 mg) ve Asetazolamid (günde dört defaya kadar 250-375 mg):
 - *Klorotiazid* proksimal tübülüs içinde karbonik anhidrazı nispeten güçlü inhibe eden kapasiteye sahiptir. Aynı zamanda distal tübülüslerde ‘tiazide duyarlı’ Na-Cl yardımcı taşıyıcısını (*cotransporter*) da bloke eder; klorotiazid, diğer bazı DKT- diüretiklerinden daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir.
- Hem klorotiazid hem de asetazolamid, İV akut verildiklerinde, kulp-diüretikler ile sinerjik olarak etki ettikleri gösterilmiştir.
 - *Asetazolamid* özellikle metabolik alkaloz ve hipokalemi ödem tedavisini zorlaştırdığında yararlıdır. Alkaloz, hastanın ventilatörden ayrılmasını zorlaştırabilir, düşük K + konsantrasyonunun düzeltilmesini de neredeyse imkânsız kılabılır. Asetazolamid kullanımı ile bu bozuklukları düzeltmek için ‘saline’ (%0.9 NaCl infüzyonu ile) verilmesine gerek kalmadan sıklıkla alkaloz düzeltilebilir.⁶¹ Diğer durumlarda, kombinasyon diüretik tedavisi altta yatan hastalık sürecine hedeflenmiş olabilir.
 - Düşük dozda (1-3 mcg/kg/dk infüzyon ile) dopamin, dopaminerjik reseptörler aracılığı ile splanknik ve renal perfüzyonu düzelterek diüretik etkisini güçlendirmek için kullanılır. Bununla birlikte, bir çalışmada dopaminin kalp debisini arttırmadıkça diüretik tedaviye yardımcı olmadığı gösterilmiştir.⁶²
- Daha yeni bir yaklaşım, beyin natriüretik peptid (BNP) (*Nesiritid*) ile kulp-diüretik tedavisinin birleştirilmesini içerebilir. Bu kombinasyonun son zamanlarda aldosteron sekresyonunu uyarmadan gelişmiş natriürezise neden olduğu gösterilmiştir.⁶³ Bu kombinasyon, akut hastalar için cazip bir seçenek olabilir.

2. Yüksek Doz Diüretik Tedavisi

Özellikle acil tedavi gereken durumlarda, aşırı volüm yüklenmesini tedavi etmek için sıklıkla yüksek dozda kulp-diüretikleri kullanılır.

Furosemid, bumetanid ve torsemid diüretiklerinin maksimum etkili dozları klinikte daha yüksek dozlar kullanılmış olsa da tahmin edilmiş⁶⁴ ve KY kılavuzlarında belirlenmiştir. Diüretik duyarlı hastalarda, kulp-diüretiklerinin en sık görülen komplikasyonları hipokalemi, hiponatremi ve hipotansiyon sıklıkla aşırı sıvı ve elektrolit kayıpları sonucunda meydana gelir; direkt diürez ve natriürezden kaynaklanırlar.

- Diüretik dirençli hastalarda ise sıklıkla *ototoksisite* ile ilaç toksisitesi ortaya çıkabilir, bunlar yüksek dozda veya uzun süreli tedavi sırasında görülen önemli bir durumdur.

Tüm kulp-diüretiklerin deney hayvanlarında ototoksositeye neden olduğu bildirilmiş ve etakrinik asit, furosemid ve bumetanid kullanımının ardından klinik ototoksosite bildirilmiştir.^{65,66}

Ototoksosite genellikle geri dönüşümlüdür; ancak nadiren geri dönüşümsüz olabilir. Aminoglikozitler gibi diğer ototoksik maddelere maruz kalan hastalarda görülme sıklığı artabilir. Ototoksosite, özellikle etakrinik asit kullanımının ardından yaygın olabilir, ilacın serum konsantrasyonu ile ilgili gibi görünmektedir.

- Klinik deneyimlerde tavsiye edilen: Furosemid ile ototoksosite IV furosemid infüzyon hızının 15 mg/dk'yı aşmadıkça (<15 mg/dk ile) en aza (asgariye) indirilebileceğidir.⁶⁷ Bumetanid ve Torsemid gibi diğer kulp-diüretikleri için yeterli veri olmamakla birlikte, bu komplikasyondan kaçınmak için hızlı bolus kullanımının önlenmesi mantıklı olabilir.
- Dolayısı ile genel olarak kulp-diüretiklerin (yüksek dozda) bolus uygulamasından kaçınılması mantıklı görünmektedir: Furosemid çok acil, kritik durumlarda 4-80 mg/15 dk veya daha 1- 2 saatte [*yavaş-bolus*] yüksek dozlarda (200-400 mg gibi) güvenli görünmektedir.
- *Miyaljiler* yüksek doz bumetanid sonrasında daha yaygın gibi görünmektedir.⁶⁸ Yüksek zirve seviyelerinden ve eşlik eden toksisiteden kaçınmak için; diüretik direnci bulunan hastaları tedavi ederken alternatif olarak sürekli diüretik infüzyonu uygulanması bunlarda popüler bir yaklaşımdır.
- Konjestif KY'den şikâyeti olan birçok hastanın IV diüretik boluslarından önemli miktarda volüm ve NaCl kayıpları oluşmadan önce, semptomatik bir rahatlama yaşadığı bilinmektedir. Bazı hastalarda kulp-diüretikleri, diüretik etkisinden daha erken başlayan vazodilatör etkisi ile pulmoner kapiller uç basıncını akut bir şekilde düşürür.⁷ Kulp-diüretiklerinin natriürez etkisinden başka vazodilatör prostaglandinlerin salgılanmasını da uyardığı bilinmektedir. İndometasin ile ön-tedavi (hayvanlarda), furosemid kaynaklı venodilasyonu büyük ölçüde azaltır; bu bulgu prostaglandin salgılanmasının vasküler reaktiviteyi değiştirerek kulp-diüretiklerinin vazodilatör etkilerine önemli ölçüde katkıda bulunduğunu gösterir.
- Her ne kadar kulp-diüretiği ile tedavi sıklıkla venodilatasyon ve kardiyak hemodinamide düzelme ile sonuçlansa da IV kulp-diüretiklere hemodinamik cevabın daha kompleks olabileceği de gösterilmiştir. Örneğin-kronik konjestif KY hastalarına uygulanan IV 1-1,5 mg/kg furosemid bolusları, ilk saat boyunca hemodinamik bulgularda geçici bozulmalara yol açarak sonuçta konjestif KY semptomlarını şiddetlendirmiştir.^{10,69} Bu değişiklikler hem sempatik sinir sistemi hem de renin-anjiyotensin sisteminin diüretik aktivasyonu ile ilgili olabilir (özellikle yüksek IV bolus dozlarda hipotansif ve intravasküler volümü düşmüş, SV diyastolik disfonksiyonu ağırlıkta olan hastalarda).

- Bu verilerin, akut kardiyojenik pulmoner ödemde kulp-diüretik kullanımı ile ilgili pratik önemli bazı bilgiler sağlamasına rağmen, çoğu hastada semptomları hızla düzelttiğinden İV kulp-diüretiklerin bu hastalarda halen en önemli ve faydalı tedavi şekli olduğu vurgulanmalıdır. Ayrıca, “diüretik uygulaması 15 ile 20 dakika içinde meydana gelmesi gereken”, natriürez başlar başlamaz semptomatik iyileşmeye katkıda bulunur.
- Yüksek furosemid dozunun başka ilginç bir komplikasyonu da tiamin eksikliği olabilir.⁷⁰⁻⁷⁴

Bir çalışmada, en az 3 ay boyunca günde 80 mg furosemid alan konjestif KY'li hastalar İV Tiamin veya plasebo almak için randomize edildiğinde İV Tiamin, plaseboya göre hemodinamik bulgular, natriürezis ve eritrosit transketolaz aktivitesi üzerindeki tiamin pirofosfat etkisinde düzelme sağlamıştır.⁷²

®-- Gerek furosemide refrakter gerekse ağır konjesyonlu (pulsatil olmayan juguler ven dolgunluğu, bilateral 4+ gode bırakan ödem, asit, hepatomegali, plevral effüzyon ile) hasta ister ilk kez isterse de önceden kullanmakta olsun, hastanede İV yüksek doz furosemid kullanımında yaklaşımımız ve her zaman göz önünde tutulması gereken ilkeler:

1. Aşırı volüm yüklenmesine bağlı Sistemik konjesyon bulgularının yanı sıra intravasküler volümün artmış olması;
2. Sistemik hipoperfüzyon ile hipotansiyon (sistolik kan basıncı <85 mmHg) bulunmaması;
3. Etkin dolaşım parametrelerinin (SaO₂ ≥%90, pulse oksimetrede >%85; serum albümin konsantrasyonu >%2.5 g, Na konsantrasyonu >%128 mEq/L; hemoglobin >10 g) olması,
4. **Ayaktan Yüksek dozda oral furosemid alanlarda:** {200-400 mg Furosemid + 150 m salin}/ 30-60 dk/yavaş- bolus + {800 mg Furosemid +500 ml salin içinde}/10 saatte yavaş infüzyon.
5. **Ayaktan Düşük dozda oral furosemid alanlarda (40-80 mg/gün) veya hiç kullanmayanlarda:** {40-80 mg+ 100 salin}/30 dakikada yavaş-bolus + {160-180 mg %250 salin içinde}/6- 8h infüzyon.
6. Bolus furosemid etkisini kontrol etmek için bolus uygulamadan 2 saat sonra diürez miktarı ölçülmelidir. Kreatinin düzeyi <1.5 mg olanlarda >250-350 ml;, serum kreatinin > 1.5 bulunanlarda >150-200 ml idrar çıkışı pozitif diüretik yanıtını gösterir.
7. Gelişte kreatinin düzeyleri yüksek ve hikayesinde böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda yukarıdaki bolus ve infüzyon dozlarını üst sınırlara yakın tutmalı ve dopaminerjik dozda dopamin ve ileri KY'de dobutamin infüzyonu eklenmesi düşünülebilir.

8. Hastanede Yüksek doz diüretik kullanımında diürez yanıtını olumsuz etkileyen bilinmesi gereken üç önemli nokta: (i) Aşırı volüm yüklenmesine bağlı sağ tarafın yetersizliğinin ağırlıkta olduğu pulsatil-olmayan ileri derecede şişmiş juguler venler, hepatomegali ve asitli hastalarda intrarenal venöz basıncı düşürmek için asit sıvısının ponksiyonla boşaltılması diüretik etkisine yardımcı olacaktır; (ii) mix venöz oksijen saturasyonu $< \%50-70$ olduğunda, $> \%1.5$ laktik asit düzeyi ile özellikle torakal seröz boşluklarda sıvı toplanması dolaşım kollapsının bulgusu olabilir, hipoperfüzyon bulgularından bağımsız ($\text{SaO}_2 > \%90$ olsa da) İV inotropik diüretik tedaviye eklenmeli; (iii) diyastolik KY'de konjesyon ne kadar yoğun olursa olsun SV hipodiyastolisinden dolayı aşırı ve hızlı diürezden kaçınılmalıdır.
9. Sağ kalp boşlukları dilate, triküspit regürjitasyonu ve pulmoner hipertansiyonu olan dilate kardiyomiyopatide, dEFKY'de, ortalama sağ atriyum basıncı normal düzeyin 2-3 katında tutulmalıdır.
10. Kronik konjestif ileri dEFKY'de (< 0.25): Yatak kenarından sarkıtılan kolun el sırtında dolan venöz kemer kol Louis açısını üzerine yükseltildiğinde boşalıyorsa intravasküler volüm de yükselmiştir; diüretik tedaviye hızlı yanıt verecektir. Şayet boşalan venöz kemer el sol göğüsün üstüne konup birkaç kez derin nefes almakla tekrar doluyorsa boşalamayan sağ ventrikülü işaret eder (ciddi pulmoner hipertansiyon ve çok düşük EF'den dolayı boşalamayan çok yüksek SV [diyastol başı/sonu dolum basıncı] bağlı dolamayan sol kalp ile). Bu durumda aşırı diürez hipoperfüzyona yol açacaktır.

3. Sürekli Diüretik İnfüzyonu

Diüretik tedavisine dirençli hastanede yatan hastalara bir başka yaklaşım, sürekli olarak aralıksız kulp-diüretiği infüzyonudur. Sürekli diüretik infüzyonları bolus diüretik uygulamasına göre birkaç potansiyel avantaja sahiptir:

- 1. Diüretik konsantrasyonundaki ani düşüşlerden (çukurlar) kaçınıldığından; sürekli infüzyon aralıklı olarak pozitif NaCl dengesini (postdiüretik NaCl retansiyonu) önler. Oysa kulp-diüretikleri gibi kısa etkili diüretikler bolus infüzyonu veya günde bir veya iki kez ağız yoluyla kullanıldığında, yaklaşık 6 saat süren bir natriürez ve diürez dönemi meydana gelir.

Diüretik serum konsantrasyonları azaldığında, idrar NaCl konsantrasyonları da bazalin altındaki seviyelere düşer. 24 saatlik renal NaCl atılımı, natriüretik ve antinatriüretik cevapların toplamı olduğundan, özellikle diyetle tuz alımı yüksek olduğunda negatif tuz dengesi sınırlı olabilir. Açıkça, sabit infüzyon sabit serum diüretik konsantrasyonlarına yol açarak sodyum retansiyonu periyodlarını en aza indirir, böylece daha etkili olması beklenebilir.

- 2. Sürekli infüzyonların bolus tedavisinden daha etkili olduğu görünüyor. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda, sürekli bumetanid infüzyonu, aynı ilacın bolusu ile karşılaştırıldığında uygulanan ilaç ile miligram başına atılan NaCl miktarı sürekli infüzyon ile %32 daha fazla (etkili) bulundu.⁶⁸

Küçük bir Çaprazlama (9 hasta ile) çalışmada NYHA sınıf III – IV konjestif KY'li hastalarda,- Furosemid ile yükleme dozunu (30-40 mg) takiben 60-80 mg/gün sürekli infüzyon halinde verildiğinde, üç kez bolus (30-40 mg/bolus) olarak verilenden daha etkili bulunmuştur.⁷⁵

- 3. Diüretiklerin büyük bolus dozlarına dirençli bazı hastalar sürekli infüzyona cevap vermişlerdir.⁶⁴ Bazı araştırmalar, sürekli infüzyonun büyük boluslara dirençli bazı hastalarda diürez ortaya çıkardığına dair anlamlı kanıtlar sunmaktadır.
- 4. Diüretik cevabı titre edilebilir; yoğun bakım ünitelerinde zorunlu verilen çözünen (solu) ve sıvı çözünen ve sıvı atılımı ile dengelenmesi gerekir. NaCl ve su atılımının kontrolü, diüretik dozunun titrasyonu ile sağlanabilir. Bu postoperatif her hastada özellikle hemodinamiği bozulmuş olanlarda önemlidir.

Sürekli furosemid infüzyonu ile kardiyak cerrahi sonrası hemodinamiği stabil olmayan hastalarda başarılı diürez bildirmiştir.⁷⁶

- Sürekli kulp-diüretiği infüzyonu, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ve sempatik deşarjını azaltabildiğinden; sürekli infüzyonlar, diürez ihtiyacı olan hemodinamiği stabil olmayan hastalarda tercih edilen tedavi şekli olabilir.

Son olarak, ototoksosite (tüm kulp-diüretikleri ile) ve miyopatiler (bumetanid ile) gibi kulp-diüretiklerinden kaynaklanan ilaç toksisitesi, bu ilaçlar sürekli infüzyonlar halinde uygulandığında daha az görülür.

- Aslında, günde 2 gramı aşan toplam furosemid dozları 24 saatin üzerinde uygulandığında iyi tolere edilir. Sürekli IV diüretik uygulaması için dozaj rejimleri, **Tablo 5**'de gösterilmiştir. Her ne kadar, natriüretik etkinliği, kulp-diüretiği dozu ile doğrusal olarak değişebilse de yüksek infüzyon hızları (örneğin, günde 2 g furosemid), uzun süre devam ederse, özellikle böbrek yetersizliği hastalarında (kulp-diüretiğinin tübülüs lümenindeki etki yerinde eşik konsantrasyona ulaşarak) diürezi başlatmak için sıklıkla daha büyük dozların gerektiği durumlarda toksik serum konsantrasyonlarına neden olabilir.

Uzun süreli periyotlarda günlük yüksek doz kulp-diüretiği uygulanırken etkin dolaşım volümüne özel dikkat gösterilmelidir: Düşük sistolik kan basıncı, hiponatremi, asidoz, hipoksemi, hipoalbuminemi ile düşük intravasküler volüm.

- Böbrek yetersizliği hastalarında, yüksek dozlar veya uzun süreli tedavi girişimine karar verildiğinde kısmen karaciğer metabolizması ile vücuttan temizlenen Torsemid tercih edilebilir.

Tablo 5. Kulp-Diüretiklerin Devamlı İnfüzyon Dozları İnfüzyon Hızı (mg/h)

Kulp-diüretikler:	Bolus (mg):	İnfüzyon hızı (mg/h)		
		<25 ml/dk.	25-75 ml/dk.	>75 ml/dk
Furosemid	40	20 sonra 40	10 sonra 20	10
Bumetanid	1	1 sonra 2	0.5 sonra 1	0.5
Torsemid	20	10 sonra 20	5 sonra 10	5

Dozların kaynağı: Brater DC. *Diuretic pharmacokinetics and pharmacodynamics.* In DW Seldin, G Giebisch, eds. *Diuretic Agents: Clinical Physiology and Pharmacology.* Academic Press, San Diego, 1997:189–208.

4. Ultrafiltrasyon

Kulp-diüretiklerinin aksine, ultrafiltrasyon (UF) makula densa mekanizmasını aktive etmediğinden Renin-anjiyotensin-aldosteron eksenini uyardırma çok daha hafif etkilidir.⁷⁷ Ultrafiltrasyon diüretiklere güvenli ve etkili bir katkı olabilir ve yüksek doz diüretik tedavisine dirençli veya inatçı konjesyonlu hastalarda alternatif olabilir.⁷⁸

Diürez Yeterliliğinin Değerlendirilmesi:

Klinisyenler diürezin kapsamı ve yeterliliğini belirlemek için çeşitli yöntemler kullanmaktadır (Tablo 6). Bununla birlikte, pulmoner rallerin rezolusyonu gibi daha sık kullanılan bulgulardan bazıları, kronik KY'li hastalarda (özellikle ve yaşlı kronik konjestif hastanede uzun yatanlar) diürez yeterliliğinin belirlenmesinde duyarlıdır.

- Aşırı diürezin bir göstergesi olarak böbrek fonksiyon ölçümleri de kullanılır; ancak artmış BUN/serum kreatinin oranı, aşırı diürezden ziyade hızlı diürezin bir markeri ve hatta boşalan intravasküler volüm ile renal hipoperfüzyonun bulgusu olabilir. Toplam vücut sıvılarındaki artışın kanıtları devam ederken, özellikle yüksek dozda hızlı İV diüretik kullanımı ile öncelikle vücut sıvısı damar içinden geçici olarak boşalabilir.

Tablo 6. Diürezin Yeterliliği, Yatak başı Değerlendirmede Klinik İpuçları**Konjestif Sendrom ile Aşırı Volüm Yüklenmesinin Bulguları ve Özellikleri:**

- Juguler venöz dolgunluk - pulsatil, derin inspiyumda artan şişkinlik.
- Hepatojuguler reflü - özellikle boş juguler venlerde
- Hepatomegali - pulsatil, ağırlı ve yumuşak.
- Periferik ve sakral ödem - sabah yataktan kalkmadan bilateral pretibial,retromalleolar, cilde basmakla çukurlaşan (tepelervadiler ile)
- Pulmoner raller - öksürmekle ve sırtın kaba perküsyonu ile kaybolmayan
- Egzersiz ile dispne - başlangıçta güç toparlayan yorgunluk ile
- Ortopne, paroksizmal noktürnal dispne
- Kardiyovasküler testler ile belgelenmiş yükselmiş dolum basınçları (sağ kalp kateterizasyonu, ekokardiyografi ile)

®-- Ancak plazmanın yeniden dolumunun olmadığı durumlarda (ciddi triküspit regürjitasyonu ile sağ kalp yetersizliği, kronik veya geri dönüşsüz pulmoner hipertansiyon, solunum yetersizliği ile eşlik eden ağır KOAH gibi) bu hipotansiyon ve yüksek kreatinin düzeyi ve hatta oligürük idrar ile ciddi sistemik hipoperfüzyona yol açabilir. Bu nedenle bu tehlikenin nispeten önüne geçmek için aşırı diürezde hastanın optimum sıvı alımı (oral ve İV salin ile yaklaşık günde 1.4- 2.0 litre) ağır konjesyona rağmen sürdürülmelidir.

- Azotemi veya hipotansiyonlu ancak sıvı retansiyonunun kanıtları devam edenlerde diürez daha yavaş hızda olmasına rağmen diürez devam ettirilmelidir.
- Hipotansiyona yol açan aşırı diürez, vazodilatörler ve ACE inhibitörleri almakta olanlarda böbrek yetmezliği gelişimine katkıda bulunabilir. Bu durumda, diüretik dozunu veya kullanım sıklığını azaltarak bir de yukarıda bahsedildiği gibi intravasküler volümün oral veya İV volüm desteği ile doldurulması ile hipotansiyon tedavi edilebilir. Bu hastalarda ACEİ'lerin tamamen kesilmemesi için azami gayret gösterilmelidir.
- İleri, kronik KY'li bazı hastalarda konjestif semptomların kontrolünü devam ettirmek ve dekompanasyondan korumak için yüksek BUN ve kreatinin konsantrasyonları (azalmış intravasküler sıvı volümü fazlalığının göstergesi olarak) gerekebilir.

Hastada yeterli miktarda diürezin sağlandığına inanıldıktan sonra kuru ağırlığının tartılıp belgelenmesi önemlidir; sonra da tekrar sıvı toplanması ve konjesyonun takibi için hastaların kendi kendilerini günlük tartması tavsiye edilmelidir.

- Natriüretik peptidler, günümüzde konjestif KY’de hem tanısal hem de prognostik marker olarak kılavuz tavsiyeleri ile desteklenerek kullanılmaktadır. Bununla birlikte konjestif KY hastalarında tedavinin (RAAS inhibitörleri ve diüretikler) düzenlenmesi, titrasyonu ve sürdürülmesi ile uzun dönemde dekonjesyonun engellenmesi ve ventriküler remodelingin önlenmesi için duvar stresinin düzeltilmesinde de kullanımları desteklenmektedir: Hem BNP hem de NT-proBNP’nin plazma konsantrasyonlarının etkin farmakolojik KY tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir.⁷⁹⁻⁸² BNP konsantrasyonuna göre tedavi edilen semptomatik sistolik KY hastalarında; klasik klinik değerlendirme ile takip edilenlere göre daha az kardiyovasküler olay (ölüm, hastane yatışı veya KY dekompanasyonu) gelişmiştir.⁸²

Diüretik Tedavisinin Etkinliğinin İzlenmesi:

Diüretik tedavisindeki konjestif KY hastaları düzenli olarak diüretiklerin komplikasyonları açısından izlenmelidir (**Tablo 2**). Konjesyonu yeniden değerlendirme aralığı ve dekonjestif tedavinin etkinliği, hastalığın ciddiyeti, son ilaç değişiklikleri, elektrolit dengesizliklerinin geçmiş hikayesi ya da aktif diürez ihtiyacına göre değerlendirilip kişiselleştirilmelidir. Volüm retansiyonunun en eski tarihi göstergesi genellikle vücut ağırlığındaki dramatik artıştır. Bazı hastalarda, rutin olarak reçete edilen kulp-diüretiklerinden fazladan bir doz alınması istenebilir. Metolazon veya diğer uzun etkili tiazid diüretikler diürezi düzeltmek için de kulp-diüretigi-ne ek olarak kullanılabilir. Rutin kulp-diüretiklere eklen 2,5 ile 5,0 mg metolazon periyodik olarak (haftada 1-2 kez) kullanılabilir, böylece kombinasyonun artmış hiponatremi riski düşürülebilir.

Unutulmaması gerekenler

Diüretikler konjesyonlu kalp yetersizliği hastalarında tedavinin mihenk taşıdır. Konjesyon semptomlarını hızla düzeltir: Pulmoner ve periferik ödemin hafifletilmesinde etkili olabilir ve kronik tedavide sıvı tutulumunu yeterince kontrol edebilirler. Bununla birlikte, diüretikler dikkatli ve çok özenli kullanılmalıdır.

- Daha da önemlisi, diüretiklerin natriürez etkinliklerini optimize etmek ve RAAS reaktivasyonu riskini ve şiddetini azaltmak için ACEİ ve Beta-blokerler ile birlikte kullanılmaları gereklidir (konjesyonlu defKY’de mutlak kontrendikasyonu bulunmuyorsa ‘olmazsa olmaz’ kombinasyon = “Diüretik+ ACEİ/ARB+ Beta-bloker + AA” tedavisidir).

- Ayrıca, uygun olmayan şekilde yüksek dozda diüretik kullanımı ve bunun sonucunda ortaya çıkan hızlı ve aşırı diürez ile volüm kontraksiyonunun (intra-vasküler volüm boşalımı) yerine kontrollü diürez ve hipoperfüzyon gelişimini de göz ardı etmeden etkili en düşük dozda diüretik kullanımı tercih edilmeli, daha fazla diürez için yüksek doz gerektiğinde plazmanın geri dolum hızı da kontrol edilerek sıvı desteği ile intravasküler volümün tehlikeli olabilecek düzeyde boşalmasına izin verilmemelidir.
- Bir de, diüretik kullanımına eşlik edebilecek serum elektrolit düzeylerindeki değişikliklere dikkat ve özen gösterilmelidir.

®-- *Sonuç olarak, uygun tedbirler alınsa dahi önlenemeyen yan etkileri ve özellikle kronik kullanımdaki olumsuz sonuçlarına rağmen “konjesyonlu dekompanse KY’li hastaların tedavisinde optimal diüretik kullanımı KY’de konjesyonun tedavisinin evrensel yegâne temel taşıdır”.*

Kaynaklar

1. Hunt SA, Baker DW, Chin MH *et al.* ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:189–203.
2. Leier CV, Dei Cas L, Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: hyponatremia, hypokalemia, and hypomagnesemia. *Am Heart J* 1994;128:564–574.
3. Larsen FF. Haemodynamic effects of high or low doses of furosemide in acutemyocardial infarction. *Eur Heart J* 1988;9:125–131.
4. Stampfer M, Epstein SE, Beiser GD, Braunwald E. Hemodynamic effects of diuresis at rest and during intense upright exercise in patients with impaired cardiac function. *Circulation* 1968;37:900–911. Kramer BK, Schweda F, Kammerl M, Riegger GA. Diuretic therapy and diuretic resistance in cardiac failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:39–42.
5. Pickkers P, Dormans TP, Russel FG *et al.* Direct vascular effects of furosemide in humans. *Circulation* 1997;96:1847–1852.
6. Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS, Chatterjee K, Prakash R, Swan HJC. Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acutemyocardial infarction. *N Engl J Med* 1973; 288:1087–1090.
7. Raftery EB. Haemodynamic effects of diuretics in heart failure. *Br Heart J* 1994;72:44–47.
8. Kelly DT. Vascular effects of diuretics in heart failure. *Br Heart J* 1994;72:48–50.
9. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine B, Cohn JN. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1985;103:1–6.
10. Skott O, Briggs JP. Direct demonstration of macula densa mediated renin secretion. *Science* 1987;237:1618–1620.
11. Johnson W, Omland T, Hall C *et al.* Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1623–1629.
12. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:705–708.

14. Hampton JR. Results of clinical trials with diuretics in heart failure. *Br Heart J* 1994;72:68–72.
15. Odemuyiwa O, Gilmartin J, Kenny D, Hall RJ. Captopril and the diuretic requirements in moderate and severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1989;10:586–590.
16. Grinstead WC, Francis MJ, Marks GF, Tawa CB, Zoghbi WA, Young JB. Discontinuation of chronic diuretic therapy in stable congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;73:881–886.
17. Walma EP, Hoes AW, van Dooren C, Prins A, van der Does E. Withdrawal of long-term diuretic medication in elderly patients: a double blind randomised trial. *BMJ* 1997;315:464–468.
18. Kostis JB, Davis BR, Cutler J *et al.* Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997;278:212–216.
19. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998–3007.
20. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1214–1218.
21. Moser M. Diuretics in the prevention and treatment of congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11:273–277.
22. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA* 1982; 248:1465–1477.
23. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM *et al.* Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994;330:1852–1857.
24. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100:1311–1315.
25. Schrier RW, Gurevich AK, Cadnapaphornchai MA. Pathogenesis and management of sodium and water retention in cardiac failure and cirrhosis. *Semin Nephrol* 2001;21:157–172.
26. Schrier RW, Ecker T. Gibbs memorial lecture. Unifying hypothesis of body fluid volume regulation: implications for cardiac failure and cirrhosis. *Mt Sinai J Med* 2001;68:350–361.
27. Dzau VJ, Hollenberg NK. Renal response to captopril in severe heart failure: role of furosemide in natriuresis and reversal of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1984; 100:777–790.
28. Duggre SA. Is vasopressin-receptor antagonism an advancement in the treatment of heart failure? *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:2181–2184.
29. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM *et al.* Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1963–1971.
30. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987;57:17–22.
31. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS *et al.* Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543–551.
32. Eichhorn EJ, Tandon PK, DiBianco R *et al.* Clinical and prognostic significance of serum magnesium concentration in patients with severe chronic congestive heart failure: the PROMISE Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:634–640.
33. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998; 339:387–395.
34. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:601–609.
35. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA *et al.* Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001;111:513–520.
36. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001;96:132–143.
37. Chemtob S, Doray J-L, Laudignon N, Papageorgiou A, Varma DR, Aranda JV. Alternating sequential dosing with furosemide and ethacrynic acid in drug tolerance in the newborn. *Am J Dis Child* 1989;143:850–854.

38. Epstein M, Lepp BA, Hoffman DS, Levinson R. Potentiation of furosemide by metolazone in refractory edema. *Curr Ther Res* 1977;21:656–667.
39. Oster JR, Epstein M, Smoler S. Combined therapy with thiazide-type and loop diuretic agents for resistant sodium retention. *Ann Intern Med* 1983;99:405–406.
40. Oimomi M, Takase S, Saeki S. Combination diuretic therapy for severe refractory nephrotic syndrome. *Lancet* 1990;336:1004–1005.
41. Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: Its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991;114:886–894.
42. Marone C, Muggli F, Lahn W, Frey FJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between furosemide and metolazone in man. *Eur J Clin Invest* 1985; 15:253–257.
43. Okusa MD, Erik A, Persson G, Wright FS. Chlorothiazide effect on feedback-mediated control of glomerular filtration rate. *Am J Physiol* 1989;257:F137–144.
44. Garin EH. A comparison of combinations of diuretics in nephrotic edema. *Am J Dis Child* 1987;141:769–771.
45. Ellison DH, Velázquez H, Wright FS. Adaptation of the distal convoluted tubule of the rat: Structural and functional effects of dietary salt intake and chronic diuretic infusion. *J Clin Invest* 1989;83:113–126.
46. Kaissling B, Stanton BA. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased sodium delivery. I. Ultrastructure. *Am J Physiol* 1988;255:F1256–1268.
47. Stanton BA, Kaissling B. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased sodium delivery. II. Na⁺ and K⁺ transport. *Am J Physiol* 1988;255:F1269–1275.
48. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int* 1989;36:682–689.
49. Brater DC, Pressley RH, Anderson SA. Mechanisms of the synergistic combination of metolazone and bumetanide. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;233:70–73.
50. Kruck F. Acute and long term effects of loop diuretics in heart failure. *Drugs* 1991;41:60–68.
51. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: A randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994;71:146–150.
52. Frishman WH, Bryzinski BS, Coulson LR *et al.* A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension: Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med* 1994;154:1461–1468.
53. Ellison DH. Intensive diuretic therapy: High doses, combinations, and constant infusions. In DW Seldin, G Giebisch, eds. *Diuretic Agents: Clinical Physiology and Pharmacology*. Academic Press, San Diego, 1997:281–300.
54. Garg LC, Narang N. Effects of hydrochlorothiazide on Na-K-ATPase activity along the rat nephron. *Kidney Int* 1987;31:918–922.
55. Morsing P, Velázquez H, Wright FS, Ellison DH. Adaptation of distal convoluted tubule of rats: II. Effects of chronic thiazide infusion. *Am J Physiol* 1991; 261:F137–143.
56. Pitt B, Zannad F, Remme WJ *et al.* The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
57. Devane J, Ryan MP. The effects of amiloride and triamterene on urinary magnesium excretion in conscious saline-loaded rats. *Br J Pharmacol* 1981;72:285–289.
58. Palmer L. Interactions of amiloride and other blocking cations with the apical Na channel in the toad urinary bladder. *J Membr Biol* 1985;87:191–199.
59. Dyckner T, Wester P-O, Widman L. Amiloride prevents thiazide-induced intracellular potassium and magnesium losses. *Acta Med Scand* 1988;224:25–30.
60. Ellison DH. Divalent cation transport by the distal nephron: insights from Bartter's and Gitelman's syndromes [In Process Citation]. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279:F616–625.
61. Miller PD, Berns AS. Acute metabolic alkalosis perpetuating hypercarbia: a role for acetazolamide in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1977; 238:2400–2401.
62. Vargo DL, Brater DC, Rudy DW, Swan SK. Dopamine does not enhance furosemide-induced natriuresis in patients with congestive heart failure. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1032–1037.
63. Cataliotti A, Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC *et al.* Brain natriuretic peptide enhances renal actions of furosemide and suppresses furosemide-induced aldosterone activation in experimental heart failure. *Circulation* 2004;109:1680–1685.

64. Gerlag PGG, van Meijel JJM. High-dose furosemide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1988;148:286–291.
65. Brown RD, Feldman AM. Pharmacology of hearing and ototoxicity. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1978; 18:233–252.
66. Ryback LP. Ototoxicity of loop diuretics. *Otolaryngol Clin N America* 1993;26:829–844.
67. Nierenberg DW. Furosemide and ethacrynic acid in acute tubular necrosis. *West J Med* 1980;133:163–170.
68. Rudy DW, Voelker JR, Greene PK, Esparza FA, Brater DC. Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:360–366.
69. Goldsmith SR, Francis G, Cohn JN. Attenuation of the pressor response to intravenous furosemide by angiotensin converting enzyme inhibition in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989;64:1382–1385.
70. Leslie D, Gheorghiadu M. Is there a role for thiamine supplementation in the management of heart failure? *Am Heart J* 1996;131:1248–1250.
71. Rieck J, Halkin H, Almog S *et al.* Urinary loss of thiamine is increased by low doses of furosemide in healthy volunteers. *J Lab Clin Med* 1999;134:238–243.
72. Shimon I, Almog S, Vered Z *et al.* Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. *Am J Med* 1995;98:485–490.
73. Suter PM, Haller J, Hany A, Vetter W. Diuretic use: a risk for subclinical thiamine deficiency in elderly patients. *J Nutr Health Aging* 2000;4:69–71.
74. Zenuk C, Healey J, Donnelly J, Vaillancourt R, Almalki Y, Smith S. Thiamine deficiency in congestive heart failure patients receiving long term furosemide therapy. *Can J Clin Pharmacol* 2003;10:184–188.
75. Lahav M, Regev A, Ra'anani P, Thodor E. Intermittent administration of furosemide vs continuous infusion preceded by a loading dose for congestive heart failure. *Chest* 1992;102:725–731.
76. Magovern JA, Magovern GJ Jr. Diuresis in hemodynamically compromised patients: Continuous furosemide infusion. *Ann Thorac Surg* 1990;50:482–484.
77. Agostoni P, Marenzi G, Lauri G *et al.* Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: Failure of furosemide to provide the same result. *Am J Med* 1994;96:191–199.
78. Sheppard R, Panyon J, Pohwani AL *et al.* Intermittent outpatient ultrafiltration for the treatment of severe refractory congestive heart failure. *J Card Fail* 2004; 10:380–383.
79. Latini R, Masson S, Anand I *et al.* Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002; 106:2454–2458.
80. Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J *et al.* Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999;138:1126–1132.
81. Stanek B, Frey B, Hulsmann M *et al.* Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during betablocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:436–442.
82. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355:1126–1130.
83. Capomolla S, Febo O, Ceresa M *et al.* Cost/utility ratio in chronic heart failure: comparison between heart failure management program delivered by day hospital and usual care. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1259–1266.
84. Fonarow GC, Stevenson LW, Walden JA *et al.* Impact of a comprehensive heart failure management program on hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:725–732.
85. Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter G *et al.* A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:471–480.

86. Macfadyen RJ, Struthers AD. Diuretic use and abuse in systolic cardiac failure: a recipe for renal impairment? *Heart* 2000;83:468.
87. Broadley AJ, Marshall AJ. Self administration of metolzaone reduces readmissions with decompensated congestive cardiac failure. *Heart* 1999;82:397–398.
88. Brater DC. Diuretic pharmacokinetics and pharmacodynamics. In DW Seldin, G Giebisch, eds. *Diuretic Agents: Clinical Physiology and Pharmacology*. Academic Press, San Diego, 1997:189–208.

EMA TIP KİTABEVİ

4.2.

İleri Kalp Yetersizliğinde Konjesyon Tedavisinin Zorlukları

Aşırı volüm yüklenmesi dekompanse KY'nin önemli bir manifestasyonudur. Bozuk böbrek ve kalp fonksiyonları arasında (kardiyo-renal) etkileşim konjesyona yol açan önemli bir fizyopatolojik mekanizmayı oluşturur. Semptomların ve volüm durumunun tedavisine ek olarak, uzun dönemde yeniden hastane yatış oranlarının azaltılması, böbrek fonksiyonunun korunması ve sağkalımın düzeltilmesi tedavi stratejisinin önemli hedefleridir.

Günümüzde, diüretiklerin yanı sıra hastane tedavisinde daha yaygın ve etkin kullanılan vazodilatör, inotrop ajanlar ve ultrafiltrasyon ile birlikte henüz rutin klinik endikasyonu olmamakla beraber oral vazopressin antagonistleri ve adenozin A1-reseptör antagonistleri gibi araştırma ajanları ve de son yıllarda uzun dönemde dEFKY'de seçilmiş durumlarda elektriksel tedaviler (ICD ve CRT) ile bireysel kullanımı önerilen neprilizin ve selektif sinüs düğümü inhibitörleri sakubutril ve ivabradin, konjesyonlu KY hastalarının temel tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır.

Başlarken: Dekompanse KY Amerika BD'de yılda 1,1 milyondan (ülkemizde tahminimiz) fazla hastane yatış nedenidir ve tanıdan sonraki 1 yıl içinde hastaların %20'si ölmüştür.¹ Kalp yetersizliğinin klinikte başlıca fiziksel manifestasyonları aşırı sıvı yüklenmesi ve konjesyondur.² Dolayısı ile KY'nin farmakolojik tedavisi konjesyonu kontrol etme, dekompanseasyonu önleme ve böylece prognozu düzeltmeye odaklanır.⁶

Konjesyonun Prognostik Etkileri:

Konjesyon dekompanse KY'nin en belirgin ve çarpıcı klinik özelliğidir. Başrolünde "Kötüleşen KY'nin tedavisi için sık hastane yatışları oynar".³⁻⁵ Hastaneye yatış

olasılığı, yükselen sol veya sağ kalbin dolmuş basınçları ile artmıştır.⁶ Konjestif KY’de bir Vazopressin 2 Antagonisti olan Tolvaptan’ın akut ve kronik tedavi edici etkisinin retrospektif analizinden elde edilen (CHF’de ACTIV) çalışmasında; dispne, ödem ve juguler ven dolgunluğu ile hastaneye başvuran konjesyonlu hastaların 60 günlük mortalitesi, bu belirtileri olmayan hastalardan iki ile üç kat daha yüksek bulunmuştur.⁷

- Akut dekompanasyon ile başvuran hastalarda: Konjesyon ve hipoperfüzyon belirtileri (*ıslak-soğuk*) olan hastalar, konjesyon veya hipoperfüzyonu olmayan (*kuru-sıcak*) hastalarla karşılaştırıldığında; Konjesyonlu ancak perfüzyonu yeterli olanlar (*ıslak-kuru*), hipoperfüzyonu olan fakat konjesyonu olmayanlar (*kuru-soğuk*) ile karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite göstermişlerdir.⁸

Bununla birlikte, bazı çalışmalarda titiz kilo kontrolünün bile KY’li hastaların sağkalımı üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.^{9,10} Sonuç olarak, konjesyon ve ölüm arasında vurgulanan ilişki, konjesyonun patofizyolojik mekanizmalarının kompleksliği ve uzun süreli uygun teşhis ve tedavi yöntemlerinin seçiminin önemi halen tartışılmaya devam etmektedir.

®-- Konjesyon semptom ve bulguları vücut ağırlığında artış olmadan da meydana gelebilmektedir. Bu akut kalp yetersizliği ve yeni başlayan dekompanasyonda görülebilir. Bunun olası açıklaması ve mekanizması; kompanse edilebilir venöz kapasitansın devreye girmesine fırsat vermeden birdenbire yükselen intravasküler hidrostatik basınç ile intravasküler volümün hızla yeniden dağılımı ve ekstravasküler bölme ve interstisyel dokuya geçmesidir. (**Bölüm 4**)

Patofizyoloji: Sınıflama

Kardiyo-Renal sendrom (KRS), kalp ve böbrekler arasındaki çift yönlü etkileşimin ürünü olup; bir organın başarısızlığı, kısır bir döngü ile diğerinin fonksiyonunu olumsuz etkiler. Her organın disfonksiyonunun ciddiyeti, hastanın prognozunu bağımsız olarak etkiler.^{11,12} Sendromun patofizyolojisi karmaşık olup birkaç alt- tip içermektedir; konjesyona neden olan aşırı miktarlarda vücut sıvısının atılamaması en yaygın temel manifestasyondur.¹³

- Kardiyo-Renal Sendrom ağırlıkta olan patofizyolojik mekanizmasına dayanarak beş alt gruba ayrılmıştır:¹⁴
KRS ile başvuran hastalarda; kalp fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyen primer böbrek bozukluğu akut veya kronik olarak (Tip III ve IV) ayrılabilir; bunun

tersi böbrek fonksiyon bozukluğu (potansiyel olarak geri dönüşümlü) primer kalp hastalığına sekonderdir (akut hemodinamik dekompanseasyon veya kötüleşen kronik KY *Tip I ve II*) (**Tablo 1**). Üçüncü bir klinik durumun varlığında olduğu gibi (örneğin; diyabet) hem kardiyak hem de renal fonksiyonun paralel olarak olumsuz etkilenebildiği bir tipi daha vardır (*Tip V*).

Aslında, hangi organın primer olarak suçlu olduğuna bakmaksızın bir organın bozulmasının diğerini daha fazla tehlikeye soktuğu kısır bir döngü kurulur¹² ve tüm kategorilere ait hastalar benzer klinik ve biyokimyasal anormallikler göstererek, yukarıdaki sınıflandırma ve tedaviyi daha da karmaşık hale getirir.¹¹

Tablo 1. Kardiyö-Renal Sendromların Tanım ve Sınıflaması:

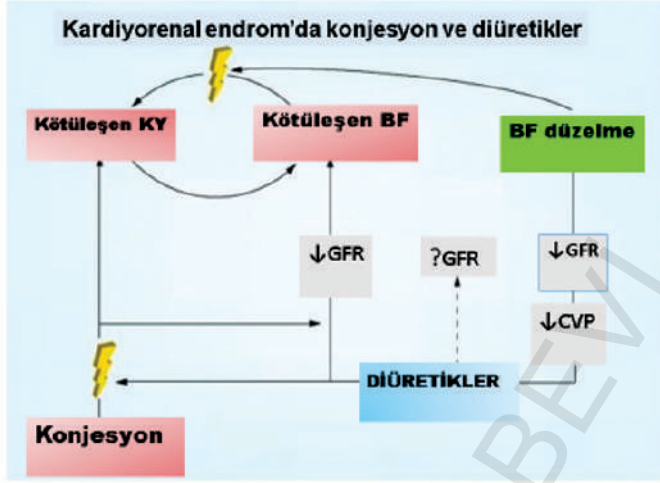
Genel Tanımı: Kardiyorenal sendrom diğerinde akut veya kronik disfonksiyona sebep olan kalp ve böbreklerin patofizyolojik bozukluğudur.

KRS Sınıflaması ve Tipleri:

- **KRS Tip -I** (Akut Kardiyö-Renal Sendrom): Akut böbrek hasarına giden kardiyak fonksiyonun birdenbire kötüleşmesi
- **KRS Tip-II** (Kronik Kardiyö-Renal Sendrom): Progressif ve kalıcı böbrek hastalığına sebep olan kronik kardiyak fonksiyonda anormallik.
- **KRS Tip-III:** (Akut Reno-kardiyak Sendrom): Akut kardiyak hastalığa neden olan böbrek fonksiyonunun ani kötüleşmesi
- **KRS Tip-IV:** (Kronik Reno-Kardiyak Sendrom): kardiyak fonksiyonlarda azalmaya, kardiyak hipertrofi, ve/veya yüksek olumsuz kardiyovasküler olay riskine katkı sağlayan kronik böbrek hastalığı,
- **KRS Tip-V:** (Sekonder Kardiyö-Renal Sendrom): Kalp ve böbrek disfonksiyonun her ikisine de sebep olan sistemik durum (diyabet, sepsis gibi).

Kısaltma: KRS- Kardiyorenal sendrom

Yetersizlikteki kalbin normal kalp debisi ve dolun basınçlarını sürdürememesi nöro-humoral, renin-anjiyotensin-aldosteron ve vazopressin sistemlerini aktive ederek vücutta biriken tuz ve su miktarını artırır.¹⁵ Nöro-humoral aktivasyon ayrıca miyokard fibrozunu ve KY progresyonunu da artırır ve böylece SV miyokardiyal remodelingini daha da kötüleştirerek patolojiyi geri dönüşsüz hale getirir. Düşük kalp debisi ve kan volümünün vital organlara yeniden dağıtılması böbreğin kan akımını azaltarak böbrek fonksiyon bozukluğunu artırır.¹⁶ (**Şekil 1**)



Şekil 1. Konjesyon, kalp Yetersizliği ve Böbrek Fonksiyonu Arasındaki Karmaşık Etkileşim. Diüretikler, aşırı volüm yükünü hafifleterek ve dolun basınçlarını düşürerek direkt olarak kardiyak fonksiyonu düzeltirler; bununla birlikte, böbrek fonksiyonunu hem düzeltebilir hem de bozabilirler; böylece kalbi olumlu veya olumsuz şekilde etkilerler (diüretik tedavi paradoksu). *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(9):1181-1191)

Kısaltmalar: BF- Böbrek fonksiyonu; GFR- Glomerular filtration rate/Glomerüler filtrasyon hızı; CVP- Central venous pressure/santral ven basıncı. KY-Kalp yetersizliği

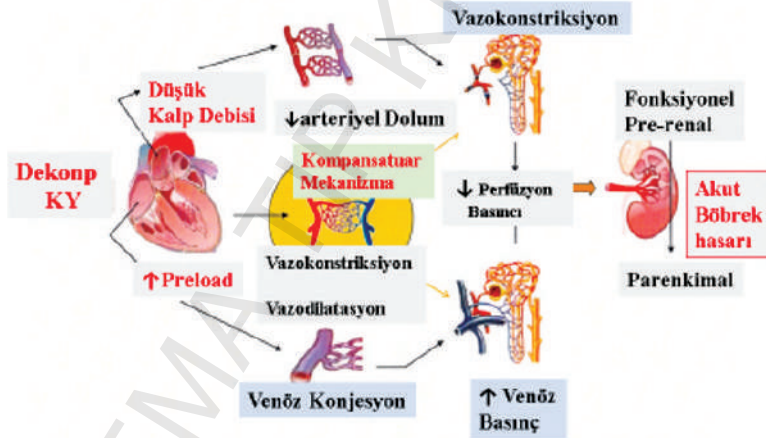
Kalp yetersizliği dekompanseasyonunun bir epizodu sırasında böbrek fonksiyon bozukluğunun açıklanmasında renal kan akımında azalma kavramı kullanılsa bile bu birçok çalışmada desteklenememiştir. Böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesinin tek öngörücü parametresi olarak; hastanın gelişi sırasındaki önceden var olan böbrek fonksiyon bozukluğu ve yüksek santral venöz basınç bulunmuştur.¹⁷ Kalp debisi ve pulmoner kapiller uç (kama) basıncı gibi invaziv hemodinamik parametreler; dekompanseasyon sırasında böbrek fonksiyonu kötüleşen hastalarda, böbrek fonksiyonu stabil kalanlara göre farklı değildi.

- KY dekompanseasyonu epizodu sırasında yükselen santral venöz basıncın böbrek fonksiyonlarına verdiği zararın önemi de ESCAPE (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*) çalışmasında vurgulandı.¹⁸ ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*) kayıtlarında böbrek fonksiyon bozukluğunun ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olduğu ortaya çıkarılmıştır. Dolayısı ile EF'si korunmuş veya düşük olan hastalarda kardiyorenal sendromun eşit derecede yaygın olduğunu ima etmiştir.¹⁹

Bu nedenle, kardiyorenal sendromun patofizyolojisinde, sadece düşük kardiyak debi ve/veya kan akımı ile renal hipoperfüzyon değil, konjestif KY'ye bağlı geriye iletilen sistemik konjesyon ile intrarenal venöz konjesyon (yüksek preload) ve de yükselen intrarenal venöz basınç da büyük rol oynar görünmektedir. (Şekil 2).

Deneyisel verilerde; böbrek venöz basıncındaki aynı yükseliş için, aşırı sodyum yüklü hayvanlarda böbrek kan akımı ve idrar sodyum atılımında düşüş görülürken, kontrol grubundaki hayvanlarda böbrek kan akımı ve idrar sodyum atılımında artış görüldü.²⁰ Aşırı sodyum yüklenmişlerde böbreğin interstisyel basıncının daha yoğun artması böbrek fonksiyonunun, böbreğin yükselen venöz basıncına farklı cevaplarını açıklayabilir.²¹

- Bu veriler, aşırı sodyum yüklenmesinin konjesyonlu KY hastalarında böbrek fonksiyonlarının bozulmasındaki rolünü göstermekte ve tedavilerinde sodyum alımını kısıtlamanın önemini vurgulamaktadır.



Şekil 2. Kalp Yetersizliğinin Akut böbrek Hasarına Giden Hemodinamik Mekanizması: Konjestif Kalp yetersizliğinin düşük kalp debisi ile “öne-doğru” artmış preload ve konjesyon ile “geriye-doğru” işlettiği, sonuç olarak parankimal böbrek hasarına giden 2 yönlü hemodinamik mekanizma. **Kısaltma:** Dekomp KY- Dekompanse Kalp yetersizliği

- Dekompanse KY ile başvuran önemli sayıda hastanın sistolik fonksiyonu nispeten korunmuştur (korunmuş EF KY).^{2,22} Bu hastaların sol ventrikülü genellikle hipertrofikdir, hastalar daha yaşlı ve sıklıkla hipertansiftirler. Konjesyonda sol ve/veya sağ ventrikül dolum basınçlarında artış ile volümün hızla interstis-

yel boşluğa (çoğunlukla akciğerlere) yeniden dağılımı (çoğunlukla akciğerlere) semptomları oluşturur: Özellikle hipertansiflerde, SV konsantrik hipertrofiye bağlı dilate olmayıp volümü artmadığından ve fazla volüm tutma kapasitesi olmadığından; dolun basınçlarının hızla artması ve geriye taşınması sonucunda sıvının dilate kalplerdeki (sistolik fonksiyon bozukluğu ile) aksine intersitysel alana hızlı bir şekilde yeniden dağıtılmasına ve klinikte birdenbire daha dramatik abartılı semptomların (astma kardiyale ve hemoptizi ile akut akciğer ödemi bunun tipik örneğidir) oluşmasına sebep olur.

- Bu hastalarda konjesyonun tedavisi daha basittir: Afterload'u düşürmeyi (arteriyel kan basıncını düşürmek), kalbin relaksasyonunu ve diyastolik fonksiyonunu düzeltmeyi (iskemi tedavisi, kalp atış hızını yavaşlatmak) ve preload'una düşürmeyi (diüretikler) amaçlamaktadır. Bununla birlikte, bu hastalar genellikle övolemik veya hafif hipervolemiktir ve diüretiklere veya basit terapötik önlemlere direnç göstermezler.²³
 - Sistolik fonksiyonu korunmuş konjestif KY hastalarında optimum hemodinaminin parametreleri: Optimum diyastol dolun süresi ve kalp hızı, optimum intravasküler sıvı volümü ve optimum ortalama arteriyel kan basıncı ile sistemik vasküler dirençtir.

Sıvı Volümünün Durumunu Değerlendirme:

Hasta hikayesinde konjesyonun semptom ve bulgularının (periferde bilateral ayak bileği ödemi, internal juguler ven dolgunluğu, hepatojuguler reflü, akciğerlerde bilateral duyulan yaş raller, asit ve vücut ağırlığının günlük tartılarak takibi) sorgulanması, sıvı durumunun klinik ilk değerlendirmesini oluşturur. Bununla birlikte, konjesyonun doğru olarak klinik değerlendirilmesi ve tahmin edilmesini azaltan birkaç klinik kısıtlama (eşlik eden oligürik böbrek yetersizliği ve reaktif KOAH ile pulmoner hipertansiyon gibi) gözden kaçırılmamalıdır.²⁴

Karaciğer hastalıkları, siroz ve periferik damar hastalıkları; sistemik (anazarka veya bacak ödemi, juguler ven dolgunluğu ileri derece asit ile) veya lokal sıvı birikiminden (pretibial, ayak bileği ve retro-malleolar çukurlaşmayan ödem, pulsatil olmayan juguler ven dolgunluğu ve hepatomegali, asit bulunmayan sert ödem ile) sorumlu olabilirler. Bu klinik durumlar, daha başlangıçta fizik muayene ile KY'den ayırt edilebilmelidir: Özenle alınan hasta hikayesi, dikkat ve ustalıkla yapılan fizik muayene ile KY deneyimli ve uzman bir klinisyen tarafından kolaylıkla teşhis edilebilir.

- Obezite, cilt, cilt altı dokuların bütünüyle yağlanarak kalınlığının artışı ile tamamen değişen yapısı (bilhassa esnekliği olmayan toraks kafesinin ön ve arka yüzleri, göğüsler, diz altı tibia önyüzü ve ayak bilekleri gibi dokular) ve postür

(juguler venlerin tanınması ve asidin teşhisi) konjesyonun periferik bulgularının doğru değerlendirmesini engelleyebilir. Asidin bulunmasının neredeyse imkânsız olduğu abdominal obezitede solunumun özellikle kadınlarda abdominal komponentinin nefes alma fonksiyonuna katkısı azalacağından, özellikle egzersiz ile ve bendopne testinde yorgunluk, nefes darlığı (bendopne testi yanlış pozitifdir, yapılmamalı) gibi konjesyon şikayetleri ile kardiyak ve pulmoner oskültasyonun doğru yorumlanabilmesi zorlaşabilir.

- o Yatak başı koroner/yoğun bakım ünitelerinde basınç dalgalarının monitör ile izlenmesi için subklavyen/ juguler ven yollarından invaziv yerleştirilebilen Pulmoner Arter Kateterinin (PAK) volüm durumunun teşhis ve tedavisi için ek bir araç olarak kullanılması tartışmalıdır; özellikle konjesyonlu dekompanse KY hastasında teşhis-tedavi yaklaşımının başında ve rutin olarak kullanılması tavsiye edilmez.

PAK ile yönlendirilen tedavinin sadece klinik kanıtlara göre karar verilen, yönlendirilen ve kullanılan tedaviye göre anlamlı sağkalım avantajı sağladığı bulunamamıştır (ESCAPE trial).²⁵

- En ağır KY hastalarının alınmadığı bu çalışmada; tedavi eden doktorlar tedavi için gerekli PAK kullanımını muhtemelen düşünseler de onları randomize etmeye pek istekli olmamışlardır. ESCAPE kayıtlarında yer alan ileri evre KY hastalardan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde bu hastaların aslında daha yüksek ölüm oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir.²⁵ Yine de bu ağır hasta popülasyonlarında PAK kullanımının prognozu olumlu veya olumsuz yönde etkileyip etkilemediği bu veriler ile güvenilir olarak gösterilemez, dolayısı ile bu konu sürekli bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir.²⁶

ESCAPE çalışmasından elde edilen bir diğer önemli bulgu: Tedavi; invaziv olarak ölçülen santral ven basıncı (CVP) ve pulmoner kapiller uç basıncını (PKUB) düşürme ile yönlendirildiğinde böbrek fonksiyonu kötüleşmemiştir, aksine böbrek fonksiyonunda kötüleşme sadece klinik değerlendirme ile yönlendirilen tedavi kolunda gözlenmiştir. Optimal hedef basınçlar ve sağ kalp kateterizasyonu verilerinin yorumlanmasında yaygın olarak kabul edilen hemodinamik ölçüm kriterlerinin bulunmaması, hekimlerin tedavi kararlarını şaşırtmış olabilir ve PAK kullanımına bağlı gelişen komplikasyonlar ile birlikte düşünüldüğünde sağ kalp kateterizasyonu ile yönlendirilen invaziv tanı ve tedavi stratejisinin neden ek bir yarar sağlamadığını açıklayabilir.

- o Günümüzde en yaygın olarak temin edilebilen beyin natriüretik peptidler (brain natriuretic peptide- BNP, NT-proBNP); artmış SV dolum basıncı ve volümünün kanıtlanmış “hemodinamik markeri” olarak kalp yetersizliğinin

teşhisi ve prognozunu belirlemenin ötesinde, tedavisini yönlendirmek ve ilaç dozları ve kombinasyonlarının oluşturulmasında (volüm boşaltan -diüretikler ve vazodilatör ve duvar stres düşüren RAS inhibitörleri) ilgili NP seviyelerindeki değişikliklere göre düzenleme yapmak (bu öneri için fikir birliği yoktur) için kullanılmıştır.

- o Serum BNP düzeyinin SV dolum basıncı ve KY'nin neden olduğu konjestif semptomlarla çok iyi korele olduğu gösterilmiştir ve daha başlangıçta, hasta ile ilk temasta tanısal önemi çok iyi tespit edilmiştir.

BNP seviyelerinin KY tedavisini yönlendirmek için kullanıldığı klinik çalışmalardan elde edilen veriler tutarsız olup, çoğu çalışmada NP kullanımı minimum fayda sağlamış ya da hiç fayda göstermemiştir; bununla birlikte birkaç çalışma da (iki meta-analiz de dahil olmak üzere) BNP rehberli tedavinin semptomatik düzelleme ve klinik sonuçlarda avantajını ve olumlu etkilerini ortaya koymuştur.^{27,28} Bu çalışmaların çoğunda, böbrek fonksiyon bozukluğu ve hemodinamisi ciddi derecede bozulmuş olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Günümüzde NP'ler KY'den şüphelenilen, KY semptom ve bulguları bulunan tüm hastalarda hastaneye kabulde kesin tanıya katkısı nedeniyle kuvvetle tavsiye edilmektedir.

2008- ESC KY kılavuzu, BNP düzeyine göre KY tanısının olasılığını aşağıdaki gibi tavsiye etmiştir: KY'yi işaret eden semptomları bulunan tedavi edilmemiş (diüretik, ACEİ gibi) hastalarda, natriüretik peptidler ile teşhis algoritma kabaca aşağıda sunulmuştur

(*European Heart Journal* 2008;29: 2388- 2442):

1. Klinik muayene, Göğüs radyografisi, Ekokardiyografi ile kalp yetersizliği şüphesinde:
 2. Natriüretik Peptidler(NT-proBNP, BNP) analizi:
 - a. BNP <100 pg/ml; NT-proBNP <400 pg/ml = Kronik KY olası değil.
 - b. BNP 100- 400 pg/ml; NT-proBNP 400-2000 pg/ml = Şüpheli teşhis.
 - c. BNP >400 pg/ml; NT-proBNP >2000 pg/ml = Muhtemel kronik KY.
 3. Ekokardiyografi ile SV disfonksiyonunun tipin (sistolik/diyastolik), derecesi ve eşlik eden yapısal anormalliğin tayin edilmesi
- o Yukarıda belirtilen tanı ve tedavi izleme yaklaşımlarının sınırlamaları nedeniyle, hastanın aşırı volüm yükünün tahmini için yeni yöntemler değerlendirilmektedir. İntratorasik teller (lead) kullanan 'intratorasik impedans', özellikle pulmoner sıvı birikimini yansıtan veriler sağlar. Randomize bir çalışmada, konjesyonu tespit etmek için intratorasik empedans kullanımının duyarlılığı %62 bulundu.²⁹

İncelenen implante edilebilir bir cihaz, pulmoner arter kateterinden benzer hemodinamik veriler sağlar. İmplantasyon işlemi kalp pili ile aynıdır. Hasta tedavisinin bu cihaz tarafından sağlanan verilere göre uyarlanması hastanede yatışlarda %22'lik bir düşüşe neden oldu ([*Chronicle Offers Management to Patients with Advanced Signs and Symptoms of Heart Failure- COMPASS-HF*]).³⁰

Kalp Yetersizliği Teşhisinde Natriüretik Peptidler:

Peş peşe yayınlanan 2017 ESC ve sonara da 2017 AHA/ACC/HFSA kılavuzlarının ardından CCS kılavuzu (KY evisi için CCS (*Canadian Cardiovascular Society*) Kılavuzlarının 2017 Kapsamlı Güncellemesi) natriüretik peptidler (NP) ile ilgili tanısal ve tedavi amaçlı en yeni, pratik ve rakamsal tavsiyeleri içermektedir.

- *Kalp Yetersizliğinin Tanı ve Tedavisi için NP'ler*- KY tanısı koymak veya ekarte etmek için NP seviyeleri (**Tablo 2. bkz. 584**) Akut durumlarda (örn. acil servis ve bölümler) veya ayaktan tedavi görenlerde hastaların tanısında gösterilmiştir. Buna göre Kalp yetersizliğinde NP'ler için tavsiyeler:
 - Dispne nedeninden şüphe duyulan hastalarda akut veya ayaktan bakım ortamında KYHF tanısını doğrulamak veya dışlamak için BNP/NT-proBNP düzeylerinin ölçülmesini önerilir.
 - Hastanın önce dikkatle alınan geçmiş hikâye ve fizik muayenesi ile yönlendirilmesi önerilmekte; klinik kanıtlar olası bir nedeni gösterdiğinde ve planlanan test (ler) sonuçlarının klinik bakımdan bir tanıda değişikliğe yol açması mantıklı olarak beklenirse NP testlerin yapılması tavsiye edilmektedir.
 - Kalp ritmini, kalp atım hızını, QRS süresini ve morfolojisini belirlemek ve olası etiyojileri tespit etmek için 12 derivasyon EKG çekilmesi önerilir.
 - Kardiyak yapı ve fonksiyonunu değerlendirmek; tedavinin planlanması ve izlenmesi ve de prognostik tabakalandırma için sistolik fonksiyonu ölçmek amacıyla KY şüphesi olan tüm hastalarda ekokardiyografinin yapılmasını önerilir.
 - Ekokardiyografik görüntüleme (kontrast ekokardiyografi dahil) tanısal olmadığında veya etiyojilerin (örn. Miyokardit) aydınlatılmasına yardımcı olmak için CMR görüntülemenin kullanılması önerilir.
 - Kardiyomiyopati varlığından şüphelenilen hastalarda; aile öyküsü, eşlik eden hastalıklar, radyasyon veya kemoterapi gerektiren önceki maligniteler, hipo veya hipertiroidi belirtileri, feokromositoma, akromegali, önceki seyahat, kimyasallara veya ağır metallere mesleki maruz kalım, beslenme

durumu, alternatif tıp veya naturopatik ajanlar hakkında bir soruşturma yapılmalıdır. Yasadışı uyuşturucu kullanımı ve HIV'e maruz kalma detaylı sorgulanmalıdır.

- o Kalbin fonksiyon bozukluğunun başka bir tanımlanmış nedeni olmadan, tipik KY belirtileri veya semptomları olan veya olmayan SV sistolik disfonksiyonunun kalıcı uygunsuz taşikardi veya taşiaritmi ile ortaya çıkması durumunda taşikardiye bağlı kardiyomiyopatiden şüphelenilmesi önerilir.

Kalp Yetersizliği Teşhis ve Tedavisi için Natriüretik Peptidler

a. Korunmuş EF'li KY (KYkEF) için NP'ler:

KYkEF için ek bir tanı kriteri olarak yüksek NP seviyeleri önerilmektedir ve seviyeler KYdEF'den daha düşük olsa da artmış risk ile ilişkilidir. Yaşlılık ve komorbiditeler NP düzeylerindeki farklılıkları da etkileyebilir.

- Akut Ayaktan tedavi gören KYdEF hastalarında, tedavi yaklaşımına rehberlik etmek için BNP veya NT-proBNP ölçümü KY ile ilişkili yatışları azaltmak ve potansiyel olarak mortaliteyi azaltmak için düşünülmelidir. 75 yaşın üzerindeki bireylerde faydası belirsizdir
- Dispne nedeninden şüphe duyulan hastalarda akut veya ayaktan bakım ortamında, KY tanısını doğrulamak veya dışlamak için BNP / NT-proBNP düzeylerinin ölçülmesini önerilir.

b. Kronik Düşük EF'li KY (KYdEF) Tedavisi için NP'ler:

- BNP veya NT-proBNP ölçümünün KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda taburculuktan önce yeniden kötüleşme ve ölüm oranını öngörmedeki prognostik değerinden ötürü tekrarlanması düşünülmelidir.
- Ayaktan tedavi gören HFREF hastalarında; yönetime rehberlik etmek için BNP veya NT-proBNP ölçümünü, HF ile ilişkili yatışları azaltma ve potansiyel olarak mortaliteyi azaltma sağladığından öneririz. 75 yaşın üzerindeki bireylerde fayda belirsizdir.

c. Dekompanse Kronik KYdEF için NP'ler:

- BNP veya NT-proBNP ölçümü; KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda, yeniden hastane yatışını ve mortaliteyi öngören bu biyomarkerlerin prognostik değerinden ötürü çıkış öncesi düşünülmelidir.

Natriüretik Peptidler ile Teşhis ve Tıbbi Tedavi Yaklaşımının Optimizasyonu

Risk ve tedavi arasında sözde “uyumsuzluk” nedenlerinden biri, etkili tedavilerin titrasyonunu yönlendirecek güvenilir belirteçlerin bulunmamasıdır. Sürekli yükselen veya artan NP seviyeleri, hastaneye yatış ve mortalite riskiyle ilişkilidir. Aksi takdirde klinik olarak stabil HF hastalarında, ziyaretler arasında NP \geq %30'luk bir değişiklik günlük varyasyonda beklenenden daha büyük bir değişikliği gösterir ve muhtemelen klinik olarak önemlidir ve bu nedenle daha yoğun takip ve/veya yoğun tıbbi tedaviler gerektirmektedir. Veriler, NP seviyelerinin seri olarak izlenmesinin tedaviye yanıt ve rezidüel riske ilişkin güçlü bilgiler sağlayabileceğini düşündürmektedir.

- NP konsantrasyonlarının, akut veya kronik HF için yaygın olarak kullanılan tedavilere yanıt olarak azaldığı gösterilmiştir. Buna döngü diüretikleri, ACE inh., ARB'ler (MRA'lar) ve CRT dahildir. B-blokerlerde, ilk 8-12 hafta boyunca NP seviyelerinde artış görülebilir ve bunu düşüş izler. NP seviyeleri ve neprilisin inhibitörleri arasındaki etkileşim daha karmaşıktır; ancak kanıtlar NT-proBNP'nin en azından sakubitril/valsartan ile tedavinin ilk 8 ayında hasta durumunu daha güvenilir bir şekilde yansıtabileceğini göstermektedir. (Şekil 3)

Şekil 3. KY ile ilişkili klinik senaryolarda natriüretik peptidlerin kullanımı için algoritma.

Hasta popülasyonu	Natriüretik Peptid düzeyleri	Eylemler
KY için Risk faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> • NT- proBNP > 125 pg/mL • BNP > 50 pg/mL 	<ul style="list-style-type: none"> • Daha sık takip, Mevcut tedavinin yoğunlaştırmayı düşünme
Ambulatar KY	<ul style="list-style-type: none"> • Klinik bazal değerinden <%30↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • Daha sık takip KY tedavisini yoğunlaştırma
KY için hastaneye yatırıldı Çıkıştan önce	<ul style="list-style-type: none"> • Kabul değerinden <%30↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • Rölatif olarak konjesyon yok ise çıkış.

Şekil 3. KY ile İlişkili Farklı Klinik Senaryolarda Natriüretik Peptidlerin Kullanımı için Algoritma: Natriüretik peptidlerin kullanımında hastanın geçmiş hikayesi ile klinik değerlendirmesi, önerilen eylemin riskleri ve yararları göz önünde bulundurulmalıdır. (Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011;9(9):1181-1191).
Kısaltma: KY-Kalp Yetersizliği

i. Kalp Yetersizliği tanısı için NP'ler: KY tanısı koymak ve ekarte etmek için NP'lerin seviyeleri aşağıda tabloda gösterilmiştir. (**Tablo 2**) NP düzeyleri, poliklinik ortamında ve akut (örneğin acil bölümde) görülen hastaların tanısı için farklılık gösterir.

Pratik İpuçları- Anjiyotensin-reseptör-neprilisin-inhibitörü (ARNI) alan hastalarda, tedavinin ilk yılında prognozu değerlendirmek için NT-proBNP (BNP yerine) kullanılması tercih edilmelidir. BNP seviyeleri, ARNI'nin en az ilk 8 aylık tedavi mekanizmalarının bir sonucu olarak artırılabacaktır.

Tablo 2. Tanısı için NP'lerin Kesim/Sınır Noktaları:

	Yaş, Yıllar	KY olası değil	KY mümkündür ancak diğer tanıların göz önünde bulundurulması gerekir	KY çok muhtemeldir
Akut durum				
BNP	All	<100 pg/ml	100-400 pg/ml	>400 pg/ml
NT-proBNP	<50	<300 pg/ml	300-450 pg/ml	>450 pg/ml
	50-75	<300 pg/ml	450-900 pg/ml	>900 pg/ml
	>75	<300 pg/ml	900-1800 pg/ml	>1800 pg/ml
Ayaktan Tedavi-durumunda				
BNP	All	<50 pg/ml		
NT-proBNP	All	<125 pg/ml		

Kısaltmalar: KY-Kalp yetersizliği; NP- Natriüretik peptid

- Dispne nedeninden şüphe duyulan hastalarda akut veya ayaktan bakım ortamında KY tanısını doğrulamak veya dışlamak için BNP/NT-proBNP düzeylerinin ölçülmesi önerilmiştir. KYkef için ek tanı kriteri olarak yüksek NP seviyeleri önerilmektedir ve seviyeler KYdef'den daha düşük olsa da artmış risk ile ilişkilidir.
- Tıbbi tedaviyi optimize etmek amacıyla prognostik tabakalaşma için HFrEF tanısı konmuş hastalarda BNP / NT-proBNP düzeylerinin ölçümünün göz önünde bulundurulması önerilmektedir.

ii. Kronik KYdef Tedavisi için NP'ler: Ayaktan tedavi gören defKY hastalarında, tedavi yaklaşımına ve yönetime rehberlik etmek için BNP veya NT-proBNP ölçümü KY ile ilişkili yatışları azaltmak ve potansiyel olarak mortaliteyi azaltmak için düşünülmelidir. 75 yaşın üzerindeki bireylerde fayda belirsizdir.

Pratik İpuçları: NP seviyelerinde >%30'luk bir değişiklik, kompanse KY hastalarında günlük varyasyondan daha fazlasını yansıtır. Ayakta tedavi ortamlarında NP ölçümlerinin zamanlaması klinik duruma göre belirlenmelidir; NP ölçümleri klinik karar vermeye yardımcı olabilecekleri zaman kullanılmalıdır.

iii. Dekompanse kronik KYdEF tedavisi için NP'ler: KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda BNP veya NT-proBNP ölçümünün, yeniden hastane yatışı ve mortaliteyi öngörmedeki bu biyomarkerlerin prognostik değeri göz önüne alındığında, taburcu edilmeden önce düşünülmesini önerilir.

Klinik İpuçları: Kalıcı olarak yüksek NP seviyelerine sahip bir hastanın yeniden hastaneye yatış riskini azaltmak için daha yakın takip edilmesi gerekebilir.

- HF yatışından sonra taburcu olmak üzere olan hastalar için, NP düzeyi başvuru sırasındakinden daha düşük olmalıdır. NP seviyeleri yükselmeye devam ederse, klinisyenler hastanın durumunu yeniden değerlendirmeli ve tedaviyi optimize etmek ve NP seviyesini daha da düşürmek için hastaneden taburculuğu erteleme olasılığını düşünmelidir.

Dolaşım ile İlgili Konjesyonun Tedavisi:

Hastaneye başvuran hastaların yaklaşık %70'i akut dekompanse KY hastalarıdır ve bunlar hastaneye dispne, akciğer oskültasyonunda raller ve periferik ödem gibi konjesyonun semptom ve bulguları ile kabul edilir. Sonuçta KY'nin kötüleşmesi ve alevlenmesinde aşırı volüm yüklenmesinin rolü ve etkisi önemlidir, KY'nin kötü prognozunun bir markeri olarak bu ilgili çalışmalarda da vurgulanmıştır (*ADHERE* çalışmasının kayıtlarından).³¹

- *ADHERE* çalışması akut dekompanseasyonlu KY hastaları ile ilgili; bu hastalığın daha iyi anlaşılması, tedavi hedeflerinin belirlenmesi ve yaklaşımın daha etkin yönlendirilmesine ışık tutarak günümüzde önemli bilgi ve kanıtlar sunmuştur;^{31,32} *ADHERE* kayıtlarına alınan hastaların yarısının sistolik SV fonksiyonu korunmuştu (KEFKY).
 - Akut dekompanse KY ile hastaneye yatırılan bu hastalarda serum kreatinin düzeyi başlangıçta yükselmişti (>2 mg/dl); yükselmiş bazal kreatinin düzeyi SV sistolik fonksiyonu hem düşük hem de korunmuş hastalarda hastane içi mortalite artışı ile ilişkiliydi.
 - İntravenöz diüretikler (Furosemid daha sık olmak üzere) kayıt örneğinin %88'inde kullanıldı.

- Akut kardiyak dekompansementasyonun ilk epizodundan sonra hastaların büyük bölümü; özellikle önceki hastane yatışından sonra çoğunlukla 1,3- 6 ay içerisinde; dekompansementasyon ile hastaneye tekrar kabul edilip KY'nin kötüleşmesi ile yeniden yatırılmıştır.³² Ayrıca, birçok hastada ilk yatış sırasında, hastaneden çıkış da dahil normovolemik bir durum sağlanamamıştır.
- Akut dekompansementasyon KY'de intravenöz kulp diüretiklerinin kullanımı sınıf I endikasyon ile tavsiye edilse de akut konjesyonun semptomlarını hızla hafifletmesine rağmen uzun dönem kullanımda hastalığın doğal seyrini değiştirmemiş veya sağkalım yararı sağlanamamıştır.
 - Ayrıca, dekompansementasyon ile başvuran ileri KY hastaları sıklıkla kulp diüretiklerine dirençlidir;^{33,34} Dolayısıyla ile bu hastalarda kulp-diüretikleri, aşırı volüm yüklenmesinin etkin ve uzun dönem tedavisinde dekonjesyon ihtiyacını karşılayamaz. Bu hastalar için klinik çalışmalarda sentetik BNP'ler, Vazopressin V2 ve V1 reseptör inhibitörleri, Adenozin antagonistleri gibi yeni dekonjesyon tedavileri denenmişse de bu tedavilerin tutarsız veya çelişkili sonuçları ve de belirlenen ciddi yan etkileri nedeniyle hiçbiri geniş kabul görmemiştir.
 - İlerlemiş KY'li hastalarda birkaç küçük ve orta ölçekli çalışmada son birkaç yıl içinde ümit verici sonuçlar verdiğinden; aşırı volüm yükünün ekstrakorporeal olarak yarı geçirgen bir membran yolu ile vücuttan uzaklaştırılarak boşaltılmasında mekanik yöntem olan ultrafiltrasyon kullanılmıştır.
- Ultrafiltrasyon, sıvıların hidrostatik basınç ile yarı geçirgen membrana karşı itildiği bir çeşit membran filtrasyonudur. Ultrafiltrasyon (UF) prensip olarak, basınçla çalışan eleme prensibi ile yönetilen ve partikül boyutuna bağlı ayırma işlemidir. Özellikle ileri KY'de aşırı volüm yüklü, parenteral yüksek doz furosemid diüretiğine cevapsız hastalarda son zamanlarda önemli bir dekonjesyon stratejisi olmuştur.
- Fakat ultrafiltrasyonun pratik kullanımı ile ilgili yanlışlara dikkat edilmelidir; örneğin hemofiltrasyon ve hemodiyaliz işlemlerinden tamamen farklı olduğuna ve elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesinde ve kronik parankimal böbrek yetersizliğinde yeri olmadığına; işlemin sadece aşırı volüm yüklenmesinde ve sadece ultrafiltratın alınması ile fazla volümün uzaklaştırılmasında etkili olduğuna dikkat çekilmelidir. İşlemin dezavantajları ve avantajları (Tablo 8. bkz. 606)'da özetlenmiştir.

Diüretikler:

Diüretik kullanımı 'gerekli' bir kötülük mü?

Geleneksel diüretikler, konjestif KY ile başvuran hastalarda temel tedavi yöntemi, semptomların hızla hafifletilmesinde oldukça etkilidirler.³⁵ Uzun yıllar, aşırı

volüm yükünün tedavisi için evrensel olarak tavsiye edilmesine rağmen optimal dozu, uygulama yolları, hasta ve hastalığın sonuçları (aritmiler, hemodinami ve böbrek fonksiyonu, hastanede yatış süresi, periferik embolizm gibi), uzun dönem prognoz üzerindeki (SV remodelingi, kötüleşen KY için yeniden hastane yatışı ve ani kalp ölümü gibi) genel etkileri belirsiz kalmıştır.

Diüretik kullanımında çoğunlukla hızlı ve agresif volüm boşalımı ve diüretiklerin kısa biyoyararlılık ve etki süresine bağlı Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu istenmeyen ve hastalık sürecini olumsuz etkileyen bir sorundur.

- Kulp diüretiği; esasen nefronda Henle'nin yükselen kalın kulpunda $Na + / 2Cl - / K +$ yardımcı- taşıyıcısını (*co-transporter*) inhibe ederek etki eder ve idrarda sodyumun atılımını artırır; ancak filtre olan sodyumun sadece % 25'i en sonunda nefrondan atıldığından bu mekanizma kısmen etkilidir, sodyumun en büyük bölümü yükselen kalın kulpta reabsorbe olur (**Şekil 4**). Bu nedenle, sodyum atılımının artmasına rağmen, idrar plazmaya göre hipotonik kalır. Bu etki, diüretiklere direnci destekleyen, katkıda bulunan distal tübülüslerin kompensatuvar hipertrofisi ile daha da yoğunlaşır
- Diüretiğin etkin döneminden sonra kompensatuvar sodyum retansiyonu yoğunlaşır (**Şekil 5**). Diüretik direncine neden olan diğer faktörler (**Tablo 3**)'de sunulmuştur:

Tablo 3. Diüretik Direncinin Başlıca Sebepleri

- Konjestif KY'de intestinal ödeme bağlı diüretiklerin absorpsiyonunun bozulması.
- Böbreklerde Distal tubulusların hücrelerinin hipertrofi ve hiperplazisi
- Diüretiğin kısa süren etkin döneminden sonra kompensatuvar sodyum retansiyonu.

Kısaltmalar: KY-Kalp yetersizliği

(i) Kulp diüretiklerin (özellikle furosemid) oral emilimi düşük debi ve konjesyon sonucunda gelişen intestinal hipoperfüzyon ve ödem nedeniyle bozulur.

®-- *Bu sorun furosemid diüretiğini sabah hasta yataktan kalkmadan aç karına ve bir bardak su ile alması ve bir saat daha ayakları ön koltuk altı çizgisinde yataktaki sırtüstü yatar pozisyonda kalması ile kısmen aşılabilir.*

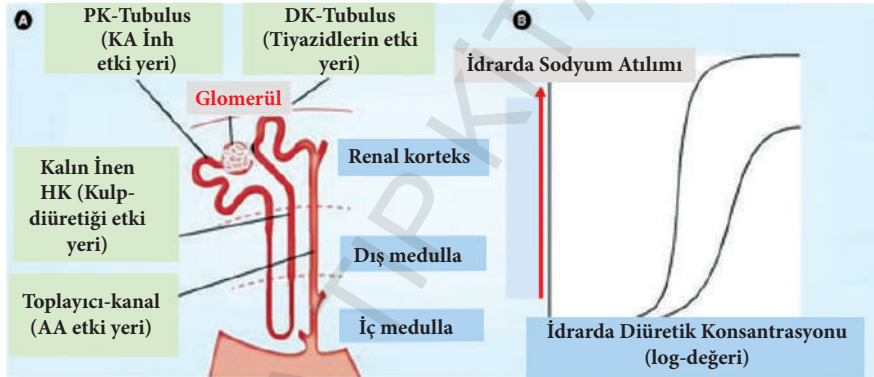
(ii) Kronik süreçte ise; konjestif KY hastalarında uzun süre diüretik kullanımına bağlı düşmüş GFR, azalmış renal kan akımı ve azalmış proksimal tübülüs taşıyıcı sistem aktivitelerine bağlı olarak, kulp-diüretiklerin tübülüs lümenindeki etki yerlerine ulaşımı bozulur.

®-- *Bu durumlarda, kulp diüretiklerinin dozları, tübülüs sıvıda beklenen natriüretik etkiyi gösterecek tedavi edici konsantrasyona ulaşabilmesi için artırılmalıdır.*

Bu durumlarda kulp diüretiğın lümen içi tübülüs sıvısında tedavi edici ilaç konsantrasyonlarına (diüretiğın 'natriüretik etki eşıği') ulaşabilmesi için dozu arttırılmalıdır. Bu şekilde post-diüretik 'braking' sendromun da üstesinden gelinabilir

(iii) Kulp diüretikleri proteine bağlı olduğundan ve proksimal tübülüs içerisine de aktif olarak salgılanması gerektiğinden, ciddi hipoalbüminemi (ileri KY'de yaygın) kulp diüretiğının böbreklere, tübülüs lümen yüzündeki etki yerlerine ulaşımını azaltabilir.³⁶

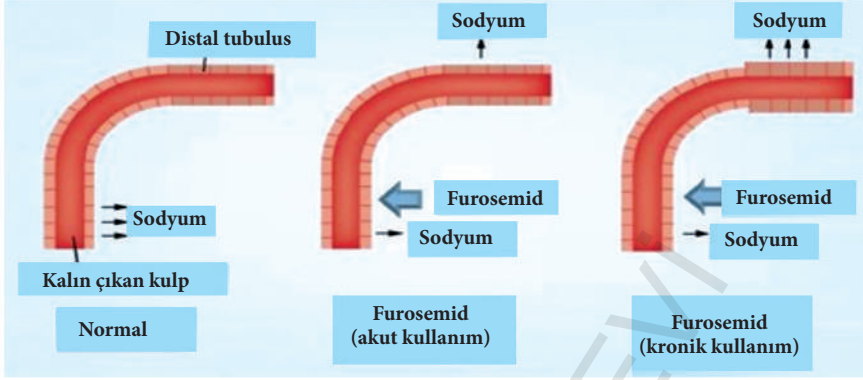
®-- *Bu durum İleri KY hastalarında, özellikle beslenmesi bozuk, vital organ (karaciğer ve böbrek) disfonksiyonu da bulunan kaşektik hastalarda göz ardı edilmemelidir. Hipoalbümineminin bir etkisi de yerçekiminden bağımsız yaygın anazarka (toraks ön ve arka yüzünde çukurlaşan ödem ve asit, plevral ve perikardiyal effüzyon ile poliserozite) şeklinde çok yumuşak kolay-çukurlaşan ödemin bulunmasıdır.*



Şekil 4. Diüretikler ve İdrarda Sodyum Atılımı. (A) Nefron. Diüretik etkilerinin yeri. (B) Normal (soldaki eğri) ve kronik KY hastalarında (sağdaki eğri) diüretik atılım hızı ve idrarda diüretik konsantrasyonu (log değeri) arasındaki ilişki ve sodyum atılımı.⁸⁷

Kısaltma: DK- Distal kıvrık tübülüs; PK- Proksimal kıvrık tübülüs; HK- Henle- kulpu; KA- Karbonik anhidraz inhibitörleri; AA- aldosteron antagonistleri
(Enlarge Image)

- KY'deki diüretik direncini tedavi etmek için çeşitli önlemler alınabilir: Günlük diyetle tuz tüketiminin 2 g/gün ile sınırlandırılması KY'nin ilk evrelerinde diüretik ihtiyacını ortadan kaldıracaktır ve sonraki aşamalarda ise ek diüretik ihtiyacını azaltabilir.³⁷ Sodyum alımının kısıtlanması, özellikle ileri hastalıklarda önemli görünmektedir, hatta bu durumda konjesyon ile ilişkili olayların tekrarını bile azaltabilir.³⁸



Şekil 5. Kulp-diüretiği Direncine muhtemelen tübülüsün etki yerinin bulunduğu bu bölüme ulaşan, yüksek miktarlarda suda çözünen solutlar (örneğin elektrolitler) sonucunda hiperfonksiyonel intraluminal epitel hücrelerinde gelişen kompensatuvar distal tübüler hipertrofi eşlik eder.

- Günde 1-1,5 litre ile sıvı kısıtlaması ek faydalar sağlar.
- Fazlaca ve güçlü vazodilatör tedavi ile hipotansiyondan kaçınmak, böbrek perfüzyon basıncının yeterli düzeyde sürdürülmesini sağlar. Böbrek fonksiyonlarını korumak için nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve COX-2 inhibitörü kullanmaktan kaçınmak da önemlidir.³⁹ Ayrıca, nefron tübülüslerinin farklı bölgelerinde etkili hidroklorotiazid, metolazon ve aldosteron antagonistleri ile birlikte kulp-diüretiği kullanımı ile ardışık yeniden sodyum geri emilimin bloke etmeye çalışmak sıklıkla sodyum atılımını daha da artırır. Ardışık nefron blokajının en önemli komplikasyonlarından birisi hiponatremidir. Anlamlı hiponatremi (<126 mEq/ml) KY prognozunu olumsuz etkiler, ciddi hiponatremide ise kulp diüretikleri (sodyum-potasyum aTPaz taşıyıcısı) işlemez.
- Klinikte hiponatremi normal (135-145 mEq/L) serum sodyum konsantrasyonunun 135 mEq/L altına düşmesi olarak tanımlanır. Erişkinde serum sodyum konsantrasyonuna göre üçe ayrılır.

Hafif: 130-134 mEq/L; Orta: 125-129 mEq/L; Derin: <125 mEq/L. Kulp-diüretiği kullanımında KY hastasında hafif hiponatremide bir tedavi gerekmez. Ancak orta derecede hiponatremi, ardışık diüretik tedavisi aralıklın olarak kullanılarak, su kısıtlaması ve oral tuz desteği ile başlangıçta kontrol edilebilir. Derin hiponatremi kesinlikle hastanede tedavi edilmelidir. Aşırı volüm yüklenmesinde diüretik dozu artırılmadan ultrafiltrasyon düşünülmeli ve semptomatikse hipertonik salin desteği uygulanmalıdır.

Metolazon, hidroklorotiazidten daha güçlü bir diüretiktir; düşük glomerüler filtrasyon hızında (GFR) bile etkili olan hidroklorotiazidten daha güçlü bir diü-

retik olan metolazon, diüretik direncinden kurtulmak için kulp diüretiklerinden 1 saat önce verilir. Distal kıvrık tübülüslerde etkili diğer diüretiklerden daha uzun yarı ömre sahip olup genellikle sınırlı bir süre uygulanır. Alternatif olarak, aşırı volüm azaltma hedefine ulaşıldıktan sonra, kulp diüretiklerine ek olarak haftada üç kez kullanılan intermittan doz modeli denenebilir.³⁷ Metolazonun uzun süre kullanılması sıklıkla böbrek fonksiyonlarında bozulmaya ve/veya ciddi elektrolit bozukluklarına yol açar.⁴⁰ Bundan başka, Torsemid ve Bumetanid gibi ikinci nesil kulp diüretikler, oral biyoyararlanımları ve etkinlikleri daha büyük görüldüğünden diüretik direnci olgularında bir miktar yarar sağlayabilir.⁴¹

Direnci yenmek için diüretikler hem intravenöz hem de hızlı ve yüksek dozlarda uygulanır.⁴² Fakat retrospektif bir analizde, yüksek dozlarda furosemid verilmesi her ne kadar KY'nin daha ileri bir aşamasını yansıtmış olabilse de; yüksek dozlarda furosemid artmış ölüm oranları ile ilişkilendirilmiştir.⁴³

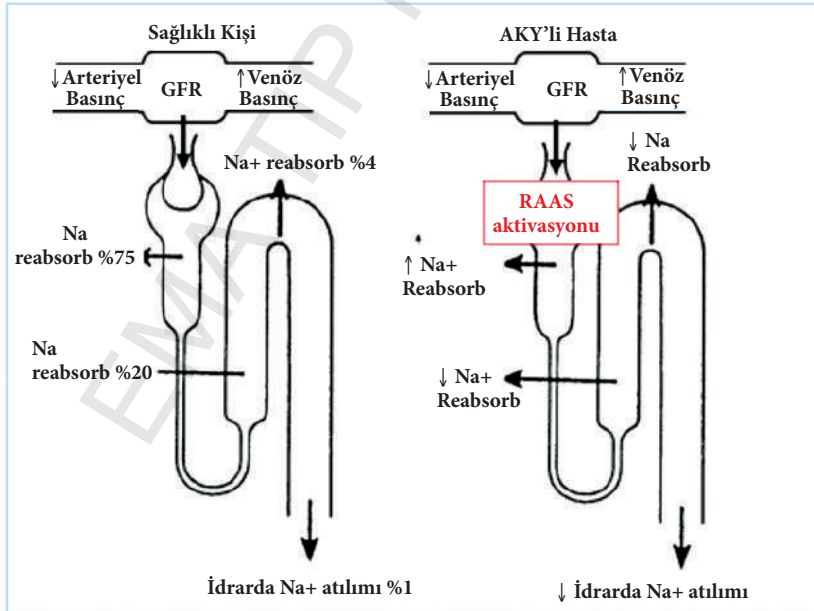
- DOSE - *Diuretic Optimization Strategies Evaluation* çalışmasında ADKY ile başvuran hastalar, büyük bolus diüretik dozundan 72 saat sonra, küçük boluslar veya sürekli infüzyonlara göre dispneden daha fazla rahatlama yaşamış ve vücut ağırlığında daha fazla net azalma eğilimi göstermiştir.⁴⁴ Bununla birlikte, ölüm, yeniden hastane yatışı veya 60 gün içinde yeniden acil servis ziyaretini kapsayan toplanmış sonlanım noktaları çalışma grupları arasında farklı bulunmamıştır.
- Yakın zamanda yapılan büyük retrospektif bir çalışma dekonjesyon tedavisinin yoğunluğu ile ilgili değerli bilgiler sağlamıştır;⁴⁵
 - Şiddetli diürez, böbrek yetmezliği ve hatta serum kreatinin konsantrasyonlarının artışında bile hayatta kalma süresini uzatabilir⁴⁵ ancak, dekonjesyon tedavisinde agresif diüretik rejimi seçiliyorsa, diürez cevabı yakından izlenmelidir.
 - Eğer agresif diüretik tedavisinin yetersiz olduğuna inanılıyorsa ve konjesyon da devam ediyorsa, aşırı volüm fazlalığının uzaklaştırılması için alternatif yöntemler uygulanmalıdır; çünkü bu durumda diüretiklerin yüksek dozda kullanımına ısrar etmek, anlamlı bir klinik fayda sağlamaktan ziyade sadece yan etkiler yaratacaktır.

Konjestif KY'de Diüretik Direncinin Mekanizmaları ve Tedavisi

Diüretikler konjestif KY hastalarında neredeyse evrensel kullanılan ilaçlardır, kulp-diüretikleri en sık kullanılan ve en güçlü döngü diüretiklerdir. Sağkalım üzerindeki kanıtlanmamış etkilerine rağmen; konjestif semptomları hafifletmedeki tartışmasız etkinlikleri, çoğu hasta için ilk basamak tedavi olmasını sağlamıştır. HF'nin daha ileri evrelerinin tedavisinde diüretikler uygun dozlarda kullanılmasına rağmen tuz ve su tutulmasını kontrol edemeyebilirler.

- Diüretik direncine; azalmış böbrek fonksiyonu ve tübüler sıvıda kulp diüretiklerinin düşük ve gecikmiş zirve konsantrasyonları neden olabilir, ancak bu farmakokinetik anormalliklerin yokluğunda da görülebilir. Kısa etkili diüretik etkisi yavaş yavaş azaldığından, diüretik sonrası günün geri kalanında RAAS'ın reaktivasyonu ile tuz tutma gerçekleşir. (Şekil 6). Bir kulp diüretik ile kronik tedavi, Henle kulpunun kalın çıkan bacağına aşağı-akım yönünde epitel hücrelerinin kompensatuvar hipertrofisine neden olur ve sonuçta diüretik etkisi körleşir (Şekil 2).
- Diüretik direncinin üstesinden gelme stratejileri arasında sodyum alımının kısıtlanması, dozdaki değişiklikler, kullanım zamanlamasındaki değişiklikler ve başka sınıftakiler ile diüretik tedavisi kombinasyonu yer alır.

Konjestif KY (KKY) klinik özelliklerinin çoğu, sodyum ve sıvının tutulmasından kaynaklanır. Bununla birlikte dekonjestif tedavinin birinci sıradaki ajanları diüretiklerin KKY'li hastalarda sağkalımı arttırdığı gösterilmemiştir, konjesyon semptomlarını çok etkili bir şekilde düzeltirler. Ayrıca diüretiklerin; BB, ACE inhibitörleri ve Anjiyotensin II reseptör blokerlerinin tüm yeni sağkalım çalışmalarında standart KKY tedavisinin bir parçası olduğu akılda tutulmalıdır. Sadece loop diüretikleri orta ile ciddi KY'de tek ajan olarak etkilidir.



Şekil 6. Normal sağlıklı kişiler, akut KY'de sodyum atılımı ve RAAS inhibisyonunun önemi.

Kısaltmalar: GFR- Glomerüler Filtrasyon Hızı; RAAS- Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi; Na-Sodyum; KY-Kalp yetersizliği

Aşırı sıvının uzaklaştırılması genellikle tuz kısıtlaması ve kulp diüretiklerinin kombinasyonu ile sağlanır, fakat bazı durumlarda ödem yeterli diüretik tedaviye rağmen devam eder. Buna diüretik direnci denir. KY popülasyonunda diüretik direnci prevalansı bilinmemektedir. Yakın tarihli retrospektif bir çalışmada (Am Heart J 2002;144:31–8) yaklaşık 3 KKY’li hastanın birinde (1.153 hastanın 402’si) diüretik direnci vardı (bu çalışmada günde 80 mg furosemid veya >2 mg bumetanid olarak tanımlanmıştır); diüretik direnci bağımsız olarak toplam mortalite, ani ölüm ve pompa yetersizliği ölümü ile ilişkili bulunmuştur.

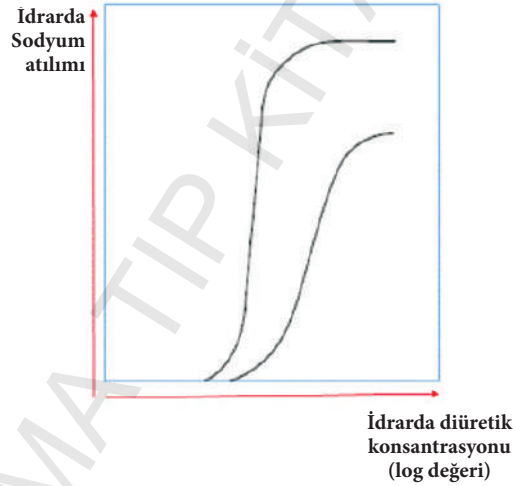
Konjestif KY’de Sodyum Retansiyonunun Sebepleri:

Dolaşımın arteriyel tarafındaki baroreseptörler etkili arteriyel kan volümünü algırlar. Bu reseptörler aortik kemer, karotis sinüs, sol ventrikül ve afferent renal arteriollerde bulunur. Arteriyel yetersiz doluş, azalmış kardiyak debi veya arteriyel vazodilatasyondan kaynaklanabilir ve sodyum ile suyu tutarak etkili arteriyel kan hacmini geri kazanmayı amaçlayan çeşitli NH mekanizmalarının aktivasyonu ile sonuçlanır. RAAS aktivasyonu orta ile ciddi KY’de ve diüretik tedavisine başlandıktan sonra gerçekleşir. Anjiyotensin II hem afferent hem de efferent renal arteriollerin vazokonstriksiyonuna neden olur ve sürrenal bezden aldosteron salınımını uyarır. Artmış sempatik aktivite, proksimal tübülde sodyum reabsorbsiyonunun uyarılması, renal vazokonstriksiyon ve renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonundan sorumludur. Artan ADH seviyeleri, toplayıcı kanalda su reabsorbsiyonunun artmasına ve böylece hiponatremiye yatkınlığa neden olur. CHF’li hastaların çoğunda intrinsik böbrek hastalığı, bir dereceye kadar prerenal azotemi veya her ikisinin bir kombinasyonu nedeniyle bir dereceye kadar böbrek yetmezliği vardır. Döngü diüretikleri, Henle kulpunun kalın çıkan bacağına sodyum, klorür ve potasyum reabsorbsiyonunu engellerler.

- Etki yerleri epitel hücrelerinin luminal yüzeyidir ve bu nedenle etkili olmak için idrara ulaşmaları gerekir. Kulp diüretikleri serum proteinlerine sıkıca bağlanırlar; tübüler lümenine esas olarak glomerüler filtrasyon veya pasif difüzyon ile değil, aktif sekresyon ile ulaşırlar. Böbrek yetmezliğinde furosemid ve diğer kulp diüretiklerinin salgılanması, organik anyon taşıyıcısının reseptör bölgeleri için kulp diüretiklerle rekabet eden endojenik organik anyonların birikmesi nedeniyle azalır. Bu rekabetçi inhibisyonun üstesinden gelmek ve böbrek yetmezliği olan KY hastalarında tedavi edici üriner konsantrasyonları elde etmek için daha yüksek dozlar gereklidir. Kulp diüretiklerinin biyoyararlanımı KKY’de değişmez; ancak zirve idrar konsantrasyonları azalır ve gecikme eğilimindedir, bu da daha az güçlü bir diüretik etkiye neden olur. Bu, tatmin edici (başarılı) bir diürece müdahale eden/karışan ikinci bir farmakokinetik mekanizmadır.

Furosemid gibi kısa etkili bir diüretik uygulandığında, $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ yardımcı-taşıyıcı (ko-transporter) olduğu sürece natriürezise sebep olacaktır. Yaklaşık altı saat sonra idrar konsantrasyonları diüretik eşiğinin altına düştüğünde, kompanساتuvar sodyum retansiyonu günün geri kalanında gerçekleşir. Buna “*postdiüretik tuz tutma*” denir. Sodyum alımı yüksekse, diüretik sonrası tuz tutma diüretiğın etkisini tamamen ortadan kaldırabilir ve negatif sodyum dengesi elde edilemez. Aksine sodyum alımı düşükse, diüretik sonrası aşamada kompanساتuvar sodyum tutulumu tam değildir ve net bir sodyum kaybı vardır.

Döngü diüretiklerinin kronik kullanımı azalmış natriüretik etkiye neden olur (“*Frenleme fenomeni*”). Bu frenleme fenomeninin ana belirleyicileri, aşağıya-akımda nefron segmentlerinde meydana gelen fonksiyonel ve yapısal adaptasyonlardır. Bir kulp diüretiğının kronik kullanımı, distal kıvrık tübülüsün epitel hücrelerinde hipertrofi ve hiperplaziyi indükler, bu segmentte sodyumun reabsorbsiyonunun artmasına yol açar, böylece natriüretik etkiyi köreltir ve doz-cevap eğrisini aşağıya ve sağa kaydırır (Şekil 7).



Şekil 7. Renal furosemid Atılım Hızı veya İdrar Diüretik Konsantrasyonu (log değeri) ve Normal deneklerde (sol eğri) ve KKY (sağ eğri) Hastalarında Sodyum Atılımı Arasındaki İlişki.
Kısaltmalar: KKY- Konjestif Kalp Yetersizliği

Diüretik Direncinin Tedavisi

A. Uyumsuzluğu Ortadan Kaldırmak:

Diüretik dirençle karşılaşıldığında, ilk önce tuz kısıtlaması (sodyum alımı <100 mmol/gün) veya ilaç alımına uyumsuzluk dışlanmalıdır. Yukarıda tartışıldığı gibi diüretik sonrası tuz retansiyonu, sodyum alımı 100 mmol/gün’ü aşarsa; diüretik de

bu dönemde etkili tübüler konsantrasyona ulaştığında artan sodyum kaybı ile tamamen kompanse edebilir. Sodyum alımı, stabil durumda 24 saatlik tuz atılımının ölçülmesiyle değerlendirilebilir. Zaten diüretik tedavisi alan hastalarda, günlük tuz atılımı yüksek olduğunda (>100 mmol/gün) ve eşzamanlı kilo kaybı da bulunmuyorsa hastanın tuz diyetine uymadığından şüphelenilir. Diüretik tedavisine uyum, idrardaki diüretik miktarı ölçülerek değerlendirilebilir; bu çok az sayıda vakada klinisyene faydalı bilgiler sağlayabilir. NSAID'lerin kullanımı görünür diüretik direncin ana nedenidir. Bu ilaçlar siklooksijenazı inhibe ederek prostaglandin sentezine müdahale eder ve böylece döngü diüretiklerine natriüretik yanıtı antagonize eder. Prostaglandin E2 uygulamasının, indometasin ile tedavi edilen furosemide natriüretik cevabı geri kazandırdığı gösterilmiştir. NSAID'lerin kullanımı, önceden mevcut KKY'li hastalarda KKY nedeniyle hastaneye yatış riskinin artmasıyla ilişkilidir.

B. Dozu Ayarlama:

Dozu arttırmak etkili bir terapötik strateji olabilir; çünkü KKY hastalarında kulp diüretiklerin farmakokinetiği ve farmakodinamiğinde oluşan değişiklikleri kompanse eder. Furosemid, proksimal tübülüsün organik anyon taşıyıcısı ile sekresyon yoluyla tübüler sıvıya ulaşan organik bir asittir. Hem böbrek kan akımında azalma hem de organik anyon taşıyıcısının azalmış aktivitesi (artan endojenik organik anyon seviyelerinden dolayı); böbrek yetmezliği olan hastalarda furosemid sekresyonuna müdahale eder. Bu böbrek tübülüs lümeninde daha düşük furosemid konsantrasyonlarına sebep olur.

Birçok hasta bir dereceye kadar böbrek yetmezliği gösterdiğinden, idrarın etki yerlerine uygun miktarlarda diüretik vermek için dozun artırılması gerekecektir. Çok az araştırmacı, refrakter CHF tedavisinde yüksek doz furosemid kullanımını inceledi. Geleneksel diüretik tedaviye dirençli ve şiddetli, ciddi KKY'li hastalarda yüksek doz furosemidin (250-4000 mg/gün, oral veya intravenöz olarak verilen) etkinliğini ve güvenilirliğini göstermiştir. Önemli bir yan etki kaydedilmedi ve tüm hastalarda kilo kaybı ve semptomlarda hafifleme sağlandı (*Clin Pharmacol Ther* 1980;28:182-6.)

Döngü diüretiklerinin çoğu kısa etkili olduğundan, özellikle tuz alımı yeterince kısıtlanmadığında "postdiüretik tuz tutma" diüretik direncine katkıda bulunan önemli bir mekanizmadır. Diüretiklerin daha sık uygulanması (günde iki ile üç kez), ilaçsız aralığı azaltarak postdiüretik tuz tutulmasının etkisinin üstesinden gelir. Sağlıklı kişilerde yeterli bir diürez indükleyen idrar konsantrasyonları, KKY hastalarında istenen etkiyi elde edemeyebilir. Doz-yanıt eğrileri KKY'de aşağıya ve sağa kaydırılır. Bu nedenle, farmakokinetik anormalliklerin yokluğunda bile, bir kulp diüretik dozunu arttırmak genellikle gerekir.

Bazı klinisyenler daha iyi oral biyoyararlanımı nedeniyle CHF'li hastalarda bumetanidin furosemidden daha etkili olduğunu düşünmektedir. Hem normal deneklerde hem de KKY'de bumetanid alan hastalarda furosemide göre %40'a kıyasla %80 biyoyararlanım vardır. Bumetanid ağırlık bazında furosemid'den 40 kat daha güçlü olmasına rağmen, eşdeğer dozlar uygulandığında her iki ilaç da eşit derecede etkilidir.

- *Diüretik Direncinin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Sebepleri:*
 - Gecikmiş Diüretik absorpsiyonunu
 - Tübülüs lümeninin içerisine (etki yeri) diüretiğin azalmış sekresyonu
 - Diüretiğin etkili periyodundan sonra kompensatuvar sodyum retansiyonu
 - Distal kıvrık tübülüsün epitel hücrelerinin hipertrofi ve hiperplazisi.

C. Kulp-Diüretiğinin İntravenöz Bolus Enjeksiyon veya Devamlı İnfüzyon:

Mutlak biyoyararlanım normal kişilerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde değişim de KKY'li kişilerde kulp diüretiklerinin bozulmuş emilimi, idrarda azalmış ve gecikmiş zirve konsantrasyonları ile sonuçlanır. Dozda ılımlı bir artış veya intravenöz uygulamaya geçiş bu sorunu ortadan kaldırabilir.

Akut miyokard enfarktüsü veya kapak hastalığı nedeniyle konjestif semptomları olan hastalarda bolus furosemid infüzyonu ile dakikalar içinde venöz kapasitans artar ve pulmoner arter basıncı düşer.

Bu bulgu, pulmoner ödemi olan hastaların İV furosemid uygulamasından sonra, önemli diürez oluşmadan önce bile semptomlarının neden hızla iyileştiğini açıklayabilir.

Ototoksisite, yüksek dozda bir loop diüretik dozunun hızlı İV enjeksiyonundan sonra, genellikle diğer ototoksik ilaçlar, özellikle aminoglikozid antibiyotikler alan hastalarda ortaya çıkabilir. İşitme kaybı ve kulak çınlaması genellikle geçicidir.

Diüretik direncinin üstesinden gelmek için diğer stratejiler başarısız olduğunda, bir kulp diüretiğinin sürekli İV infüzyonu etkili olabilir; diüretik sonrası tuz tutulmasını tamamen önler ve oral veya İV verilen 250 mg furosemidin refrakter KKY'li hastalarda güvenli ve etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir.

Sürekli furosemid infüzyon dozu, çoğu hasta 10-20 mg/saat iken, 3 mg/saat kadar düşük ile 200 mg/saat arasında değişmekteydi. Bumetanid için; 0.5 mg bumetanid bolus olarak uygulandıktan sonra sürekli 0.5 mg bumetanid/saat infüzyonu uygulandı. Aynı günlük doz, sürekli bir infüzyon olarak verildiğinde daha yüksek volümde idrar ve elektrolitlerin atılmasına neden oldu. Maksimum plazma furosemid konsantrasyonu anlamlı düşüktü ve bu da ototoksik yan etki riskinin azalmasına neden oldu

D. Diüretik Tedavi Kombinasyonu:

Refrakter KY'li hastalar bile genellikle oral veya sürekli infüzyon olarak uygulanan yüksek dozlarda furosemide yanıt verebilirler. Bununla birlikte, bu hastaların bazılarında yüksek doz furosemid kullanımı diüretik direncinin üstesinden gelmez. Kulp diüretikleri ile birkaç kombinasyon mümkündür. KY hastalarında proksimal diüretiklerden kaçınılmalıdır çünkü metabolik asidoza neden olurlar. Yüksek doz döngü diüretiklerine dirençli 16 HF hastasının 13'ünde potasyum tutucu diüretik olan spironolaktone başarılı bir şekilde yanıt alındığını bildiren sadece bir çalışma yayınlanmıştır. 26 hastada geri dönüşümlü hiperkalemi (6.6 mmol/L) ve dehidrasyona bağlı azotemi gelişmiştir. Bir sağkalım yararı sağlayan RALES çalışmasında kullanılan dozun (günde bir kez 100 mg) ortalama spironolaktone dozundan (günde bir kez 25 mg) çok daha yüksek olduğuna dikkat edilmelidir (*Am J Cardiol* 1993;71:21A-8.).

Sağkalım yararı sağlayan RALES çalışmasına göre; bu ilaç yüksek doz uygulandığında, tedavi sırasında serum potasyum seviyeleri ve hidrasyon durumu izlenmeli ve aşırı sıvının çıkarılmasından sonra 25 mg'lık bir idame dozu reçete edilmelidir. Bununla birlikte, spironolaktone lehine kanıtlar oldukça sınırlıdır ve CHF'de diüretik direncinin tedavisinde kullanımı yazar tarafından önerilmemektedir. Üç çalışma, KKY'de tiazid diüretikleri ve kulp diüretikleri ile kombinasyon tedavisinin etkinliğini değerlendirmiştir (*Eur Heart J* 1996;17:1867-74): Tiazid diüretiklerinin, yüksek dozda kulp diüretiklerine dirençli hastalarda diürez oluşturulmasında oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır. Çoğu hasta, tedavilerine bir tiazid diüretik eklendiğinde önemli bir kilo kaybı ve fonksiyonel sınıfta bir iyileşme yaşamıştır. Yan etkiler arasında hipokalemi, hiponatremi, dehidrasyon ve böbrek yetmezliği vardır. Tüm hastaların yaşam beklentileri çok kısaydı; tiazid tedavisine cevap vermeme durumu daha da kötü bir prognoz ile ilişkili idi (*N Engl J Med* 1999;341:709-17, *Br Heart J* 1994;71:146-50).

Geleneksel olarak metolazon, bir tiazide göre teorik bir avantajı olmamasına rağmen, kulp diüretikleri ile kullanılmıştır. Başka bir tiazid diüretik olan 25-100 mg hidroklorotiazid ilavesinin, en az 250 mg'lık bir günlük furosemid dozuna diüretik direnç gösteren şiddetli CHF ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda çok etkili olduğu kanıtlanmıştır. Sadece bir çalışma şiddetli direnç tedavisinde metolazon ve diğer bir tiazid diüretiği karşılaştırmıştır.

CHF'de 10 mg Bendrofluazid ve 10 mg metolazon, döngü diüretikleri ile kombine edildiğinde diürez oluşturulmasında eşit derecede etkiliydi (*Br Heart J* 1994;71:146-50). Mevcut verilere dayanarak, metolazonun diğer tiazid diüretiklerinden daha üstün olduğunu varsaymak için bir neden yoktur. Tiazid diüretikleri, sadece %5-10 filtrelenmiş sodyumun reabsorbsiyonunu engellerken; döngü diüretikleri, filtrelenmiş sodyumun yaklaşık %25'inin reabsorbsiyonunu engellerebilirler. Sonuç olarak, tiazid diüretiklerinin zayıf bir natriüretik etkisi vardır ve ilerlemiş HF'li hastalarda monoterapi olarak etkisizdirler. Bununla birlikte, distal

tübüldeki sodyum yükü kronik olarak arttığına, nefronun bu segmenti tuz taşıma kapasitesini arttırabilir. Distal tübüle sodyum verilmesinde (ve sodyum alımıyla) kronik bir artış, hücre alt yapısındaki değişiklikleri indükleyerek bu segmentin taşıma kapasitesini uyarır.

- *Diüretik Direncine Pratik Yaklaşım:*
 - Tuz kısıtlaması ve ilaç alımına uyum değerlendirilir
 - Gerekiyorsa idrarda tuz ve diüretik miktarı ölçülür.
 - NSAİİ'ler kesilir.
 - Böbrek bozukluğu bulunan hastalarda diüretik dozu ayarlanır
 - Bozuk absorpsiyon ile ilişkili sorunların üstesinden gelmek için intravenöz kullanıma geçilir.
 - Postdiüretik tuz tutulmasını önlediğinden, diğer tedavilerin başarısız olduğu durumlarda sürekli bir intravenöz kulp diüretiği infüzyonu başarılı olabilir.
 - Kulp diüretikleri diğer diüretiklerle, tercihen bir tiazid diüretikle kombine edilir.

Vazodilatörler:

- Nesiritid, vazodilatör aktiviteye sahip bir rekombinant natriüretik peptid olup akut dekompanse KY tedavisi için geliştirilmiştir. Bilindiği gibi endojen BNP peptidlerinin etkileri arasında natriürez, vazodilatasyon ile RAAS ve Antidiüretik hormonun inhibisyonu da bulunur.⁴⁶ (Tablo 4) Nesiritid, akut dekompanse KY tedavisinde kullanılan diğer vazodilatörlere benzer şekilde doza bağlı hipotansiyon meydana getirir ve neticede kontrolsüz hipotansiflerde hemodinamik kötüleşme ve renal hipoperfüzyon ile böbrek fonksiyonlarında bozulma riskleri taşır.⁴⁷

Tablo 4. Beyin Natriüretik Peptidler (Nesiritide)

- Afferent >> efferent renal arteriolün dilatasyonu: GFR'yi artırır.
- Anjiyotensin II inhibisyonu
- Reninde düşme, ADH'nin etkisini antagonize eder
- Son ASCEND-HF çalışmasında, nesiritidin plaseboya göre bir yararı olmadığı ortaya çıktı.⁵⁶ *ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure).*

Kısaltmalar: ADH- Antidiüretik Hormon; GFR- Glomerüler Filtrasyon Hızı” eklenecek

İlk çalışmalarda Nesiritid, akut kardiyak dekompanse tedavisi nedeniyle hastanede aşırı sıvı yüklenmesinden yatan hastalarda semptomları hafifletti ve

hemodinamik fonksiyonu iyileştirdi; ancak aynı zamanda serum kreatinin konsantrasyonunu arttırdı ve böbrek fonksiyonlarını bozdu; bu etkiler görünüşe göre hastanın intravasküler volüm durumu ve ilacın bolus ile uygulanan yükleme dozu ile ilişkilidir.⁴⁷ Nesiritidin birçok çalışmasında ise böbrek fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkilerinin yanısıra ilacın hiçbir etkisinin olmadığı gösterilen çelişkili sonuçlar vermiştir.⁴⁸⁻⁵⁵ ASCEND-HF (*Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure*) çalışmasında 6 ve 24 saatte ölçülen yardımcı sonlanım noktası veya tedaviden ilk 30 günde KY için yeniden hastaneye yatma ve ölüm bileşiminde plasebo ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi.⁵⁶ Bu çalışmada nesiritidin böbrek fonksiyonu üzerinde olumsuz bir etkisi olmamıştır.

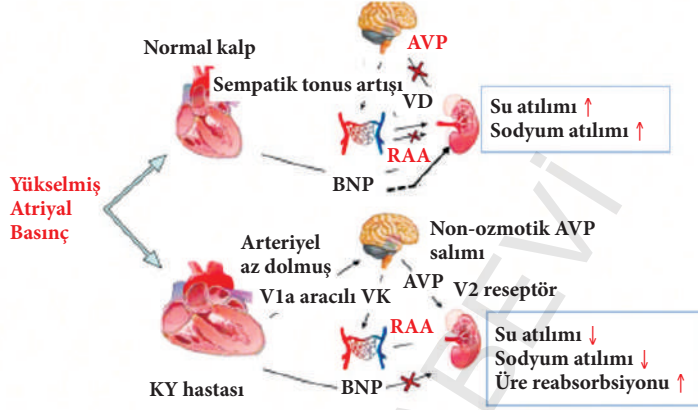
- Nitrogliserin, farmakolojik özelliklerini nitrik oksit aracılı vasküler düz kas vazodilatasyonu ile sergiler. Uygulama dozu arttıkça, nitrogliserin venöz dilatasyona ek olarak arteriyel dilatasyona da yol açar. Konjesyon ve yüksek kan basıncı ile başvuran hastaların hastane öncesi ve hastanede tedavisinde (akut mitral yetersizliği ve akut aort yetersizliğinde) intravenöz ve sublingual yol ile kullanılabilen geleneksel temel ilaçtır.
 - Nitratların, düşük dozda bir diüretik ile kombinasyonunun pulmoner konjesyonda (özellikle sol kalp boşlukları dilate olmayan yeni akut KY’de) etkili bir şekilde konjesyonu rahatlattığı gösterilmiştir; bu stratejinin akut dekompanse KY’de yüksek doz diüretik ile kombine edilen düşük doz nitratlardan daha üstün olduğu kanıtlanmıştır.⁵⁷

Vazopressin Antagonistleri, Sodyum Retansiyonu ve Konjesyon

- Arginin vazopressin antagonistleri son zamanlarda KY’de konjesyonun tedavisi için düşünülmüştür. (**Tablo 5**)

KY hastalarında arginin- vazopressin salımı, eş zamanlı olarak kalp debisini korumak için vazopressin V1a reseptörü ile vazokonstriksiyona neden olurken (**Şekil 8**), V2 reseptörü üzerinden su tutma miktarını artırır. Vazopressin V2 reseptörünün blokajı hızlı ve şiddetli su diürezine neden olur.⁵⁸ Geleneksel diüretiklerin aksine, vazopressin antagonistleri, çok az veya hiç elektrolit kaybına neden olmaz, bu da yaygın bir patofizyolojik komplikasyon olan hiponatreminin azalmasına, hafifletilmesine ve ileri KY’de olumsuz sonucun öngörülmesine olanak sağlar.

Normal ve Kalp Yetersizliğinde Arginin Vazopressin



Şekil 8. Normalde ve Kalp Yetersizliğinde Arginin Vazopressinin Sodyum ve Su Hemostazisine Etkileri

Kısaltmalar: AVP- Arginin vazopressin; VD-Vazodilatasyon; VK- Vazokonstriksiyon; RAA- Renin anjiyotensin aldosteron; KY-Kalp yetersizliği

Dekompanse KY ile başvuran hastalarda semptomların hafifletilmesi ve klinik sonuçların düzeltilmesinde tek başına furosemide kıyasla kombine tedavinin var sayılan üstünlüğünü test etmek için V2 reseptör antagonisti Tolvaptan Furosemide eklenmiştir: Dekompanse KY ile başvuran hastaların semptomlarının hafifletilmesi ve klinik sonuçlarının düzelmesine tek başına Furosemid ile karşılaştırıldığında^{9,59} Tolvaptanın semptomları hafiflettiği gösterilmiştir. Hastanede yatış sırasında vücut ağırlığında bir kayba neden olurken, KY'nin tedavisi veya sağkalım için tekrar hastaneye yatışlarda fayda sağlamamıştır. Hücre dışı aşırı sıvı volümü yüklenmesinin ana nedeni olan toplam vücut sodyumundaki fazlalığın düzeltilmemesi, tolvaptan tarafından sağlanan fakat sürdürülmeyen hemodinamik faydalara katkıda bulunmuş olabilir.

Tolvaptan tedavisinden fayda görebilecek hasta grubu tam olarak belirlenemmiştir. Conivaptan ise, vazopressin V2 ve V1a reseptörlerini bloke eder. Sistolik fonksiyon bozukluğunun neden olduğu KY ile başvuran hastaları içeren kısa süreli bir çalışmada conivaptan orta derece de olsa da plaseboya göre PKUB'yi anlamlı düşürmüştür.⁶⁰

Tablo 5. Vazopressin Antagonistleri

- **V1a reseptör:** Vasküler düz kas hücrelerinde bulunur ve vazokonstriksiyona sebep olur.
- **V2 reseptör:** Tubulus hücrelerinde bulunur ve serbest su retansiyonunu yönetir.
- **Conivaptan:** İkili V1a ve V2 reseptör antagonistidir; eşzamanlı sodyum kaybı olmadan idrar çıkışını artırır.
- Tolvaptan KY semptomlarını azalttı, ancak hastane yatışını azaltmamıştır.

Kısaltmalar: KY-Kalp yetersizliği

Adenozin Antagonistleri

Adenozin antagonistleri dekompanse KY tablosunda aşırı volüm yükünün tedavisine yeni anlam kazandırmıştır.

KY'de adenozinin kan konsantrasyonu yükselir.⁶¹ Böbrekte, afferent arteriolde ve proksimal tübülüslerde bulunan adenozin A1 reseptörlerinin uyarılması, afferent arterioler vazokonstriksiyona ve efferent arteriolar vazodilatasyona neden olarak renal kan akımını azaltır (**Tablo 6**)⁶¹. Aşırı volüm yükü bulunan hastalarda adenozin A1 reseptör antagonisti Rolofilin (*Rolofylline*)⁶² verilen her dozda idrar çıkışını arttırmış ve beraberinde intravenöz furosemide olan ihtiyacı azaltmıştır. Ayrıca, rolofilin idrar çıkışını artırırken aynı zamanda plaseboya göre glomerüler filtrasyon hızında 10 ml'lik kalıcı bir artış sağladığından rolofilinin böbrek koruyucu bir etkisini ortaya koymuştur.

Buna karşılık aşağıdaki yeni büyük bir çalışmada ise bu olumlu etkisi kanıtlanamamıştır; akut dekompanse KY ve aşırı volüm yükü olan hastalarda 3 gün boyunca günde 30 mg dozda intravenöz olarak rolofilin ile tedavi uygulamasından 60 gün sonra hastaların klinik durumu, böbrek fonksiyonları ve ölüm ya da hastaneye yatış oranı dahil olmak üzere önceden belirlenmiş birincil ve ikincil etkinlik son noktalarında hiçbir fayda tespit edilmemiştir.⁶⁴ (PROTECT)

Tablo 6. Adenozin Antagonistleri

- Adenozin: Afferent renal arteriolar vazokonstriksiyon ve efferent arteriolar vazodilatasyon
- Rolofylline (adenozin reseptör antagonisti): Küçük bir çalışmada idrar debisi artmış furosemid ihtiyacı düşmüş ve GFR düzelmiştir.
- Büyük randomize PROTECT çalışmasında hasta sonucuna nötral etkisi olmuştur.⁶⁴

Kısaltmalar: GFR- Glomerüler Filtrasyon Hızı

İnotropik Destek Tamamen Palyatif mi?

İntravenöz inotropolar; atım hacmi ve kardiyak indeksi artırır, PKUB'yi düşürüp hemodinamik fonksiyonları düzeltir ve sonuçta öne- doğru akımı ve renal perfüzyon basıncını optimize eder. ADHERE kayıtlarında, akut kardiyak dekompanseasyon nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %23'ü nitroglicerine, nesiritid, milrinon ve dobutamin dahil İV vazoaktif ilaçları tek başına veya kombinasyon halinde almıştır.⁶⁵ Bu hastaların %60'ından fazlası periferik ödem veya raller gibi konjesyonun bulgu ve belirtileri ile hastaneye başvurmuştur.

- İV. Milrinon veya dobutamin alan hastalarda mortalite önemli ölçüde daha yüksek olmuştur. Fakat, inotrop tedavisi alan hastaların önemli bir kısmında SV EF'si korunmuş veya kan basıncı yüksektir; bu bulgular bu tip tedavi için net bir endikasyonu olmayan hastalara inotropoların (iki tedavi ajanı da sınıflandırılmada ino-dilatör olarak ayrılabilir) verildiğini ima etmiştir:

®- Korunmuş EF'li dekompanse KY'nin tek etkin tedavisinin İV diüretikler olduğu, İV vazodilatör ve inotropoların akut dekompanseasyonun tedavisi ve uzun süreçte oral tedavide dekompanseasyonun tekrarının önlenmesinde yeri olmadığı ve zararlı olabileceği (hatta RAAS inhibitörleri ve beta blokerler dahil sadece eşlik eden komorbiditelere yararı olabileceği düşünülüyorsa uzun dönem de kullanılabilir) sonraki kılavuzlarda da vurgulanmıştır(2016,17 ESC, AHA/HFSA KY kılavuzları).

- Akut dekompanse KY ve düşük kardiyak debili hastalarda yapılan çeşitli klinik çalışmalarda, miyokardın oksijen gereksinimini artırmadan kontraktiletiyi artıran bir kalsiyum duyarlılaştırıcı (*calcium sensitizer*) Levosimendan çalışılmıştır. İlk çalışmalarda klinik sonuçları düzelttiği gösterilse de sonraki çalışmalarda dobutaminden üstün bulunamamış, mortaliteyi artırabileceği de ima edilmiştir.⁶⁶⁻⁶⁸
- İleri KY bulunan çok düşük SVEF (<%25-30) hastalarda, düşük sistolik kan basıncı ve kalp debisi bulguları ile standart oral tedaviye dirençli veya tolere edemeyen, majör kardiyak olay ve ölüm riski yüksek olan bu hasta popülasyonunda, aralıklı inotrop infüzyonu ile oral amiodaron kombinasyonunun (inotropun proaritmik etkisine karşı koymak için kullanıldı) semptomları azalttığı ve sağkalımı da uzattığı bilinmelidir.⁶⁹⁻⁷⁵
 - Yukarıdaki sonuçlar standart tedaviye refrakter dekompanse KY'de bireysel ve dikkatle yorumlanmalıdır. Günümüz AHA/ACC/HFSA ve ESC

kılavuzları (2011-2016,17), optimal tıbbi tedaviye rağmen semptomatik kalanlarda ileri tedavi seçenekleri olmadığında (mekanik dolaşım desteği, ultrafiltrasyon ve de transplantasyon gibi), “sadece palyatif tedavi olarak” sürekli inotropik tedavi önermektedir.

Ultrafiltrasyon:

Konjesyonun Mekanik Tedavisi

Sıvı konjesyon tedavisinde normal tıbbi tedavi ile karşılaştırılan ultrafiltrasyon; hastaların hemodinamisi ve egzersiz kapasitesinde daha büyük olumlu gelişmeler sağladı.^{5,76} Aynı zamanda KY'nin kötüleşmesine bağlı yeniden hastane yatışı azalttı.⁵ Ultrafiltrasyon uygulanan hastaların sonuçları, ağırlık kaybı ayarlamasından (boşaltılan sıvı volüm miktarından ziyade vücut ağırlığının bazal düzeyine göre düşüşü) sonra daha iyi olmuştur.

Ultrafiltrasyon (UF), yarı geçirgen membrandan transmembran gradiyenti ile plazma suyunu direkt olarak geçirerek filtre eder ve plazmaya göre daha izo-osmotik *2ultrafiltrat* meydana getirir; elektrolitler ve suda çözünen diğer maddelerin (solutlar) konsantrasyonu ise plazmada değişmeden kalır.^{77,78} (**Tablo 7**)

Tablo 7. Ultrafiltrasyon

- Yarı geçirgen bir membrandan transmembran basınç gradiyenti ile plazma filtre olur.
- Ultrafiltrat plazmaya göre izo-osmotiktir: Atılan aynı volümde diüretiklere kıyasla daha fazla sodyum atılır.
- UNLOAD randomize çalışmasında, ultrafiltrasyon diüretiklere kıyasla hastane yatışını azaltır.⁵

- Çok kritik, özellikle hipotansif KY hastalarında, ya arteriyovenöz yavaş ya da tercihen veno-venöz yavaş devamlı UF, çok cazip bir yöntemdir: Bu olgularda, çok daha düşük hızda hemofiltrasyon (0-20 ml/h) etkisinden ödün vermeden sıvı uzaklaştırmasının hemodinamik olarak daha iyi tolere edilmesini sağlar.^{79,80}
- Ek olarak, yavaş sürekli UF'nin son zamanlarda etkili aşırı sıvı uzaklaştırmasına ek olarak kardiyak debi ve kardiyak kasılma etkinliğini dahi düzelttiği gösterilmiştir.⁸¹
 - Ayrıca, diürez ile uzaklaştırılan eşdeğer miktarda sıvı volümüne kıyasla, ultrafiltrasyon daha fazla miktarda total vücut sodyumu uzaklaştırır.⁸²
 - Ultrafiltrasyon ile böbreklerin sıvıdan ve çözünen maddelerin değişiminden dışlanması, nörohumoral mekanizmaların aktivasyonunu önler.

- Hemofiltrasyon sodyumun renal makula densaya ulaşmasını azaltmaz, böylece suyun nörohumoral aktivasyonunu ve böbrekler tarafından sodyum tutulmasını önler.⁸³ İntravenöz diüretiklerle tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında, hemofiltrasyon ile 90 güne kadar daha düşük plazma renin aktivitesi, kan norepinefrin ve aldosteron konsantrasyonları bulundu.⁸³

Konjestif KY hastalarında randomize en büyük UF çalışmasında, erken UF ve standart İV diüretik tedavisi karşılaştırılmıştır:⁵ 48 saatte UF'ye alınanlarda diüretikle tedavi edilenlere göre vücut ağırlığı daha fazla azalmıştır; 90 günde diüretik grubuna göre UF ile anlamlı sayıda daha az hasta yeniden hastaneye yatırıldı, serum kreatininde artış (>0.3 mg/dl) her iki grupta benzerdi.

Önemli olarak çalışma hastalarında, randomizasyon sırasında bu hastaların son-evre KY'den daha az ciddi olduğunu işaret eden sistolik kan basıncı yaklaşık 130 mmHg bulundu.⁸⁴ (UNLOAD) Dolayısı ile stabil olmayan hemodinamiği çok bozuk hastalarda UF'nin etkinliği kanıtlanamamıştır.

- Özetle UF ile tedavi olanlarda 90 günde daha az hastane yatışı ve planlanmamış klinik ziyaret olmuştur. Diüretiklerle hipotonik idrar atılımına kıyasla UF ile izotonik sıvının çıkarılmasının üstünlüğü UF ile birlikte vücut sodyum azalmasını düşündürür.⁸⁵
- Son evre KY, hipoperfüzyon belirtileri ve 100 mmHg'dan düşük sistolik kan basıncı ile bulunan ve hemodinamik stabilizasyon için hastaneye başvuran hastalarda; diüretiklere kombine edilen inotrop tedaviye intermitan UF eklenmesi klinik sonuçları düzeltmiş ve yeniden hastane yatış oranlarını UF'siz tedaviye kıyasla anlamlı düşürmüştür.⁸⁶
- *Uzman görüşü:* Kardiyo-renal sendromun karmaşık patofizyolojisinde, konjestif hastalarda (hipotansiyon ile normal arteriyel oksijen saturasyonuna rağmen farkı iyice açılmış karışık venöz ve arteriyel oksijen saturasyonları ile) dolaşım kollapsı riskini işaret eden aşırı volüm yüküne bağlı konjesyonun tedavisinde UF'nin birinci basamak tedavi olarak seçilmesi zor ve hatta yanlış bile olabilir. Aşırı volüm yükünün uzaklaştırılması konjesyon ile korelasyonlarına rağmen, öngörülebilir yeniden hastane yatışını düşürmez veya sağkalımı arttırmaz. Bu nedenle elektrolit bozuklukları, nörohumoral aktivasyon, hemodinamik dengesizlik ve böbrek fonksiyonlarının bozulması gibi özellikle uzun dönem tedavilerin olumsuz etkileri nihai sonuçta önemli bir rol oynar. Ayrıca da altta yatan değiştirilemez SV remodelingi ve yapısal anomali de prognozdaki olumsuz etkileri kanıtlanmış bu tedavilerin (RAAS inhibitörleri ve beta-blokerler) tavsiye edilen doz, kombinasyon ve de kesintisiz kullanılmasını engeller.

®- *Bizim görüşümüz bu grup hastada; çok düşük EF'li kronik konjestif KY'de; öncelikle volümün yeniden dağıtımını dikkate alınarak, total vücut sıvı volümü artsa da intravasküler volümün düşük olabileceği öngörülerek (normal arteriyel oksijen*

saturasyonuna karşılık düşük sistolik kan basıncı, karışık venöz oksijen saturasyonu ve yüksek laktat düzeyi ve pulsatil olmayan juguler dolgunluk, erguvan rengine dönüşmüş sıcak perifer ve yumuşak, gode bırakan parmak ucu pulpalari, avuç içi tenor, hipotenör adaleler [uzamış dolaşım zamanı ve] ile) inopressör tedaviye ek olarak intravenöz sıvı tedavisi ile intravasküler volümün öncelikle optimize edilmesi önemlidir.

Kalp yetersizliği dekompanseasyonu ve böbrek fonksiyon bozukluğunun geri dönüşümlü nedenleri iyice tanımlanmalı ve buna göre düzeltilmelidir:

- Farmakolojik ilaçların düzenlenmesi, enfeksiyonların tedavisi, elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi, yüksek diüretik dozların optimizasyonu, gereksiz ilaç kombinasyonlarının (NSAİ, COX-2 inhibitörü ilaçlar ve empaglitazon dışı glitazon, tiyazolidinodionlar gibi) arındırılması ve renal arter stenozu gibi spesifik böbrek anormalliklerinin perkütan veya cerrahi tedavisi, özellikle atriyal fibrilasyonda hızlı ventrikül cevaplı supraventriküler taşiaritmilerin sinüs ritmine çevrilmesi veya ventrikül hızının kontrol edilmesi klinik durumu hızla stabilize edebilir, aşırı volüm yüklenmesini ve konjesyonu önleyebilir.

Bu hastalarda kalp ve böbrek patolojisinin heterojenliği ve çeşitliliği, klinik olarak ortaya çıkmış tüm KY'li hastalar için aynı tedavi yönteminin kullanılmasını engeller. Tedaviye uyumsuzluk, enfeksiyonlar, aritmiler, non-steroidal ilaç kullanımı dahil üst üste binmiş çeşitli olumsuz olaylar diğerlerinin yanı sıra, kardiyak ve böbrek fonksiyonlarını daha da kötüleştirebilir ve her iki hasta tipinde (kalp yetersizliği ve kötüleşen böbrek fonksiyonunda) aşırı volüm yükünü presipite edilebilir. (Şekil 1 bkz. 553)

Dekompanse KY bulunan ve aşırı volüm yüküne sahip hastaların başlangıçta daha kesin ve doğru bir şekilde tanımlanması, çeşitli hasta alt gruplarının spesifik tedavilere yanıt verebilirliği hakkında fikir verebilir.

- Son olarak, her tedavi stratejisinin kısa ve uzun dönem maliyetleri, yeniden hastaneye yatışlarını kısıtlamasına bağlı potansiyel maliyet tasarrufları, her evresinde (Evre A'dan D'ye) KY hastalarının tedavisini planlarken göz önünde bulundurulmalıdır.
 - Dekompanse KY'nin seçilen tedavisi, hastalığın doğal seyrini ve uzun süreli sağkalımı olumsuz etkileyen konjesyonu azaltır ve nörohumoral sistemi aktive etmeden semptomları hafifletir. Hemofiltrasyon gibi mekanik tedaviler KY'deki aşırı volüm yükünün tedavisi için seçilmiş hastalarda umut veren bir seçenektir.

- Konjestif KY’de UF kullanımı için en net endikasyon önce 2008-ESC tarafından sonrada 2013-AHA/ACC KY kılavuzları tarafından daha detaylı teklif edilmiştir.

2008-ESC Tavsiyeleri:

- Diüretik refrakterliği, diüretik direnci ve standart tedaviye rağmen persistan aşırı volüm yüklenmesi; kardiyo-renal sendrom gelişimi gibi sebeplere bağlı aşağıdaki durumlarda aşırı sıvı yüklenmesi bulunan (pulmoner ve/veya periferik ödem), ve diüretik tedaviye refrakter dilüsyonel hiponatremili semptomatik hastalarda düşünülmelidir. (*ESC 2008, Sınıf IIa ind*).

2013-AHA/ACC KY Kılavuzlarında Ultrafiltrasyon Tedavisi için Tavsiyeleri:

- Konjestif semptomlarını ve sıvı ağırlığını hafifletmek için belirgin aşırı volüm yükü olan hastalarda UF düşünülebilir (Kanıt B).
- Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen Refrakter konjesyonu olan hastalar için UF düşünülebilir (Kanıt C).
- Özellikle nefrolog olmayan tedarikçinin UF ile yeterli deneyime sahip olmadığı durumlarda, UF’ye başlamadan önce bir nefroloğa danışması uygundur (*Canadian Cardiovascular Society-2012*).
- Özellikle böbrek yetmezliği olan veya olmayan, diüretik tedaviye rağmen konjesyonu devam eden hastalarda; deneyimli birisi tarafından gözlem altında sürekli venovenöz UF yapılması sürekli konjesyonu olan diüretik dirençli hastalarda konjesyonun giderilmesinde yararlı olabilir (European Society of Cardiology 2012).
- Venöz izole UF bazen KY hastalarında sıvıyı çıkarmak için kullanılır, bu endikasyon genellikle diüretiklere cevap vermeyen veya dirençli olan hastalar için ayrılmıştır.
- Kulp diüretikleri ve DP infüzyonunun iki katına çıkarılması yeterli bir diürezle sonuçlanmazsa ve hasta pulmoner ödemde kalırsa, venöz izole UF düşünülmelidir. (*Heart Failure Society of America (2010)*).
- ADKY ile başvuran ve aşırı sıvı yükünün kanıtları olan hastaların başlangıçta kulp-diüretiklerle tedavi edilmesi önerilir; UF diüretikler yerine düşünülebilir (Kanıt B).
- Diüretik tedavisine yanıt ile konjesyon düzelmediğinde, UF düşünülebilir (Kanıt C)

Tablo 8. Ultrafiltrasyonun Kalp Yetersizliğinde Avantaj ve Dezavantajları

AVANTAJLAR:	DEZAVANTAJLAR:
<ul style="list-style-type: none"> • Renal venöz konjesyonda azalma ve böbrek hemodinamiğinde düzelme. • Sıvının hızlı ve ayarlanabilir şekilde çıkarılması ve konjesyon semptomlarında düzelme • Sodyumda daha yüksek kütle klirens • Düşük elektrolit anormallikleri riski (hipokalemi). • Norohormonal sistemlerin yararlı etkilerinin sürdürülebilirliği (SSS, RAAS, AVP) • Diüretik direnci, natriurezis, idrar debisinde düzelme. • KY için yeniden hastane yatış oranında azalma. • Hastane kalış süresinde kısalma • Minimum ekstrakorporeal volüm ile taşınabilir, kullan pratik özel UF cihazlarının kullanılabilirliği. • 33 ml ve düşük kan akım hızlarıyla (10-40 ml/dak) çalışma yeteneğine sahiptir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Böbrek fonksiyonu üzerinde koruyucu etkinin olmaması. • Mortalite markerleri üzerindeki etki eksikliği (yani serum sodyum seviyesi ve BUN) • Orta hat veya santral venöz kateter yerleştirilmesi için olası ihtiyaç • Personel ve doktorlar için ek eğitim ihtiyacı. • Antikoagülasyon gereksinimi • Ekstrakorporeal devre ile ilgili komplikasyonlar (örn. Alerjik reaksiyon, hava embolisi hemoliz, enfeksiyon ve biyo-uyumsuzluk) • UF hızı/volumü Kullanımı için yaygın olarak kabul edilen kuralların eksikliği endikasyonlar, başlatma/sonlandırma zamanlaması ve UF hızı/hacmi) Uzun- dönem sonuçları eksik. • Yüksek maliyet ve yeniden kullanılama, (tek kullanımlık cihaz).

(*Clin J Am Soc Nephrol* 11: 1463–1471, 2016. doi:10.2215/CJN.13461215).

Kaynaklar

1. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. Executive summary. *J. Card. Fail.* 12(1), 10–38 (2006).
2. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL *et al.* Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am. Heart J.* 149(2), 209–216 (2005).
3. Blair JE, Khan S, Konstam MA *et al.* Weight changes after hospitalization for worsening heart failure and subsequent re-hospitalization and mortality in the EVEREST trial. *Eur. Heart J.* 30(13), 1666–1673 (2009).
4. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation* 116(14), 1549–1554 (2007).
5. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT *et al.* Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49(6), 675–683 (2007).
6. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 345(8), 574–581 (2001).
7. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM *et al.* Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 291(16), 1963–1971 (2004).

8. Nohria A, Tsang SW, Fang JC *et al.* Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41(10), 1797–1804 (2003).
9. Gheorghiade M, Orlandi C, Burnett JC *et al.* Rationale and design of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the Efficacy of Vasopressin antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST). *J. Card. Fail.* 11(4), 260–269 (2005).
10. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr *et al.* Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 297(12), 1319–1331 (2007).
• Tolvaptan on top of standard treatment for heart failure in hospitalized patients improved dyspnea and edema but did not have an effect on long-term mortality or heart failure morbidity.
11. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit. Care Med.* 36(1 Suppl.), S75–S88 (2008).
12. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA *et al.* Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 113(5), 671–678 (2006).
13. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 34(5), 957–962 (2008).
14. Ronco C. Cardiorenal syndromes: definition and classification. *Contrib. Nephrol.* 164, 33–38 (2010).
15. Boerrigter G, Burnett JC Jr. Cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: prognostic and therapeutic implications. *Curr. Heart Fail. Rep.* 1(3), 113–120 (2004).
16. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 341(8), 577–585 (1999).
17. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS *et al.* Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 53(7), 589–596 (2009).
• Emphasizes the presence of venous congestion, rather than reduced cardiac output, as the potential primary hemodynamic factor driving worsening renal function in decompensated heart failure patients.
18. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A *et al.* Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 51(13), 1268–1274 (2008).
19. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J. Card. Fail.* 13(6), 422–430 (2007).
20. Wathen RL, Selkurt EE. Intrarenal regulatory factors of salt excretion during renal venous pressure elevation. *Am. J. Physiol.* 216(6), 1517–1524 (1969).
21. Burnett JC Jr, Knox FG. Renal interstitial pressure and sodium excretion during renal vein constriction. *Am. J. Physiol.* 238(4), F279–F282 (1980).
22. Komajda M, Follath F, Swedberg K *et al.* The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur. Heart J.* 24(5), 464–474 (2003).
23. Cotter G, Felker GM, Adams KF, Milo-Cotter O, O'Connor CM. The pathophysiology of acute heart failure – is it all about fluid accumulation? *Am. Heart J.* 155(1), 9–18 (2008).
24. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 261(6), 884–888 (1989).
25. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V *et al.* Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 294(13), 1625–1633 (2005).
26. Allen LA, Rogers JG, Warnica JW *et al.* High mortality without ESCAPE: the registry of heart failure patients receiving pulmonary artery catheters without randomization. *J. Card. Fail.* 14(8), 661–669 (2008).
27. Porapakham P, Porapakham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 170(6), 507–514 (2010).
28. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. Heart J.* 158(3), 422–430 (2009).
29. Vollmann D, Nagele H, Schauerte P *et al.* Clinical utility of intrathoracic impedance monitoring to alert patients with an implanted device of deteriorating chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 28(15), 1835–1840 (2007).

30. Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB *et al.* Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 51(11), 1073–1079 (2008).
31. Fonarow GC, Corday E. Overview of acutely decompensated congestive heart failure (ADHF): a report from the ADHERE registry. *Heart Fail. Rev.* 9(3), 179–185 (2004).
32. Shah MR, Flavell CM, Weintraub JR *et al.* Intensity and focus of heart failure disease management after hospital discharge. *Am. Heart J.* 149(4), 715–721 (2005).
33. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. Heart J.* 29(19), 2388–2442 (2008).
34. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR *et al.* Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur. J. Heart Fail.* 9(10), 1064–1069 (2007).
35. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am. Heart J.* 153(6), 1021–1028 (2007).
36. Risler T, Kramer B, Muller GA. The efficacy of diuretics in acute and chronic renal failure. Focus on torasemide. *Drugs* 41(Suppl. 3), 69–79 (1991).
37. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 96(3–4), 132–143 (2001).
38. Lennie TA, Song EK, Wu JR *et al.* Three gram sodium Intake is associated with longer event-free survival only in patients with advanced heart failure. *J. Card. Fail.* 17(4), 325–330 (2011).
39. Brater DC. Diuretic therapy. *N. Engl. J. Med.* 339(6), 387–395 (1998).
40. Rosenberg J, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR. Combination therapy with metolazone and loop diuretics in outpatients with refractory heart failure: an observational study and review of the literature. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 19(4), 301–306 (2005).
41. Felker MG. Diuretic management in heart failure. *Congest. Heart Fail.* 16(Suppl. 1), S68–S72 (2010).
42. Kramer BK, Schweda F, Kammerl M, Riegger GA. Diuretic therapy and diuretic resistance in cardiac failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 14(Suppl. 4), 39–42 (1999).
43. Mielniczuk LM, Tsang SW, Desai AS *et al.* The association between high-dose diuretics and clinical stability in ambulatory chronic heart failure patients. *J. Card. Fail.* 14(5), 388–393 (2008).
44. Felker GM, Lee KL, Bull DA *et al.* Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 364(9), 797–805 (2011).
 - Showed no difference in efficacy or safety between intermittent intravenous boluses or continuous infusion of furosemide in acute decompensated heart failure patients.
45. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 122(3), 265–272 (2010).
 - In this retrospective trial in advanced decompensated heart failure, aggressive diuresis correlated with improved survival even in the setting of worsening renal function.
46. Suzuki T, Yamazaki T, Yazaki Y. The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system. *Cardiovasc. Res.* 51(3), 489–494 (2001).
47. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 111(12), 1487–1491 (2005).
48. Wang DJ, Dowling TC, Meadows D *et al.* Nesiritide does not improve renal function in patients with chronic heart failure and worsening serum creatinine. *Circulation* 110(12), 1620–1625 (2004).
49. Chen HH, Sundt TM, Cook DJ, Heublein DM, Burnett JC Jr. Low dose nesiritide and the preservation of renal function in patients with renal dysfunction undergoing cardiopulmonary-bypass surgery: a double-blind placebo-controlled pilot study. *Circulation* 116(11 Suppl.), I134–I138 (2007).
50. Mentzer RM Jr, Oz MC, Sladen RN *et al.* Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49(6), 716–726 (2007).

51. Miller AH, Nazeer S, Pepe P, Estes B, Gorman A, Yancy CW. Acutely decompensated heart failure in a county emergency department: a double-blind randomized controlled comparison of nesiritide versus placebo treatment. *Ann. Emerg. Med.* 51(5), 571–578 (2008).
52. Owan TE, Chen HH, Frantz RP *et al.* The effects of nesiritide on renal function and diuretic responsiveness in acutely decompensated heart failure patients with renal dysfunction. *J. Card. Fail.* 14(4), 267–275 (2008).
53. Butler J, Emerman C, Peacock WF, Mathur VS, Young JB. The efficacy and safety of B-type natriuretic peptide (nesiritide) in patients with renal insufficiency and acutely decompensated congestive heart failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19(2), 391–399 (2004).
54. Marcus LS, Hart D, Packer M *et al.* Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Circulation* 94(12), 3184–3189 (1996).
55. Miller WL, Kurien S, Warfield KT, Wood CM, Jaffe AS. Lack of association between worsening renal function and mortality in heart failure patients treated with nesiritide. *Int. J. Cardiol.* 126(2), 234–239 (2008).
56. Cleland JG, Coletta AP, Yassin A, Buga L, Torabi A, Clark AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Meeting 2009: AAA, RELY, PROTECT, ACTIVE-I, European CRT survey, German pre-SCD II registry, and MADIT-CRT. *Eur. J. Heart Fail.* 11(12), 1214–1219 (2009).
57. Cotter G, Metzko E, Kaluski E *et al.* Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 351(9100), 389–393 (1998).
58. Verbalis JG. Vasopressin V2 receptor antagonists. *J. Mol. Endocrinol.* 29(1), 1–9 (2002).
59. Gheorghade M, Konstam MA, Burnett JC Jr *et al.* Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 297(12), 1332–1343 (2007).
60. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH *et al.* Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 104(20), 2417–2423 (2001).
61. Gottlieb SS. Renal effects of adenosine A1-receptor antagonists in congestive heart failure. *Drugs* 61(10), 1387–1393 (2001).
62. Givertz MM, Massie BM, Fields TK, Pearson LL, Dittrich HC. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50(16), 1551–1560 (2007).
63. Dittrich HC, Gupta DK, Hack TC, Dowling T, Callahan J, Thomson S. The effect of KW-3902, an adenosine A1 receptor antagonist, on renal function and renal plasma flow in ambulatory patients with heart failure and renal impairment. *J. Card. Fail.* 13(8), 609–617 (2007).
64. Massie BM, O'Connor CM, Metra M *et al.* Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N. Engl. J. Med.* 363(15), 1419–1428 (2010).
65. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC *et al.* In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J. Am. Coll. Cardiol.* 46(1), 57–64 (2005).
66. Follath F, Cleland JG, Just H *et al.* Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 360(9328), 196–202 (2002). • Provides data to support the use of levosimendan as a safe and efficacious inotropic agent, more efficient than dobutamine, in severe low-output decompensated heart failure patients.
67. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M *et al.* Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA* 297(17), 1883–1891 (2007).
68. Follath F. Newer treatments for decompensated heart failure: focus on levosimendan. *Drug Des. Devel. Ther.* 3, 73–78 (2009).
69. Binkley PF, Van Fossen DB, Nunziata E, Unverferth DV, Leier CV. Influence of positive inotropic therapy on pulsatile hydraulic load and ventricular-vascular coupling in congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 15(5), 1127–1135 (1990).

70. Drakos SG, Kanakakis JV, Nanas S *et al.* Intermittent inotropic infusions combined with prophylactic oral amiodarone for patients with decompensated end-stage heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 53(2), 157–161 (2009).
71. Nanas JN, Kontoyannis DA, Alexopoulos GP *et al.* Long-term intermittent dobutamine infusion combined with oral amiodarone improves the survival of patients with severe congestive heart failure. *Chest* 119(4), 1173–1178 (2001).
72. Nanas JN, Papazoglou P, Tsagalou EP *et al.* Efficacy and safety of intermittent, long-term, concomitant dobutamine and levosimendan infusions in severe heart failure refractory to dobutamine alone. *Am. J. Cardiol.* 95(6), 768–771 (2005).
73. Nanas JN, Tsagalou EP, Kanakakis J *et al.* Long-term intermittent dobutamine infusion, combined with oral amiodarone for end-stage heart failure: a randomized double-blind study. *Chest* 125(4), 1198–1204 (2004).
74. Nanas JN, Tsagalou EP, Nanas SN *et al.* Reverse left ventricular remodeling by intermittent dobutamine infusions and amiodarone in end-stage heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 108(2), 237–243 (2006).
75. Bonios MJ, Terrovitis JV, Drakos SG *et al.* Comparison of three different regimens of intermittent inotrope infusions for end stage heart failure. *Int. J. Cardiol.* DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.03.013 (2011) (Epub ahead of print).
76. Bart BA, Boyle A, Bank AJ *et al.* Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 46(11), 2043–2046 (2005).
77. Silverstein ME, Ford CA, Lysaght MJ, Henderson LW. Treatment of severe fluid overload by ultrafiltration. *N. Engl. J. Med.* 291(15), 747–751 (1974).
78. Ultrafiltration and haemofiltration for refractory congestive cardiac failure. *Lancet* 1(8494), 1390–1391 (1986).
79. Canaud B, Cristol JP, Klouche K *et al.* Slow continuous ultrafiltration: a means of unmasking myocardial functional reserve in end-stage cardiac disease. *Contrib. Nephrol.* 93, 79–85 (1991).
80. Canaud B, Leblanc M, Leray-Moragues H, Delmas S, Klouche K, Beraud JJ. Slow continuous and daily ultrafiltration for refractory congestive heart failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 13(Suppl. 4), 51–55 (1998).
81. Giglioli C, Landi D, Gensini GF *et al.* Cardiac efficiency improvement after slow continuous ultrafiltration is assessed by beat-to-beat minimally invasive monitoring in congestive heart failure patients: a preliminary report. *Blood Purif.* 29(1), 44–51 (2010).
82. Kazory A, Ross EA. Contemporary trends in the pharmacological and extracorporeal management of heart failure: a nephrologic perspective. *Circulation* 117(7), 975–983 (2008).
83. He XR, Greenberg SG, Briggs JP, Schnermann J. Effects of furosemide and verapamil on the NaCl dependency of macula densa-mediated renin secretion. *Hypertension* 26(1), 137–142 (1995).
84. Shin JT, Dec GW. Ultrafiltration should not replace diuretics for the initial treatment of acute decompensated heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2(5), 505–511 (2009).
85. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, Teerlink JR, Sobotka PA. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J. Card. Fail.* 16(4), 277–284 (2010).
86. Repasos E, Terrovitis J, Grapsa E *et al.* Ultrafiltration reduces the hospitalization rate of inotrope-dependent end-stage heart failure patients. *Eur. Heart J.* 30, S142 (2009).
87. De Bruyne LK. Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure. *Postgrad. Med. J.* 79(931), 268–271 (2003).

4.3.

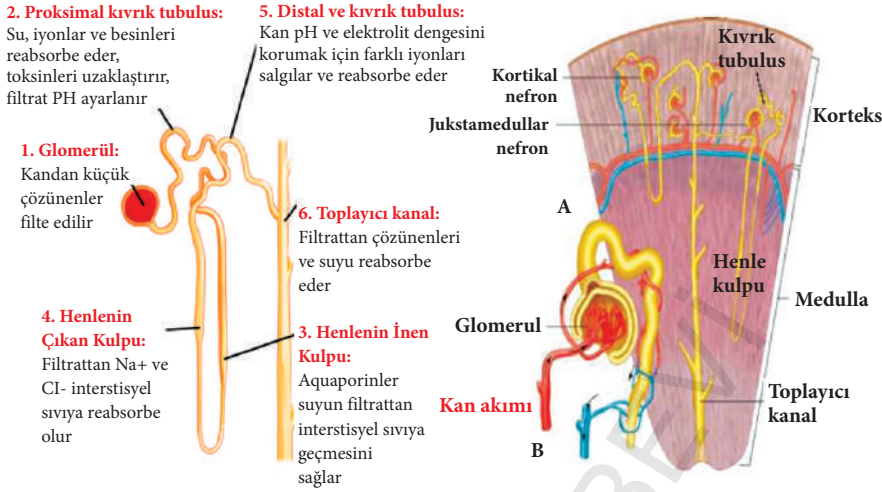
Diüretikler ve Renal Tübüler Fonksiyon

Böbreğin fonksiyonu idrar oluşturmak için vücudun fizyolojik ihtiyacına göre selektif absorpsiyon ve sekresyon ile modifiye edilebilen plazmanın ultrafiltratını temin etmektir. Diüretikler bu süreci etkileyerek idrar volümünü arttırmak için kullanılırlar. Diüretiklerin her sınıfı nefronun farklı bölgelerini etkiler, dolayısı ile doğru ve etkin (yararı olumsuz ve yan etkilerinden fazla) diüretik kullanımında önce böbrek fizyolojisinin iyi anlaşılması esastır.

Anatomi ve Fizyoloji

Nefron:

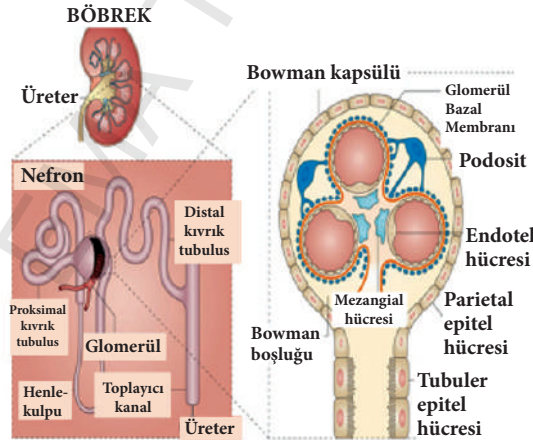
Böbreğin fonksiyonel majör ünitesi Bowman kapsülü, proksimal kıvrık tübülüs (PKT), distal kıvrık tübülüs (DKT) ve toplayan kanalları (TK) kapsayan nefrondur. Nefron, afferent arteriyolden kaynaklanan kapiller damar düğümü, yumağı (glomerül) etrafında oluşan Bowman kapsülü ile başlayan kör uçlu bir tüptür. Glomerül, DKT ve PKT'nin tümü kortekste yerleşmiştir. Henlenin kulpları ve TK aşağıya medullaya uzanır. Kortikal nefronlar, korteksin dış 2/3'ünden kaynaklanır, medulla içerisine doğru uzanan kısa kulpları vardır. Jukstamedullar nefronlar korteksin 1/3 iç bölümünden yükselir, medulla içerisine geçen kulpları bulunur. Bu nefronlar (yaklaşık %15) böbreğin konsantre edici yeteneğinden sorumludur (Şekil 1).



Şekil 1. Böbreğin Fonksiyonel Ünitesi Nefronun Parçaları ve Böbrek İçerisinde Yerleşimi.

Glomerül:

Glomerül (Şekil 2), sağlıklı Bowman kapsülünün içerisine “180 l gün⁻¹ (125 ml dk⁻¹)” hızında plazmanın ultrafiltratını oluşturur. Ultrafiltrat 3 tabakadan geçmelidir: (1) Glomerüllerin endotelial örtüsü, (2) glomerüler bazal membran (lamina densa), (3) visseral epitelyal hücreler (podositler) .



Şekil 2. Glomerül ve Bowman Kapsülünün Fonksiyonel Histolojik Yapısı. Bowman kapsülü, endotel hücreleri ve tübülüs epitel hücrelerinin anatomik ilişkisi

- Endotelial hücrelerin sadece suda çözünür moleküllerinin geçişini sağlayan fakat kan hücrelerinin ve trombositlerin '*ana filtre*' bazal membranla temas etmesini önleyen açılmış küçük pencereleri/delikleri (fenestrasyon) vardır.
- Bazal membran moleküllerin ağırlık, büyüklük ve şekillerine bağımlı geçişini sağlayan negatif (elektriki) yükler taşır.
- Podositler bazal membranı sürdürür, devam ettirir ve diğer moleküllerin geçişini etkileyebilir.

Bowman kapsülüne geçen Ultrafiltrat neredeyse hiç protein içermez. Bazal membran için moleküler ağırlık sınırı yaklaşık 70 kDA'dır. Albümin ise (moleküler ağırlığı 69 kDA) negatif yüklü olduğundan ultrafiltratın içerisine geçmez. İlk glomerüler filtrat afferent arterolardaki benzer konsantrasyonda küçük moleküller ve iyonlar (glikoz, aminoasitler, Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- ve üre) ihtiva eder.

Proksimal Tübülüs:

Glomerüler filtrat, PKT, Henle kulpu ve DKT'de seçici reabsorbsiyon ve sekresyona tabi tutulur.

- Bu işlemlerin birçoğunda, adenozin trifosfat'ın (ATP) hidrolizinden türetilen enerjiye, iyonları ve molekülleri taşımak için taşıyıcı (transporter) proteinlere ihtiyaç vardır. Nefrondaki en önemli aktif transporter işlemi nefronu kaplayan hücrelerin bazal ve bazolateral membranlarında bulunan $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaz}$ 'dır. Böbreğin, filtre edilen toplam Na^+ miktarının %99'unu reabsorbe etmesini sağlar, bu böbrek tarafından tüketilen oksijenin çoğunu oluşturur.
- Diğer renal aktif taşıma sistemleri $\text{Ca}^{2+}\text{ATPaz}$; H^+ATPaz , ve $\text{H}^+\text{K}^+\text{ATPaz}$ 'ı içerir. Absorbe edilmiş Na^+ , diğer taşıma işlemlerini «yönlendiren» konsantrasyon gradienti oluşturur.
 - Bu sekonder aktif transport olarak adlandırılır: Çözünenin Na^+ ile aynı yönde hareket etmesi '*symport*', ve çözünenin ters yönünde hareket etmesi ise '*antiport*' olarak tanımlanır.
 - Tübülüs hücreleri iyonların (Na^+ , K^+ ve Cl^-) ATPazlardan daha hızlı hareket etmesini sağlayan spesifik iyon kanalları da ihtiva eder. Hücre zarları, kolaylaştırılmış difüzyon işlemi yönlendirmek için maddenin konsantrasyon gradientini kullanarak yalnızca belirli bir molekülü taşıyan proteinler içerir ('*uniporters*'- tektaşırılar). PKT'deki glikoz için ve TK'deki üre için uniporterler vardır. Sağlıkta, filtrelenmiş tüm **glikoz** yükü PKT'nin sonunda yeniden emilir.

- Diabetes mellitusta, plazma glukozu PKT'nin yeniden emme kapasitesini aşacak kadar yüksek olabilir. Glikoz daha sonra nefrondan herhangi bir taşıma sistemi olmayan daha aşağıya geçer ve suyun reabsorbsiyonunu önleyen tübül lümeninde osmotik aktif etki gösterir. Bu poliüriye neden olur; poliüri plazma glukozu 10 mmol l^{-1} 'i aştığında gerçekleşir.
- **Sodyum** reabsorbsiyonu büyük öneme sahiptir, çünkü Cl^- , amino asitler, glukoz ve K^+ gibi diğer maddelerin emilimiyle bağlantılıdır. Na^+ , hücreye pasif olarak elektrokimyasal gradient ile ve aktif taşıma işlemleriyle girebilir. Emilen Na^+ 'nın çoğu, H^+ sekresyonu ile değiştirilir. Bu da Cl^- ve HCO_3^- emilimine yol açar. HCO_3^- , CO_2 olarak hareket eder (**Şekil 3**).
- Na^+ + K^+ + ATPaz daha sonra Na^+ 'yı hücreye elektrokimyasal gradientine karşı ekstrüzyona sokar, buna **Potasyum'un** hücreye girişi eşlik eder (Na^+ : K^+ oranı 3:2). K^+ birikimi hücrede oluşmaz; çünkü konsantrasyon gradienti boyunca yayılabilen K^+ 'ya serbestçe geçirendir.

Filtrelenmiş suyun yaklaşık %60-70'i PKT'de reabsorbe olur. PKT ayrıca bu maddeleri tubulusun lümenine salgılayan organik asitler için taşıyıcı proteinler de içerir.

- Bu, diüretik ilaçların ne kadarının kendi etki yerine ulaştığını gösterir.

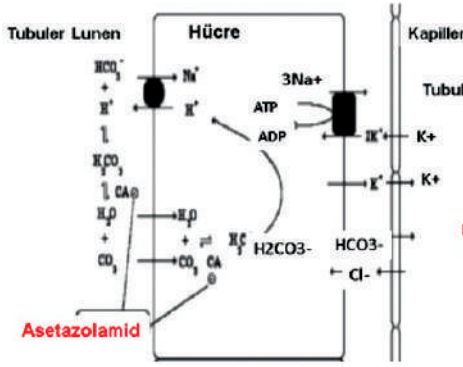
Henle Kulpu:

Henle kulpu hipotonik sıvıyı DKT'ye ulaştırır. Fonksiyonu, '*ters akım çarpım*' işlemi (countercurrent multiplication) ile renal medullada hipertonic interstisyel sıvı oluşturur. Henle kulbu çıkan ve inen bacakları arasında küçük transvers bir gradient meydana getirir. Bu enlemesine (transvers) gradient daha sonra kulp içindeki ters akım düzenlemesiyle (yani ters yönde akış) uzunlamasına (longitudinal) büyük bir gradientte katlanır. Çıkan bacağı interstitiuma Na^+ salgılar, ancak suya karşı geçirgen değildir. Bu, çıkan bacağın osmolalitesi düşerken interstitiumun osmolalitesinin artmasına sebep olur. Na^+ , çıkan bacağından Na^+ K^+ 2Cl^- yardımcı taşıyıcı tarafından emilir. Na^+ K^+ ATPase daha sonra biriken Na^+ 'yı medullanın interstitiumuna salgılar (**Şekil 4**).

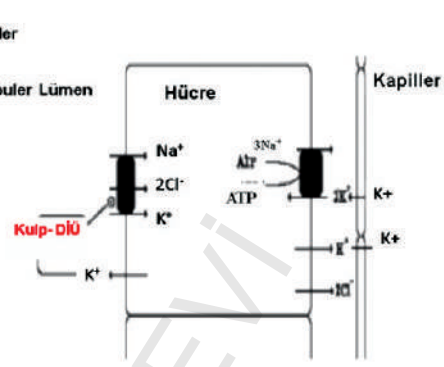
Distal Tübülüs:

DKT'nin ilk kısmında Na^+ , K^+ ve Cl^- reabsorbsiyonu meydana gelir. Daha distal kısımda, K^+ konsantrasyon gradienti boyunca pasif bir işlemle lümenine salgılanır. K^+ salgılanma oranı, lümenin K^+ konsantrasyonu ve içindeki sıvı akımı ile sınırlıdır

Şekil 3



Şekil 4



Şekil 3. Proksimal Tübülsten Bikarbonat (HCO₃⁻) Reabsorpsiyonu. Karbonik anhidraz (CA), lümen içindeki tübül hücresinin fırça sınırında ve ayrıca proksimal tübül hücresinin sitozolunda bulunur. HCO₃⁻ tekrar karbonik aside dönüştürüldüğü hücreye emilmeden önce CO₂'ye (karbonik asit yoluyla) dönüştürülmelidir. Karbonik asit daha sonra H⁺ ve HCO₃⁻'e ayrışır. Daha sonra H⁺, tübülüs lümeninde Na⁺ ile değiştirilir. Bazı bikarbonat, hücreyi kan dolaşımına bırakır ve Cl⁻ ile değiştirilerek dolaşıma geçer. Kulp-diüretikleri, Na⁺ 2Cl⁻ K⁺ taşıyıcısını inhibe etmek için etkilerini tübülüs lümeninden gösterir.

Şekil 4. Henle kulpunun çıkan kulpundan hücre. Kulp-diüretikleri lümen içerisinden Na⁺ 2Cl⁻ K⁺ taşıyıcısını inhibe ederek etkisini gösterir.

(British Journal of Anaesthesia | CEPD Reviews | Volume 1 Number 4 2001).

(yani daha büyük akış, daha büyük K⁺ salgılanması ile sonuçlanır). K⁺ salgılanmasını Na⁺ reabsorpsiyonu ile birleştiren bir Na⁺ K⁺ değiştirme taşıyıcısı da vardır.

Toplayıcı Kanal:

Toplayıcı kanal hücreleri Na⁺, Cl⁻, üre ve suya geçirgen değildir.

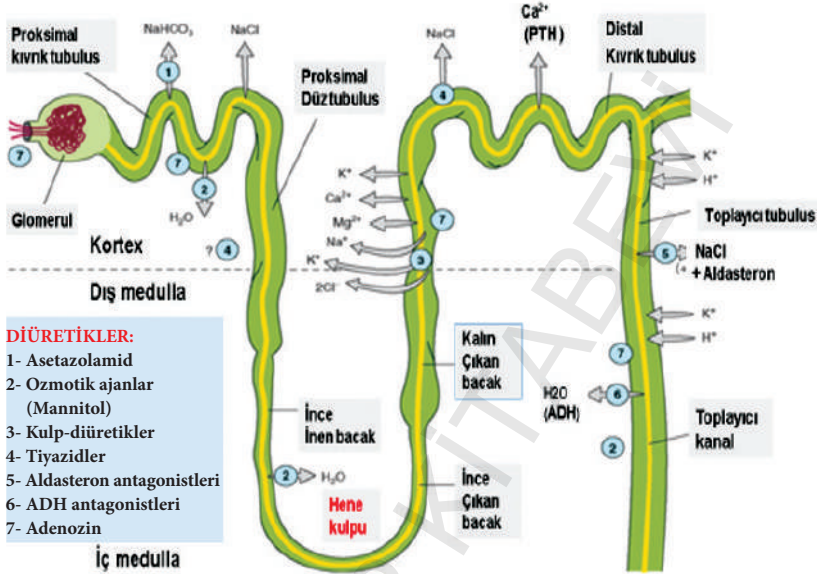
- Su geçirgenliği antidiüretik hormondan (ADH) etkilenir. Na⁺ reabsorpsiyonu H⁺ veya K⁺ salgılanması ile meydana gelir. Aldosteronun etkisindedir.

Diüretikler

Diüretiklerin Sınıflaması

İlaçlar, kalp debisine (örneğin, digoksin) veya vücut sıvılarına (örneğin elektrolit infüzyonlar) etkisi ile indirekt olarak diürez meydana getirebilir. Diüretikler ise

böbrek üzerine direkt etkileri ile diürez oluştururlar ve etki mekanizmaları ve etki yerlerine göre sınıflandırılabilirler; örneğin: Osmotik, kulp, tiazid, K^+ tutumluluğu, aldosteron antagonistleri ve karbonik anhidraz (CA) inhibitörleri. Bu sınıflama, diüretik etkilere sahip olan dopamin ve metilksantinler gibi ilaçları kapsamaz (Şekil 5).



Şekil 5. Diüretik Ajanlar: Nefronun dinamik su ve elektrolitik fizyolojisi ve diürezi artıran ajanların mekanizmaları. (Katzung PHARMACOLOGY, 9e > Section III. Cardiovascular-Renal Drugs > Chapter 15).

Osmotik Diüretikler:

Bunlar, filtrata giren, düşük moleküler ağırlıklara sahip farmakolojik olarak inert (etkinlik göstermeyen) moleküllerdir. Tübülüs lümeninde osmotik olarak aktif kalarlar (örneğin glikoz, üre, sukroz ve mannitol).

Osmotik diüretikler, Na^+ atılımında nispeten daha küçük bir artış ile atılan su miktarını arttırmırlar.

- **Mannitol** en yaygın kullanılan osmotik diüretiktir ve 'Dahlia' (yıldız çiçeği) yumrularından elde edilir. Üç mekanizma ile etki eder:
 - (1) Tübülüs lümeninde azalan etkin Na^+ konsantrasyonu ile osmotik etki gösterir ve böylece Na^+ için re-absorptif gradienti düşürür; (2) İnterstisyel sıvıdan geri tübülüs sıvı içerisine artan Na^+ akışı ve (3) genişleyen ekstraselüler ve intravasküler sıvı volümleri. Böylece kan viskozitesini düşürür,

medüller kan akışını artırır. İkincisi, medüller konsantrasyon gradientini bozarak konsantre etme kabiliyetinin azalmasına ve idrar akışının artmasına neden olur.

- Mannitol %10 veya %20 solüsyon olarak mevcuttur ve normal dozu: 30 dakikada 0.5-1g/ kg⁻¹ 'dir. Diüretik etkileri genellikle 30 dakika içerisinde meydana gelir ve 6 saat kadar sürebilir. Aktivitesi nefronun mannitol geçirgenliğine dayanır. Nefron hastalık tarafından bloke edilirse çalışmaz (örneğin rabdomiyolizde çöken miyogloblin kristalleri tübülüsleri bloke edebilir). Oligüri ile seyreden böbrek yetersizliğinde mannitol ile osmotik diürezin işleyebilmesi yeterli normal fonksiyonel nefron miktarına bağlıdır.
- Mannitol, intraselüler sıvının ekstraselüler bölme içerisine mobilizasyonu sonucunda hızla yeniden dağılır. Özellikle kalp fonksiyon bozukluğu olan hastalarda aşırı sıvı yüklenmesi ve pulmoner ödem oluşabilir. Ayrıca, DKT ve TK'nin hücreleri üzerinde epitel hücrelerin vakuolizasyonu sonucunda toksik etkileri olabilir.

Klinik Uygulama

1. Büyükler için ortalama doz 24 saatte 50-100 g. (100 ml'de 20 gr mannitol bulunur).
2. Mannitol, aralıklı dozlarda 10-20 dakikada gidecek şekilde uygulanabilir.
3. Mannitol hastada diürez başlamamışsa en çok 500 ml ye kadar verilebilir. Bu dozdan fazlası verilmemelidir.
4. Mannitolü verme hızı saatteki idrar çıkışına göre ayarlanmalıdır (idrar: 30-50 ml/saat).

Uygulamada Dikkat Edilecek Noktalar

- Sadece infüzyon şeklinde uygulanır.
- Damar dışına çıkması enflamasyon ve tromboflebite neden olur. Geniş bir ven tercih edilmelidir.
- Özellikle gebeliğin ilk üç ayında önemli bir endikasyon olmadıkça kullanılmalıdır.
- Mannitol solüsyonları kan transfüzyonu ile birlikte aynı damar yolundan uygulanmamalıdır.
- Özellikle serum osmolaritesi 320 mOsm/L'nin üzerine çıktığında akut böbrek yetmezliğine, uzun süreli kullanıldığında da İntrakraniyal basınçta rebound artışa yol açabileceği unutulmamalıdır.

- Mutlaka serum Na, K ve osmolaritesi, sıvı dengesi, idrar miktarı yakından takip edilmelidir.
- Yeterli idrar akımı sağlanana kadar hastaya mannitol verilmemelidir. Özellikle yetersiz idrar çıkışı ya da yüksek dozda mannitolün verilmesi hastada mannitol birikimine neden olur.
- Serum Na⁺ ve serum osmolaritesi (2-4 saatte), kan gazı ve serum elektrolitleri (4-6 saatte), hemoglobin/hematokrit, PT, APTT, trombosit sayısı (6-12 saatte) kontrol edilmelidir.
- Hipotansiyon yönünden dikkatli takip edilmelidir.
- Mannitol çözeltileri kimyasal olarak stabil olmakla birlikte, *konsantrasyon çözeltileri düşük ısılarında kristalleşir.*
- *Kristalizasyon oluştuğunda, çözelti hafifçe ısıtılarak ve kuvvetlice çalkalanarak giderilmelidir. Buna rağmen tam bir çözünme olmazsa kullanılmamalıdır.*

Kulp-Diüretikleri:

Kulp-diüretikler Henlenin çıkan kulpunda Na⁺K⁺2Cl⁻ yardımcı-taşıyıcısını (*co-transporter*) inhibe ederek DKT'ye daha fazla Na⁺ ve su ulaşmasına neden olarak etkisini gösterir (**Şekil 4**). İlaçların etkilerini gösterebilmesi için organik asit taşıyıcısı tarafından tübülüs lümenine salgılanması gerekir. Renal medüller konsantrasyon gradienti düşer, TK tarafından azalan absorbe edilebilen su miktarı ile böbreğin konsantrasyon kapasitesi düşer.

- Yüksek dozlarda, kulp-diüretikler filtrelenmiş Na⁺ ve su yükünün %30'undan fazlasının atılımına yol açabilir. Bu sınıftaki ilaçlar arasında furosemid, bumetanid, torasemid, piretanit ve etakrinik asit bulunur. Kulp diüretikler şu anda mevcut olan en güçlü diüretiklerdir.
 - Akciğer ödemi, KY, aşitli siroz, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği, hipertansiyon ve akut hiperkalsemi tedavisinde aşırı tuz ve su yüklü hastalarda kullanılır. Kritik hastalarda, kulp- diüretikler parenteral olarak bolus veya infüzyon ile uygulanır.
- Kulp-diüretiklerinin uygulanmasından sonra, Henle kulpunda oksijen tüketimi bazal seviyelere düşer. Bu etki, böbreği iskemiden koruyabilir. Ayrıca hücreyi mitokondriyal seviyede de koruyarak, iskemide meydana gelen içeriye kalsiyum akışını önler.
 - Kulp-diüretikleri; oligürik böbrek yetersizliğini, sıvı tedavisine yardımcı olarak, oligürik olmayan duruma dönüştürmek için kullanılır.

- Akut akciğer ödemi tedavisinde kulp-diüretikler, ayrıca vazodilatasyona yol açarak ventriküler preloadu düşürür ve diürez oluşmadan önce nefes darlığında iyileşmeye neden olur.
- Diürez, anlamlı hipovolemi ve elektrolit bozukluklarını (hipokalemi, hiponatremi, hipomagnezemi ve metabolik alkaloz gibi) sıklıkla presipite edebilir.
- Aşırı yüksek dozlar, hızlı İV uygulama veya bozuk renal atılım ile irreversible “sensörinöral sağırılık” ile ototoksisite meydana gelebilir. Etakrinik asit veya kulp-diüretikleri aminoglikozid antibiyotiklerle birlikte kullanılıyorsa, daha yaygındır.

Tiazid Diüretikler:

Tiazid diüretikler (örneğin, bendrofluazid, hidroklorotiazid, metolazon), DKT içinde $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ ko-transporteri (birlikte taşıyıcı) inhibe ederler (**Şekil 6**). Kulp-diüretikler kadar güçlü değildir; ancak artan Na^+ yükü DKT'deki $\text{Na}^+ \text{K}^+$ değiştiricisine iletiğinden K^+ kaybı ciddi olabilir. Vazodilatör etkileri de bulunur.

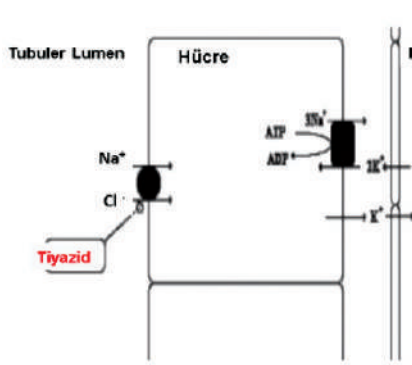
- Esas olarak klinikte çoğunlukla hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar ve kulp diüretikler ile sinerjistikler; standart tedaviye dirençli, konjesyonlu kalp yetersizliğinde metolazon kullanılır (metazolone veya diğer tiazidler ardışık diüretik stratejisinde kulp-diüretiği ve MRA'ya eklenerek). Paradoksal olarak, nefrojenik diabetes insipidusta idrar hacmini azaltır.
- Tiazidler ağır hiponatremi ve hipokalemiye neden olabilir. Akut gut'u presipite edebilir (plazma ürik asit artışı ile) ve uzun süreli kullanımla hiperglisemi ve hiperkolesterolemi ortaya çıkabilir. Kan diskrazileri ve cilt döküntüleri tarif edilmiştir; karaciğer yetmezliği olan hastalarda hepatik ensefalopatiji presipite edilebilirler.

Potasyum Tutucu Diüretikler:

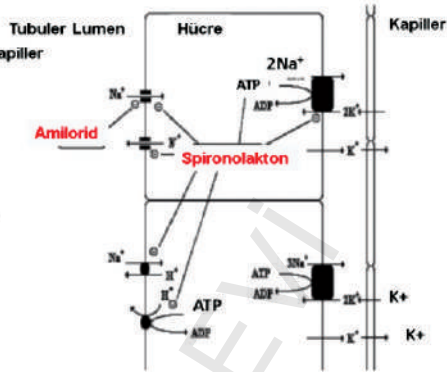
Amilorid ve triamteren, DKT'deki Na^+ emilimini aldosterondan bağımsız H^+ veya K^+ değişimini bloke ederek zayıf diüretik etkiler gösterir (**Şekil 7**).

- Kulp diüretikler veya tiazidlere birlikte kullanıldığında, hipokaleminin şiddetini azaltır. Hiperkalemiye ve metabolik asidoza neden olabilirler.

Şekil 6



Şekil 7



Şekil 6. - Proksimal tübüldeki NaCl birlikte taşınır, tiazid diüretiklerinin apikal membran üzerindeki NaCl yardımcı taşıyıcısı üzerindeki lümeden etkisini gösterir.

Şekil 7. Hücrenin luminal tarafında iyon kanallarını ve bazolateral membranda $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ 'i gösteren distal renal tübül hücre. Amilorid, Na^+ girişini engellemek için iyon kanalının luminal tarafına etki eder. Spironolaktone, aldosteron aracılı Na^+ ve K^+ iyon kanallarının, ATP devir hızının, $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ sentezinin, $\text{Na}^+ \text{H}^+$ yardımcı taşıyıcısının ve $\text{H}^+ \text{ATPase}$ 'in distal tübül hücreesindeki sentezini inhibe eder.

(*British Journal of Anaesthesia* | *CEPD Reviews* | *Volume 1 Number 4 2001*).

Aldosteron Antagonistleri

Bu sınıftaki ilaçlar arasında spironolaktone ve potasyum canrenoat (spironolaktone parenteral formu) bulunur.

Spironolaktone Aldosteronun nükleer reseptöründeki etkilerini antagonize eder.

- Tubulusun luminal membranlarında Na^+ ve K^+ kanallarının ve bazal membranlarda $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ 'in sentezi azalır. Spironolaktone ayrıca aldosteronun indüklediği ATP'nin kullanımını inhibe ederek, $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ için daha az kullanılabilir duruma getirir. Aldosteron aracılı $\text{Na}^+ \text{H}^+$ yardımcı-taşıyıcı (cotransporter) sentezi Na^+ absorpsiyonunun azalması ve K^+ sekresyonunun düşmesi ile inhibe edilir. Bu mekanizma ile spironolaktone; zayıf diüreze, K^+ ve daha az oranda H^+ retansiyonuna sebep olur. Etkilerinin ortaya çıkması günler alır; çünkü spironolaktone, aldosteron kaynaklı gen ekspresyonunu önleyerek etki gösterir.
- Spironolaktone sıklıkla primer hiperaldosteronizmde (Crohn sendromu) ve sekonder hiperaldosteronizmde (örneğin asitli hepatik siroz, kronik KY) kullanılır.
- Bununla birlikte, ACE inhibitörleri kalp yetersizliğinde daha yaygın olarak kullanılır. Aldosteron antagonistlerinin ana yan etkisi hiperkalemidir ve yay-

gın olarak kulp-diüretikler tarafından indüklenen K^+ kaybını önlemek için uygulanır.

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Karbonik anhidraz (KA), HCO_3^- ve H^+ 'nın karbonik aside ve sonra da karbon-asidein karbondioksit ve suya dönüşümünü katalize eden enzimdir (Şekil 3 ve 4). Hücrenin sitozolünde ve PKT epitelinin fırça sınırında bulunur.

HCO_3^- 'ün reabsorbe edilmesini sağlar. Enzim inhibe edildiğinde (örn; Asetazolamid ile), Na^+ emilemeyen HCO_3^- 'e eşlik eder ve daha distal nefrona geçer. DKT'ye ulaşan Na^+ miktarının artması ile DKT lümenine K^+ sekresyonu artar. Ayrıca KA inhibisyonunda H^+ sekresyonu da bozulmuştur.

- Asetazolamid, zayıf bir idrar söktürücüdür ve glokomda artmış göz içi basıncı tedavisinde, akut dağ hastalığı ve bazı nadir epilepsi formlarında kullanılır.
- Yan etkileri; hipokalemi ve metabolik asidozu ihtiva etmesidir.

Dopamin

Dopamin, PKT'nin hem luminal hem de bazal membranlarında dopaminerjik reseptörler (DA1) ile diürezi teşvik eder. Dopaminerjik stimülasyon, Na^+ K^+ ATPaz'ı inhibe ederek natriürezi sağlar. Bu etki fenotiyazinler tarafından bloke edilir. Dopamin, böbrek koruması için uzun yıllardan beri kullanılmaktadır; ancak bu endikasyon tartışmalı olup, olumlu yönde kuvvetli fikir birliği yoktur: Herhangi bir randomize kontrollü çalışmayla dopaminin böbrek koruması sağladığına dair bir kanıt yoktur ve dopamin rutin olarak bu endikasyon için kullanılmaz.

- DA1, α ve β reseptörleri üzerindeki etkileri öngörülemez, özellikle kalp yetersizliğinde kalp boşluklarının büyüklüğü, ilacın infüzyon hızı, bireysel reseptör yoğunluğu ve altta yatan bazal sempatik aktiviteye bağlıdır. Yüksek dozları (>10 mcg/kg/dk) aritmileri ve renal iskeminin kötüleşmesini tetikleyebilir, daha düşük dozları ise (1-4 mcg/kg/dk) ise dopaminerjiktir.

Metilksantinler

Tarihsel olarak, teofilin gibi ilaçlar zayıf bir diüretik olarak kullanılmıştır. Muhtemelen böbrek tübülüs hücrelerinde cAMP yükselterek ve elektrolit reabsorbsiyonunu inhibe ederek etki ederler.

Temel Kaynaklar

- Galley HF. Renal-dose dopamine: will the message now get through? *Lancet* 2000; 256: 2112–3
- Lote CJ. Renal physiology. In: Pinnock C, Lin T, Smith T. (eds) *Fundamentals Of Anaesthesia*. Greenwich: Medical Media, 1999; 375–409
- Mujais S, Vidovich M. Renal physiology. In: Hemmings HC, Hopkins PM. (eds) *Foundations of Anaesthesia. Basic & Clinical Sciences*. New York: Mosby, 2000; 559–571
- Clarke P, Simpson KH. Diuretics and renal tubular function. *British Journal of Anaesthesia* | CEPD Reviews | Volume 1 Number 4 2001;99- 103.

Sodium Glucose Co-transporter (GLT) 2 İnhibitörleri:

Geleneksel olarak sadece antidiyabetik bir ajan olarak görülen dapagliflozin, tip 2 diyabetli yetişkinlerde glisemik kontrolünü düzelttiği için uzun süredir gösterilmiştir.

- FDA, DAPA-HF çalışmasının geçen yılki seminal sonuçlarını takiben KYdEF’li yetişkinlerde kardiyovasküler ölüm ve KY hastaneye yatış riskini azaltmak için (SGLT2) inhibitörünün öncelikli sonuçlarını takiben onayladı. Dapagliflozin ile tedavi hem diyabetli hem de diyabetli olmayanlarda kronik HFrEF hastalarında öncelikle CV ölümü veya HF hastaneye yatışını içeren birincil sonlanım riskinde dörtte bir azalmaya yol açtı. Kısa süre sonra FDA, tip 2 diyabetli ve diğer CV risk faktörleri olan yetişkinlerde HF hastaneye yatış riskini azaltmak için dapagliflozini onayladı. NYHA fonksiyonel sınıf 3-4 HFrEF hastaları için son onay, dapagliflozini diyabet yokluğunda HF için belirtilen tek SGLT2 inhibitörü yapar.
- Bunu bir ACE inhibitörü veya bir beta bloker veya bir mineralokortikoid reseptör antagonisti veya sakubitril/valsartan gibi reçete edeceğiniz bir ilaç olarak düşünmeliyiz.

FDA düşük EF’li KY’de Dapagliflozini onayladı (May 06, 2020)

- FDA dapagliflozini tip 2 diyabetli yetişkinlerde ve diğer CV risk faktörleri olanlarda kalp yetersizliği hastan yatış riskini azalttığı için onayladı.
- NYHA fonksiyonel sınıf 3-4 KYdEF hastaları için son FDA onayı; dapagliflozini diyabet yokluğunda KY için kullanımı belirtilen tek SGLT2 inhibitörü yapar.

2020-CCS (Canadian Cardiovascular Society) ve SHFS (Canadian Heart Failure Society) Klinik Pratik Kalp Yetersizliği Kılavuz (CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. Canadian Journal of Cardiology; 36: (2020)159- 169). .

GLT-2 inhibitörleri, kendi başına bir diüretik olarak sınıflandırılmasalar da proksimal tübüldeki glikoz ile birlikte sodyumun yeniden emilimini azaltırlar ve idrarda glikoz ile birlikte sodyum ve su kaybına yol açarlar. SGLT-1/2 bloke edilerek Sodyum ve Glikoz aşağı yönde geçirilir.

SGLT2 inhibitörleri, sonuçta elde edilen glukozüri ile renal tübüler glikoz reabsorpsiyonunu inhibe ederek plazma glikozunda bir azalmaya yol açar. Bu glisemi ile ilişkili değişiklikler aynı zamanda natriürezis, osmotik bir diürez, hafif kilo kaybı, hematokritte artış ve kan basıncında düşüş ile de ilişkilidir. Tüm bu etkiler, başlangıçta dönüm noktası (*EMPA-REGOUTCOME [Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients - Removing Excess Glucose]*) çalışmasında gösterildiği gibi, tip 2 diyabetli hastalarda KY gelişiminde bir azalmaya yol açabilecek potansiyel olarak olumlu değişiklikler göstermiştir.

GLT2 inhibitörleri ve KY için Yeni Kant

- CCS/CHFS, KY için hastanede yatış ve ölüm riskini azaltmak için tip 2 diyabet ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık bulunan hastaların tedavisi için SGLT2 inhibitörlerinin (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) kullanılmasını önermektedir (güçlü öneri).

Dapagliflozin gibi SGLT2 inhibitörlerinin, aşağıdaki özelliklere sahip hastalarda kullanılması önerilir:

- HF hastanede yatış riskini azaltmak için aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için ek risk faktörleriyle birlikte 50 yaşından büyük Tip 2 diyabet (güçlü öneri).
- Semptomları ve yaşam kalitesini düzeltmek ve hastaneye yatış ve kardiyovasküler mortalite riskini azaltmak için tip 2 diyabetin eşlik ettiği düşük LVEF (≤ 40) bağlı hafif ila orta derecede KY hastalarında (güçlü öneri)
- Eşlik eden diyabeti olmayan ve düşük Azalmış SVEF (≤ 40) nedeniyle hafif ila orta derecede KY'de, semptomları ve yaşam kalitesini düzeltmek ve hastaneye yatış ve kardiyovasküler mortalite riskini azaltmak için (koşullu öneri).

- CCS/CHFS, canagliflozin gibi SGLT2 inhibitörlerini, KY için hastanede yatış ve böbrek hastalığının ilerlemesi riskini azaltmak için tip 2 diyabet ve makroalbuminurik böbrek hastalığı olan 30 yaş üstü hastalarda kullanılabilir (güçlü öneri).

Klinik ipuçları

- *Not:* SGLT2 inhibitörlerinin şu anda tip 1 diyabetli hastalar için kontrendikedir.
- SGLT2 inhibitörlerinin en yaygın olumsuz etkileri genital mantar enfeksiyonları (GMI) olup; kadınlarda en yüksek riski (%10-%15), daha önce GMI olanlar ve sünnetsiz erkeklerdir. GMI'lar genellikle antifungal ilaçlarla tedavi edilebilir ve tedavinin kesilmesini gerektirmez.
- SGLT2 inhibitörlerinin (eGFR) 15'e kadar geçici olarak azalmasına neden olabilir (genellikle 1-3 ay içinde düzelir). Bu ilaçlar aynı zamanda akut böbrek hasarı ile de ilişkilendirilmiştir ve risk altındaki kişilerde daha fazla izleme yapılması gerekmektedir.
- SGLT2 inhibitörleri, eşzamanlı insülin ve/veya sekretagog tedavisi bulunmadan hipoglisemiye neden olmaz. Arka plan tedavilerinin hipoglisemiyi önlemek için yeniden düzenlenmesi gerekebilir.
- SGLT2 inhibitörleri, "hasta günü" tedavisinin bir parçası olarak, eşlik eden dehidratasyon hastalığı durumunda durdurulmalıdır. Hastalar "hasta gün" tedavisi konusunda eğitilmelidir.
- Bu ajanlar diyabetik ketoasidoz (insidans %0.1) ile ilişkilendirilmiştir. Hastalar normal veya sadece orta derecede yüksek kan şekeri seviyesi (<14 mmol/L) ile bulunabilirler. Nadiren, SGLT2 inhibitörleri normal anyon açığı asidozu ile ilişkili olabilir (en iyi serum ketonların ölçümü ile tespit edilir). Diyabetik ketoasidoz ile ilişkili spesifik olmayan semptomlar arasında dispne, bulantı/kusma, karın ağrısı, konfüzyon, anoreksi, aşırı susama ve uyuşukluk bulunur.

Diürezi teşvik etmek için eşlik eden olumlu etkileri nedeniyle SGLT2 inhibitörleri, ARNI'ler ve diüretikleri birleştirirken dikkatli olunmalı...

4.4.

Konjesyonlu Kalp Yetersizliğinde Diüretik Kullanımı

ESC kalp yetersizliği derneğinden pozisyon bildirimimi*

KALP YETERSİZLİĞİNDE KONJESYON

Konjesyonun Tanımı ve Mekanizmaları

Kalp yetersizliğinde konjesyon, kalbin dolum basınçlarının artması sonucunda olan hücre dışı sıvı birikiminin belirtileri ve semptomları olarak tanımlanır. Dolum basınçları, kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının, plazma volümü ve venöz kapasitans/kompliyanstın bütünlenmiş (entegre) sonucudur. Artmış nörohumoral aktivasyon ile KY, artan renal sodyum ve su tutkusu/isteği durumuna neden olarak plazma hacminin artmasına yol açar.

Ayrıca, artan sempatik debi; splanknik arteriyel ve venöz vazokonstriksiyona yol açarak sonuçta kanın splanknik kapasitan damarlardan sistemik dolaşıma yeniden dağılımına yol açar. Bu, volüm genişlemesinin zaten mevcut olduğu koşullarda, yeniden dağıtım yoluyla etkin dolaşım volümünü daha da artırır. Sonuç olarak, venöz dönüş ve kardiyak dolum basınçları artar. Aslında, venöz kapasitans fonksiyonu, uzun süredir devam eden venöz konjesyon ve/veya akut KY'de artmış sempatik aktivasyon durumlarında bozulur, tehlikeye girer. Daha da önemlisi, aşırı volüm yüklenmesi ve konjesyon terimi çoğu zaman birbirinin yerine kullanılır.

Ancak AKY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %54'ünün başvurdan önceki ay boyunca ≤ 1 kg aldığı gösterildi, bu aşırı volüm yükünün AKYHF'nin patofizyolojisini inkomplet karakterize ettiğini ve bu hastalarda yeniden volüm dağıtılmasının da konjesyonun bulgu ve semptomlarının gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bundan başka, KY sıklıkla vücut ağırlığı değişikliklerinin de yorumlanmasını zorlaştıran kaşeksi ile ilişkilidir.

Kaşeksi ayrıca plazma onkotik basıncını düşüren plazma proteinlerinin kaybına neden olur, böylece plazma intertisyumdan plazmanın yeniden dolumunu engeller.

*European Heart Journal of heart failure (2019) 137-155.

- Ek olarak, hastanede yatış sırasında kilo kaybının düzelmesinin, hastane içi veya taburculuk sonrası morbidite veya mortalite düzelmesi ile mutlaka ilişkili olması gerekmez; buna karşılık çıkış sonrası kilo alımı kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.
 - Bu nedenle, akut ve kronik KY tanısı ve tedavisi için ESC kılavuzları, konjesyonu bulunan hastalarda akut yeniden sıvı dağılımının hakiki aşırı volüm yüklenmesinden ayırt edilmesini önermektedir (tavsiye sınıfı yok).

Kalp Yetersizliğinde Konjesyonun Tespit Edilmesi

Her ne kadar intravasküler basınç-volüm ilişkisi bireyler ve klinik durumlar arasında değişebilse de KY’de konjesyonu teşhis etmenin altın standardı sağ atriyal ve pulmoner kapiller uç basınçlarını (PKUB) direkt ölçen kalp kateterizasyonudur. Ancak, bu tekniğin invaziv niteliği klinik uygulamada rutin kullanımını sınırlar.

- Ayrıca, dekonjestif tedaviye rehberlik etmek için pulmoner arter kateterizasyonunun kullanılması, ESCAPE (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*) çalışmasında hemodinamikte önemli derecede iyileşme olmasına rağmen, seri klinik değerlendirmeyle karşılaştırıldığında klinik sonuçları düzeltmedi. Non-invaziv klinik ve teknik tıkanıklık değerlendirmelerinin tanısal doğruluğu, invaziv hemodinamik değerlendirmeye karşı onaylanmıştır ve değişken duyarlılık ve özgüllük göstermiştir.

Konjesyonun fiziksel semptom ve bulguları, kalbin yükselen dolum basınçlarına ve/veya artan dolum basınçlarına sekonder ekstraselüler toplanan sıvının saptanmasına dayanır.

- Bu nedenle, juguler venöz nabız, hastanın volüm durumunu belirleyen en kullanışlı fiziksel bulgudur.
- Yükselmiş juguler venöz pulsasyon (JVP) sadece sistemik konjesyonu tespit etmekle kalmaz, aynı zamanda yüksek JVP ve yüksek sol kalp dolum basıncı ile arasında iyi bir sensitivite (%70) ve spesifite (%79) vardır. JVP’de tedavi ile JVP’de değişiklikler, genellikle sol taraftaki dolum basıncındaki değişikliklerle paraleldir.
- Ancak, JVP yüksekliğinin derecesine ilişkin gözlemler arasında anlamlılık açısından değişkenlik mevcuttur. PKUB ≥ 22 mmHg olan hastaların %42’sinde fiziksel muayenede konjesyon bulguları (raller, ödem ve JVP yüksekliği) yoktu.
- Ek olarak, mevcut uygulamada ve gerçek yaşamda kardiyoloji pratiğinde fizik muayenenin gerçekleştirilmesinde becerilerin azalması da vardır.
 - Ayrıca, göğüs röntgeni; akciğer konjesyon ve plevral sıvı bulgularını gösterebilirken, konjesyonlu hastaların %20’sinde göğüs röntgeni normaldir.

- Akciğer ultrasonu interstisyel ödem ve plevral effüzyonların ekarte edilmesinde daha iyidir. Akciğer ultrasonu, damar dışına (interstisyum ve alveoller) çıkan sıvıdan kaynaklanan B- çizgilerini tespit eder.
- İki taraflı olarak iki interkostal boşlukta üçten fazla B- çizgisi, akut KY’de interstisyel ve alveoler ödemin tespiti için tanısal olarak kabul edilir.
 - Ekokardiyografik parametreler, akut KY’de daha az kesin olmasına rağmen, sağ ve sol taraftaki dolum basınçlarını tahmin etmek için kullanılabilir.
- Sağ atriyal basınçların tahmini, vena kavanın kollapsibilitesi ve genişliği değerlendirilerek yapılabilir. Doppler görüntüleme ve doku Doppler sol tarafın dolum basınçlarını değerlendirmek için kullanılabilir.
- Artan dolum basınçları ile erken diyastolik mitral giriş akım hızlarında (E dalgası) bir artış meydana gelir. Bu, düşük e' değerinde, özellikle E dalgası yavaşlama süresi kısa ve A dalgası hızları düşük olduğunda, artan dolum basınçlarının göstergesidir.
 - Kılavuzlar, akut KY’li tüm hastalarda, özellikle dispnenin kardiyak olmayan nedenlerinden ayırt edilmesi için natriüretik peptidlerin (NP) ölçümünü önermektedir (Sınıf I tavsiye, kanıt düzeyi A).⁷
- NP’lerin konjesyonlu akut KY’yi dışlamada negatif öngörücü değeri yüksektir.
- Akut KY’yi dışlamak için eşikler: B tipi natriüretik peptid (BNP) <100 pg/ml, N-terminal pro BNP (NT-proBNP) <300 ng/ml ve orta bölgesel (mid-rejional) pro atriyal natriüretik peptid <120 pg/ml.
- Kalp yetersizliği veya kalp hastalığı hikayesi olan hastalarda; konjesyonun semptom ve bulgularının kombinasyonu, bir indikatör göğüs röntgeni ve yükselmiş NP’lerin ölçümü, konjesyonun teşhisini sağlar. Yerel temin edilebilirliğine göre, bu testler transtorasik ekokardiyografi veya akciğer ultrasonu ile desteklenebilir.
 - ESC kurallarına uygun olarak direkt hemodinamik değerlendirme; kardiyojenik şok, refrakter pulmoner ödem, sol ve sağ kalbin dolum basınçları arasında şüpheli uyumsuzluk gösteren hastalar veya hemodinamik durumu belirsizlik gösterenler için ayrılmalıdır (sınıf IIb tavsiye, kanıt düzeyi C).⁷

Övolemının Belirlenmesi

Akut dekompanstasyon ile yatırılan birçok hasta hastaneden rezidüel klinik konjesyon ile taburcu edilir. Örneğin, DOSE-AHF (*Diuretic Optimization Strategies Evaluation*) çalışmasında hastaların sadece %15’inin dekonjestif tedaviden sonra tedavi eden doktorları tarafından övolemik olduğu değerlendirildi.

- Önemli olarak, taburculuktaki klinik konjesyon; özellikle renal fonksiyonun kötüleşmesinde, kötü sonuçlar ve yeniden kabulün güçlü bir göstergesidir. Bununla birlikte, taburculukta konjesyonun klinik bulgu ve semptomları sınırlı olan hastalarda bile sonuçlar kötü kalabilir, bu sonuç subklinik konjesyonun rolünü işaret eder.⁴⁵ Dispnenin hafifletilmesi, dekonjesyonun kötü markeridir, dispnesi olmayan hastaların ise sıklıkla hala önemli klinik veya hemodinamik konjesyonu bulunur. Aynısı, hasta stabil olduğu zaman benzer vücut ağırlığı kaybına ulaşmada da geçerlidir. Övoleminin veya dekonjesyon tedavisi için optimal durma noktasının belirlenmesi, KY'de büyük bir zorluk olmaya devam etmektedir. Şu anda, övolemiyi belirlemek için güvenilir yatak başı pratik bir test mevcut değildir; çünkü övoleminin neleri kapsadığı henüz net değildir. Teorik olarak, vücudun aşırı interstisyel sıvı olmadan metabolik talepleri karşılamasına veya kardiyak dolum basınçlarında zararlı bir artış gelişmemesine izin veren optimal bir sıvı hacmi ile ilgilidir.
- Teorik olarak optimal sıvı volümü; aşırı interstisyel sıvı olmadan veya kardiyak dolum basınçlarında zararlı bir artış olmadan vücudun metabolik ihtiyacını sağlayan sıvı volümüdür.
- Gerçekten, konjesyonu tespit etmek için invaziv- olmayan klinik testlerin çoğu yükselmiş dolum basınçlarını (sağ atriyal basınç >7 mmHg, PKUB >18 mmHg) kullanmıştır. Ancak, bunların rezidüel hemodinamik konjesyonu olmayanlarda övolemik noktayı tespit etmedeki performansları belirsizdir.

Dekonjesyon durumunu saptamada, ölçümlerinin kolaylığından biyomarkerele ilgi giderek artmaktadır. Konjesyonun biyomarkeri olarak verdiği hizmet sadece belirli bir zaman noktasında konjesyon ile korele olmasını gerektirmez ayrıca da konjesyon durumunda değişikliklere hızlı ve güvenilir cevap vermesi de gerekir.

- NP'ler artan miyokardiyal duvar stresine cevap olarak salınırlar, dolayısı ile yükselmiş kalp içi dolum basınçlarını yansıtırlar. Bununla birlikte, birçok ek faktör duvar stresine ek olarak NP seviyelerini etkileyebilir.
 - Akut kalp yetersizliğinde NP kılavuzluğunda dekonjestif tedavinin klinik sonucu düzelttiği gösterilememiştir. Bununla birlikte, zaman içinde NP konsantrasyonlarındaki değişiklikler, kendiliğinden veya uygun tıbbi tedavinin uygulanmasıyla elde edilmiş olsun, daha önce yükselmiş NP seviyelerindeki azalmalar klinik sonuçlardaki bir iyileşmeyle ilişkili görüldüğü için riski daha da katmanlaştırmaya yardımcı olabilir.
- Çözünebilir CD146, karbonhidrat antiijeni-125 ve adrenomedulin, vasküler konjesyonu daha kesin olarak yansıtan yeni biyomarkerlerdir. Kardiyak kon-

jesyonu yansıtan NP'lerin değerine ek olarak potansiyel olarak artımlı bilgi sunabilirler. Bununla birlikte, günümüzde bunların kullanımları araştırma alanıyla sınırlıdır ve klinik uygulamaya daha az yerleşmiştir.

- Dekonjesyondan sonra hemoglobinde bir artış (hemokonsantrasyon), intravas-küler volüm azalmasının bir işareti olarak önerilmiştir. Bununla birlikte, he-mokonsantrasyon yalnızca iki zaman noktası arasındaki plazma volümünde rölatif azalma için bir destek sağlar ve bu nedenle mutlak plazma volümünün (hedef olabilir) bir bulgusu değildir. Sadece, geç hemokonsantrasyon (hastane yatışının son gününde) düzelmiş sonuç ile ilişkilendirilmiştir; ancak bu bulgu dekonjestif tedaviyi yönlendirmek için zayıf bir adaydır.
 - Ek olarak, hematokritte ki değişiklikler küçüktür ve kanama, flebotomi, ka-nın splenik birikmesi ve postural değişiklikler ile de ilişkili olabilir.
- Önemli olarak; dekonjestif tedavi sırasında plazma kreatininde ki artış klinik uygulamada sıklıkla etkin dolaşım volümünün azalması olarak yorumlanır, te-daviyi uygulayan hekimleri daha fazla dekonjesyonun böbrekte túbülüs hasa-rına neden olabileceği yanlış varsayımı ile dekonjestif tedaviyi azaltmaları için ikna eder.
 - Gerçekten de dekonjesyon sırasında kreatinindeki artış, özellikle konjesyon devam eden hastalarda dekonjestif tedaviyi otomatik olarak durdurmama-lıdır. Dekonjesyon sırasında kreatinin artışı, intrensek renal túbüler hasar-la ilişkili değildir. Hastalar kötüleşen böbrek fonksiyonlara karşılık devam eden konjesyon ile taburcu edilirlse klinik sonuçları oldukça kötüdür.
 - Ek olarak, volüm durumundaki değişikliklere destek için biyomarker se-viyelerinin seri değerlendirilmesi üzerinde fazla durulması, önemli rezidü-el konjesyonu olmayan hastalarda potansiyel olarak hipotansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu ve diğer olumsuz olay oranını arttıran kulp-diüretik-lerinde uygun olmayan doz artışına yol açabilir. Buna karşılık, düzelmiş biyomarker düzeyleri, dekonjesyonun sağlandığı konusunda yanlış güvence verebilir.

İstirahatte ve dinamik manevralar sırasında klinik değerlendirmeyi ve lokal uzmanlığa göre teknik değerlendirmelerle desteklenen biyomarkerleri kullanarak konjesyon öncesi ve taburculuk öncesi çok parametrel bir değerlendirmenin kulla-nılması muhtemelen en iyi çağdaş stratejidir (**Şekil 1**).

Övolemi

Konjesyon

Değişkenler: Ortopne	Hiçbiri		Hafif	Orta	Ciddi/en kötü
JVB (cm)	<8 ve HJR yok	<8	8-10 veya HJR+	11-15	>16
Hepatomegali		yok	Karaciğer kenarı	Belirgin pulsatil büyümüş	Masif büyümüş ve hassas
Ödem		hiç yok	+1	+2	+3/+4
6MWT (m)	>400	300-400	200-300	100-200	<100
NP (ikisinden biri) BNP NT-proBNP		<100 <400	200-299 400-1500	300-500 1500-300	>500 >3000
Göğüs radyografisi	Temiz	Temiz	Kardiyomegali	- Pulmoner venöz konjesyon - Küçük plevral efüzyonlar	- İnterstisyel veya alveolar ödem
Vena kava görüntüleme	İkisinden hiçbiri - Max çap >2.2 cm - <%50 kollabe olabilmeye		İkisinden biri - Max çap >2.2 cm - <%50 kollabe olabilmeye	İkisinden biri - Max çap >2.2 cm - <%50 kollabe olabilmeye	Her ikisi - Max çap >2.2 cm - <%50 kollabe olabilmeye
Akciğer US	28 bölge tarandığında <15 B-çizgileri		28 bölge tarandığında 15-30 B-çizgileri	28 bölge tarandığında 15-30 B-çizgileri	28 bölge tarandığında <30 B-çizgileri

Şekil 1. Taburculukta Bütünleştirici Övolemi / Konjesyon Değerlendirmesi.

Kısaltmalar: HJR-Hepatojuguler reflü; JVB- Juguler ven basıncı; 6MWT-6 dakika yürütme testi; NP- Natriüretik peptidler; BNP-Beyin natriüretik peptid; US- Ultrason
(*European Journal of Heart Failure* (2019) 21, 137–155)

Kalp Yetersizliğinde Diüretiklerin Etki Mekanizmaları

Aşırı volüm yüklenmesi ile konjesyon durumunda, NH hiperaktivasyon ile sodyum ve suyun kronik tutulumu damar içi volümü daha da artırır ve aşırı ekstrasvasküler sıvı birikmesiyle sonuçlanır. Ultrafiltrasyon dışında, sodyum ve sudan kurtulmanın tek yolu artan renal natriürez ve diürezdir. Diüretikler renal sodyum ve su çıkışı artırır. Diüretikler ile başarılı diürez için klinisyen kullanılan ajanın (seçimi, dozajı ve kullanım şekli için) farmakokinetiği ve farmakodinamiği hakkında detaylı bilgiye sahip olmak zorundadır.⁶³ Farklı diüretiklerin hücresel mekanizmalarının etki bölgesi Şekil 2’de listelendi ve bunların farmakolojik özelliklerinin bir özeti Tablo 1’de sunuldu.

Kalp Yetersizliğinde Diüretik Cevabı ve Direnci

Övoleminin elde edilmesinde aşırı volüm yüklenmesi ve diüretik cevabın derecesi tedavinin başarısını belirleyecektir. Diüretik uygulamasından sonra natriürez veya diürez indüklenme kapasitesi diüretik yanıtı olarak tanımlanır.

Tablo 1. Diüretiklerin Farmakolojisi

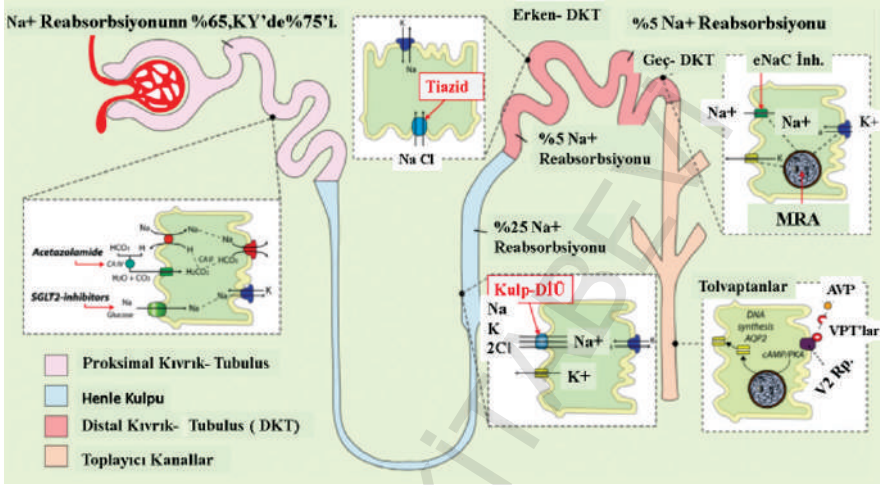
Özellikler	Asetazolamid	Kulp-diüretigi	Tiyazid benzeri diüretikleri	MRA	Amilorid
Etki yeri:	Proksimal nefron	Henlenin çıkan kulbu	Erken distal kıvrık tubulus	Erken distal tubulus	Geç distal tubulus
Başlama dozuluolağan kronik doz:	Orat 250-375 mg İntravenöz 500 mg	• Furosemid 20-40/40-240 mg • Bumetanid 0.5.1.0/1.0-1.5 mg • Torsemid: 5- 10/10-20 mg İV ve oral-kulp-diüretigi dozları benzer	• HCTZ 25/12.5- 100 mg • Metolazon: 2.5/2.5-10 mg • Klortalidon: 25/25- 200 mg • Kloryazid: 500-1000 mg (IV formül mevcut) • <i>Yalnızca Akut Kyde oral kullanımı konik stabil KY'de panik ayakta kullanımı için tiiazidler önerilmektedir.</i>	• Spironolaktın: 25/25-50 mg. • Eplerenon 25/25-50 mg. • Kanrenoat 25- 200 mg/ kronik kullanımı için değıl.	5/10 mg
Tavsiyen edilebilen Maksimum doz:	Oral 500 mg x 3/gün Oral 500 mg x 3/gün	• Furosemid 400-600 mg • Bumetanid 10 - 15 mg • Torsemid: 200-300 mg	• HCTZ 200 mg • Metazolın: 20 mg • Klortalidon: 100 mg • Kloryazid: 1000 mg	50-100 mg (Hepatolojide 400 mg' doza kadar)	20 mg
Yarılanma ömrü	2.4 - 5.4h	• Furosemid 1.5 - 3.0 h • Bumetanid 1 - 1.5 h • Torsemid: 3.0 - 6.0 h	• HCTZ 6 - 15h • Metazolın: 6 - 20h • Klortalidon: 45-60h	• Kanrenoat 16.5 h • Eplerenon 3 - 6 h	Normal GFR: 6 - 9 h GFR<50 ml/dk 21-144h
Başlama	Oral: 1h IV: 15-60 dk	Oral: 0.5 - 1h IV: 5 - 10 dk. Sk 0.5 h • Minimal diüretik etki	Oral 1 - 2.5h IV. Klortiyazid IV temin edilebilir, etkisi 30 dk başlar	Oral: 48 - 72 Potasyum Kanrenot: 2.5 h • <i>Canrenone, spironolaktınun aktif metaboliktir.</i> <i>İnfravenöz potasyum canrenoat, intravenöz formülasyondur ve 2.5 saatlik uygulamadan sonra önemli plazma seviyelerine neden olacak şekilde canrenone</i>	Oral 2 h IV temin edilemiyor

- Diüretik direnci, “övolemi elde etme olasılığını sınırlayan natriürezis ve diürez azalmasıyla sonuçlanan diüretiklere karşı bozulmuş hassasiyet” olarak tanımlanır. Diüretik yanıtı her zaman, uygulanan diüretik ajanın dozu, tipi ve volüm yükü, vücut kompozisyonu (yapısı) ve böbrek fonksiyonunun derecesi ışığında yorumlanmalıdır. Kulp-diüretikler kalp yetersizliğinde diüretik tedavisinin temelini oluşturduğundan, diüretik direnci ve kulp-diüretiği direnci terimleri sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılır.

Alınan diüretik rejimine verilen yanıtı değerlendirmek için doktorların diüretik cevabının bir göstergesine ihtiyacı vardır. Günümüzde, net sıvı çıkışı ve vücut ağırlığındaki değişiklikler sıklıkla kullanılmaktadır.

- Vücut ağırlığının (Kilo) değerlendirmesi (tartılma) basit bir ölçüm görünebilir, fakat teknik olarak zordur ve vücut ağırlığındaki günlük dalgalanmalar yeniden volüm dağılımındaki değişiklikleri gösteremeyebilir. Ayrıca, kilo kaybı ile sıvı çıkışı arasında zayıf bir korelasyon vardır.
- Diüretik tedavisinin amacı fazla sodyumdan (ve beraberindeki su) kurtulmaktır. İdrar sodyum içeriğinin ölçülmesi son zamanlarda diüretik cevabının bir göstergesi olarak yeniden ilgi görmüştür.
 - Özellikle *diüretikle aşırı* diürez devam ederken konjesyonlu hastanın düşen kilosunun sonraki günlerde artması veya durması; yer çekimine (*tartıya*) yansımayan volümün yeniden dağılımını işaret eder.[®]
- Devamlı toplanan idrarda sodyumun ölçülmesine ek olarak, kulp-diüretik uygulamasının ardından 1-2 saat sonra toplanan bir spot idrar örneği, 6 saatlik toplanan idrardaki toplam sodyum çıktısıyla mükemmel bir korelasyon göstermiştir. Bu strateji klinisyenin sistematik ve zamanında kulp-diüretiği cevabını belirler; potansiyel olarak tedavide daha zamanında ayarlamalar yapılma olasılığını sağlar. Bununla birlikte, akut KY’de kulp-diüretik tedavisinin ardışık günlerde kullanımı sırasında idrar sodyum bileşimi önemli ölçüde değişir.
- Çıkışı Sürekli artan idrar volümüne (diürez) rağmen, renal sodyum çıkışı (natriürez) zamanla azalır. Bu nedenle, kulp-diüretik tedavisinin birbirini izleyen günlerinde; değişmiş böbrek hemodinamiği, farklı substrat (sodyum ve/veya diüretikler) ulaşımı, nörohormonal faktörler ve yapısal böbrek değişiklikleri gibi sayısız faktörle ilgili olabilen giderek artan oranda hipotonik idrar oluşur.
- Diüretik direncinin patofizyolojisi çok faktörlüdür ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu, RAAS aktivasyonu; nefron remodelingi, önceden var olan böbrek fonksiyon değişiklikleri; diüretiklerin kesintiye uğrayan farmakokinetikleri ve dinamikleri ve yavaş yeniden plazma dolumu nedeniyle intravasküler sıvı boşalımını içerir. Bu nedenle, erken ve tekrarlayan tedavi değerlendirmesine dayanan diüretik tedavide değişikliklerle başarılı bir dekonjesyon sağlamaya

odaklanan 'aşamalı' farmakolojik yaklaşımın, kötüleşen böbrek fonksiyonlu (dekompanseasyondan önceki 12 hafta içerisinde $>0.3\text{mg/dl}$ serum kreatinin artışı) hastalarda standart yüksek doz kulp-diüretiklerinden daha üstün olduğu ileri sürülmektedir (DOSE-AHF).



Şekil 2. Farklı Diüretiklerin Sodyum Reabsorpsiyonunda Nefrondaki Bölgelere Etkileri ve Etki Şekli. (*European Journal of Heart Failure* (2019) 21, 137-155)

Kısaltmalar: VP-Vaplanlar; RP- reseptörler; Inh-inhibitörler; Reabsorb- Reabsorpsiyonu; diü- diüretik; MRA- Mineralokortikoid reseptör antagonistleri.

Akut Kalp Yetersizliğinde Diüretiklerin Pratık Kullanımı

Tedavinin Amaçları

Akut dekompanse hastalarda dekonjestif tedavileri başlatmadan önce, eğer aşırı volüm yüklenmesi veya volümün yeniden dağılımı konjesyona katkıda bulunuyorsa, ayrımı yapılmalıdır.

- Konjesyon ve aşırı volüm yüklenmesi ile bulunan hastalarda tedavinin amaçları: (a) Rezidüel aşırı volüm yüklenmesi olmadan dekonjesyonu sağlamak. Ancak, dekonjestif tedavinin en iyi durma noktasını belirlemek genellikle zordur; (b) Organ perfüzyonunu garanti altına almak için yeterli perfüzyon basınçlarının sağlanması; (c) Kılavuzların yönlendirdiği tıbbi tedaviler diüretik yanıtı artırabildiğinden ve uzun dönem sağkalımı düzelttiğinden sürdürülmeli. KYDEF veya KYKEF'li hastalar dekompanse olduklarında genellikle benzer konjesyon profili ile ortaya çıka-

bilirler. Akut KY’de diüretik tedavi ve değerlendirmesine yönelik aşamalı pratik yaklaşım, Panel-Algoritma’da yansıtılmaktadır (**Bakınız sayfa 641**).

- o Övolemi elde edildikten sonra, kulp-diüretik tedavisi, övolemiyi koruyabilecek en düşük dozda sürdürülmelidir.

Ek olarak, ilaç uyumu, hastalık modifiye edici tedavinin artırılarak titrasyonu, kardiyak rehabilitasyon, altta yatan komorbidlerin tedavisi için hastalar ayrıntılı, çok disiplinli KY tedavi yaklaşımı programına alınır; sağlık ekibi ile zamanında takip, esasen ilave cihaza-dayalı ve tıbbi girişimsel tedaviler için hasta taranır.

Kulp-Diüretikleri:

Kulp-diüretikleri, akut KY’de diüretik tedavisinin bel kemiğini oluşturur ve hastaların %90’ından fazlasında kullanılırlar. Kulp-diüretiği ağırlıklı olarak proteine bağlanır (>%90) ve birkaç organik anyon taşıyıcısıyla proksimal kıvrık tübülüs içine salgılanması gerekir. Bu nedenle, yeterli plazma ile yeterli doz seviyeleri çok önemlidir, KY’de renal perfüzyon sıklıkla düşer, kulp-diüretiğinin tübül sekresyonunun azalmasına neden olur. Ek olarak, plazma protein içeriğinin azalması da kulp-diüretiklerinin sekresyonunun azalmasına neden olabilir.

Kulp-diüretikler, Henle’nin yükselen kulpunda Na-K-2Cl sempatörünü (*simporter*;- hücre zarında birçok farklı tipte molekülün taşınmasında rol oynayan ayrılmaz bir zar proteinidir) inhibe ederek sodyum ve klorür atılımını (ve tiyazidlerden daha az olsa da potasyumun atılımını) arttıran en güçlü diüretik etkiye sahiptir. Farklı kulp-diüretiklerinin farmakolojik özellikleri **Tablo 1**’de sunulmaktadır.

- Oral yoldan verilen furosemidin biyoyararlanımı oldukça değişkendir (%10-90) ve gastrointestinal sistemden kan dolaşımına emilimiyle belirlenir. Torsemid ve bumetanidin oral biyoyararlanımı tutarlı olarak %80-90’dan yüksektir. Ek olarak, torsemid, KY’li hastalarda furosemid veya bumetanide kıyasla daha uzun bir yarı ömre sahiptir.⁸⁴ Oral furosemidin geniş bir biyoyararlanım aralığı göz önüne alındığında, dönüşüm hesaplamasında değişiklik mevcuttur. Bu nedenle, bir oral 40 mg furosemid dozu genellikle 10-20 mg torsemide ve 0.5-1 mg bumetanide eşdeğerdir.
- Önemli olarak, kulp-diüretikleri ayrıca, maküla densa tarafından klorid alımını bloke ederek renin salımına yol açar ve RAAS’ı daha da uyarır. Ayrıca, kulp-diüretiklerin kronik kullanımı, tübül hücrelerin hipertrofi ile kompanse edilebilir distal tübül sodyum reabsorpsiyonuna sebep olarak natriürezin azalmasına neden olur.
 - o Kılavuzlar konjesyonda; bağırsak ödemeine bağlı olarak oral diüretiklerin (özellikle furosemid) emilimi azalabileceğinden akut KY’de kulp-diüre-

tiklerinin intravenöz kullanılmasını önermektedir (sınıf I tavsiye, kanıt düzeyi B).

- İntravenöz kulp-diüretiklerinin optimal dozlaması ve zamanlaması yerinde olur. Kulp-diüretikler, natriürezisi desteklemek için eşik konsantrasyon gösterirler; bunlar ile bazal sodyum atılım oranını aşmadan önce minimum bir ilaç dozu gerektirir. Daha sonra da dozda log-lineer (logaritmik lineer) bir artış natriüretik cevapta tavan elde etmek için gereklidir.

Kulp-diüretik dozunun bu tavanın ötesine daha da yükseltilmesi, daha yüksek oranda zirve natriürez ile sonuçlanmayacaktır; ancak eşik seviyesinde daha uzun bir kulp-diüretik periyoduna yol açar ve böylece toplam natriürez artar.

Benzer şekilde çoklu uygulamalar, natriüretik eşiğin üstünde geçen süreyi artırdığı için ek natriürezise neden olabilir. Bu farmakolojik özellikler kulp-diüretiklerin akut kalp yetmezliğinde kullanımı için aşağıdaki önerilere yol açar:

- Akut KY'li diüretik almayan (naive) hastalara en az 20-40 mg furosemid veya furosemid eşdeğeri intravenöz olarak verilmelidir. Doz-cevap eğrisinde sağa kayma ile ilişkili olduğundan önceden var olan böbrek fonksiyon bozukluğunda hastalarda daha yüksek doz dikkate alınmalıdır.
- Ayaktan diüretik rejiminde olan hastalar, akut KY'de en azından önceden verilen oral dozu intravenöz yoldan almalıdırlar.

DOSE-AHF çalışması, düşük doza (ev dozuna eşit) kıyasla yüksek kulp-diüretik dozunun (ev dozunun 2.5 katı en az 80 mg ve eşdeğeri) dispne rahatlaması, vücut ağırlığında değişim ve net sıvı kaybından ibaret sekonder sonlanım noktalarında olumlu bir etki yarattığını göstermiştir. Yüksek doz grubunda böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi (kreatininde 0.3 mg/dl'den fazla artış olarak tanımlanır) daha fazla gerçekleşti. Bununla birlikte, DOSE-AHF çalışmasının post-hoc analizi, kreatinindeki bu artışın daha kötü bir sonucu ortaya koymadığını göstermiştir. Ayrıca, yüksek doz grubu daha iyi sonuçlarla ilişkilendirildi, 'tavan' eşiğine ulaşmak için alınan toplam kulp-diüretik miktarı için ayarlandığında kulp-diüretik dozunun yeterliliğinin önemli olduğunu gösterir.

Bir hastada bireysel tavan dozunun belirlenmesi zordur ve kulp-diüretikler ile önceki tedavi, vücut kompozisyonu, volüm yükünün yük derecesi ve böbrek fonksiyonu dahil sayısız faktörden etkilenir.

- Bununla birlikte, 400-600 mg furosemid ile 10-15 mg bumetanid arasında değişen bir intravenöz doz, genellikle sınırlı ek natriürezin beklenmesi gereken, fakat yan etkilerin de artmaya devam edeceği maksimum günlük toplam doz

olarak kabul edilir. Genel olarak, kulp-diüretikler çoklu dozlarda verilir (günde iki ila üç kez). İntravenöz loop diüretikler mümkün olduğunca erken uygulanmalıdır, çünkü erken kulp-diüretik uygulaması daha düşük hastane içi mortalite ile ilişkilidir.

- DOSE-AHF çalışmasında primer son noktada sürekli veya bolus infüzyonu arasında fark görülmedi. Ancak bu çalışmada infüzyon grubunda; infüzyon öncesinde infüzyonun hızla eşik doza ulaşmasını sağlayan bolus yükleme yapılmadı.
 - Eğer, “yüksek bolus infüzyon” verilirse, natriüretik eşğin üzerindeki süreyi maksimize etmek ve geri tepen (rebound) sodyum tutulmasını önlemek için dozlar en az 6 saat aralıklarla birkaç doza bölünmelidir.
 - “Sürekli infüzyon”, sürekli bir plazma kulp-diüretik konsantrasyonunun anında elde edilmesini sağlayan öncesinde bir bolus yükleme dozu ile yapılmalıdır.⁶

Basamaklı (aşamalı) Farmakolojik Stratejiler:

Erken Değerlendirme ve Kulp-Diüretiği Yoğunlaşması

İntravenöz kulp-diüretiklerin diüretik etkisinin büyük kısmı ilk birkaç saat içinde meydana gelir ve natriürez 6-8 saat sonra bazal sodyum atılımına geri döner.

- Dolayısıyla, diüretik yanıtın erken değerlendirilmesi garanti edilir ve zayıf diüretik yanıtı olan hastaların tanımlanması sağlanır. Bu, kulp-diüretik dozunun erken yoğunlaştırılmasına ve/veya ardışık nefron blokajı (farklı etki modeli olan diüretiklerin kombinasyonu) stratejisinin kullanılmasına izin verecektir. Her ne kadar bu kavram henüz deneme amaçlı olarak test edilmemiş olsa da böyle bir strateji çeşitli açılardan önemlidir: (a) İlk olarak, konjesyonun devam etmesi, organ fonksiyonunu daha fazla tehlikeye sokar. İkincisi, (b) plazma yeniden dolun hızı (sıvının intertisyumdan plazma bölmesine taşınma hızı) dekonjesyon sırasında düşebilir. Üçüncüsü, (c) hastalar genellikle yoğun bakım uyumunun normal bir koğuştan daha yoğun olduğu tedavinin ilk günlerinde akut bakım ünitelerine yatırılır.

Ek olarak, (d) daha hızlı dekonjesyon hastanede kalış süresinin kısa olması gereken sağlık sistemlerinde değerli olabilir. Vital bulgularına ek olarak günlük vücut ağırlığı ve konjesyonun semptomlarının değerlendirilmesi ESC Tarafından onaylandı (sınıf I tavsiye, kanıt düzeyi C).

Kardiyo-Renal Disfonksiyon Çalışma Grubu (*Cardio-Renal Dysfunction Study Group*), tedaviye başladıktan hemen sonra diüretik yanıtın aktif olarak değerlendirilmesini önermektedir.

- Diüretik yanıtı, (**PANEL-Algoritma bkz. 641**)’de belirtildiği gibi idrar volümü ve diüretik sonrası (spot) idrar sodyum içeriği kullanılarak değerlendirilebilir. Standardizasyon ve güvenilir sonuçlar elde etmek için, konjesyon ile başvuran hastaların diüretik uygulanmasından önce mesanelerini boşaltmaları gerekir. Mesane boşalma derecesi potansiyel olarak bir mesane taraması (bladder scan) kullanılarak kontrol edilebilir. Daha sonra, idrar ‘spot’ sodyum içeriğinin tayini, klinisyenin diüretik cevabını yorumlamasını sağlar, böylece sodyum içeriği düşüğe müdahale etme fırsatı sağlar.
 - Aşırı volüm yüklenmesi ile konjesyona karşı, 2 saat sonra <50-70 mEq/L ‘spot’ idrar sodyum içeriği ve/veya ilk 6 saat boyunca <100-150 ml saatlik idrar çıkışı, genellikle diüretik yanıtı yetersiz hastayı tanımlar.

İlk intravenöz kulp-diüretiği uygulamasının ardından yeterli idrar volümü oluşan hastalarda, idrar sodyum miktarı evrensel olarak yüksektir. Bununla birlikte, daha yeni veriler, orta ile düşük miktarda idrar çıkaran hastalarda, spot idrar sodyum içeriği, idrar miktarının üstünde KY kabulleri hakkında bağımsız prognostik bilgiler sunmuştur.

- Kulp-diüretik dozunun hemen iki katına çıkarılması, kulp-diüretiğinin tavan dozunun daha önce elde edilmesini sağlayabilir. Bu dozlara ulaşıldıktan sonra, kulp-diüretiğinin dozunun daha fazla yükseltilmesinin natriürez/diürezde daha fazla artışa neden olmadığı saptandığında başka bir diüretik ajanın tedaviye eklenmesi düşünülmelidir.

CARRESS-HF (*Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure*) çalışmasında aşamalı farmakolojik tedavi stratejisi, kötüleşmiş böbrek fonksiyonu ve persistan konjesyonu olan akut dekompanse KY hastalarında ultrafiltrasyon ile karşılaştırıldı.

Kulp-diüretik dozajının ayarlanması ve tiazid benzeri bir diüretik ilavesi ile idrar çıkışının erken değerlendirmesini kullanan “farmakolojik tedavi yaklaşımı”, ultrafiltrasyona kıyasla eşit dekonjesyona neden oldu, fakat daha az ciddi olumsuz olayla sonuçlandı.

DOSE-AHF ve ROSE-AHF çalışmaları ile yapılan post-hoc karşılaştırmaları, “aşamalı bir farmakolojik tedavi yaklaşımının”, böbrek fonksiyonundan ödün vermeden daha fazla net sıvı ve kilo kaybı ile ilişkili olduğunu gösterdi .

- İdrar sodyum içeriği nadiren dekonjestif tedavinin ilk günü sırasında idrar çıkışına uyumsuz olarak değiştiğinden (hasta tarafından aşırı sıvı alımı olmadığında), ilk gün boyunca diüretik yoğunluğunu ayarlamak için idrar sodyum içeriğini her zaman idrar hacmiyle birlikte değerlendirmek mantıklı görünüyor.

Ardışık (art arda gelen) dekonjesyon günleri sırasında idrar sodyum miktarının kullanımının önemi belirsizdir. CARRESS-HF çalışmasında, günde >5 L'lik idrar çıkışı, doktorların diüretik yoğunluğunu azaltmasına fırsat vermiştir; ancak böbrek fonksiyonu ve kan basıncı stabil kalırsa, diüretik rejiminin devam etmesi kabul edilebilir.

Tiazid veya Tiazid Benzerlerinin Birlikte Kullanımı

Tiazid ve tiazid benzeri diüretikler distal kıvrımlı tübülüs içindeki sodyum-klorür yardımcı-taşıyıcısını (*cotransporter-* [NKK], '*sodium-chloride co-transporter*') bloke eden geniş bir ajan sınıfını kapsar .

Kronik kulp-diüretiği ile birlikte distal artmış sodyum isteğinin kısmen üstesinden gelebilirler.

Farklı moleküller, NKK'nin benzer etkisine sahiptir; ancak bunlar yarı ömürleri ve hedef dışı etkileri (**Tablo 4 bkz. 558**) açısından farklılık gösterir.

Kulp-diüretiklerin aksine, Metolazon ve Chlorthalidone, yavaş bir gastrointestinal emilim (8 saate kadar uzayan) ve çok uzun bir yarı ömre sahiptir; bu nedenle düşük oral dozlar başlatılırsa, İntravenöz kulp-diüretiği uygulanmadan saatler önce verilmelidir, çünkü sabit bir dozaj durumuna ulaşılması uzun zaman alacaktır. Bununla birlikte, Klorotiyazidin kısa bir yarı ömrü vardır, bu yüzden kulp-diüretiklere daha yakın verilmelidir.

- Sağlıklı bireylerde, tiazidin maksimum diüretik etkisi sınırlıdır ve monoterapide kullanıldığında kulp-diüretiğinin maksimum %30-40'ı kadar bir diüretik cevabı oluşturur. Tiazidler ayrıca tübüllere salgılanması için yeterli renal kan akımı gerektiren proteine bağlıdır. Ayrıca, tiazidler ile Sodyum iyonu kaybı başına 2-3 iyon potasyum atıldığından kaliüresi anlamlı indükleyebilir. Potasyum kaybeden bu etki özellikle KY gibi yüksek aldosteron durumlarında belirgindir.
- Akut KY'de tiazidleri kullanma gerekçesi (uzun süreli), kulp-diüretiği uygulama durumunda artmış distal nefron sodyum isteğinin bulunmasına dayanır. Gerçekten de hayvan verileri kulp- diüretik direncini bir ölçüde açıklayabilen distal nefron hipertrofinin, kronik kulp-diüretik uygulamasını takiben meydana geldiğini gösterdi.

Geleneksel öğretimin aksine, daha yeni kanıtlar düşük glomerüler filtrasyon oranına (<30 ml/dak) sahip hastalarda tiazidlerin etkinliğini destekledi .

Gerçek dünya eğilimli bir analizde; KY hastalarında tiazidlerin düşük-doza kulp-diüretigi ile kombine ve yüksek dozda kulp-diüretiklerin kullanıldığı KY hastalarında tiazidler fakat yüksek doz kulp-diüretikleri değil, “tüm nedenlere bağlı daha yüksek mortalite riskini işaret eden hiponatremi ve hipokalemi oluşumunun” bağımsız öngöreniydi.¹⁰³

- DOSE-AHF çalışmasında yüksek doz loop diüretiklerin göreceli güvenliği göz önüne alındığında, bir tiazid diüretik eklenmeden önce kulp-diüretik dozunun yoğunlaştırılması tercih edilebilir. Ancak, CARRESS-HF çalışmasında, Metolazon ilavesi, aşamalı farmakolojik algoritmanın intrinsek bir parçasıydı; sonuç olarak HF-SA (*the Heart Failure Society of America*) pratik kılavuzunda tiazidler ikinci-sıra ajanlar olarak önerilmiştir.

Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri

MRA'lar (*Mineralocorticoid receptor antagonists*) pleiotropik etkiler gösterir; ancak böbrekteki etkileri distal nefrondaki sodyum ve potasyum kanallarının ekspresyonunu/aktivitesini düzenlemekten oluşur.

- MRA'lar, semptomatik kronik KYDEF'de, aşırı nörohormonal aktivasyon tarafından oluşturulan “aldosteron kaçışını” önleyen, hastalık modifiye edici bir tedavi ajanı olarak kuvvetle tavsiye edilmiştir (sınıf I).^{104,105}
- Son zamanlarda akut KY'de, standart kulp-diüretik tedavisine ek olarak yüksek doz MRA tedavisinin artan diüretik etkisi test edilmiştir (*[ATHENA-HF trial] the Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined with Natriuresis Therapy in Heart Failure*):¹⁰⁶ Günde 100 mg spironolakton ile yapılan tedavi, NT-proBNP'nin azaltılmasında veya 96 saat sonra idrar çıkışının artırılmasında günde 25 mg'dan üstün değildi.

Bununla birlikte, (**Tablo 1**)'de gösterildiği gibi, Spironolakton; oral alımdan sadece 48-72 saat sonra etki başlangıcı olan bir ön-ilaçtır, bu (ilk hafta içinde) gözlenen sıfır etkiyi açıklayabilir.

Bununla birlikte, yüksek doz MRA, hiperkalemiye veya böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesine neden olmadığından güvenlidir. Ayrıca, MRA tedavisi, potasyum tüketen kulp- ve tiazid diüretiklerinin hipokalemik etkisinin dengelenmesinde faydalı olabilir. Önemli olarak, veriler MRA'ların KYDEF'de hastalık değiştirici bir ilaç sınıfı olarak az kullanıldığını işaret eder.

- *Uzman görüşüne göre:* Düzenli bir dozda (25 mg) MRA'nın erken başlatılması, tedaviye bağlı hipokaleminin azaltılmasında faydalı olabilir ve KYDEF hastalarının optimize edilmiş bir hastalık modifiye edici tedavi rejiminde taburcu olma olasılığının daha yüksek olmasını sağlayabilir.

Ancak, MRA'nın akut ortamlarda kullanımı, hiperkalemi gelişmesi durumunda geçici olarak kesilerek kişiselleştirilmelidir.

Asetazolamid

KY'deki hemodinamik değişiklikler ve buna bağlı olarak artan filtrasyon fraksiyonu, böbrek kan akışında azalma nedeniyle Proksimal nefron sodyum isteğinde önemli artışlar meydana getirir. Patofizyolojik açıdan, proksimal tübülüslerde sodyum reabsorbsiyonunu hedeflemenin KY'de birkaç potansiyel faydası vardır.

1. Sodyumun çoğu özellikle dekompanse kalp yetersizliğinde proksimal nefronda reabsorbe edilir.
 2. Maküla densa hücrelerine daha fazla klor verilmesi, renin üretimini azaltarak nörohumoral aktivasyonu azaltır.
 3. Endojen Natriüretik Peptidler (distal nefronda etkili olan) muhtemelen etkilerini geri kazanacaktır. Karbonik anhidraz inhibitörü asetazolamid, proksimal tübülüslerde sodyum reabsorbsiyonunu inhibe eder.
- Dekompanse KY ve belirgin aşırı volüm yüklenmiş hastalarda yapılan gözlemsel bir çalışmada; Asetazolamid ilavesi ile (Kulp-diüretik üstünde 500 mg intravenöz bolus) 40 mg furosemid eşdeğeri doz başına yaklaşık 100 mmol Na⁺ atılımı ile düzelen diüretik cevabını göstermiştir.
 - Ek olarak, diüretik tedavisine refrakter akut volüm yüklü 24 hastanın dahil edildiği küçük bir randomize çalışmada; kulp-diüretikleri ile kombinasyon halinde Asetazolamid, diüretik cevabını etkin olarak arttırmıştır.

Panel-Algorithm: *Akut kalp yetmezliğinde diüretik kullanımına yönelik akış şeması. (A) Aşırı volüm yükü ile konjesyon. (B) 24 saat sonra tedavi algoritmi. Kulp-loop diüretik dozu sürekli infüzyon veya bolus infüzyonu olarak uygulanabilir.*
(European Journal of Heart Failure (2019) 21, 137–155)

AKUT KALP YETERSİZLİĞİNDE DİÜRETİK KULLANIMI ALGORİTMASI:

Aşırı Volüm yükü ile konjesyonlu hasta...

A.

1. Akut Tedavi Fazı:

Gelişin ilk saati içinde ;

Kulp-diüretiği almıyor ('naive')?

a) Hayır: Başlama dozu- 24 saatteki oral ev dozunun 1-2 katı İV

b) Evet: Başlama dozu \geq İV 20-40 mg Furosemid eşdeğeri (GFR'si düşük hastalarda daha yüksek dozlar düşünülebilir).

2. Erken Değerlendirme Fazı:

Kulp-diüretiği verildikten 6 saat sonra

- Mesanenin boşaltılması söylenir ve idrar toplanmaya başlanır.

Tedavinin Erken Değerlendirilmesi

- **2 saat sonra:** İdrarda Spot sodyum analizi.
- **6 saat sonra:** Ortalama idrar çıkışı değerlendirilir.
 - İdrarda spot sodyum $> 50-70$ mEq/L
 - 6 saatlik idrar çıkışı $>100-150$ ml/saat.

3. Erken cevap Fazı:

- İlk 24 saatten geri kalan süre

a. Evet-

- **Persistan konjesyon devam etmiyor:** Konjesyonun çabuk çözülmesi durumunda dispnenin diğer nedenlerini düşünün.
- **Eğer konjesyon devam ediyorsa:** Aynı dozda kulp-diüretiği 12 saatte bir tekrarlanır (diürezi iyi olan hastalar günde tek doz kulp-diüretiği ile izlenir).

b. Hayır-

Başlangıçtaki diüretik tedavisine cevap yok: İV Kulp-diüretiği dozu iki katına çıkarılır ve 6 saatte değerlendirilir: Eğer idrarda: Sodyum $<50-70$ mEq/L

., ve İdrar miktarı <100 ml/h ise diürez cevabı alınmıştır ve: Maksimum doza (furosemid için 400-600 mg; Bumetanid için 10-15 mg) kadar kulp-diüretiği tekrarlanır.

- Eğer düzenlenmiş ve arttırılmış ikinci İV diüretik uygulamasına yukarıdaki yanıt alınamamışsa: 24 saat sonraki tedavi algoritmasına gidilir.

Akut Tedavi Fazından Erken Cevap Fazına Kadar

- **Paralel Değerlendirme:** Kalp hızı, solunum hızı, oksijen saturasyonu ve kan basıncı standart non-invaziv değerlendirilir. Hipoperfüzyonun bulguları gözden geçirilir. Hipotansif hastalarda invaziv kan basıncı ölçümü düşünülür.
- **Paralel Girişimler:** (1) Kılavuzların yönlendirdiği tedaviye devam edilir (2) Potasyum düzeyi düşük hastalarda MRA'ların erken kullanımı düşünülür, (3) Su ve tuz kısıtlaması, (4) Eğer gerekiyorsa İV magnezyum ve potasyum.

B.

4- Gelişin İkinci Günü:

Persistan Konjesyon

- *24 saatlik idrar çıkışı değerlendirilir:*
- a. **24 saatlik idrar debisi >3-4 L ise:** Dekonjesyona kadar İV diüretik aynı doz ile devam edilir. İdrar debisi <5 L/gün. Kulp-diüretiği dozunu düşürme düşünülür. Çıkış için (Şekil 1)'deki protokole göre çıkış-öncesi dekonjesyon değerlendirmesi uygulanır.
- b. **24 saatlik İdrar debisi <3- 4/L ise:** (i) Kulp-diüretiğini maksimum dozunda almıyorsa; maksimum dozuna kadar iki katına çıkılır ve 6 saat içinde değerlendirilir: Saatlik idrar <100 ml ise ve kulp-diüretiği maksimum dozunda değilse maksimum dozuna kadar tekrarlanır ve sonunda iki katına çıkılır (iii) Kulp-diüretiğini maksimum dozunda salıyorsa "**Kombine Diüretik Tedavi**" uygulanır: İlk sırada Tiazidler, *ikinci sırada* Asetazolamid veya Amiloride, üçüncü sırada GLT2- I (**Tablo 1' e göre**) düşünülür. (iii) Konjesyon halen devam ediyorsa Ultrafiltrasyon ile kurtarma (bail out). Çıkış öncesi dekonjesyon protokolüne göre değerlendirilir.

5- Çıkış düşünülür

Yukarıdaki Dekonjesyon Tedavi stratejilerinin başından – sonuna kadar eş zamanlı uygulanacak değerlendirme ve girişimler:

- **Paralel Değerlendirme:** Kalp hızı, solunum hızı, oksijen saturasyonu ve kan basıncı standart non-invaziv değerlendirilir.
- **Paralel Girişimler:** (1) Kılavuzların yönlendirdiği tedaviye devam edilir (2) Potasyum düzeyi düşük hastalarda MRA'ların erken kullanımı düşünülür, (3) Su ve tuz kısıtlaması, (4) Eğer gerekiyorsa İV magnezyum ve potasyum.

Eğer Dekonjesyon Tam ise Hasta Çıkış için Değerlendirilir/ Hazırlanır

1. En az 24 saatten beri oral tedavide klinik stabil.
2. Hastalığı modifiye eden çoklu-disiplinli programa dahil edilir + KY ve pre-pipte eden, kötüleştiren faktörleri üzerine eğitilir.
3. Erken ambulatuvar klinik takip (tercihen 2 hafta içinde)
4. Erken ambulatuvar laboratuvar takibi (2 hafta içinde)
5. Çıkış kulp-diüretiği dozunu belirle
6. Çıkış protokolü, ilaçların arttırılarak- ve azaltılarak- titrasyonunun protokollü açıkça yazılır.
7. Çok-disiplinli bakımda primer bakım doktorunu motive edip dahil etmek

Panel ESC. Şekil 3'ten uyarlanmıştır- Akut kalp yetmezliğinde diüretik kullanımına yönelik akış şeması (A) Aşırı volüm yükü ile konjesyon. (B) 24 saat sonra tedavi algoritmi. Total loop diüretik dozu sürekli infüzyon veya bolus infüzyonu olarak uygulanabilir.

Diğer Potansiyel Ajanlar

Ek olarak, yeni diyabetik ilaç sınıfı sodyum-glukoz bağlantılı taşıyıcı-2 (*SGLT2 inhibitörleri [sodium-glucose linked transporter-2 (SGLT2 inhibitors)]*) de proksimal sodyum reabsorbsiyonunu inhibe eder (**Şekil 2**). Çoğunlukla kardiyovasküler hastalığı olan diyabetik hastalarda, SGLT2 inhibitörlerinin KY için hastane yatışlarını azalttığını ve zaman içinde GFR'nin daha az dik bir eğimle düşüşe yol açtığını göstermiştir. Bununla birlikte, SGLT2 inhibitörlerinin diyabetli veya diyabetsiz KY'deki potansiyeli bilinmemektedir.

- *Amilorid*, distal epitelyal sodyum kanallarını (ENaC) inhibe eder ve anekdot kanıtları, ENaC inhibisyonunun dolom basınçlarını düşürmesi ile dekonjesyonun sonuçlanabileceğini işaret etmiştir.

- Ayrıca, ENaC'nin kronik aşırı ekspresyonu, diyabetiklerde tanık olunan tiyazolidinodiyon aracılı volüm tutulmasını da karıştır; bu sınıf oral antidiyabetikler ventrikül disfonksiyonun tipi ve derecesinden bağımsız KY'de de-kompansasyonun önemli presipitan ve agrave edicileri kabul edilmekte ve KY kılavuzlarında bunların kullanımından kaçınılması tavsiye edilmektedir.
- *Vazopressin antagonistleri*, - arginin vazopressine karşı etki ederek, renal toplama kanallarında luminal aquaporin su kanallarının kullanılabilirliğini kısıtlayarak distal nefron serbest su geri alımını sınırlar. Selektif V2 reseptörü antagonisti *Tolvaptan*, standart tedaviye eklendiğinde akut KY hastalarında EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan*) çalışmasında morbidite veya mortalitenin azalmasına neden olmadı.
 - Hücre dışı volüm genişlemesi esasen sodyum retansiyonu tarafından yönlendirildiğinden konjesyonlu KY'de kullanımı sınırlıdır. Bununla birlikte, KY'nin daha ileri aşamalarında, uygunsuz bir şekilde yüksek arginin vazopressin seviyeleri, plazma genişlemesine ve dilüsyonlu hiponatemiye katkıda bulunur. Daha yakın zamanlarda; diüretik direnci, böbrek disfonksiyon veya hiponatremi olan hastalarda tolvaptanın erken kullanımı daha fazla kilo kaybına neden oldu; ancak dispnenin rahatlamasında tolvaptan ile önemli bir düzelme olmamıştır.
 - Günümüzde, vazopressin antagonistleri sadece şiddetli hiponatemili hastalarda endikedir ve yaygın kullanımları yüksek ilaç maliyetleri ile sınırlı olabilir. Avrupa ve ülkemizde, tolvaptan mevcuttur, ancak resmi olarak Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından KY için onaylanmadı

Ultrafiltrasyon

Ultrafiltrasyon, plazma suyunu, makine tarafından yaratılan transmembran basınç gradyanı ile yarı- geçirgen bir membran boyunca uzaklaştırır. Akut KYli hastalarda ultrafiltrasyonun kulp-diüretiklerinin üzerinde birinci sıra tedavi olduğunu destekleyen sınırlı sayıda zorlayıcı kanıtlar vardır.

- Bu nedenle, çoğu merkezde, eğer KY'li hastalarda aşamalı farmakolojik tedavi yetersiz olursa, konjesyonu rahatlatmak için Ultrafiltrasyon kurtarma tedavisi (*'bail- out'*) olarak ayrılmıştır.
- Renal replasman tedavisi; hiperkalemi, asidoz ve üremi gibi anüri/oligürinin metabolik komplikasyonlarının tedavisini sağlar. Bununla birlikte, bu tür kullanımların büyük bir bölümünde, özellikle sistemik perfüzyon düşük olduğunda, uzun vadeli prognoz kötüdür. Ek olarak, CARRESS-HF çalışmasında, kateter

ilişkili giriş yerinde kanama ve enfeksiyonu olan hastaların oranı Ultrafiltrasyon grubunda sayısal olarak daha yüksekti.

Diüretikle Kullanımı ve Elektrolit anormallikleri

Nörohormonal aktivasyon, böbrek fonksiyon bozukluğu veya kullanılan diüretik tedavisine bağlı iyatrojenik kaynaklı ve çoğunlukla sodyum ve potasyum kullanımını (tutulumu, dengesi ve dağıtımı) etkileyen elektrolit anormallikleri akut KY epizotları sırasında sıklıkla görülür. Son zamanlarda, klorür metabolizmasındaki değişikliklerin, olumsuz sonuçları bağımsız olarak öngörebildiği kabul edilmiştir.

- Hipernatremi nadiren görülürken, <135 mEq/L plazma sodyum konsantrasyonu olarak tanımlanan hiponatremi, ana elektrolit anormalliğidir. OPTIMIZE-HF (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure*) alt analizinde; hastalarının %20'sinde başvuru sırasında hiponatremi bulunmuştur. Akut KY'de dekonjestif tedavi sırasında hastanede edinsel hiponatremi insidansı %15-25 aralığındadır.
- KY'de hiponatreminin patofizyolojisi ya serbest suyun atlamamasına (dilüsyonel hiponatremi) ya da sodyum boşalmasına (deplezyon hiponatremi) veya bu faktörlerin kombinasyonuna bağlıdır.
- Hiponatremiye pratik yaklaşım (**Tablo 2**)'de gösterilmiştir. Düşük serum osmolaritesi kanıtlandıktan sonra klinik tabloya ve idrar analizine göre dilüzyon ve deplezyon arasında ayırım yapılır

Potasyum homeostazındaki anormallikler tipik olarak KY'de önceden mevcut böbrek yetmezliği ile kombinasyon halinde kullanılan farmakolojik tedavinin sonucudur. Hipokalemi (plazma $K^+ < 3.5$ mEq/L) akut KY'de tipik olarak diüretiğin yol açtığı diürez ile potasyum tüketimine sekonder meydana gelir.¹¹⁰ Klinik pratikte kulp-diüretiği kullanımı hipokaleminin en sık nedenidir. Fakat tiazid diüretikler daha da güçlü bir kaliüretik etki sergilerler. Tedavisi, dekonjesyon sırasında eklenen MRA tedavisi, artan RAAS blokajı ve potasyum desteğini kapsar (**Tablo 2**). Potasyum kaybına ek olarak, diüretikler genellikle, tedaviye dirençli hipokalemi ile sonuçlanan magnezyum kaybına da neden olur. Güçlü kanıtlarla desteklenmesi de diüretik tedavisi sırasında magnezyum desteği düşünülebilir. Akut kalp yetersizliği sırasında hipokalemiden daha az yaygın olmasına rağmen, özellikle mevcut böbrek yetmezliği durumunda, RAAS blokajındaki hastalarda hiperkalemi (plazma $K^+ < 5$ mEq/L) meydana gelebilir.¹²⁸ Hiperkalemiye klinik bir yaklaşım (**Tablo 2**)'de yansıtılmaktadır.

Tablo 2. Akut Kalp Yetersizliğinde Elektrolit Bozukluklarına Yaklaşım

	Hiponatremi	Hipokalemi	Hiperkalemi,
Tanımlı Tanısal test	<p>$\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/L}$</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\text{Posm} < 285 \text{ mOsm/l}$ (aksi halde psödohiponatremi) • Fizik muayene voloum yüklenmesi ile volümlü boşalmanın ayrımı • İdrar analizi UOsm ve Una 	<p>$\text{K}^+ < 3.5 \text{ mEq/L}$</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABG: ABG'de kantla, PH durumunu kontrol et. • Fizik muayene normal. Ciddi olgularda adale kuvvetsizliği ve paralizi bulunur. 	<p>$\text{K}^+ > \text{mEq/L}$</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABG: ABG'de kantla, pH durumunu kontrol et • EKG: Olası anormallikleri kontrol et • Lab: Renal fonksiyonu kontrol et. <p>Psödohiperkalemi nedeni olarak hemolizi ekarte edilir.</p>
Patofizyoloji	<ul style="list-style-type: none"> • Dilüsyon: Bozulmuş serbest su atılımı. Kimik tablo Volüm yüklenmesi ile uygunsuz yüksek Uosm [$> 100 \text{ mOsm/L}$] Tipik olarak ADKY tablosunda • Boşalım/kayıp: Vücutun hakiki Na^+ eksikliği Tipik olarak kronik fazla diüretik kullanımında (ve kısıtlı Na^+ alımı). Volüm kaybının klinik tablosu ile düşük U_{asm} ($< 100 \text{ mosm/L}$) ve UNa ($< 50 \text{ mEq/L}$) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lab: Mg eksikliği kontrol edilir. • Diüretik kullanımı hipokalemiye yol açar • Predişpozan faktörler.KY rol oynayabilir. Öneğin: Düşük K^+ alımı ile kaşeksi va kronik hipomagnezemi 	<p>Büyük ihtimalle RAAS blokerlerin kombinasyonuna bağlı ve kötü renal fonksiyon ile azalmış potasyum atılım kapasitesi</p>
Tedavi	<ul style="list-style-type: none"> • Dilüsyon: Distal etkili diüretikler geçici durdurulur. Su alımı kısıtlanır. Distal nefron akımı desteklenir. (kulp-diüretikleri, hipertonik salin, asetazolamid, GLT2 inhibitörü) veya Vaptarlar K^+ ve Mg^{2+} eksikliği düzelebilir. • Boşalım/Kayıp: Distal etkili diüretikler durdurulur. Na^+ eksikliği hesaplanır ve IV Na^+ verilir. K^+ ve Mg^{2+} eksislikleri düzeltilir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Düşün: Tiyazid diüretiklerin kesilmesi Konjesyonda mnde MRA kullanır • RAAS blokerlerin dozunu arttırılır. K^+ ve Mg^{2+} IV. yerine konulması. K^+ eksikliğinin santral veya periferik ciddiyetine bağlı 	<ul style="list-style-type: none"> • Akut hiperkalemi: Eğer EKG anoemallikleri bulunuyorsa, sonra IV kalsiyum ile aritmiler önlenir. İnfermediyer strateji, IV. İnsülin/ Albuterol/ sodyum HCO_3^-. Sonuçta potasyum, diüretikler, potasyum bağlayıcı reçineler veya RRT ile vücuttan çıkarılmalıdır. • Kronik hiperkalemi:Doz: RAAS blokerlerinin dozu azaltır, kulp-diüretik potasyum bağlayıcılar arttırılır.

Kronik Kalp Yetersizliğinde Diüretikler

Ambulatuvar Kulp-Diüretiği Dozu Değişkendir

Konjesyon belirtileri ve semptomlarını önlemek için kronik KY’de kulp-diüretikler önerilir. Bu tavsiye SVEF’in tüm yelpazesinde geçerlidir. Nitekim diüretikler; düşük, ‘mid-range’ veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan KY hastalarında sınıf I tavsiyesi olan tek ilaç grubudur. Birçok gözlemsel çalışmada (çok değişkenli düzenleme veya eğilim eşleşmesinden sonra bile), kulp-diüretik kullanımı ile mortalite artmıştır. Bununla birlikte, “genellikle daha hasta KY’lilerde kulp-diüretiklerin (daha yüksek dozlarda) reçete edilmesi” gibi potansiyel bir önyargı kalmıştır.

Bir Cochrane meta analizi; kronik KY’li hastalarda kulp-diüretikler ve tiazidlerin plaseboya kıyasla ölüm ve KY’nin kötüleşme riskini azaltabileceğini ve egzersiz kapasitesinin artmasına neden olabileceğini göstermiştir (Bununla birlikte, bu meta-analiz olaylarda gerçek dışı düşüşler gösteren sadece sınırlı takipli küçük çalışmaları içermektedir, Dahası, bu analiz, 2016 yılında Cochrane Enstitüsü tarafından talep edildiği gibi güncellenmedi ve daha sonra geri çekildi).

- Bu nedenle, diüretik tedavisinin prognostik etkisi hala bilinmemektedir.
 - Bununla birlikte, konjesyon riskindeki hastalarda kulp-diüretiği ile tedavinin sürdürülmesi faydalı olabilir; fakat konjesyonun kötüleşme riski düşük olan hastalarda, kulp-diüretiklerin kullanımı gerçekten elektrolit bozuklukları, daha fazla nörohormonal aktivasyon, hızlı böbrek fonksiyon düşüşü ve semptomatik hipotansiyon ile sonuçlanabilir. Sonucusu özellikle KY-dEF’li hastalarda daha düşük dozlarda nörohormonal blokerler ile tedavi sonucunda gelişebilir.

Bu nedenle, kulp-diüretiği dozunun genellikle en düşük kullanılması önerilir ve kulp-diüretik dozu sıklıkla bireysel ihtiyaca göre ayarlanır. Önemli olarak da bireysel diüretik ihtiyacı zaman içinde önemli ölçüde değişir.

- Bu *CHAMPION (CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in Class III Heart Failure)* çalışmasının post-hok analizi ile (kulp-diüretik dozundaki asıl artışın fakat aynı zamanda azalmanın doktorların tedavisi ile yapılan en yaygın tedavi değişiklikleri olduğunun gösterilmesi ile) açıkça gösterilmiştir.
- Bununla birlikte belirsizlik, taburcu edildikten sonraki optimal kulp-diüretik dozu konusunu da ihtiva etmektedir.
- Hastaneye kabul edilmeden önce bir kulp-diüretiği alırken Akut KY epizodu gelişen hastalarda, hastane çıkışından sonra daha yüksek doz kullanılması gerekebilir.

Ayrıca, önceki kulp-diüretiği olarak furosemid alınması durumunda; özellikle subklinik konjesyon karşısında: Daha öngörülebilir bir absorpsiyon paternine ve biyoyararlığa sahip olduklarından Bumetanide veya Torsemide bir geçiş düşünülebilir. Bununla birlikte, en uygun ayaktan diüretik dozunun tanımlanması zor olabilir ve özellikle hastaneden çıkış sonrası dönemde hastanın erken ve dikkatle takip edilmesi gerekir.

Tiazidlerin stabil ambulatuvar ortamda (sıralı nefron blokajı ile uygulamasında sıklıkla, ambulatuvar koşullarda tespit edilemeyecek ciddi elektrolit bozukluklarına neden olduğundan) kronik kullanımından mümkünse kaçınılmalıdır.

- *Kayıtlarda gerçek dünyada (Registry verileri)* hafif semptomatik KY hastalarına (NYHA sınıf I ve II) ve genellikle daha semptomatik KY hastalarına (NYHA sınıf III ve IV) benzer diüretik dozları verilerek tedavi edilir. Bu, başlangıç tedavisi (RAAS inhibitörleri ve beta-blokerler) veya sakubitril/valsartan sonrası kulp-diüretik ihtiyacını yeniden değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır. Stabil ambulatuvar KY hastalarında kulp-diüretiklerinin idame ettirilmesine duyulan ihtiyacı belirlemek; bir ‘ölçüm çubuğu’ (*dipstick*) kullanarak diüretik alımından sonra kendi kendine ölçüm ile idrar klorür içeriğini ölçme potansiyeli ile gösterilmiştir.
- Stabil ambulatuvar KY hastalarında kılavuzların; mümkün olan en düşük diüretik dozunun kullanılması ve mümkünse kesilmesine ilişkin önerisine rağmen, tedavi edilen KY hastalarında kulp-diüretiklerinin kesilmesi hakkında az bilgi mevcuttur. Ayrıca 30 günde fizik muayene, ekokardiyografi ve BNP gibi temel araştırma ve ölçümler, hangi hastalarda kulp-diüretik dozunu düşürerek aşağı-titrasyonunun başarılı olup, olamayacağını tahmin edememiştir.

Kalp Yetersizliği Hastalığının Tedavi Stratejisi: Kalp yetersizliği bakımının amaçları dinamiktir ve KY evrelerine göre değişir. Ambulatuvar hastalarda, hastalığı değiştirici ilaçların artırılarak titrasyonuna, cihaz dayalı tedavilerin gerekliliğinin değerlendirilmesine, hastaların çok disiplinli hastalık değiştiren programlara alınmasına, kendi kendinin tedavisine, fiziksel aktivite ve diyet girişimlerine müdahalelerine odaklanılmalıdır. Ayrıca yeniden kabulü azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak ve ömrü uzatmak için çaba gösterilmelidir.

- Batı dünyasında 6-8 g’ye ulaşan ortalama tuz alımı ile aşırı tuz alımını (>6 g NaCl = günde 2.4 g Na⁺) ve aşırı sıvı alımını önlemek için ESC kılavuzları tarafından ortalama tuz alımı 6–8 g’a kadar tavsiye edilmiştir (sınıf tavsiyesi yok). Tuz ve sıvı kısıtlaması genellikle hastalık değiştiren programlarda vurgulanır. Ancak hayvan ve epidemiyolojik çalışma verilerinde; aşırı düşük sodyum alımı (günde <2 g Na⁺) kardiyak remodeling ve daha kötü klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir.

- **Önerilen;** KY’de diyet kısıtlamaları klinik içeriğe göre uyarlanmalıdır. Di-lüsyon hiponatremisi olan akut KY’li hastalarda daha sıkı sıvı kısıtlaması gerekir.

Kaynak

Wilfried Mullens, Kevin Damman, Veli-Pekka Harjola, Alexandre Mebazaa, Hans-Peter Brunner-La Rocca, Pieter Martens, Jeffrey M. Testani, W.H. Wilson Tang, Francesco Orso, Patrick Rossignol, Marco Metra, Gerasimos Filippatos, Petar M. Seferovic, Frank Ruschitzka, and Andrew J. Coats. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure (2019) 21, 137–155.

EMA TIP KİTABE

EMA TIP KİTABEVİ

4.5.

Kalp Yetersizliğinde Diüretik Direnci

Kalp yetmezliği direkt ve indirekt olarak maliyeti yüksek mortal bir hastalıktır. Mevcut tedavi, hastalığın ilerlemesini değiştiren, durduran ve semptomları düzelteren ilaçları kapsar.

Kulp-diüretiği, konjesyonu rahatlatan akut tedavinin ve kronik stabilizasyonun temel taşıdır. KY hastalarında, maksimum diüretik cevabı birçok bireysel faktör tarafından azaltılır.

Diüretik direnci, uygun veya artan diüretik dozlarına rağmen etkin konjesyon rahatlaması sağlanamaması olarak tanımlanır. Bunun kabaca nedenleri arasında; diüretiğin lümen etki bölgesine iletiminin bozulması, nörohormonal aktivasyon, kompensatuvar tübüler adaptasyon ve ilaç etkileşimleri sayılabilir. (Şekil 1).

Diüretik cevabı bozulmuş hastalarda dekonjesyona yardım etmek için birçok strateji kullanılmaktadır. Bunlar arasında tuz kısıtlaması, daha etkin yüksek tek doz veya daha yüksek doz sıklığında kulp-diüretiği, sürekli diüretik infüzyonu ve/veya farklı sınıflardan iki veya daha fazla diüretik kombinasyonu ile ardışık nefron blokajı sayılabilir. Ultrafiltrasyon da bir diğer etkili ve güvenli tedavi seçeneğidir ve refrakter diüretik direncine sahip hastalarda göz önünde bulundurulması gerekir. Genel olarak, bu tedavi stratejisinin seçimi ve uygulaması kişiden kişiye değişebilir, hastanın klinik durumuna göre uyarlanmalıdır.



Şekil 1. Diüretik Direncine Patofizyolojiye Dayanan Yaklaşım

Olası patofizyolojik mekanizmalar ve bunları hedefleyen tedavi yaklaşımları.

Amerikan toplumunda 65 yaşın üzerinde KY insidansı %1'dir.^{1,2} Portekiz'de ise genel KY prevalansı %4,4'tür, 80 yaşın üzerindekielerde %16'ya çıkar.³ Yaşlı Amerikalılarda primer çıkış tanısıdır.⁴ KY için hastaneye yatma kötü prognostik bir işarettir, sonraki 6 ayda hastaneden hayatta kalarak taburcu olan bu hastaların yarısı yeniden yatmakta ve birinci yıl sonunda bu Evre C veya D hastaların mortalitesi %25-35 olarak bildirilmiştir.^{4,5}

Mevcut güncel tedaviler, düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY'de hastalığın ilerlemesini değiştiren ilaçları içerir (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri veya daha yakın zamanda sakubitril/valsartan, beta blokerleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri gibi) ayrıca diüretikler gibi semptomları düzeltmek için kullanılan ilaçları da içermektedir; diüretikler yani kulp-diüretikleri.⁶⁻⁸ Kulp-diüretikleri, konjesyonun giderilmesinin temel taşıdır ve akut tedavi (hastaların %90'ına kadar) ve kronik stabilizasyon için yaygın olarak kullanılırlar.⁸⁻¹⁰

Diüretiklerin kendileri artan sağkalımla bağlantılı olmamasına rağmen, diüretik etkinliğin glomerüler filtrasyon hızından bağımsız olarak olaysız sağkalımı uzattığı gösterilmiştir.^{5,11-13}

Diüretik Direnci --- Problemi Tanımlama

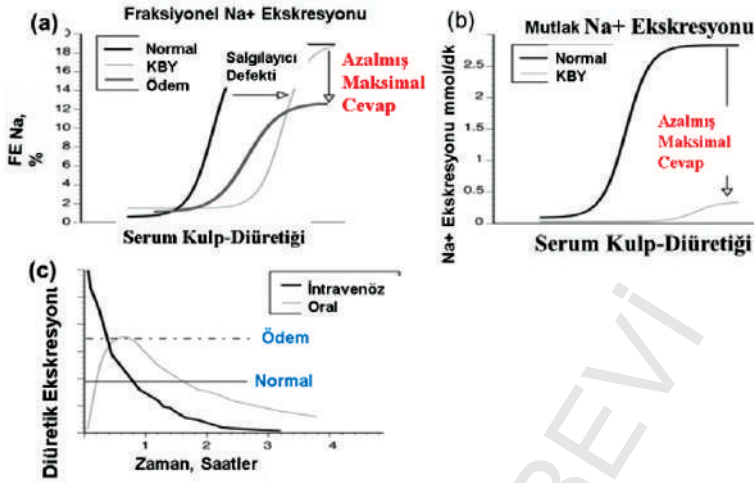
Tanımı: Diüretik dirençli hastaların tanımında çok çeşitlilik vardır. Genel tanım, uygun veya artan diüretik dozlarına rağmen konjesyonun etkin giderilememesi, sağlanamaması anlamına gelir.^{14,15} Bazı eski bildirimlere göre KY hastalarında diüretik direncinin prevalansı %20-30 olarak tahmin edilmiştir.^{16,17}

Son verilerde, diüretik direnci anlamı furosemid ve eşdeğeri kulp-diüretik dozlarında (intravenöz diüretikler, 1 mg bumetanid, 20 mg torsemid ve 40 mg furosemid için) kilo kaybı, idrar çıkışı veya natriürez gibi çeşitli parametrelerdeki değişikliklere bağlandı.^{11,13}

- Çalışmaya göre zayıf diüretik yanıt şu şekilde tanımlanabilir:¹⁸ 40 mg furosemid (veya eşdeğeri) başına 0 ile 2,7 kg ağırlık değişimi; 40 mg furosemid (veya eşdeğeri) başına <1.400 ml idrar diüretik yanıtı; başlangıçta <%0.2'lik fraksiyonel sodyum atılımı;¹² bir idrar sodyum konsantrasyonu ve idrar furosemid konsantrasyon oranı (her ikisi de spot idrar örneklerinden elde edilir) <2 mmol/mg;²⁰ ve/veya başlangıçtaki düşük klorür seviyeleri (97 ile 103 mEq/L).^{12,18,19} Bununla birlikte, farklı ölçümler arasındaki korelasyon zayıftır ve fiili diüretik direncini belirlemek için bir sınır, limit yoktur.¹³
- Diğer yandan diüretik direncinin öngörücüleri: Düşük sistemik kan basıncı, yükselmiş BUN, iskemik kaynaklı KY ve diyabet.^{5,11,18,22}
- Diüretik direnci; KY'de daha kötü hastane sonuçları, çıkış sonrası erken mortalite ve KY için yüksek yeniden hastaneye yatış oranlarının bağımsız bir göstergesi bulunmuştur.

Kulp-Diüretiklerinin Farmakokinetik ve Farmakodinamikler

Kulp-diüretik konsantrasyonu ve natriürez arasındaki ilişki S şeklinde doz- yanıt eğrisi (**Şekil 2**) ile gösterilebilir.¹⁴ Bu, herhangi bir cevap belirtilmeden önce, etki alanında minimal bir konsantrasyona ulaşılması gerektiği anlamına gelir.⁸ Normal doz-cevap ilişkisi, çeşitli klinik durumlar tarafından bozulabilir. KY hastalarında eğri, aşağı doğru ve sağa kayar ve de azalmış maksimum diüretik yanıt anlamına gelir. Ayrıca hastaneye yatış sırasında, diüretik yanıt birçok bireysel faktörden etkilenir. Eğriyi sağa kaydıran böbrek yetmezliği ile sınırlı olmamak üzere birçok başka faktörden de etkilenmektedir,¹⁴ bu, aynı derecede natriürezisi elde etmek için daha yüksek bir diüretik dozu gerektiği anlamına gelir.⁸



Şekil 2. Kulp-Diüretiklerinin Doz- Cevap eğrisi; “S Eğrisi”: Şekiller kulp-diüretik konsantrasyonunun fonksiyonu olarak fraksiyonel Na⁺ atılımını (fractional Na excretion [FENa]) göstermekte. Normal hastalar ile mukayese edildiğinde kronik böbrek yetersizliğinde (KBY) eğrinin sağa doğru kaydığı görülmüş, bozulan diüretik sekresyonunu işaret eder. FENa olarak ifade edildiğinden Maksimum cevap korunmuştur. Fakat mutlak sodyum ekskresyonu olarak ifade edildiğinde (panel b) maksimal natriürez KBY’de düşer. Ödemli hasta FENa olarak ifade edildiğinde sağa ve aşağı doğru kayma gösterir (Panel a); (Panel c), kulp-diüretiklerin intravenöz ve oral dozlarına cevabı karşılaştırır. Normal bir kişide (Normal) oral bir doz, intravenöz doz kadar etkili olabilir; çünkü natriüretik eşiğin üzerindeki süre (“normal” çizgi ile gösterilir) yaklaşık olarak eşittir. Eğer natriüretik eşik yükselirse (ödemli bir hastadan kesikli çizgi ile gösterildiği gibi), oral doz natriürez sağlamak için yeterince yüksek bir serum seviyesi sağlamayabilir. (*Rev Port Cardiol.* 2018;37(11):935---945)

Diüretik Direncinin Patofizyolojisi; Sebepleri:

Diüretik direncinin patofizyolojisi karmaşıktır ve bunun çeşitli nedenleri olabilir (**Tablo 1**). Diüretiklerin lümen etki bölgesine ulaşımının azalması, NH aktivasyonu, tübüler kompansevar adaptasyon ve ilaç etkileşimleri gibi birçok faktörden kaynaklanmaktadır.¹⁵

Etki Yerine Diüretik Ulaşımının Azalması: Diüretik etki alanına daha az ulaşması, biyoyararlanımın azalmasıyla yakından ilgilidir.

- KY hastalarında artmış periferik ve bağırsak duvarı ödemi, oral furosemid kullanımında diüretik emilimini etkileyerek belirgin olarak azalmasına neden olur.²¹
- KY’nin yanı sıra eşzamanlı kronik böbrek hastalığı (KBH) (ürik asit ve diğer rakip organik asitler) glomerüler filtrasyon hızının azalmasına neden olabilir,

Tablo 1. Diüretik Direncinin Başlıca Sebepleri.**Yanlış Teşhis**

- Venöz ödem; Lenfatik ödem; Üçüncü boşluğun aşırı volüm yüklenmesi ile İntravasküler volümün boşalımı

**Tavsiye Edilen Sodyum ve/veya Su Kısıtlamasına Uymama
Nefron Lümenine Diüretiğin Zayıf ulaşımı**

- Uyumsuzluk
- Çok seyrek, çok düşük doz kullanımı.
- Kötü absorpsiyon (bağırsak ödemi)
- Hipoalbuminemi, Nefrotik sendrom; karaciğer sirozu.

Azalmış Diüretik Sekresyonu

- Üremik toksinler tarafından diüretiklerin bozulmuş tübüler alımı; düşük böbrek kan akımı ve fonksiyonel böbrek kitlesinin azalması

İlaçlara Yetersiz Böbrek Cevabı

- Düşük GFR
- Artmış ekstrasellüler sivi volumuna rağmen azalmış etkin intravasküler volüm
- RAAS ve intrarenal sempatik sinirlerin aktivasyonu
- Distal tübuler segmente artmış sodyum ulaşımı ve reabsorpsiyonu
- Diüretiğin etkin periyodundan sonra kompensatuar sodyum retansiyonu
- Nefron adaptasyonu (distal tübuler hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisi)
- Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı

Kısıltmalar: GFR- Glomerüler Filtrasyon Hızı; RAAS- Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi (*Rev Port Cardiol. 2018;37(11):935---945*)

bu da organik asit taşıyıcıları tarafından proksimal tübülüsün içerisine diüretiklerin (yani furosemid) salgılanmasının bozulmasına yol açabilir. Böylece kulp-diüretiklerinin etki yerlerine ulaşımı veya aktif sekresyonu azalır.²³

- Dahası, KBH, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bakılmaksızın genel olarak KY gelişimine katkıda bulunan bir faktör olarak önerilmiştir. KBH volüm retansiyonuna, değişmiş kalsiyum-fosfat metabolizmasına, hiperparatiroidizm, D vitamini eksikliğine, anemiye ve üremik toksinlerin birikmesine yol açar.²⁴

- Karın içi hipertansiyon ve kardiyorenal sendromun neden olduğu böbrek fonksiyon bozukluğu da venöz konjesyon yoluyla diüretik direncinin makul mekanizmalarıdır.^{9,25}
- İntraabdominal hipertansiyonun rahatlaması; renal perfüzyon, renal filtrasyon ve diürezi düzeltir. Bu genellikle akut dekompanse KY hastalarının %60'ında görülür.²⁵
- İntravasküler aşırı volüm yüklenmesinin aksine üçüncü boşluğun aşırı yüklenmesini tespit etmenin gerekliliğini vurgulamak önemlidir; çünkü hem böbrekler hem de diüretik tedavisi yalnızca intravasküler aşırı volüm yüklenmesinde etkili olabilir. İntravasküler volümü zaten boşalmış hastalarda devamlı diüretik kullanımı, RAAS'ı daha da aktive ederek diüretik direncini böbrek kan akımına bağımlı yapar.
- Üriner sodyum ve klorür ölçümleri vasküler volümün ne zaman optimize edildiğini gösterebilir; çünkü övolemi yaklaşırken bunlar azalır.¹³ Bunlar, dekonjestif tedaviyi yönlendirmek için geleneksel olarak kullanılan klinik bulgu ve semptomların aksine, daha güvenilir "dekonjesyon markerleri" olabilir.²⁶ Klinik bulgu ve semptomlar; duyarlılık ve özgüllükten yoksundur, daha ileri klinik değerlendirme ihtiyacı doğar. Natriüretik peptidler tanı ve prognoz için faydalıdır; ancak volüm durumunu düzgün bir şekilde izleyebilecek güçte değildirler.²⁶ Yeni yaklaşımlar, hipervolemi profillerini ayırt etmenin bir aracı olarak kantitatif kan volümü analizini işaret eder. Kan volümüne göre KY'de aşırı volüm yükünün uygun şekilde profillemesi tedavi edici etkilere sahiptir ve diüretik direnci olan hastaların, diğer dekonjesyon tiplerine yönlendirilmesine yardımcı olabilir.²⁶
- Diüretik aktivite bozukluğunun bir diğer mekanizması; proksimal tübülüste ki sodyum ve klorürün reabsorbsiyonunun arttırılmasını içerir ve böylece bu substratların, diüretiklerin etki ettiği nefronun distal bölgelerine ulaşımının azalmasına neden olur. Bu mekanizma 'sodyum potasyum-klorür cotransport' sistemine düşük substrat sağlanması sonucunda diüretik direncine neden olur.¹³
- Albümin seviyeleri ayrıca diüretik etki ile de koreledir; çünkü bunlar yüksek afiniteli albümin bağlayıcı moleküllerdir (>%90).⁹
- Hipoalbüminemi; ilaç dağıtım volümünü arttırır ve böbreğe uygun konsantrasyonda diüretik ulaşmasını önler. Öte yandan, yüksek albüminüri seviyeleri etki yerine kulp-diüretiklerinin ulaşımını azaltır; çünkü yüksek idrar albümin miktarı diüretiklere bağlanır, sodyum-potasyum-klorür reseptörlerine diüretiklerin ligasyonunu önleyerek etkilerini azaltır.⁹

Nörohormonal Aktivasyon: Nörohormonal aktivasyon, RAAS'nin arttırarak, düzenlemesi (upregulation) ile yakından ilgilidir.¹⁵ Kulp-diüretikleri çeşitli meka-

nizmalar ile RAA sistemini aktive edebilir.¹⁵ Bunlar Maküla densa sodyum-potasyum-klorür ‘*cotransport*’ sistemini doğrudan bloke ederek Renin salgılanmasını indükler, böylece volümden bağımsız bir yoldan renin ve aldosteron artar.⁸ Ayrıca, diüretikler, renin salgılanmasını da arttıran renal prostasiklin üretimini indükler. Son olarak, diüretikler volüm küçülmesini (volüm kontraksiyonu) indükler ve vasküler stimülasyonu yoluyla renin salgılanmasını aktive eder.⁸

- RAAS aktivasyonu sonunda sodyum reabsorbsiyonunun artmasına neden olarak, diüretik sonrası sodyum tutulumunun başlamasına ve “**Frenleme Fenomeni**’ne” (**Braking Phenomenon**) yol açar.¹⁵
- Diüretik sonrası sodyum retansiyonu işlemi, diüretik direncinin oluşabileceği süreçlerden biridir ve tubulus sıvısındaki diüretik konsantrasyonu tedavi edici eşğin altına düşer düşmez ortaya çıkar.¹⁵
- Natriürez ve diüretik sonrası sodyum retansiyonu arasında 24 saatte negatif net sodyum dengesi diyet uyumsuzluğunda (sodyum alımı ile) sağlanamayabilir ve sonuçta diüretik etkisi önemsiz kalır.¹⁵
 - Öte yandan, *Frenleme fenomeni*, birden fazla aynı doz uygulamasından sonra diürez volümünde azalma olarak tanımlanmaktadır. Bu, RAAS aktivasyonu ve nefrondaki kompensatuvar değişikliklerle bağlantılıdır.⁹

Tübüler Kompensatuvar Yeniden Adaptasyon: Tübüler re-adaptasyon azalmış diüretik tepkisini açıklamaya yardımcı olan bir başka mekanizmadır.²¹ Yukarıda belirtilen RAA ekseninin aktivasyonu ve Frenleme Fenomeni nedeniyle, proksimal tübüler reabsorbsiyon ortaya çıkar ve nefronun bu bölgesinde sodyumun geri alınımının artmasına neden olur.²¹

- Aynı zamanda, Henle kulpundan sodyum alımını engelleyen kulp-diüretiklerinin kronik kullanımı, distal tübüler sisteme sodyum ulaşımının artmasına neden olarak kompensatuvar hiperplazi ve hipertrofi ile sonuçlanır.⁹ Bu, hastanın ‘diüretik-naif’ bir hastadan daha fazla sodyum ve dolayısıyla su tutacağı anlamına gelir.^{13,21}
 - Bu direnç mekanizması, tiazid diüretikleri ile ardışık nefron blokağı kullanılarak aşılabilir.⁹

İlaç Etkileşimleri: Nonsteroidal antiinflamatuarlar (NSAİİ) gibi bazı ilaçlar diüretiklerin etkilerini azaltabilirler.²¹ NSAİİ’ler çeşitli yollarla diüretik direncine neden olabilir; özellikle: i) prostaglandin sentezinin azalması, ii) böbrek vazodilatasyonunun azalması, iv) nefronun Henle kulpundan başka diğer bölgelerinde renal reabsorbsiyonun artması ve v) hipertansiyon.⁹

- Düşük doz Aspirinin (<1 mg/kg/gün) özellikle diüretik cevabı üzerindeki etkisine ilişkin kanıtlar az ve tartışmalıdır. Daha önce yapılan bir çalışmada; kronik

düşük doz aspirin kullanımının, diüretikle uyarılmış renal prostasiklin üretimini veya plazma renin aktivitesini etkilemeden, trombosit prostaglandin üretimini derinden etkileyebileceği bildirildi.²⁷ Bununla birlikte daha yakın bir zamanda, Furosemid uygulamasının ardından meydana gelen venodilatasyonun hem yüksek hem de düşük doz aspirin ile inhibe edilebileceği gösterilmiştir.²⁸ Ayrıca da günlük aspirin kullanımı kesildiğinde, diüretik ihtiyacında önemli bir azalma görülmüştür.²⁹ Bundan başka; aspirinin düşük bir dozda bile, prostaglandin üretimini bloke ederek ve endotelinin vazokonstriktör potansiyelini artırarak ACE inhibitörlerinin olumlu etkilerini nötralize edebileceğine dair bazı kanıtlar vardır.³⁰

- Kalp yetersizliği hastalarında mümkün olduğunca aspirin kullanılmamalı ve prostaglandin metabolizmasının bütünlüğüne olumsuz etki göstermeyen diğer antitrombotik ajanların seçimi göz önünde bulundurulmalıdır.

Diüretik Direncinin Tedavi Seçenekleri:

Genel olarak, diüretik direncinin üstesinden gelmek için tedavi stratejisinin seçimini yönlendirecek yüksek kalitede klinik veri eksikliği vardır.³¹ Bozulmuş diüretik yanıtı gösteren akut KY'li hastalarda dekonjesyona yardımcı olmak için çeşitli stratejiler kullanılabilir. Bunlar (**Tablo 2**)'de diüretikler ve non-diüretik stratejilere dahil edilmiştir.²¹

- Aşağıdaki tedavi seçeneklerini göz önünde bulundurmadan önce, intravasküler volüm tükenmesi olan üçüncü boşluğun aşırı yüklenmesi gibi diüretik direncinin aşikâr diğer nedenleri göz ardı edilmelidir.

Tuz Kısıtlaması: Diyetle sodyum kısıtlaması diüretik etkinliği için temel bir belirleyicidir. Diyetle sodyum alımı yüksek olduğunda, diüretik sonrası sodyum tutulumu neredeyse tamamen kulp-diüretik kaynaklı sodyum kaybını kompanse eder. Tersine, eğer sodyum alımı kısıtlanmışsa, diüretik sonrası sodyum retansiyonu en aza düşer ve negatif sıvı ve sodyum dengesi ile sonuçlanır.³²

- Bu nedenle, sodyum alımının 100 mEq/gün altına düşürülmesi diüretik sonrası sodyum retansiyonunu azaltır ve negatif sodyum dengesinin elde edilmesine yardımcı olur.
- 100 mEq/gün veya daha fazla 24 saatlik idrar sodyum atılımı veya sodyumun fraksiyonel atılım değerinin >2 olması, hastanın sodyum kısıtlamasına uymadığını gösterir ve gerçek diüretik direncini dışlar.¹⁵

Tablo 2. Diüretik Direncinin Tedavi Stratejileri.

Strateji	Kamın Özeti	Tavsiyeler
İlk önlemler İV. Diüretikler	Kompanse KY'de düzelen farmakokinetikler	Hastanede yatan hastalarda başlangıç ölçütü
Yüksek diüretik dozu	Oral furosemid'in ≥ 500 mg/gün dozu güvenlidir. Yüksek İV doz güvenli ve daha etkilidir.	Hafif semptomatik ambulatuar hastalarda düşünülür
Alternatif Kulp-DİÜ kulan (Torsemid, Bumetanid)	Daha fazla bağırsak emilimi, ödemden daha az etkilenim	Oral Furosemide kötü yanıt verenlerde düşünülür
Devamlı infüzyon	İnfüzyon daha iyi semptom rahatlaması veya kreatinin düzelmesi için bolus dozlara kıyasla aynı derecede Natriüriz ortaya çıkarmak için daha düşük toplam günlük dozlarda infüzyon	Bolus dozlara yeterli cevap vermeyenlerde düşünülür
Farklı sınıftan bir veya daha fazla diüretikle kulp-DİÜ kombinasyonu	-Tiyazid/Metazolon- idrar sodyum /vücut ağırlığı kaybını artırır. -Asetazolamid- diürezi artırır.	Artan İV. Kulp DİÜ dozlarına yetersiz yanıt verilmesi durumunda düşünülür
İleri ölçütler Hipertonik Salin infüzyonu	Diürez ve böbrek fonksiyonunu düzeltir hastaneye yatışlarını kısaltır	Yukarıdaki seçenekler yetersiz olduğunda düşünülür
Dopamin	Tek başına yüksek doz İV Furosemide göre düşük doz furosemide eklendiğinde benzer miktarda diüreze sebep olur. Sonraki çalışmalarda faydası gösterilmedi	Tüm diğer seçenekler yetersiz olduğunda düşünülür
Nesiritide	İdrar çıkışı, yeniden hastane yatışı ve mortalitede düzelme olmadı	Kulp- DİÜ direncinde kullanılmamalıdır.

Kısaltma: DİÜ- Diüretik, İV- İntravenöz, KY-Kalp yetersizliği.

Non-steroidal Antienflamatuvar İlaç Kullanımının Durdurulması: NSAİİ'lerin birlikte kullanılması diüretik yetersizliğinin temel bir nedenidir ve kesilmesi diüretik etkinliğini önemli ölçüde artırabilir.¹⁵

Etkili Tek Dozun Oluşturulması: Diüretiklerin doz-cevap eğrisi vardır ve etkisi diüretik düzeyi renal tübüler lümende tedavi edici eşiğe ulaşınca başlar. KBH ve kardiyorenal sendrom gibi durumlarda, doz-cevap eğrisi aşağı ve sağa doğru kayar. Bu, bu hastaların tübüler etki bölgesinde tedavi edici ilaç seviyesini elde etmek için daha yüksek dozlarda kulp-diüretiklerine ihtiyaç duymaları anlamına gelir.

- Bahsedilen eşiğin altındaki diüretik dozları etkisizdir, bu nedenle yetersiz bir dozu daha sık uygulamak yerine daha yüksek etkili bir tek kulp-diüretik dozu gerekir.¹⁵

Kulp-diüretiklerin Doz Sıklığını Arttırmak: Çoğu kulp-diüretiği kısa etkili olduğundan, doz sıklığının artırılması diüretik sonrası sodyum retansiyonunun üstesinden gelinmesine ve diüretik cevabının geri kazanılmasına (onarılmasına) yardımcı olabilir.¹⁵

Diüretik İkamesi (yerine geçenler): Aynı sınıfa ait farklı diüretiklerin gastrointestinal emilimi ve biyoyararlanımı büyük ölçüde değişebilir, zayıf bir yanıtın arkasındaki bir faktör olabilir. Furosemid yaklaşık %50 biyoyararlanıma sahiptir, oysa torsemid ve bumetanid neredeyse tamamen absorbe olurlar (%80-100).¹⁵

İntravenöz Diüretikler: Bazen, diüretiklerin oral yol yerine intravenöz olarak verilmesi diürezi düzeltmek için gerekli olan tek şeydir. Oral emilim; gastrointestinal ödem, gastroparezi ve gecikmiş gastrik boşalım varlığında değişebilir. Tübülüs lümenindeki diüretik etki alanındaki ilaç konsantrasyonu; dekompanse KY, renal hipoperfüzyon veya hipoalbumineminin bir sonucu olarak bozulmuş sekresyon nedeniyle yetersiz olabilir.³²

Bolus dozlarıyla karşılaştırıldığında, sürekli diüretik infüzyonu diürezin düzeltilmesinde daha etkili olabilir. İnvasküler volümdeki dalgalanmaları azaltabilir, daha kademeli ve nispeten sabit bir saatlik idrar çıkışı sağlar ve diüretik sonrası sodyum retansiyonu etkisini sınırlar. Bazı çalışmalarda; aynı diürezi meydana getirmek için daha az diüretik ihtiyacı olduğundan ve diüretiksiz aralığı ortadan kaldırdığından (bu sırada kompensatuvar sodyum retansiyonu meydana gelir) sürekli infüzyon olarak uygulanan furosemidin aralıklı bolus dozlarından daha etkili olduğu bulunmuştur. Yan etkilerde ve serum kreatinini veya hastane ölümlerinde değişiklik bulunmamıştır.^{33,34} Diğer çalışmalar, her iki rejimin de negatif bir sıvı dengesi elde etmede eşit derecede etkili olduğunu bildirdi.³² DOSE (*Diuretic Op-*

timization Strategies Evaluation) çalışmasında, hastanın global semptom değerlendirmesinde veya böbrek fonksiyonunda iki strateji arasında anlamlı fark yoktu.² Çelişkili kanıtlara rağmen farmakodinamik kavramlar, Etakinik asit hariç tüm kulp-diüretiklerinin sürekli infüzyonunun düzelmiş etkinliğini desteklemektedir.

- Sürekli infüzyona başlamadan önce veya infüzyon hızı arttırıldığında ilaç etkisinin başlaması için geçen zamanı kısaltmak amacıyla bolus kulp-diüretik dozu uygulanmalıdır.^{32,35}
- Örneğin Furosemid: 40 mg bolus + kreatinin klirensi <25 ml/dk: 20 mg/h sonra 40 mg/h; 25-75 ml/dk: 10 mg/h sonra da 20 mg/h. >75 ml/dk: 10 mg/h.³⁵

Ardışık Nefron Blokajı: Farklı sınıftan iki veya daha fazla diüretik kombinasyonu vasıtası ile nefronun farklı segmentlerinde ardışık sodyum tutulum blokajı, etkinin eklenen veya sinerjik mekanizmaları ve diüretik cevabı meydana getirebilir; dirençli olgularda etkin bir yaklaşım olabilir.¹⁵ (Tablo 3)

- Karaciğer sirozu ve asit dışındaki ödemli bozukluklarda, spesifik diüretik kombinasyonları için kanıtlar daha az belirgindir.³⁶
- Potasyum koruyucu bir madde içeren veya içermeyen kulp-diüretiği ve bir tiazid veya tiazid benzeri diüretik kullanılması pratikte en yaygın kombinasyondur.¹⁵
- Bununla birlikte, çeşitli diüretik kombinasyonlarının karşılaştırmalı etkinlikleri ile ilgili kanıt bulunmadığından strateji seçimi hastaya özgü faktörlere ve farklı kombinasyonların yan etki profillerine dayandırılmalıdır.³¹
- Tiazid diüretikler, distal kıvrımlı tübülüs içindeki sodyum emilimini inhibe eder ve böylece kompanse edilebilir distal tübüler hipertrofiyi önleyebilirler.³¹ Metolazon ve Hidroklorotiazid, en yaygın olarak furosemid ile kombinasyon halinde kullanılan iki tiaziddir ne diürezisi arttırmadaki etkinliği ne de renal fonksiyon ve elektrolit anormallikleri bakımından güvenliği açısından, birinin diğerinden daha üstün olduğuna dair net kanıt yoktur.^{32,37,38}
- Kombinasyon tedavisine başlarken, distal nefronun tam blokajı için yeterli zaman sağlamak amacıyla intravenöz kulp-diüretiklerinden önce tiazidler kullanılmalıdır.³² Vaka çalışmaları ve küçük gözlemsel çalışmalarda kulp-diüretik tedavisine ek olarak tiazid diüretik alan hastaların %75-90'ında etkili diürez sağlandığı bildirilmiştir.³¹
- Bununla birlikte, tiazid tipi diüretiklerin bir dezavantajı, böbreklerin idrarı dilüe etme ve dolayısıyla serbest su klirensi kapasitelerini kısıtlamalarıdır, bu nedenle hipotonik hiponatremide tiazid kullanımından kaçınılması gerekir.¹³

Tablo 3. Diüretik Tedavi Kombinasyonları

Bir döngü diüretik ilacının etkili veya maksimum güvenli dozuna ek:

Distal kıvrık Tubulus Diüretığı

Metolazon oral 2.5- 10 mg/gün (süresi veya sıklığı hedef ağırlığa göre ayarlanır)
Hidroklorotiyazid (veya eşdeğeri) oral 100 mg/gün
Klorotiyazid 500-1000 mg/İV.

Proksimal Tubulus Diüretikleri

Asetazolamid 250-375 mg/gün 500 mg'ya kadar İV.

Potasyum-tutucu Diüretikler

Spironolakton 100-200 mg/gün
Amilorid 5-10 mg/gün

(*Rev Port Cardiol. 2018;37(11):935---945*)

- Akut KY'de kullanılan spesifik minerokortikoid reseptör antagonistleri ile ilgili veri azlığı vardır ve spironolakton ve kulp-diüretiklerinin kombinasyonunun sinerjik olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, söz konusu ilaçlar hafif fakat etkili natriüretik etkiler sergilerler ve kulp-diüretiklerle potasyum israfını en aza indirirler.^{8,13}
 - Üstelik, spironolakton veya eplerenon, tüm semptomatik düşük EF'li hastalarda (ACE inhibitörü ve beta bloker ile tedaviye rağmen) mortalite ve KY nedenli hastane yatışlarını azaltmak için önerilmektedir.³¹ Bu nedenle, GFR stabil olduğunda ve serum potasyum seviyeleri 5.5 mEq/l'den az olduğunda renal fonksiyonu yansıtan bu bulgular, ilaçların dozunu sürdürmek ve hatta arttırmak için güçlü bir gerekçe olabilir.^{8,13}
- Asetazolamidin diüretik ve natriüretik kapasitesi kendi başına zayıf olmakla birlikte, diüretik etkinliğinde çok etkili bir artış olabilir. Asetazolamid ve bir kulp-diüretığı kombinasyonu, nefrondaki sodyum emiliminin %90'ından fazlasını bloke ederek çok etkili olabilir. Ayrıca, renin salınımını, nörohormonal aktivasyon üzerinde potansiyel olarak olumlu etkileri ile azaltır.
 - Bununla birlikte, ek tedavi olarak ve uzun süreli kullanımı metabolik asidoza neden olabileceğinden, asetazolamidin yararları hakkında şu anda bir veri bulunmamaktadır.^{13,15}
 - Kombinasyon tedavisi; elektrolit dengesizlikleri, dehidrasyon ve böbrek yetmezliği gibi olumsuz etkilerde önemli bir artışla ilişkilidir. Kullanımı

dikkatli bir izleme gerektirir ve ara-sıra kulp-diüretiklere yüksek direnç gösteren hastalara ayrılmıştır.^{15,32}

İntra-abdominal Basıncın Tedavisi: İntra-abdominal hipertansiyon 12 mmHg veya daha yüksek intra-abdominal basınç olarak tanımlanır. Splanknik ve interstisyel konjesyon, akut dekompanse KY’de asit yokluğunda karın içi basıncında artışa neden olabilir. Bu gibi hastalarda, karın içi basıncındaki bir artış böbreğin venöz basıncını artırır, böylelikle transrenal perfüzyon gradyanı ve renal perfüzyonu düşer. Yüksek karın içi basıncı aynı zamanda net filtrasyon basıncına karşı çıkan böbrek interstisyel basıncının artmasına da neden olur. Her ikisi de böbrek yetmezliğine ve diüretik direncine katkıda bulunur. İntravenöz kulp-diüretik tedavisi başarısız olduğunda, karın içi basıncının ölçümü diüretik direnç nedenini ortadan kaldıran ucuz ve minimal invaziv bir işlemdir.

Karın içi hipertansiyon veya ‘karın içi kompartman sendromunda (abdominal compartment syndrome) [yeni organ disfonksiyonu ile ilişkili karın içi basıncının sürekli >20 mmHg olması ile tanımlanır]; “diüretikler, vazodilatörler ve/veya inotropoların bir kombinasyonu” ile üçüncü boşluk sıvısı harekete geçirilerek karın içi basıncında bir azalma sağlanabilir.

- Bol miktarda asit; parasetez ile tedavi edilebilir, bu hastalarda tedavinin yönlendirilmesi için ultrason veya gerekirse bilgisayarlı tomografi istenir. Belirlenmiş hastalarda ultrafiltrasyon uygun olabilir.
- Tedavinin hedefi renal perfüzyon, renal filtrasyon ve diürezde düzelme gibi olumlu sonuçları olan 5-7 mmHg intra-abdominal basınç ile 60 mmHg üzerinde abdominal perfüzyon basıncının (intra-abdominal basınçtan ortalama arter basıncını çıkararak hesaplanır) sağlanmasıdır.²⁵

Albümin İnfüzyon: Aynı anda bir diüretik ve albümin infüzyonu diüretik direncini hafifçe iyileştirebilir. Hipoalbüminemili erişkinlerde; tek başına kulp-diüretiği ve albümin ile kulp-diüretiklerin birlikte uygulanmasını karşılaştıran, eski bir tedavi stratejisinde kombine tedavinin diğerine göre mütevazı, klinik olarak hafif anlamlı geçici etkileri bulunmuştur.³⁹

- Ancak, bu müdahale sadece yukarıda tartışılan yaklaşımlar başarısız olduğunda, ciddi hipoalbüminemik hastalarda düşünülmalıdır.¹⁵

Renal- dozda Dopamin: Düşük dozlarda dopamin (<3 mcg/kg/dk) seçici olarak periferik dopaminerjik reseptörler üzerine etki ederek renal, koroner, splanknik ve serebral dolaşımlarda vazodilatasyona neden olur. Akut KY’de yüksek doz diüretiklerle standart tedaviye dopamin ilavesi ile ek fayda bulunamamıştır (*The Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II* [(DAD-HF II trial] ve *The Renal Optimization Strategies Evaluation* [ROSE trial]).

Bu nedenle, mevcut verilere dayanarak, akut KY olan hipotansif olmayan hastalarda dopaminin rolü yoktur.

Buna karşılık hipotansif ve sistemik hipoperfüzyon bulgularının eşlik ettiği KYDEF’li konjestif hastalarda pratikte yaygın kullanılmaktadır

Alternatif Farmakolojik Tedaviler

- Hipertonik salin, interstisyel sıvıdan böbrek vaskülatürüne serbest su çekmek için osmotik olarak işler. Artan böbrek kan akımına ek olarak, Henle kulpuna sodyum ulaşımını düzeltir; böylece kulp-diüretiklerinin etkilerinden bazılarını onarır, geri kazandırır. Kulp-diüretik tedavisine hipertonik salin eklendiğinde daha iyi diürez, düzelmiş böbrek fonksiyonu ve daha kısa hastane kalışı bildirilmiştir.³¹
- Nesiritid; hemodinami, dispne ve böbrek fonksiyonu üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle semptomatik rahatlama için FDA tarafından onaylanan sentetik BNP’dir. Bununla birlikte, diüretik tedavisine dekonjesyon veya gelişmiş böbrek fonksiyonu açısından eklenen düşük doz nesiritid kullanımının hiçbir ilave etkisi bulunmadı (ROSE).

Deneyisel araştırmalar, BNP’nin renal yoldan alınmasının sistemik yoldan çok daha faydalı etkileri olduğunu göstermiştir. Dolayısı ile daha yüksek sistemik doz gerekli olabilir; bununla birlikte, bunların kullanımı hipotansiyon gibi yan etki insidansını arttıracaktır.^{18,40}

- Vazopressin-2-reseptör antagonistleri, Vazopressinin toplama kanallarında bulunan vazopressin 2 reseptörleri üzerindeki etkilerini bloke ederek, böylece serbest suyun yeniden emilimini engelleyerek ‘aquaresisi’ teşvik edebilirler. Böylece, sodyum dengesini etkilemeden su klirensini desteklerler. EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*) çalışmasında, tolvaptan en az 60 gün boyunca günde bir kez 30 mg’lık bir dozda alındığında, plaseboya kıyasla toplam mortalite veya KY nedeniyle hastaneye yatış üzerinde hiçbir etkisi yoktu.^{21,41}
- Adenosin antagonistleri potansiyel olarak glomerüler filtrasyonu ve diüretik ilaçların diüretik etkisini arttırabilirler. PROTECT (*the Placebo-Controlled Randomized Study of the Selective Adenosine A1 Receptor Antagonist Rolofylline for Patients Hospitalized with Acute Decompensated Effect on Congestion and Renal Function Trial*) çalışması, konjesyon veya böbrek fonksiyonu üzerine herhangi bir yararlı etki bildirmedi ve adenozin artan nöbet riski ile ilişkilendirildi.^{21,42}
- Glukokortikoidler, akut KY hastalarında diürezi arttırabilirler ve böbrek fonksiyonlarını koruyabilirler. Ardışık nefron blokajı tedavi stratejisine ya-

nıt veremeyen anlamlı aşırı volüm yükü ve diüretik direnci olan konjestif KY hastalarında Prednizolonun etkileri bildirilmiştir; diürez, klinik durum ve böbrek fonksiyonlarında iyileşme görülmüştür.⁴³ Aynı çalışmanın mevcut kanıtları gözden geçirildiğinde; maksimum konvansiyonel tedaviye eklenen glukokortikoidlerin kısa süreli kullanımının, KY hastalarında diüretik tedaviye böbrek yanıtını güçlendirebileceği sonucuna varılmıştır.⁴⁴ Glukokortikoidlerin ileri sürülen etki mekanizması; KY hastalarında böbreklerde ve hipotalamusta azalmış olarak görünen, natriüretik peptid reseptörü-A'nın artan ekspresyonunu ihtiva eder; ayrıca artmış renal prostaglandin, nitrik oksit ve dopamin üretimi yoluyla renal vaskülatürün dilatasyonu ile böbrek kan akımını artırır.^{21,43,44}

- REVIVE [*Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy*] çalışması; Akut KY bulunan hastalarda levosimendanın böbrek fonksiyonlarını ve diüretik cevabını iyileştirdiğini gösterdi.
 - Bununla birlikte, aritmi ve hipotansiyon riski de artmıştır.²¹
- Böbrek içinde eksprese edilen, spesifik bir natriüretik peptid reseptörüne bağlanarak natriürez ve diürezi indükleyen bir insan endojen natriüretik peptidi olan Ularitid, TRUE-AHF (*Treatment of Acute Decompensated Heart Failure*) çalışmasında; akut dekompanse KY hastalarında etkinliği ve güvenliği açısından, olumlu fizyolojik etkiler bildirilmiştir (kardiyak troponin düzeylerini etkilemeden sistolik kan basıncı ve [NT-proBNP] seviyelerinde plasebo grubundan daha fazla düşüş). Bununla birlikte, kısa süreli tedavi ne ilk 48 saatlik klinik seyri etkiledi ne de uzun süreli kardiyovasküler mortaliteyi azalttı.^{21,45}
- RELAX-AHF çalışmasında İnsan vazodilatör relaksin'in rekombinant bir formu olan Serelaksin, diüretik yanıt üzerine anlamlı bir etki göstermedi; ancak diüretik dirençli akut KY hastalarında organ hasarının önlenmesinde yararlı etkileri oldu.^{21,46}

AHF (RELAX-AHF-2 (*The Efficacy, Safety and Tolerability of Serelaxin When Added to Standard Therapy in AHF*)) çalışması serelaksin'in bu klinik sonuçlar üzerine etkisini kanıtlamak için dizayn edildi, ancak birincil sonlanım noktalarından hiçbirini karşılamadı. 180. günde kardiyovasküler mortalite açısından fark yoktu ve serelaksin ile 5. günde kötüleşen KY'yi azaltma eğilimi istatistiksel olarak anlamlı değildi.⁴⁷

- Akut KY ile başvuran hastaların dekonjesyonuna yardımcı olabilecek; incelenmekte olan ve omecamtiv mecarbül ve TRV027 gibi başka ajanlar da vardır.²¹

Omecamtiv mecarbül, sağlıklı gönüllüler ve kronik KY hastalarında miyokardiyal fonksiyonu arttıran seçici bir kardiyak miyozin aktivatörüdür. Akut Kalp Yetersizliği (ATOMIC-HF (*Acute Treatment with Omecamtiv Mecarbül to Increase*

Contractility in Acute Heart Failure) çalışmasında; kasılmayı arttırmak için Omeamtiv Mecarbil'in Akut Tedavi'de akut KY hastaları üzerindeki etkileri değerlendirildi. Bu çalışma, omeamtiv mecarbil'in plaseboya kıyasla daha yüksek dozlar kullanıldığında dispne skorlarını iyileştirebileceğini göstermiştir; ancak genel dispne skorlarını (çalışmanın birincil son noktası) anlamlı olarak iyileştirmedir.⁴⁸

- TRV027, anjiyotensin II tip 1 reseptör stimülasyonunun potansiyel uzlaşmazlık etkilerini korurken, anjiyotensin II'nin negatif etkilerini seçici olarak antagonize eden yeni bir anjiyotensin II tip 1 reseptör ligandır. Güvenliği ve etkinliği BLAST-AHF (*Biased ligand of the angiotensin II type 1 receptor in patients with acute heart failure*) çalışmasında değerlendirildi ve iyi tolere edilmesine rağmen TRV027, plaseboya kıyasla 30 günlük takiple klinik durumu iyileştirmedir.⁴⁹ Akut HF'li daha büyük bir grupta bu ilaç adaylarının güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.⁴⁹

Ultrafiltrasyon- Ultrafiltrasyon (UF); küçük moleküllerin basınç gradyanı boyunca ultrafiltrat sıvısına geçmesine izin veren, yarı geçirgen bir zar boyunca kandan plazma sıvısını çıkarmada çok etkilidir.²¹ UF, böbrek fonksiyonu üzerinde olumsuz etkiler olmadan pulmoner ve periferik ödemi, akciğer fonksiyonunu ve hemodinamiği düzeltir. Sıvı çıkarma hızı, uygun vasküler bölme dolununun sağlandığını garantiye almak için klinik değerlendirme ve seri hematokrit ölçümleri kullanılarak yeniden değerlendirilir.²¹ Veno-venöz periferik UF'nin son gelişimi, bu tekniği akut KY'de kulp-diüretiklerine potansiyel bir alternatif olarak konumlandırmıştır.²¹

Kırk hastayı kapsayan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışma olan RAPID-CHF (*Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure*) çalışması; UF'nin uygulanabilir ve iyi tolere edilebilir olduğunu, anlamlı kilo kaybı ve sıvı boşaltımına neden olduğunu buldu.⁵⁰

200 hastayı içeren bu prospektif, randomize, çok merkezli UNLOAD (*Ultrafiltration versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure*) çalışmasında, UF'nin intravenöz diüretiklere göre güvenli bir şekilde daha fazla vücut ağırlığı ve sıvı kaybı meydana getirdiği ve KY için 90 günde daha az kaynak tüketen etkili bir alternatif tedavi olduğu bulundu.⁵¹

ULTRADISCO (*Ultrafiltration vs. Diuretics in Decompensated HF*) çalışması prospektif, randomize, açık etiketli, 30 hastayı içeren tek merkezli bir çalışmadır; çalışmaya göre UF kullanımı diüretik infüzyonuna kıyasla NT-proBNP ve aldosteronun plazma seviyelerinde daha fazla düşüş ve daha iyi hemodinamik stabilite ile ilişkilidir.⁵²

CUORE (*Continuous Ultrafiltration for Congestive Heart Failure*) çalışmasında; şiddetli konjestif KY hastalarında birinci basamak tedavi olarak UF, tek başına standart tıbbi tedaviye kıyasla uzamış klinik stabilizasyon ve konjestif KY için yeniden hastaneye yatıştan daha fazla özgürlük (daha uzun hastane dışı yaşam ve az hastane yatışı) ile ilişkilendirilmiştir.⁵³

Ancak ARESS-HF(*The Cardioresnal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure*) çalışmasında, kademeli bir farmakolojik tedavi algoritması 96 saatte böbrek fonksiyonunun korunmasında UF'den daha üstündü ve iki yaklaşımla benzer miktarda kilo kaybı oldu; ancak UF ile daha yüksek yan etki oranı gözlemlendi.⁵⁴

- Bir meta-analizde; UF'nin böbrek fonksiyonunu, mortaliteyi veya yeniden hastane yatışını etkilemeden daha fazla kilo kaybı ve sıvı atılımıyla sonuçlanan etkin ve güvenli bir tedavi olduğu bulundu.⁵⁵
 - o 2016 Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzları, akut KY hastalarında birinci basamak tedavi olarak kulp-diüretiklerinin üzerinde UF kullanımını destekleyen bir kanıt olmadığını belirtmektedir.

NOT DEFTERİM: *Klinik Kardiyolojide Diüretik Direncine ve Diürez Yanıtının Azalmasına Yaklaşımımız:*

1. Etkin dozda kulp-diüretiği kullanan ayaktan konjesyonlu hastalarda; semptom durumu ne olursa olsun son zamlarda diüretik tedaviye aynı dozda hatta arttırarak devam etmesine rağmen, vücut ağırlığında artış veya diürez miktarında azalış olması diüretiğe cevabın azaldığını veya diüretik direncini düşündürmelidir. Bu hasta hastaneye yatırılıp olası sebepler hızla gözden geçirilmelidir.
 - Konjesyonun bulgularına rağmen diürez azlığında: Su ve tuz kısıtlamasına uyum, sıvı dağılımının durumu, etkin dolaşım volümünü sağlayan parametreler ve renal fonksiyonlar değerlendirilmelidir.
 - a) Kronik KY'de, özellikle düşük EF'li ileri KY'de, hasta optimum sıvı dengesini korumak için oral sıvı alımını kendisi ayarlamalıdır. Tuz kullanımı ise, özellikle RAAS blokajı da almıyorsa mutlaka doktora danışılarak tavsiyesine tam uyum sağlanmalıdır. Bunlarda normal diürezin sirkadiyen ritmi değiştiğinden, hasta planlanan toplam sıvı volümünün (ilk oral diüretik bolus dozunun sabah aç karına alındığı da farz edilirse) 2/3'nü gün batımına kadar almalıdır.
 - b) Diüretik tedavinin etkili olabilmesi için gereken parametreler: Sistolik kan basıncı, plazma sodyum, albümin düzeyleri, arteriyel kan pH'ı ve oksijen saturasyonu optimum, normal düzeylerde olmalıdır. Serum kreatinin yükselmişse (>2.5 mg/L), altta yatan renal disfonksiyon şüphesinde eşik de yükseleceğinden çok yüksek diüretik dozları (400 mg bolus/30 dk,+ 800 mg/10 saat infüzyon gibi) gerekebilir.
 - c) Volüm dağılımı klinik muayene ile değerlendirilebilmelidir: Boyun venleri kulak memesine kadar şiş ama pulsatil değil, hepatomegali, asit, bacaklarda tibia alt yarısında Retro malleolar çukurlaşması hızla kaybolan ödem, malleolar pal-

pabl ve 1/3 üst tibia önyüzü perküte edilebilir; el sırtı, önkol dış yüzeyi cildi kuru, dil kuru; yatak kenarından kolunu sarkıtmakla el sırtında venöz kemerin şişmemesi ve parmak uçlarının kızarıp ısınmaması. Bu bulgular; vücudun toplam sıvı volümü artsa da intravasküler volümün azaldığının, volümün ekstrasvasküler bölmelerde yeniden dağılımının önemli işaretleridir.

- d) Asit ile batın içi basının artışı renal venlere kompresyon yaptığından intrarenal venöz hipertansiyonun gelişimi ve artışına katkı sağlar: Diüretikler renal perfüzyon ve sistolik kan basıncı korunmuş olsa dahi oluşamayan glomerülo tübüler gradiyantan dolayı tübülüs lümenindeki etki yerlerine ulaşamazlar, diürez yanıtı olmaz, aksine bu patoloji uzarsa progresif tübüler hasar oluşur.

Yaklaşımın Pratik İpuçları:

- i) Sistolik kan basıncı: Etkin en düşük dozda dopamin infüzyonu ile yükseltilir.
- ii) Hiponatremi (<126-128 mEq/L): HITS (%3 NaCl: 150 cc çözelti 255 mEq Na) içerisinde düşük bolus ,uzamış furosemid infüzyonu (40-80 mg/15- 30 dk, 200 mg/8-10 saat). Sıvı alımı kısıtlanmalı
- iii) Hipoalbuminemi <2.5 mg/L: 100 ml albümin, 145 mEq sodyum ihtiva eder, yavaşça 10-12 saatte infüzyon, sıvı alımı kısıtlanmalı.
- iv) Yukarıdaki parametreler optimal veya suboptimal ise ve yüksek kreatinin düzeyi ile diürez var ancak yeterli değilse; Mevcut fonksiyonel nefron kapasitesini zorlamak ve arttırmak sureti ile diürez arttırmak : %20 Mannitol ve Furosemid.

+ Başlangıçta 200 mg Furosemid, takiben 100 Mannitol bolus= 1 saat sonrasında >100 ml idrar pozitif yanıtıdır; 6 saat ara ile tekrarlanır. Sonraki uygulamalarda Furosemid 100 Mannitol içerisinde bolus verilebilir.

+ İkinci günde, önceki gün toplam diürez >1.500 ml sağlandı ve konjesyon da devam ediyorsa; özellikle zeminde orta/ciddi böbrek disfonksiyonu var ve etkin dolaşım parametreleri de korunmuşsa: 400 mg Furosemid/30 dk, +800 mg/10 saat infüzyon; Furosemid infüzyonu sürerken ilki bolus ile ikincisi 6 saat sonra sonuncusu ise bittikten 2 saat sonra 3 x 100 bolus Manittol eklenir. Mannitol uygulamasının bir başka yöntemi 4 x 75 ml bolus verilmesidir.

- Bu agresif yaklaşımların olmazsa olmaz prensibi: 1) Yeterli fonksiyonel nefron sayısının varlığı, 2) optimum etkin dolaşım ve artmış total vücut sıvı volümü (bu yöntem ekstrasvasküler, interstisyel ve intraselüler aşırı sıvı volümünün boşaltılmasında etkilidir), 3) diürez arttıkça vasküler bölmenin sıvı volümü boşalacağından geri dönüşün olmadığı veya çok yavaş olduğu durumlarda özellikle kronik konjestif sendromlarda, etkin vasküler volüm ile renal perfüzyonu ida-

me ettirmek ve korumak için hastaya 1.200-1.600 ml/gün sıvı desteği yapılmalıdır. 4) Saatlik idrar çıkışı, kan basıncı ve 4 saatlik sıvı dengesi (unutmayın: Bu hastaların natriürez ritmi değişmiştir, özellikle nokturi ile gündüz çıkarılan miktarın neredeyse 1-2 katını gece çıkaracaklardır) takip edilmeli ve her gün kreatinin ve sodyum konsantrasyonları ölçülmelidir.

Kaynaklar

1. Iyengar S, Abraham WT. Diuretic resistance in heart failure. *CurrHeart Fail Rep.* 2006;3:41---5.
2. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.*2011;364:797---805.
3. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J HeartFail.* 2002;4:531-9.
4. Jentzer JC, Dewald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *JACC.*2010;56:1527---34.
5. Valente MA, Voors AA, Damman K, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. *Eur Heart J.* 2014;35:1284-93.
6. Bruyne LKM. Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure. *Postgrad Med J.* 2003;79:268---71.
7. Sica DA, Deedwania PC. Diuretic resistance and strategies to overcome resistance in patients with congestive heart failure. *Congest Hear Fail.* 2002;8:80-5.
8. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology.* 2001;96:132--43.
9. Cox ZL, Lenihan DJ. Loop diuretic resistance in heart failure: resistance etiology-based strategies to restoring diuretic efficacy. *J Card Fail.* 2014;20:611- 22.
10. Verbrugge FH, Dupont M, Bertrand PB, et al. Determinants and impact of the natriuretic response to diuretic therapy in heart failure with reduced ejection fraction and volume overload. *Acta Cardiol.* 2015;70:265-73.
11. Testani JM, Brisco MA, Turner JM, et al. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. *Circ Heart Fail.* 2014;7:261-70.
12. Singh D, Shrestha K, Testani JM, et al. Insufficient natriuretic response to continuous intravenous furosemide is associated with poor long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2014;20:392-9.
13. Verbrugge FH, Mullens W, Tang WH. Management of cardio-renal syndrome and diuretic resistance. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016;18:11.
14. Vaduganathan M, Kumar V, Voors AA, et al. Unsolved challenges in diuretic therapy for acute heart failure: a focus on diuretic response. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13:1075-8.
15. Iqbal J, Javaid MM. Diuretic resistance and its management. *Br J Hosp Med (Lond).* 2014;75:C103-7.
16. Neuberger GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2002;144:31-8.
17. Fonarow GC. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4 Suppl. 7:S21-30.
18. ter Maaten JM, Dunning AM, Valente MA, et al. Diuretic response in acute heart failure-an analysis from ASCEND-HF. *Am Heart J.* 2015;170:313-21.
19. Kumar D, Bagarhatta R. Fractional excretion of sodium and its association with prognosis of decompensated heart failure patients. *J Clin Diagn Res.* 2015;9:OC01-3.
20. Ter Maaten JM, Damman K, Hanberg JS, et al. Hypochloremia, diuretic resistance, and outcome in patients with acute heart failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9.

21. Vazir A, Cowie MR. Decongestion: diuretics and other therapies for hospitalized heart failure. *Indian Heart J.* 2016;68 Suppl. 1:S61-8.
22. Voors AA, Davison BA, Teerlink JR, et al. Diuretic response in patients with acute decompensated heart failure: characteristics and clinical outcome-an analysis from RELAX-AHF. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:1230-40.
23. de Silva R, Nikitin NP, Witte KK, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J.* 2006;27: 569-81.
24. Nayor M, Larson MG, Wang N, et al. The association of chronic kidney disease and microalbuminuria with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:615-23.
25. Nguyen VQ, Gadiraju TV, Patel H, et al. Intra-abdominal hypertension: an important consideration for diuretic resistance in acute decompensated heart failure. *Clin Cardiol.* 2016;39:37-40.
26. Miller WL. Fluid volume overload and congestion in heart failure: time to reconsider pathophysiology and how volume is assessed. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002922.
27. Wilson TW, McCauley FA, Wells HDJ. Effects of low-dose aspirin on responses to furosemide. *Clin Pharmacol.* 1986;26:100-5.
28. Jhund PS, Davie AP, McMurray JJ. Aspirin inhibits the acute venodilator response to furosemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1234-8.
29. Hall D. Controversies in heart failure. Are beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors attenuated by aspirin in patients with heart failure? *Cardiol Clin.* 2001;19:597-603.
30. Cleland JG, John J, Houghton T. Does aspirin attenuate the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension or heart failure? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001;10:625-31.
31. Bowman BN, Nawarskas JJ, Anderson JR. Treating diuretic resistance: an overview. *Cardiol Rev.* 2016;24:256-60.
32. Asare K. Management of loop diuretic resistance in the intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009;66:1635-40.
33. Lahav M, Regev A, Ra'anani P, et al. Intermittent administration of furosemide vs continuous infusion preceded by a loading dose for congestive heart failure. *Chest.* 1992;102:725-31.
34. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, et al. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:376-82.
35. Brater C. Update in diuretic therapy: clinical pharmacology. *Semin Nephrol.* 2011;31:483-94.
36. Hoorn EJ, Ellison DH. Diuretic resistance. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:136-42.
37. Moranville MP, Choi S, Hogg J, et al. Comparison of metolazone versus chlorothiazide in acute decompensated heart failure with diuretic resistance. *Cardiovasc Ther.* 2015;33:42-9.
38. Shulenberg CE, Jiang A, Devabhakthuni S, et al. Efficacy and safety of intravenous chlorothiazide versus oral metolazone in patients with acute decompensated heart failure and loop diuretic resistance. *Pharmacotherapy.* 2016;36:852-60.
39. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, et al. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *J Crit Care.* 2014;29:253-9.
40. Wan SH, Stevens SR, Borlaug BA, et al. Differential response to low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the ROSE AHF Trial (Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure). *Circ Heart Fail.* 2016;9.
41. Cavalcante JL, Khan S, Gheorghiane M. EVEREST study: efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6:1331-8.
42. Voors AA, Dittrich HC, Massie BM, et al. Effects of the adenosine A1 receptor antagonist rolofylline on renal function in patients with acute heart failure and renal dysfunction: results from PROTECT (Placebo-Controlled Randomized Study of the Selective Adenosine A1 Receptor Antagonist Rolofoylline for Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1899-907.
43. Liu C, Liu G, Zhou C, et al. Potent diuretic effects of prednisone in heart failure patients with refractory diuretic resistance. *Can J Cardiol.* 2007;23:865-8.
44. Liu C, Liu K. Effects of glucocorticoids in potentiating diuresis in heart failure patients with diuretic resistance. *J Card Fail.* 2014;20:625-9.

45. Packer M, O'Connor C, McMurray JJ, et al. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2017;376:1956-64.
46. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;381:29-39.
47. Teerlink JR, Voors AA, Ponikowski P, et al. Serelaxin in addition to standard therapy in acute heart failure: rationale and design of the RELAX-AHF-2 study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:800-9.
48. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, et al. Acute treatment with omecamtiv mecarbil to increase contractility in acute heart failure: the ATOMIC-AHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1444-55.
49. Pang PS, Butler J, Collins SP, et al. Biased ligand of the angiotensin II type 1 receptor in patients with acute heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIB, dose ranging trial (BLAST-AHF). *Eur Heart J.* 2017;38: 2364-73.
50. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients with Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2043-6.
51. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:675-83.
52. Giglioli C, Landi D, Cecchi E, et al. Effects of ULTRAFiltration vs, DIureticS on clinical, biochemical and haemodynamic variables in patients with deCOMPensated heart failure: the ULTRADISCO study. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:337-46.
53. Marenzi G, Muratori M, Cosentino ER, et al. Continuous ultrafiltration for congestive heart failure: the CUORE trial. *J Card Fail.* 2014;20:9-17.
54. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2296-304.
55. Cheng Z, Wang L, Gu Y, et al. Efficacy and safety of ultrafiltration in decompensated heart failure patients with renal insufficiency. *Int Heart J.* 2015;56:319-23.
56. Aronson D, Burger AJ. Diuretic response: clinical and hemodynamic predictors and relation to clinical outcome. *J Card Fail.* 2016;22:193-200.

EMA TIP KİTABEVİ

4.6.A

Hipertonik Salin Solüsyonu

Refrakter KY ve Asit'te İntravenöz Yüksek Doz Furosemid ve HITS

Çeşitli çalışmalar, bölgesel organ kan akımının bozulmuş olduğu durumlarda HITS (*Hypertonic Saline solution*) infüzyonunun etkinliğini göstermiştir.

- Yüksek doz furosemid + HITS (Hipertonik Salin) tedavisinin, diüretiklere dirençli KY hastalarında etkili olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Düzelen konjesyon semptomları, düşen nörohormonal ve enflamatuvar aktivasyon biyomarkerlerin plazma seviyeleri sonucunda hastaneye yeniden kabul ve uzun dönem mortalite oranları düşmüştür.

Bu tedavi kokteylin siroz ve refrakter asit hastalarında tekrarlayan parasentezden daha iyi olduğu gösterilmiştir; hepatic ensefalopati gibi yüksek doz furosemid ile bağlantılı yaygın yan etkilerin artışı olmadan asit, plevral effüzyon ve/veya bacak ödeminin daha iyi kontrolünü sağlar.

Konjestif KY ve asit ile hastanede yatan hastalarda diüretiklerin yaygın kullanımına rağmen, bu hastaların yarısı başvuruda olduğundan daha fazla artmış vücut ağırlığı ile taburcu edilir.¹ Negatif sıvı dengesinin sağlanamamasına; yetersiz diüretik dozu, aşırı sodyum alımı veya genellikle azalmış böbrek fonksiyonu ile ilgili olarak diüretik direnci sebep olabilir.

Siroz ve konjestif KY'de, dolaşım ve volüm homeostazındaki (düzenlenmesi) anormallikler, böbrek fonksiyonunu etkileyen ve sodyum ve suyun tutulmasına yol açan nörohormonal cevapları ortaya çıkarır.² Her iki hastalıkta da efferent renal sempatik sinir aktivitesindeki artış, atriyal natriüretik peptidlerin diüretik ve natriüretik etkilerini antagonize ederek renal sodyum ve su tutulumuna katkıda bulunur.

KY ve sirozun diüretik tedavisi hassas bir dengeyi içerir. Diüretik dozu, olumsuz fizyolojik etkileri uyardıktan aşırı volüm yüklenmesi ve ardından gelen semptomları etkin bir şekilde rahatlatmak için yeterli olmalıdır. Aşırı ve kontrolsüz

diürez hipovolemi ve hücre dışı sıvının daralmasına neden olarak hipotansiyon, düşmüş kalp debisi ve bozulmuş renal perfüzyon ile GFR'nin düşmesine ve böbrek fonksiyonunun daha da bozulmasına neden olur.^{3,4}

- Bu tedavi kokteylinin amacı: Kombine edilen yüksek dozda furosemid ve HITS infüzyonları kullanılarak böbrek fonksiyonundan ödün vermeden yeterli bir diürez elde etmeye çalışılmasıdır.

Hipertonik Salin Solüsyonlarının Kalp ve Dolaşım Üzerine Etkisi:

Çalışmalarda, organ kan akımının bölgesel bozulmuş olduğu durumlarda, hipertonic salin solüsyonu (HITSS) infüzyonunun etkinliği gösterilmiştir.⁵⁻⁸

- HITSS ilk olarak şiddetli hemorajik ve travmatik şokun primer tedavisi için uygulanmıştır ve bu tedavi santral hemodinamikler ve periferik kan akımını acilen restore etmiştir.⁷
- Akut kanamanın deneysel modellerinde, HITSS ile kaybedilen kan hacminin küçük bir bölümünün yerine koyulmasından birkaç dakika sonra, kalp debisi kanama öncesi değerlere ulaşmış hatta aşmıştır ve ortalama arter basıncı bazal değerlere geri dönmüştür.
 - İntravenöz hipertonic salin infüzyonu (HITSS), sıvıyı vasküler bölme hareket ettiren ve böbrek kan akımını arttıran plazma sodyum konsantrasyonunu ve plazma osmolalitesini hızla artırır.⁵⁻⁷ Sonuçta böbrek kan akımı tamamen restore edilir; hatta miyokard, beyin, iskelet kası, adrenal bezler, ince bağırsaklar ve kolondaki akım başlangıç değerlerinin üzerinde artar.

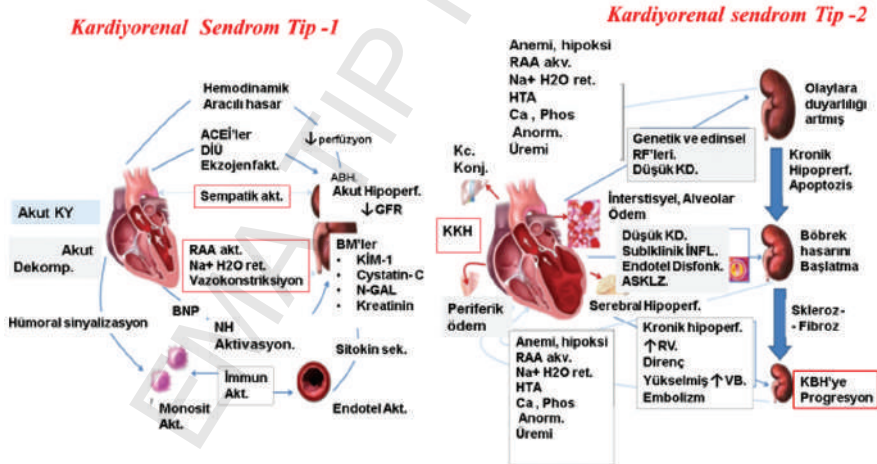
Düşünülen mekanizmalar; miyokardiyal performans üzerine direkt etkiyi ve azalmış sempatik tonusu kapsıyordu.^{7,8}

Kardiyo-Renal Sendrom

Hasta bir kalbin böbrek fonksiyonu üzerinde birçok olumsuz etkisi vardır ve aynı zamanda böbrek yetmezliği de kalp fonksiyonunu önemli ölçüde bozabilir.⁹⁻¹⁵ Bu nedenle, bu iki organın disfonksiyonunun direkt ve indirekt etkileri, Kardiyorenal sendrom (KRS) olarak adlandırılan kompleks nörohormonal geri bildirim mekanizmalarının kombinasyonu ile kombine bozukluğu başlatabilir ve devam ettirebilir.

Kardiyorenal sendromun aşağıda tanımlandığı gibi birkaç alt kategorisi vardır.¹²

- (1) Akut böbrek hasarına yol açan, başta kardiyojenik şok olmak üzere çeşitli nedenlerden oluşan akut KY.¹⁶ (Şekil 1)
 - (2) Kronik progresif böbrek hastalığına bağlı kronik konjestif KY.¹⁷(Şekil 2)
 - (3) Akut kardiyak fonksiyon bozukluğuna (örneğin, kalp yetersizliği, aritmi, iske-mi) yol açan akut böbrek hastalığı; (4) azalmış kalp fonksiyonuna, ventriküler hipertrofiye, diyastolik fonksiyon bozukluğuna ve/veya istenmeyen kardiyovasküler olay riskinin artmasına katkıda bulunan primer kronik böbrek hastalığı (örneğin, kronik glomerülonefrit); ve
 - (5) Akut veya kronik sistemik bozuklukların (örneğin sepsis, diyabet, amiloidoz, sistemik lupus eritematozus veya sarkoidoz) neden olduğu kombine kalp ve böbrek fonksiyon bozukluğu.
- Kardiyorenal sendromlu hastalarda, tedavinin başından- sonuna kadar hedefler: aşırı diürez ve eşlik eden böbrek disfonksiyonundan kaçınırken volüm durumunu normalleştirmek ve hasta sonuçlarını düzeltmek için altta yatan primer patolojilerin (KY ve renal disfonksiyonun) kanıta dayalı-tıbbi farmakolojik ve cihaz tedavilerini bir an önce uygulamak olmalıdır.



Şekil. 1-2. Akut Kardiyorenal Sendrom (Kardiyorenal sendrom Tip-1) ve Kronik Kardiyorenal Sendrom (kardiyorenal sendrom Tip -2).

Kısaltmalar: RV-Reno vasküler ;ASKLZ- Ateroskleroz; Akt- Aktivasyon; Dekomp-Dekompansasyon; VB-Venöz basınç; KD- Kalp Debisi; İNFL- Enflamasyon; RF- Risk faktörleri; Hipoperf- Hipoperfüzyon; Disfonk-Disfonksiyon; ABH-Akut böbrek hasarı; Ca-Phos- kalsiyum- fosfat; Kc- karaciğer KBH- Kronik Böbrek Hastalığı; KKH-Kronik kalp hastalığı. (*Semin Nephrol 31:513-522 © 2011'den uyarlanmıştır.*)

Kalp Yetersizliğinde Diüretik Kullanımı

Diüretikler, konjestif KY’de aşırı sıvı yüklenmesiyle ilgili semptomları hızla azaltmak için rutin olarak tedavide birinci basamak ajanlar olarak kullanılırlar. Kulp-diüretikler; akut olarak azaltılan sol ventrikül preloadu, düşürülen kama basıncı (pulmoner kapiller uç basınç) ve artan venöz kapasitans ile dispnenin klinik semptomlarını ve pulmoner ödem bulgularını düzeltirler. Vazodilatörler ile birlikte kullanıldığında kulp-diüretikler; ventrikül boşluğunun boyutunu ve mitral yetersizliğini azaltarak sonuçta kalp debisinin öne-doğru fraksiyonunu arttırırlar.¹⁸ Uygun diüretik tedavisi; hafif ve orta şiddette hastalığı olan hastaların çoğunda yeterli sıvı kontrolünü ve bu sayede pulmoner ve periferik ödemin çözülmesini sağlar.

- Diüretiğin etkinliği, bir ACE inhibitörü ile eşzamanlı tedavi ile arttırılabilir. Kulp-diüretikler günümüzde akut dekompanse KY tedavisinin temelidir. Buna göre, HFSA’nın (*Heart Failure Society of America*) en yeni uygulama kılavuzları: “Optimum volüm durumuna ulaşmak amacıyla yeterli bir diürez meydana getirmek için gerekli dozlarda” kulp-diüretikleri önerilir.¹⁹ Bununla birlikte, bazı hastalarda, yüksek diüretik dozlarına rağmen aşırı sıvı yüklenmesi devam eder. Diüretik direnci, KY hastalarında kötüleşen sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir.
- Kalp yetersizliği ve böbrek yetmezliği eğriyi (diüretiklerin S şeklindeki doz-cevap eğrisi) etkiler: kalp yetersizliği eğriyi sağa kaydırır, öyle ki maksimum natriüretik yanıt elde etmek için daha yüksek doz diüretik gerekir. Böbrek yetmezliği ise eğriyi aşağıya kaydırır, böylece diüretik dozu ne kadar yüksek olursa olsun elde edilebilecek maksimum natriüretik cevabı azalır. Bu nedenle kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği kombine etkileri rölatif bir diüretik direnci durumu oluşturur. Kalp yetmezliği ilerledikçe doz gereksinimi artar ve diüretiklere verilen cevap azalır. Doz cevap eğrisindeki bu değişikliklere ek olarak, nefron içindeki fizyolojik adaptasyonlar da diüretik direncine katkıda bulunur.
- Kulp-diüretiğinin ilk dozundan hemen sonra, meydana gelen frenleme olayı (*braking Phenomenon*) sonraki diüretik dozlarının yanıtını azaltır.

Kulp-diüretikleri doğrudan maküla densa’dan Renin salgılanmasını uyarır ve diüretik kaynaklı volüm kaybı filtrasyon fraksiyonunu arttırarak çeşitli mekanizmalar yoluyla NaCl reabsorbsiyonunun artışına yol açan efferent sempatik sinirleri uyarır.²²

- Uzun süreli diüretik tedavisi ile Henle-kulpu distaline çözünenlerin (solüt) ulaşımı artar² ve distal kıvrık- tübül içindeki tiazide duyarlı hücrelerin hiperplazisi ve hipertrofisi ile sonuçlanır ve sonra da distal sodyum reabsorbsiyonunda

artış olur.²² Genel olarak, diüretiklerin liberal kullanımına rağmen hücre dışı sıvı volümünün azaltılmamasına çoğunlukla “*diüretik direnci*” denir. Klinik ortamlarda, ödemli hastalarda diüretik direnci, “sıvının yeterli bir şekilde ortadan kaldırılması gerçekleşmeden önce sodyum alımı ve atılımının eşitlendiği” klinik durum olarak tanımlanmıştır.²³ Diüretik direnci, “günde iki kez verilen 160 mg oral furosemid dozu ile 72 saat içinde en az 90 mmol sodyumun atılımı” olarak da tanımladı.²⁴ Bu tanım hem refrakter asitleri hem de konjestif kalp yetmezliğini ihtiva eder. Bunlar, atriyal natriüretik peptidlerin diüretik ve natriüretik etkilerini antagonize eden efferent renal sempatik sinir aktivitesinde ortak bir artışa sahip olan çok farklı sendromlardır.

- Ödemli durumları oluşturan sıvı birikimi, refrakter asit ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda sık karşılaşılan bir problemdir. Bu klinik koşullarla ilişkili ödemli durumun tedavisi genellikle diürez ile birlikte sıvı ve sodyum kısıtlamasını içerir. Fakat bu standart yaklaşım genellikle ödemli durum ilerledikçe ve diüretik direnci oluştuğunda başarısız kalır. Diüretikler kalp yetmezliği tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır.
- Bununla birlikte, aşırı kullanımları veya araya giren bir hastalık gibi diğer faktörlerle bir arada kullanılması, sıklıkla hipovolemiye yol açarak kardiyak debiyi ve GFR’yi düşürür.^{16,25} Vasküler yeniden dolun için yeterli zaman varsa, diüretiklerle renal perfüzyondan ödün vermeden (hipoperfüzyon gelişmeden) ekstrasvasküler bölmenin sıvı boşalımı sağlanabilir. Bununla birlikte, vasküler yeniden dolun süresi ve sıvının boşalmasına hemodinamik cevap hastadan hastaya değişebilir. Örneğin sağ tarafın ağırlıkta olduğu konjesyonlu KY’de birdenbire kontrolsüz ve aşırı sıvı boşalımı hemodinamiyi tehlikeli düzeyde bozabilir
- Aşırı agresif diürez böbrek fonksiyonlarında düşüşe yol açarsa, daha fazla ve muhtemelen geri dönüşü olmayan böbrek hasarı oluşmadan önce uygun sıvı tedavisi ile geri döndürülmelidir. Tercihen aşırı konjesyonu olan hastalarda yoğun dekonjesyon sırasında diürez ile eş zamanlı aşırı volüm fazlalığı olsa da kontrollü intravasküler sıvı desteği de yapılmalıdır.

Refrakter Konjestif Kalp Yetersizliğinde HSS + Yüksek-Doz Furosemid:

- *Refrakter konjestif kalp yetersizliği* hastane yatışından en az 2 hafta önce furosemid ve/veya diüretik kombinasyonları (tiazid kulp-diüretiği ve spironolakton), ACE inhibitörleri (75-150 mg kaptoprile eşdeğer), dijital ve nitratlara cevapsız kompanse olmamış (dispne, güçsüzlük, alt-ekstremitte ödemi ve anazarka), NYHA fonksiyonel sınıfı IV KY hastaları olarak tanımlanır.²⁶

Diüretik direnci ortaya çıktığında, önerilen tedavi seçenekleri arasında daha yüksek dozlarda veya sabit furosemid infüzyonu bulunur.²⁷ Diüretik aktivitesini güçlendiren; renal kan akımını arttırmak için eklenen dopamin infüzyonu²⁸ ve sinerjik etkiler sağlayan farklı diüretik sınıflarının kombinasyonlarıdır.²⁹

Yüksek dozlarda furosemid tedavisi sırasında yeterli vasküler dolumu sağlama-ya ve renal perfüzyonu korumak için etkinliği artarken gelişen yüksek doz diüretiklerle ilişkili yan etkilerin sıklığını azaltmaya özen gösterilmelidir; bu iki hedefe (daha fazla diüretik etki, daha az yan etki) yüksek doz furosemidin HSS uygulaması ile birleştirilmesi sonucunda ulaşılabilir.

- HSS ve furosemid kombinasyonunun güvenlik ve tolere edilebilirliğini test etmek için yapılan ön çalışmalarda; ³⁰ 65-85 yaş arası, NYHA sınıf IV refrakter konjestif KY'li hastalar intravenöz infüzyonla tedavi edildiler: 6 ile 12 gün boyunca furosemid (2 x 250-2.000 mg/gün) ve küçük volümlü HSS (2 x 150 ml %1,4 -4,6 NaCl/gün) ile tedavi edildiler. Günlük 1.000 ml oral sıvı alımı ve önceki kalp tedavisi sürdürüldü.

Bu tedavi ile NYHA sınıfı tarafından tanımlanan hastalık ciddiyetinin göstergeleri olan dispne, ödem, güçsüzlük gibi konjestif KY'nin klinik bulgu ve semptomları düzelmiştir. On iki aylık takip süresinden sonra, hastaların %80'ni hayattaydı ve hala hastaneden taburcu edilmek üzere iken belirlenen NYHA sınıfındaydı. Bu çalışma ve bulgular, tedavi kombinasyonunun etkili olduğunu ve iyi tolere edildiğini gösterdi; bu yöntem refrakter konjestif KY'li hastalarda yeni bir tedavi yaklaşımı olabilir.

Bu bulguları doğrulamak için daha sonra yapılan randomize tek kör bir çalışmada³¹ NYHA sınıf IV refrakter KY olan hastanede yatan hastalarda HSS ve yüksek doz intravenöz furosemid ile kombine tedavinin, tek başına furosemid uygulaması ile karşılaştırılmasında:

- Tüm hastalar, çalışmadan ve hastane yatışından 2 hafta önce yüksek oral furosemid dozlarıyla (250-500 mg/gün) ve/veya diüretik kombinasyonlarıyla (tia-zid, kulp-diüretiği, spironolakton), 75-150 mg kaptoprile eşdeğer ACE inhibitörleriyle, dijital ve nitratlar ile tedaviye rağmen çözülmemiş dispne, halsizlik ve ödem göstererek Framingham kriterlerini karşılayan refrakter KY hastalarıdır.
- Çalışma grubuna günde 2 defa 30 dakika İV bolus infüzyon furosemid (500-1000 mg) ve HSS (150 ml %4- 4,6 NaCl) uygulandı; kontrol grubundakilere ise HSS olmadan günde 2 defa Furosemid İV bolus infüzyon (500-1000 mg) 12 gün boyunca uygulandı. Her iki grupta da günlük furosemid dozu; her hastanın idrar volümüne, kan basıncı değerine ve konjesyonunun semptom ve bulgularının ciddiyetine göre belirlendi.

- Çalışma grubunda, HSS dozu her hastada serum sodyum (sNa) konsantrasyonuna göre düzenlendi: ≤ 125 mEq/L sNa için = %4,6 NaCl. sNa 126-135 mEq/L için = %3,5 NaCl. ≥ 135 mEq/L = %1,4- %2,1 NaCl.
- Hipokalemiyi önlemek için günde 20-40 mEq/L KCl verildi.

Kayıtlı hastaların hepsinde dispne, alt ekstremitte ödemi, anazarka ve halsizlik gibi klinik konjesyonun parametrelerinde düzelme sağlandı. Her iki grupta idrar çıkışı ve sodyum atılımı artmıştı; ancak HSS ve furosemid ile tedavi edilen deney grubunda, sadece furosemid alan kontrollere göre artış anlamlı derecede daha fazla oldu. Vücut ağırlığı da her iki grupta başlangıç düzeylerine göre 5-20 kg düşmüştü, kilo kaybı artan idrar volümü ile orantılıydı. HSS alan hastalarda NYHA sınıfında daha fazla düzelme bulundu. HSS alan grupta, muhtemelen ekstraselüler sıvı volümünün genişlemesi sonucunda, serum kreatinin düzeyleri düşerken; kontrollerde yükselmisti.

HSS ve yüksek doz furosemid rejiminin morbidite ve mortalite üzerindeki uzun vadeli etkilerini belirlemek için yapılan başka bir tek kör randomize çalışmada:³² Deney grubu, hastanede 6 ile 12 gün boyunca normal sodyum (120 mmol/d) diyeti ile verilen daha önce tarif edilen İV HSS /furosemid rejimini, taburcu olduktan sonra yüksek dozlarda oral furosemid ve normal sodyum diyeti aldı. Çalışmanın Kontrol grubu, hastanede 6-12 gün boyunca HSS olmadan yüksek dozda furosemid ve düşük sodyum diyeti (80 mmol/d), taburcu olduktan sonra yüksek dozda oral furosemid ve düşük sodyum diyeti aldı. Çalışılan tüm hastalarda dispne, alt ekstremitte ödemi, anazarka veya güçsüzlük gibi klinik parametrelerde belirgin bir iyileşme sağlandı. Asit, plevral ve/veya perikardiyal effüzyonu olanlarda bu bulguların tam olarak çözüldüğü (klinik olarak, radyografi ve ekokardiyografi ile değerlendirilerek) izlendi. İdrar çıkışı, idrar sodyum kaybı ve hastanede kilo kaybı, deney grubunda kontrol grubuna göre daha fazlaydı.

Hastane çıkışı sonrası takip dönemi sırasında yatarak İV HSS tedavisi görenlerde ve ayaktan daha yüksek tuz alanlarda hastaneye yeniden yatış oranı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur; hastaneye tekrar kabul edilmeleri gerekiyorsa, yeniden giriş sırasında ilk hastane taburculuğu sırasında (NYHA sınıf III) olduğundan daha yüksek NYHA fonksiyonel sınıfına sahiptiler. Hastaneye tekrar kabul edilmesi gerekmeyen hastalar, önceki hastane yatışında taburcu olduğu sıradaki NYHA fonksiyonel sınıfını korumuşlardı. Mortalite HSS grubunda %45,3 geleneksel tedavi grubunda %87 bulundu.

İleri kalp hastalığında yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda natriüretik peptidler yararlı bulunmuştur. İleri kalp hastalarında Natriüretik peptidlerin de çok güçlü prognostik markerler olduğu gösterilmiştir.

İleri konjestif KY'li hastalarda (NYHA fonksiyonel sınıf IV) Furosemid/HSS rejiminin BNP'nin plazma seviyeleri üzerindeki etkisini belirlemek için yapılan randomize çift kör çalışmada: HSS grubu 120-mEq NaCl diyetine devam ederken,

kontroller 80-mEq NaCl diyeti ile beslendi. Her iki gruptaki çoğu çalışma hastasında fonksiyonel iyileşme yaşandı. Ayrıca plazma BNP seviyelerinin; HSS grubunda HSS olmayan grupla karşılaştırıldığında tedaviden sonra 6. günde ve 30. günde anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. HSS ile tedavi edilen hastalarda düşük BNP düzeyleri, muhtemelen bu hastalarda plazma volümünün daha hızlı ve klinik olarak önemli azalması ve de kalp duvarı stresinde azalma nedeniyledir. Böbrek hemodinamiğine direkt etkilerine ek olarak, tedavinin etkilerine nörohormonların modülasyonu da aracılık edebilir.³⁶

Başlangıçta, tedaviden sonra ve akut bir salin yükünden sonra plazma NP ve sitokin seviyeleri değerlendirildi. Sadece furosemid ile tedavi ile karşılaştırıldığında, furosemid/HSS ile tedavi, atriyal natriüretik peptid (ANP), BNP, tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin (IL) -1 β ve IL-6'nın plazma seviyelerinde belirgin bir düşüşe yol açmıştır. *Kontrol gruplarına göre* Furosemid/HSS rejiminin 8 günlük bir seyrinden sonra uygulanan akut salin yüklemesi (%0,9 NaCl, 15 ml/kg); ANP, BNP, tümör nekroz faktörü-alfa ve IL1 β 'in daha düşük yüzde değişimine neden olmuştur.

Saline verilen yanıtın nedenlerini açıklamak zor olsa da furosemid ile azalan ekstraselüler volümün kombine etkileri ve HSS sayesinde serum sodyum konsantrasyonundaki hızlı artış, kalp boşluklarındaki gerilmeyi rahatlatarak natriüretik ve immünoenflamatuvar markerleri etkileyebilir. Bununla birlikte, önerilen bu mekanizmalar varsayım olup, sadece bir hipotezdir.

Kalp Yetersizliğinde Hipertonik Salin Solüsyonu Kullanımı ile İlgili.....

- ***Bileşik Hipertonik Salin Solüsyonunun Dekompanse Kalp Yetersizliği Üzerindeki Etkisi:*** Bu çalışmanın amacı, yüksek doz furosemidli hipertonik salin solüsyonunun (C-HSS) NYHA sınıf III kalp yetmezliği olan hastalarda hastaneye yatış süresi, geri kabul ve mortalite üzerine etkilerini değerlendirmektir.
- ***Kronik iskemik veya iskemik olmayan kardiyomiyopati ve %40'tan az ejeksiyon fraksiyonu olan dekompanse kalp yetersizliği hastaları (NYHA III) açık etiketli rastgele bir şekilde 2 gruba ayrıldı: ilk gruba günde iki kez 1 saatlik intravenöz furosemid (100 mg), bileşik C-HSS (100 ml) infüzyonu ve ciddi su kısıtlaması (500 ml/gün) yapıldı; ikinci gruba günde iki kez furosemid intravenöz bolus (100 mg) ve C-HSS olmadan su kısıtlaması (500 ml/gün) yapıldı. Her iki grupta da normal sodyum (120 mmol sodyum) alımı vardı. Taburcu olduktan sonra, iki grup da 120 mmol Na / gün ve 500-1.000 ml su / gün almaya devam etti. Birinci grupta (132 C-HSS hastası) ikinci gruba göre; idrara çıkma miktarında artış ve hastanede yatış süresinde azalma (7 \pm 2 güne karşı 4 \pm 2, P <0.01) gözlemlendi. Takip süresi boyunca (36 \pm 12 ay), birinci grubun ortalama geri kabul süresi anlamlı derecede yüksekti (31.84 \pm 7.58 aylara karşılık 15.60 \pm 6.25 ay, P <0.01) ve düşük mortalite oranı (%16,5'e karşılık %16,9, P <0.01) mevcuttu.***

- Sonuçlar, periyodik C-HSS uygulamasının, ciddi su kısıtlaması ve normal sodyum diyeti ile birlikte, NYHA sınıf III HF hastalarında hastaneye yatış süresini, geri kabul oranını ve mortaliteyi önemli ölçüde azalttığını göstermektedir (*Int Heart J 2017; 58: 601-607*).
- *Yüksek doz furosemid ile birlikte hipertonic salin, refrakter konjestif kalp yetersizliğinin kötüleştirilmesinde doz-tepki eğrilerini iyileştirir.* Kronik kalp yetersizliği (KKY) olan hastalarda diüretik yanıt verebilirlik; ünite diüretik dozu başına idrar oluşumu ile, mutlak idrar çıkışına veya diüretik dozuna göre daha iyi değerlendirilir. Diüretik direnci (optimum sıvı eliminasyonundan önce plato sodyum ve su atılım oranına ulaşıldığında ortaya çıkar), yüksek dozlarda furosemide HSS ilave edildiğinde aşılabılır.
Refrakter KKY'si olan hastaneye yatırılan hastalar 1: 1: 1 oranında randomize edildi. İlk aşamada (0-24 saat) furosemid dozları 125 mg, 250 mg, 500 mg şeklindeydi, böylece tüm hastalar 150 ml normal salin (%0,9) ile seyreltilmiş intravenöz furosemid aldı. Sonraki aşamada (24-48 saat) 150 ml HSS (%1,4) içerisinde seyreltilmiş aynı furosemid dozu: 125 mg alanlar Grup -1, 250 mg alanlar Grup -2 ve 500 mg alanlar Grup -3 olarak ayrıldı. Tüm hastaların idrar örnekleri infüzyondan 30, 60 ve 90 dakika sonra ve 3, 4, 5, 6, 8 ve 24 saat sonra toplandı. Her idrar örneği için diürez, sodyum atılımı, osmolarite ve furosemid konsantrasyonu değerlendirildi.
Furosemide eklenen HSS; tüm hastalarda ve tüm zaman noktalarında toplam idrar çıkışını, sodyum atılımını, idrar osmolalitesini ve furosemidin idrara ulaşımını arttırdı.
Yüzde artışı; idrar çıkışı için %18, 14 ve 14 idi, Toplam sodyum atılımı için %29, 24 ve 16 idi, Üriner osmolarite için %45, 34 ve 20 idi, toplam furosemid atılımı için sırasıyla %27, 36 ve 32 idi. Bu bulgular, bu hastalarda furosemid doz-cevap eğrilerindeki bir iyileşme ile tercüme edilmiştir, açıklanmıştır.
Sonuç: Bu sonuçlar, refrakter CHF tedavisinde HSS kullanımı için yeni patofizyolojik bir temel oluşturabilir, ufuk açabilir (To view enhanced content go to www.advancesintherapy.com Received: September 9, 2015 / Published online: October 31, 2015-).
- *Akut konjestif kalp yetmezliğinin tedavisi için furosemid ile hipertonic salin: Sistematik bir gözden geçirme ve meta-analiz:* İleri konjestif kalp yetersizliği tedavileri arasında intravenöz inotropik ajanlar, diüretik sınıftaki değişiklikler ve venöz ultrafiltrasyon veya hemodiyaliz bulunur. Bu yöntemler düzelen prognoz ile ilişkilendirilmemiştir ve kullanılabilirlik ve maliyet ile sınırlıdır. Sadece yüksek doz furosemid ile karşılaştırıldığında, eşlik eden (HSS) uygulama, iyi güvenlik profili ile gelişmiş klinik sonuçlar göstermiştir.

Akut KKY ile hastaneye yatırılan hastalarda HSS kullanımını araştıran randomize kontrollü çalışmalar için bir literatür araştırması yapılmıştır. HSS ile tedavi

edilen hastalar (kontrollerle kıyaslandığında), RRS'si 0.56 (%95 CI 0.41-0.76, $p = 0,0003$) tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma göstermiştir. HSS ile tedavi edilen hastalarda (kontrollerle kıyaslandığında) RR 0 ile 0.50 (%95 CI 0.33-0.76, $p = 0.001$) KY için hastaneye yeniden yatışın azaldığı gösterilmiştir. HSS ile tedavi edilen hastalarda ayrıca hastanede yatış süresinde azalma ($p = 0,0002$), daha fazla kilo kaybı ($p = 0,00001$) ve böbrek fonksiyonlarında korunma ($p = 0,00001$) görülmüştür. Bu meta-analizin sonuçları, ileri CHF ve eşlik eden hipertonik salin uygulamasına sahip hastalarda kilo kaybını arttırdığını, korunmuş böbrek fonksiyonunu ve hastanede yatış süresini, mortaliteyi, kalp yetmezliğini yeniden barındırmayı azalttığını göstermektedir.

Asitlerde Diüretiklerin Kullanımı:

İlerlemiş karaciğer hastalığının en sık görülen komplikasyonu olan asit; splanknik vaskülatürdeki hemodinamik değişiklikler ve sistemik vazodilasyonla sonuçlanan nörohumoral değişikliklerden kaynaklanır. Bu değişiklikler, glomerüler sodyum filtrasyonunun azalması ve tübüler yeniden sodyum reabsorbsiyonunun artmasıyla ilgili olarak istekli doyumsuz, aşırı sodyum retansiyonuna neden olur.

Yakın tarihli bir hipoteze göre, başlangıç faktörü splanknik yatağın vazodilasyonudur; bu da etkili kan volümünde azalmaya yol açar ve sonunda vazokonstriktör sistemlerin (katekolamin, renin-anjiyotensin, arginin-vazopressin) aktivasyonu ile sonuçlanır. Daha sonra glomerüler sodyum filtrasyon hızında azalma ile, özellikle kortekste renal vazokonstriksiyon meydana getirir; aldosteron sekresyonunda eşzamanlı bir artış böbrek tübülü tarafından sodyum reabsorbsiyonunun artmasına neden olur.

- Asitlerin tedavi algoritmaları arasında düşük sodyum diyeti, diüretikler, parasentez, transjuguler intrahepatik porto-sistemik şant, cerrahi ve ekstrakorporeal eliminasyon bulunur.³⁷
 - Parasentez ile etkin arteriyel kan volümü, kardiyak debi, plazma ANP konsantrasyonunda artış ve plazma renin aktivitesinde, plazma ALD konsantrasyonunda, plazma NE düzeylerinde azalma gösterildi.^{38,39}

Fakat sonuçlardaki olumlu bu erken evreyi hızla, etkili arteriyel kan hacminde geri dönüşümsüz bir azalma ile karakterize olan ve hastalığın evrimi üzerinde olumsuz bir etkisi olan “*Parasentez sonrası dolaşım disfonksiyon sendromu*” izledi.

- Parasentez masif asitlerde ilk tercih edilen tedavi olmasına rağmen, ılımlı miktardaki asitler negatif sodyum dengesini oluşturmak için tuz kısıtlaması ve diüretiklerle tedavi edilmelidir.^{40,41}

- Masif asitli hastalarda daha sık parasentezi önlemek, azaltmak veya geciktirmek için diüretikler de gereklidir.⁴²

Böbrek perfüzyonu ve GFR, asit dekompanseasyonunun erken aşamalarında korunduğundan, sekonder hiperaldosteronizm temel patogenetik faktördür ve sodyum retansiyonu esas olarak distal nefronda gerçekleşir.⁴³ Daha ileri aşamalarda, GFR azaldığında, sodyumun proksimal reabsorpsiyonu giderek artar ve yaygınlaşabilir.⁴⁴

Akılcı bir diüretik seçimi bu patogenetik arka zemine dayanmalıdır: etkinliği klinik çalışmalarla uzun süredir gösterilen antimineralokortikoidler (AA) her zaman kullanılmalıdır ve kulp-diüretikleri proksimal sodyum reabsorpsiyonu belirgin olduğunda gereklidir; çünkü proksimal renal tübüle etki eden ideal ilaç mevcut değildir. Aldosteron antagonistlerin sirozdaki asitlerin tedavisinde ilk basamak diüretikleri temsil ettiği bulunduktan sonra⁴⁶ klinik pratikte iki farklı program kullanılmaktadır: Birincisi, artan dozlarda spironolakton verilmesiyle oluşur ve sadece yüksek dozda aldosteron antagonisti dozlarına cevap vermeyen hastalara furosemid eklenir (ardışık diüretik tedavi). İkinci programın uygulamasında eş zamanlı aldosteron antagonisti ile kulp-diüretiği başlanır ve tedavinin başlangıcından itibaren cevap yoksa her iki diüretik dozu da artırılır (kombine diüretik tedavisi).⁴⁷

Non-azotemik hastalar; furosemid veya spironolakton, ardından gerekirse furosemid ve spironolakton kombinasyonu ile tedavi edilmek üzere randomize edildiğinde.⁴⁷ Tüm diüretik rejimleri ile birbirine yakın başarı oranlarına ulaşılmıştır; ancak furosemid ile monoterapide tekrar tekrar artırılan doz ayarlamaları ve büyük KCl takviyesi gerekmiştir. Kombine tedavide şiddetli hiperkalemi daha sık görülmesine rağmen, diüretik kaynaklı komplikasyonların toplanmış insidansı benzerdir.

- Araştırmacılar, sadece furosemid ile tedaviden kaçınılması gerektiği sonucuna varmışlar ve sıralı ya da kombinasyon tedaviyi tavsiye etmişlerdir.

Daha yakın zamanlarda, iki prospektif randomize klinik çalışmada, aşamalı ardışık ve kombinasyon tedavilerinin etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştırmıştır.^{47,48}

Spironolakton ve furosemid ile ya da sadece spironolakton ile tedavi edilmek üzere rasgele atanmış orta asitli non-azotemik sirozlu hastalarda; tedaviye yanıt oranının, asit mobilizasyonunun hızının ve diüretik tedavi ile indüklenen komplikasyon insidansının her iki grupta benzer olduğu bildirilmiştir.⁴⁷ Bir başka randomize çalışmada⁴⁸ sirozlu, orta asitli olan ve böbrek yetmezliği olmayan hastalarda sıralı ve kombine diüretik tedaviyi karşılaştırdı; sonuçta asitli hastalar tedaviye yanıtlarına göre kategorilere ayrılabilir.⁴⁹ %10'dan daha azı 78 mEq/gün'den daha fazla doğal sodyum atılımına (yani diüretiksiz) sahiptir: Bu hastalar nispeten ko-

runmuş karaciğer fonksiyonlarına sahiptir ve sadece diyet tuzu kısıtlamasına (88 mEq veya 2.000 mg/gün) cevap verecektir. Karaciğer fonksiyonu kötüleştiğinde, hastalar idrarda daha az sodyum atar ve sadece sodyum kısıtlaması negatif bir sodyum dengesi oluşturmak ve asit oluşumunu kontrol etmek için artık yeterli değildir.

- Hastaların çoğu, sodyum kısıtlı bir diyetle birlikte diüretiklere ihtiyaç duyacaktır. Bu rejim hastaların yaklaşık %90'ında etkilidir. Zamanla, başlangıçta diüretiğe cevap veren hastaların %20 kadarı diüretiğe dirençli hale gelir ve hastaların %5 ile %10'u bu rejime asla yanıt vermez, bunların refrakter asitleri vardır.
- Asitler diüretiklere dirençli olabilir, çünkü bu ilaçlar komplikasyonlara neden olur (hiponatremi veya böbrek yetmezliği) veya asitleri harekete geçiremez (veya parasentezden sonra tekrar birikmesini önleyemez).

Refrakter asitler **“Uluslararası Ascites Club”** Kriterlerine Göre Tanımlandı:⁴³

- (1) diüretik dirençli refrakter asitler: Furosemid (160 mg/gün) ve spironolakton (400 mg/gün) veya kulp-etkili ve distal etkili diüretiğin eşdeğer dozu ile tedavi edilirken haftada 1.5 kg'dan daha az kilo kaybı.
- (2) diüretikten etkilenmeyen refrakter asitler: Diüretikle indüklenen hiponatremi (sodyum seviyesi, <125 mEq/L), hiperkalemi gelişmesi (potasyum seviyesi, >5.5 mEq/L) nedeniyle etkili bir diüretik dozunun kullanılamamasının bir sonucu olarak haftada 1,5 kg'dan daha az kilo kaybı, böbrek yetmezliği (serum kreatinin seviyesinin iki katına çıkması veya serum kreatinin değerlerinin >2.5 g/dl olması) veya ensefalopati;
- (3) Geçmişte 50 ile 66 mEq/gün arasında sodyum kısıtlaması.

- Bu nedenle, iki tip refrakter asit vardır: Diüretikle kontrol edilemeyen/inatçı asit ve diüretik dirençli asit. Refrakter asitli hastalarda farklı tedaviler önerilmiştir: Parasentez ve plazma volümü genişlemesi, peritoneovenöz şant veya transjuguler intrahepatik porto-sistemik şant. Ne yazık ki, bu prosedürlerin sağ kalımı arttırdığı gösterilememiştir.

Siroz ve asitli olgularda diüretiğe yanıtın değerlendirilmesi, refrakter asitlerin teşhisi için de kullanılabilir.

Bu tür hastaları güvenilir bir şekilde tanımlamak için 8 saatlik furosemidin indüklediği natriürezis testinin kullanılabilirliği çalışılmıştır.⁵¹ Bu temelde, yeterli dozlarda diüretiğe yetersiz natriüretik yanıt refrakter asidi tanımlamak için kullanılabilir.

- Asitli sirotik hastalarda furosemide direncin mekanizmaları tarif edilmiştir. Artık furosemid farmakokinetiğinin siroz ile değişmediği iyi bilinmektedir.⁵⁴ Azalan yanıt birkaç faktörle açıklanabilir: (1) GFR'deki azalma ile orantılı olarak

renal tübüle daha az furosemid ulaşması. (2) dirençli asitli hastalarda gözlenen renal korteksin vazokonstriksiyonu, en önemli natriüretik potansiyele sahip nefronların sayısında bir azalmaya yol açar. (3) sodyumun proksimal tübülsten reabsorbsiyonunun artması, furosemidin eylem alanı olan henle kulpunun yükselen koluna ulaşan sodyum ve su miktarını azaltır.

Gergin veya refrakter asidin tedavisi için parasentez diüretiklerle mukayese edildiğinde: Hastalar parasentez ve intravenöz albümin infüzyonu veya diüretiklerle tedaviye randomize edildi; iki tedavi modeli ile de benzer sonuçlar bulundu.⁵²

- Bununla birlikte parasentez, hasta tedavisinin ve diüretik tedavinin sınırlamalarının üstesinden gelmek için kullanılmaktadır; ancak alternatif tedavilerde birtakım sorunlara yol açmakta ve tekrarlanan parasentezlere kesinlikle ihtiyaç duyulmaktadır.

Refrakter Asitlerde Yüksek Doz Furosemid + HSS

Diüretiklere dirençli refrakter asitler ve diüretiklerle çözülemeyen zorlu refrakter asitli hastalar, intravenöz furosemid ve HSS ile tedaviye veya tekrarlayan parasentez uygulamasına randomize edildiklerinde; intravenöz furosemid infüzyonları (dozlar, günde iki kez 250-1.000 mg) ve küçük hacimli HSS (150 ml %1,4 - %4,4 NaCl) kombinasyonu, kabulden sonraki ilk günden taburcu edilmeden önceki 3 güne kadar, su kısıtlaması ve normal sodyum diyeti ile uygulandı.

- Hastalara parasentez yatıştan sonraki birinci günden çıkıştan 3 gün öncesine kadar (4-6 L/gün) uygulandı ve alınan her litre asit sıvısına karşı 5- 8 g albümin verildi. Son parasentezde (girişten 3 gün sonra) toplam 8,7-2,5 L asitli sıvı çıkarıldı ve asitli sıvının her litresi başına 8 g albümin İV olarak verildi.⁴¹

Asidin son mobilizasyonundan sonra hastalar, oral furosemid (maksimum 160 mg/dl'ye kadar artan dozlar) ve oral spironolakton (400 mg) ile diüretik tedavisi almak üzere atanmıştır. Hastanede kaldıkları süre boyunca hastalara, sıvı kısıtlaması olan normal bir sodyum diyeti uygulandı (*Antonino Tuttolomondo, Antonio Pinto et al. Semin Nephrol 31:513-522 © 2011*). Furosemid/HSS ile tedavi edilen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek diürez miktarı ve plazma sodyum konsantrasyonları, önemli ölçüde daha düşük vücut ağırlığı, daha az bacak ödemi ve plevral effüzyon prevelansı saptandı. Hastaların serum kreatinin düzeyleri furosemid/HSS ile tedavi edilenlerde daha fazla düşüktü (1,45 \pm 0,3 mg/dl'ye karşı 1,7 \pm 0,5 mg/dl). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır.

İki grup arasındaki diğer laboratuvar ve klinik değişkenler: plazma amonyum, potasyum düzeyleri, yeni başlayan hepatik ensefalopati atakları, gastrointestinal

kanama, akut böbrek yetmezliği veya önceden var olan böbrek yetmezliğinin ilerlemesi, hepatorenal sendrom veya mortalite idi.

Araştırmacılar, yüksek doz furosemid ile az miktarda HSS ile tedavinin, refrakter asitli hastalarda tekrarlanan parasentez ile diüretik tedaviden daha güvenli ve etkili olduğu sonucuna vardı. Çalışmanın potansiyel olarak önemli bir bulgusu, yüksek doz furosemid diürezinin yüksek hacimli parasentez kadar böbreğe zarar vermeyebileceğiydi; furosemid / HSS sonrası serum kreatinin seviyeleri parasentez sonrakinden daha düşüktü (istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olmasa da).⁵⁶⁻⁵⁹ Yüksek doz furosemid ile tedavi edilen grupta daha yüksek oranda hepatik ensefalopati gözlemlenmedi. Serebral hiperemi ile kombine edilen hücresel osmolaritenin birlikte düzenlenmesi, ensefalopatide beyin ödeminin gelişimini açıklayabilir.²³ HSS infüzyonu beyin ödeminin şiddetini osmotik olarak azalttığından, bu grupta hepatik ensefalopatiden kaçınılmış olması mümkündür.

Konjestif KY’de HSS ve Furosemid ile Kombine Tedavi Neden Etkilidir?

Ciddi ve refrakter konjestif KY tedavisinde önerilen kombine infüzyonun etkinliğini açıklayan mekanizma; HSS’nin osmotik etki yoluyla ekstravasküler sıvının intravasküler boşluğa anlık mobilizasyonunu, ekstraselüler sıvının kendisinin genişlemesini ve intravenöz furosemid infüzyonunun etkisi ile hızlı atılımını kapsayabilir.⁶⁰

Ayrıca HSS, böbrek kan akımındaki artışla furosemidin etkisini kolaylaştırabilir ve bu hastalarda konjestif KY’nin kendisine veya yaşa bağlı böbrek fonksiyonunda bir azalmaya bağlı olarak sıklıkla görülen furosemid direncinin üstesinden gelmeye yardımcı olabilir.^{17,19,20,49,61,62}

Kalp yetmezliğinin patofizyolojisinin kanamaya cevap ile birkaç benzerliği vardır. Bu nedenle, bu hastalarda böbrek kan akımının sodyum tutulumu üzerindeki etkisi ve böbrek perfüzyonu arttığında tersine çevrilen anti- natriürezis iyi belgelenmiştir; ilerlemiş hastalığı olan hastalarda renal vasküler yanıtın sodyum retansiyonuna katılması olasıdır.

- Bu nedenle, böbrek kan akımındaki artış, konjestif KY’de sodyum retansiyonunu önleyebilecek önemli bir mekanizma olabilir.⁶³
- İntravenöz hipertonic salin infüzyonu, plazma sodyum konsantrasyonunu ve plazma osmolalitesini hızla artırır, sıvı volümünü vasküler kompartmana doğru anında harekete geçirir, plazma volümü ve böbrek kan akımını da artırır.⁶⁷ Ek olarak, eritrositlerden ve endotel hücrelerinden hücre dışı boşluğa kaydırılan sıvı, kapiller hidrolik direncin azalmasına neden olur.⁷ Hücre dışı sıvı volümünün hızlı genişlemesi, artan peritübüler hidrostatik basınç ve birlikte proksimal

Na reabsorbsiyonunda azalma ile artan Na atılımından plazma ve peritübüler onkotik basınç sorumludur.⁶⁴

- Furosemidin yüksek dozlarda HSS ile eşzamanlı uygulanması renal sodyum atılımını artırır; çünkü böbrek kan akışındaki artış furosemidin henle kulpundaki konsantrasyonunun optimum olmasını sağlar.

Furosemid/HSS ile tedavi hem hacim genişlemesi hem de sinüzoidal portal basıncın azalması nedeniyle asitli hastalarda faydalı olabilir; bu da plazma renin aktivitesinde ve serum aldosteron seviyelerinde azalmaya, böbrek kan akımı ve GFR'de artışa ve dolayısıyla natriürezin düzelmesine neden olur. Bu etki, hiperdinamik dolaşımın olası bir alevlenmesi ile sistemik vasküler direncin daha da azalması ve kardiyak debide daha fazla artış olmasına rağmen ortaya çıkar.

- Küçük hacimli HSS, plazma sodyum konsantrasyonunu ve plazma osmolalitesini açıkça artırır, bu da sıvının vasküler bölmeye hızlı bir şekilde yeniden dağıtılması ile neticede renal plazma akımında artışı sağlar.⁶⁵⁻⁶⁷ Hücre dışı sıvı hacminin hızlı genişlemesi, artmış hidrostatik basınç ile kombinasyon halinde proksimal tübüldeki sodyumun yeniden emilimini azaltan peritübüler onkotik basıncı da düşürür.^{8,61} HSS bu nedenle diüretik verimliliğini artırabilir; çünkü HSS arteriyel dolaşım hacmini genişletir ve henle kulpunun çıkan bacağına sodyum ulaşımını artırır.

Pratik Uygulamaya Destekler

Diüretik ilaçlar genellikle makul bir şekilde kullanıldığında ödem için etkili bir tedavidir. Bununla birlikte, birçok hasta etkilerine karşı dirençli hale gelir. Diüretik ilaçlara uyum ve diüretik direncine benzer mekanizmalar neden olabilir. Kalp yetersizliği ve asit, diüretik direncin çok sık iki klinik durumunu gösterir.

Asitlerde ve konjestif kalp yetmezliğinde diüretik direncin üstesinden gelmek için çeşitli tedavi stratejileri önerilmiştir. Refrakter konjestif kalp yetmezliği ve refrakter asitlerde küçük hacimli HSS ile intravenöz yüksek doz furosemid çalışmaları, stratejinin bu klinik durumları yönetmek için uygun ve kısmen etkin bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

®- Deneyimlerimiz; bu tedavinin güvenilirliği ve tolere edilebilirliğini ve de her iki klinik durumda da etkinliğini gösterdi. Refrakter konjestif KY'li hastalarda, yüksek doz furosemid ve HSS ile tedavi etkili olup iyi tolere edilmiştir.^{30,31} Konjesyonun klinik bulguları ve semptomlarını hafifleterek yaşam kalitesini artırır.³² NH markerlerinin plazma seviyelerini ve enflamatuvar aktivasyonu azaltır, olumsuz etki riski yüksek daha agresif tedavileri geciktirebilir, ayrıca bu kombinasyonun süreli faydaları vardır, mortaliteyi ve hastaneye yeniden kabul oranlarını azaltır.³²

Refrakter asidi olan hastalarda, hepatik ensefalopati gibi yüksek furosemid dozajlarına bağlı yaygın yan etkileri arttırmadan yüksek doz furosemid ve HSS ile tedavi edilen konjestif KY hastalarında; asit, plevral effüzyon ve/veya bacak ödeminin kontrolü; hemodinami ve böbrek fonksiyonları yakından takip edilerek tedavide bu stratejinin tek başına yüksek doz diüretik kullanımına göre anlamlı olarak daha iyi olduğu kabul edildi.⁵⁵

Not Defterimden-Hipertonik NaCl ve yüksek doz Furosemid kokteylleri gibi spesifik dekonjesyon tedaviler; ağır konjesyonlu kalp yetersizliği hastalarında kanıta-dayanmayan, fakat tecrübeli klinisyenlerce yüksek hasta potansiyeline dayanan, kimi zaman itibarı yüksek önemli fakat en önemlisi alternatifsizlik ve çaresizlikten dolayı deneyimlere dayanarak bireysel olarak kullanılmaktadır. Bu tedaviler ile 25 yılı aşkın deneyimlerimize ve kalp yetersizliği sendromu hasta pratiğimize yoğunlaşmış bilgilerimize dayanarak: Bu stratejiler kesinlikle rutin ve standardize edilmiş tedavi modelleri değildir.

Kaynaklar

1. Fonarow GC. The Acute Decompensated Heart Failure NationalRegistry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. Rev CardiovascMed. 2003;4 Suppl 7:S21-30.
2. DiBona GF, Sawin LL. Role of renal nerves in sodium retention of cirrhosis and congestive heart failure. Am J Physiol. 1991;260:R298-305.
3. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis.2004;43 Suppl 1:S1-290.
4. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005;26:384-416.
5. Riegger AJ. Neuroendocrine excitation in heart failure. Br Heart J. 1994;72 Suppl:S28-30.
6. de Felipe J Jr, Timoner J, Velasco IT, Lopes OU, Rocha-e-Silva M Jr. Treatment of refractory hypovolaemic shock by 7.5% sodium chloride injections. Lancet. 1980;2:1002-4.
7. Kreimeier U, Brueckner UB, Schmidt J, Messmer K. Instantaneous restoration of regional organ blood flow after severe hemorrhage: effect of small-volume resuscitation with hypertonic/hyperoncotic solutions. J Surg Res. 1990;49:493-503.
8. Monteiro Pacheco A Jr, Martins Coimbra RS, Kreimeier U, Frey L, Messmer K. Hypertonic volume therapy: feasibility in the prevention and treatment of multiple organ failure and sepsis. Sao Paulo Med J. 1995;113:1053-60.
9. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. Eur Heart J. 2010;31:703-11.
10. Dar O, Cowie MR. Acute heart failure in the intensive care unit:epidemiology. Crit Care Med. 2008;36 Suppl:S3-8.
11. Schrier RW. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: is there a difference? Nat Clin Pract Nephrol. 2007;3:637.
12. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1527-39.
13. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. Crit Care Med. 2008;36 Suppl:S75-88.

14. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008;34:957-62.
15. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:8-18.
16. Jose P, Skali H, Anavekar N, et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2886-91.
17. Cody RJ, Ljungman S, Covit AB, et al. Regulation of glomerular filtration rate in chronic congestive heart failure patients. *Kidney Int.* 1988;34:361-7.
18. Stevenson LW, Brunken RC, Belil D, et al. Afterload reduction with vasodilators and diuretics decreases mitral regurgitation during upright exercise in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:174-80.
19. Heart Failure Society of America. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2006;12:e1-2.
20. Brater DC. Resistance to loop diuretics. Why it happens and what to do about it. *Drugs.* 1985;30:427-43.
21. Brater DC. Diuretic resistance: mechanisms and therapeutic strategies. *Cardiology.* 1994;84 Suppl 2:57-67.
22. Kaissling B, Stanton BA. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased sodium delivery. I. Ultrastructure. *Am J Physiol.* 1988;255:F1256-68.
23. Vaquero J, Chung C, Cahill ME, Blei AT. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 2003;23: 259-69.
24. Epstein M, Lepp BA, Hoffman DS. Potentiation of furosemide by metolazone in refractory edema. *Cur Ther Res.* 1977;21:656-67.
25. Ikram H, Chan W, Espiner EA, Nicholls MG. Haemodynamic and hormone responses to acute and chronic frusemide therapy in congestive heart failure. *Clin Sci (Lond).* 1980;59:443-9.
26. Cody RJ. Management of refractory congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1992;69:141G-9G.
27. Cody RJ. Diuretics in the management of congestive heart failure. *Cardiologia.* 1998;43:25-34.
28. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, et al. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:376-82.
29. Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med.* 1991;114:886-94.
30. Paterna S, Parrinello G, Amato P, et al. Tolerability and efficacy of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution in refractory congestive heart failure. *Adv Ther.* 1999;16:219-28.
31. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2000;2:305-13.
32. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J.* 2003;145:459-66.
33. Schulz H, Langvik TA, Lund Sagen E, et al. Radioimmunoassay for N-terminal probrain natriuretic peptide in human plasma. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001;61:33-42.
34. Goetze JP, Kastrup J, Pedersen F, Rehfeld JF. Quantification of pro-B-type natriuretic peptide and its products in human plasma by use of an analysis independent of precursor processing. *ClinChem.* 2002;48:1035-42.
35. Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high-dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure: a double-blind study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1997-2003.
36. Tuttolomondo A, Pinto A, Di Raimondo D, et al. Changes in natriuretic peptide and cytokine plasma levels in patients with heart failure, after treatment with high dose of furosemide plus hypertonic saline solution (HSS) and after a saline loading. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21:372-9.
37. Arroyo V, Gines A, Salo J. A European survey on the treatment of ascites in cirrhosis. *J Hepatol.* 1994;21:667-72.

38. Panos MZ, Moore K, Vlavianos P, et al. Single, total paracentesis for tense ascites: sequential hemodynamic changes and right atrial size. *Hepatology*. 1990;11:662-7.
39. Pozzi M, Osculati G, Boari G, et al. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology*. 1994;106:709-19.
40. Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38:258-66.
41. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology*. 1996;23:164-76.
42. Fernandez-Esparrach G, Guevara M, Sort P, et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol*. 1997;26:614-20.
43. Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut*. 2010;59:10-1.
44. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology*. 1983;84:961-8.
45. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007;56:1310-8.
46. Fogel MR, Sawhney VK, Neal EA, et al. Diuresis in the ascitic patient: a randomized controlled trial of three regimens. *J Clin Gastroenterol*. 1981;3 Suppl 1:73-80.
47. Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol*. 2003;39:187-92.
48. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut*. 2010;59:98-104.
49. Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18:736-53.
50. Arroyo V, Rodes J. A rational approach to the treatment of ascites. *Postgrad Med J*. 1975;51:558-62.
51. Spahr L, Villeneuve JP, Tran HK, Pomier-Layrargues G. Furosemide- induced natriuresis as a test to identify cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology*. 2001;33:28-31.
52. Quintero E, Gines P, Arroyo V, et al. Paracentesis versus diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. *Lancet*. 1985;1:611-2.
53. Villeneuve JP, Verbeeck RK, Wilkinson GR, Branch RA. Furosemide kinetics and dynamics in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;40:14-20.
54. Pinzani M, Daskalopoulos G, Laffi G, Gentilini P, Zipser RD. Altered furosemide pharmacokinetics in chronic alcoholic liver disease with ascites contributes to diuretic resistance. *Gastroenterology*. 1987;92:294-8.
55. Licata G, Tuttolomondo A, Licata A, et al. Clinical trial: highdose furosemide plus small-volume hypertonic saline solutions vs. repeated paracentesis as treatment of refractory ascites. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:227-35.
56. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology*. 2003;124:634-41.
57. Lenaerts A, Codden T, Henry JP, et al. [Biological factors influencing response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2001;25:268-72.
58. Swezey SE, Meffin PJ, Blaschke TF. Measurement of furosemide by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr*. 1979;174:469-73.
59. Kramer BK, Schweda F, Riegger GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med*. 1999;106:90-6.
60. Maningas PA, Mattox KL, Pepe PE, et al. Hypertonic salinedextran solutions for the prehospital management of traumatic hypotension. *Am J Surg*. 1989;157:528-4.
61. Mazzoni MC, Borgstrom P, Arfors KE, Intaglietta M. Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol*. 1988;255:H629-37.
62. Vasko MR, Cartwright DB, Knochel JP, Nixon JV, Brater DC. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1985;102:314-8.

63. Pickkers P, Dormans TP, Russel FG, et al. Direct vascular effects of furosemide in humans. *Circulation*. 1997;96:1847-52.
64. Hollenberg NK. Control of renal perfusion and function in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1988;62:72E-5E.
65. Christ F, Niklas M, Kreimeier U, et al. Hyperosmotic-hyperoncotic solutions during abdominal aortic aneurysm (AAA) resection. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41:62-70.
66. Oliveira RP, Weingartner R, Ribas EO, Moraes RS, Friedman G. Acute haemodynamic effects of a hypertonic saline/dextran solution in stable patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2002;28:1574-81.
67. Kreimeier U, Frey L, Dentz J, Herbel T, Messmer K. Hypertonic saline dextran resuscitation during the initial phase of acute endotoxemia: effect on regional blood flow. *Crit Care Med*. 1991; 19:801-9.
68. Lassus JP, Nieminen MS, Peuhkurinen K, et al. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J*. 2010;31:2791-8.

EMA TIP KİTAPBEVİ

EMA TIP KİTABEVİ

4.6.B

Osmotik Diüretik Mannitol

Mannitol ile Osmotik Nefrozis

Mannitol genellikle kafa içi ve göz içi basınçlarını düşürmek için kullanılır. Büyük dozlar, masif mannitol infüzyonlarının akut böbrek yetmezliği (MI-ARF[Mannitol ile ilişkili, akut böbrek yetersizliği]), yani osmotik nefroz, ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Başlarken:

Kimyasal olarak mannitol; bir alkol ve bir şeker veya bir poliol, ksilitol veya sorbitol'e benzer.²

- Mannitol; kan plazma osmolalitesini yükselterek beyin ve beyin omurilik sıvısı da dahil olmak üzere dokulardan, interstisyel sıvı ve plazmaya daha fazla su akımı sağlayarak kan plazma osmolalitesini yükseltir. Sonuçta beyin ödeminde, kafa içi basınç artışında ve beyin omurilik sıvısı veya tüm ekstrasvasküler bölmelerin (dokuda intraselüler dahil intertisyum) sıvı volümünde ve basıncında azalma olabilir.^{4,8,9}
- Bir diüretik olarak, mannitol; renal tübülüste yeniden emilmediği için diürezis indükler, böylece glomerüler filtratın osmolalitesini artırır, suyun atılmasını kolaylaştırır ve sodyum, klorür ve diğer çözünenlerin renal tübül reabsorbsiyonunu inhibe eder.^{4,5,9,10}

70-100 dakikalık yarılanma ömrü ile idrardan hızla atılır.^{4,8} MI-ARF/MION (Mannitol ile ilişkili akut böbrek yetersizliği/osmotik nefroz) henüz açıklığa kavuşturulamamıştır; ancak yüksek mannitol konsantrasyonları ve hücre dışı sıvı hacmi, tübül basınçlar, ozmolarite ve ozmolar boşlukta meydana gelen değişiklikler ile oluşan renal vazokonstriksiyon katkıda bulunan faktörler olabilir.^{4,8-10}

Mannitolün böbrek profili üzerindeki etkileri aşağıdakilerle karakterize edilir:^{4,6-8,10}

1. Yoğun diürez/natriürezis,
2. İzometrik tübüler vakuolizasyon (*isometric vacuolization of proximal tubular epithelium*),
3. İdrar konsantrasyonu ve dilüsyon kapasitesinin bozulması,
4. Medüller hipertonsitenin sapması,
5. Artmış renal interstisyel ve tüp içi basınçlar,
6. Artan hücre dışı sıvı hacmi,
7. Kortikal ve medüller kan akışındaki değişiklikler

Mannitolün Diüretik Etkileri

İntravenöz mannitol uygulaması canlı diüretik/natriüretik cevap ile sonuçlanır. Doza bağlı olarak, insanlardaki idrar akımı filtrelenmiş su yükünün %20-30'una ulaşabilir ve filtrelenmiş sodyumun (Na) %10-15'ine kadar diürezin ağırlığı sırasında atılabilir.^{4,8,10,11} Kalsiyum, magnezyum, fosfat ve bikarbonat gibi diğer iyonların atılımı da artar. Mannitol, endojen natriüretik ajanların üretimini indükler ve antinatriüretik hormon sistemlerini baskılar, böylece diüretik/natriüretik etkilere katkıda bulunur.^{4,8,10}

Tübüler Etkileri:

Geçmişteki birçok çalışma, mannitolün diüretik etkisinin elde edildiği dominant mekanizma olan tübüler etkilerine odaklanmıştır. Bununla birlikte, nefron boyunca tuz ve su reabsorpsiyonu üzerindeki etkilerine ek olarak, mannitolün tübüler etkilerini etkileyebilecek ve ayarlanabilecek önemli glomerüller, sistemik ve renal hemodinamik etkilere sahiptir.

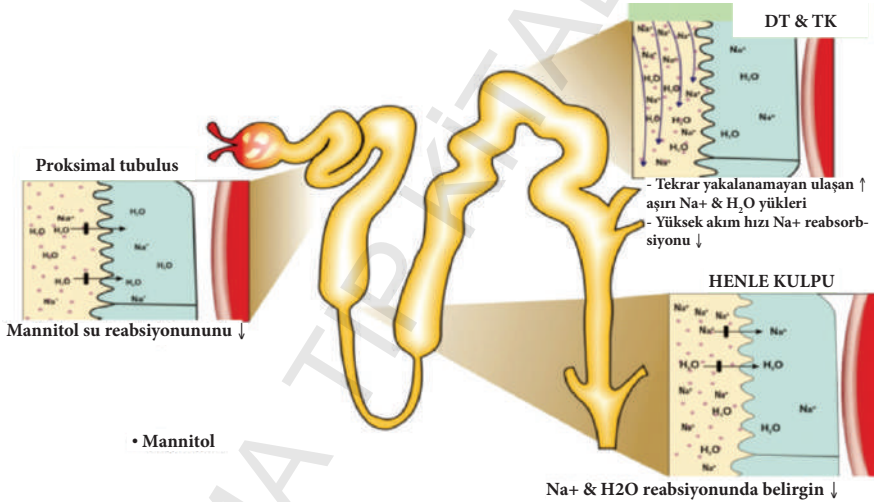
Mannitol minimum tübüler rezorpsiyon (%) ile glomerülden serbestçe filtre olur ve İV verilen mannitolün %90'ı 24 saat içinde idrarla atılır.^{4,11}

Tübülüs: Mannitolün proksimal nefrondaki Na⁺ taşınması üzerine direkt inhibe edici etkisi yoktur. Daha ziyade su taşınması üzerindeki etkisi sayesinde Na⁺ taşınmasını indirekt olarak etkiler. Tübüler sıvıdaki mannitolün zorunlu varlığı su emilimini azaltır ve sonuçta tübüler sıvıdaki Na⁺ konsantrasyonu azalır. Sonuç ola-

rak, hücrel su içeriği düşer ve Na^+ 'nın hareket etmesi gereken konsantrasyon gradyanı yükselir. Bu da Na^+ 'nın dışa taşınmasını azaltır.

Aynı zamanda, Na^+ 'nın tübül içine pasif geri akımını arttırır ve net Na^+ reabsorbsiyonunda progresif bir düşüşe yol açar (Şekil 1). Tübül Na^+ konsantrasyonu, peritübül sıvıdaki seviyenin 30-40 mmol/L altına ulaştığında, Na^+ taşınması için ulaşması gereken gradyanı kısıtlayıcı bir dereceye ulaşılır ve net Na^+ reabsorbsiyonunu durur.^{1,4,11,12} Şişmiş ve vakuolize tübül hücrelerin (ON [osmotik nefroz]) ortaya çıkan etkileri, proksimal lümen çapında önemli ve geri dönüşümlü bir azalmaya yol açar.¹¹⁻¹³

Henle Kulpu: Mannitol, tübülüsün 'inen' ve 'ince çıkan' bacaklarında su ve tuz reabsorbsiyonunda belirgin azalmaya yol açar ve bunu kalın çıkan bacakta artmış Na^+ yükünün inkomplet yakalanması takip eder.^{4,8,14} (Şekil 1)



Şekil 1. Tübülüs Membranları Üzerindeki Su ve Sodyumun Hareketini Gösteren Mannitolün Tübülüs Etkileri. Kısalt: DT&TK- Distal tübülüs ve Toplayıcı Kanal. (Ren Fail, 2014; 36(7): 1169-1176. 2014 Informa Healthcare USA, Inc. DOI: 10.3109/0886022X.2014.926758)

Distal tübülüs ve Toplama Kanalı: Distal tübüle ve toplama kanalına tuz ve su ulaşması, osmotik diürez sırasında belirgin bir şekilde artmaktadır. Bununla birlikte, nefronun nihai segmentleri, artan tuz ve su yüklerini geri yakalamakta yetersiz olur ve yüksek distal akım hızı, toplama kanalının sonraki kısmında Na^+ reabsorbsiyon kapasitesinin aşmasına neden olur?^{4,14}

İdrarda Çözünen Atılımı ve Medüller Tonisite

Osmotik diürez, idrarın konsantre veya dilüe olabilmesini ortadan kaldırma eğilimindedir. İdrarda artan çözünen (solut 'solute') atılımı; afferent arteriolar vazokonstriksiyonu ve dolayısıyla düşmüş GFR (glomerüler filtrasyon hızı) ve sonra da oligüri/anüriye neden olan yoğun bir tubulo-glomerüler 'geri besleme'yi (feedback) tetikleyebilir. İdrar konsantrasyonu ve dilüsyon kabiliyeti ciddi şekilde bozulur ve idrar osmolalitesi zirve diürez sırasında izotonikliğe yaklaşma eğilimindedir. Bu osmotik zorla giriş kısmen medüller yıkanmaya ('washout') ve medüller hipertonsite kaybına bağlıdır.^{4,14,15}

Hücre dışı Sıvı Volümü ve Renal Vasküler Dinamikler

Mannitol tipik olarak dilüsyonel hiponatremiye neden olan hücre dışı sıvı volümünü artırır. Hipertonik olduğundan, plazma osmolaritesini ve osmolar aralığı artırır. Düşük dozlarda mannitolün kortikal ve medüller renal kan akımını arttırabileceği ancak daha yüksek konsantrasyonlarda böbrek vazokonstriksiyonuna neden olma eğilimi olduğu varsayılır.^{4,6-8,11}

- Güvenli ve potansiyel olarak zararlı mannitol dozu; bazı araştırmacılar tarafından mannitolün zararlı etkilerinin doğrudan dozu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Oligüriyi tedavi etmek için 24 saat boyunca 0.05-0.20 kg mannitol, genellikle intravenöz olarak %15-20 Mannitol solüsyonu ile kullanılır. İntrakraniyal veya göz içi basıncı azaltmak için, %20'lik solüsyon 30 ile 60 dakika boyunca intravenöz olarak (0.15-0.20 g/kg'dır) verilir.^{4,8,14,16}
- 'Osmotik nefroz' paradoksu; tavşanlara verilen yüksek mannitol dozunun proksimal tübüler hücrelerde şişmeye ve vakuolizasyona neden olduğunu göstermiştir.^{6,8,14} Benzer tübüler değişiklikler nadiren, mannitol ile osmotik diürez uygulanan hastalardan alınan renal biyopsilerde de görülmüştür.¹⁴
- Yüksek dozda mannitol infüzyonunun ilişkili olaya yakın uygulama zamanı olduğu ve daha sonra da oligürük ARF gelişimi bildirilmiştir.

Sonuçlar: Bahsedilen tüm çalışmaların kapsamlı bir incelemesi MI-ARF/MION'un; bireysel olgu senaryolarına bağlı olarak 12 saat ile 7 gün arasında, ancak genellikle 24 ile 48 saat arasında, bir zaman aralığında ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

- Olgu sunumları/serilerinde belirtildiği gibi mannitol dozu genellikle 0.40 kg/gün'den yüksektir; ancak 0.15-0.20 kg/gün gibi düşük dozlar da MI-ARF/MION'a neden olabilir ve daha yüksek infüzyon oranları daha ciddi hasarlar ile ilişkilidir.

Mannitolün kesilmesi birincil tedavi şeklidir; ancak gerektiğinde ultrafiltrasyonlu veya filtresiz diyaliz (hemo/peritoneal) hayat kurtarıcı olabilir. Yukarıdaki-lerle birlikte, iyi klinik iyileşme kural olarak genellikle iyi bir prognoza sahiptir. Ayrıca, idrar sitolojisi ve bazen böbrek biyopsisi (şüpheli durumlarda) MI-ARF/MION tanısı için yararlı bir ipucu sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:491–503.
2. Smith H. Renal excretion of hevitols and their derivatives and of endogenous creatinine like chromogen in dog and man. *J BiolChem.* 1940;135:231–250.
3. Selkurt EE. Changes in renal clearance following complete ischemia of kidney. *Am J Physiol.* 1945;144:395–403.
4. Better OS, Rubinstein I, Winaver JM, Knochel JP. Mannitol therapy revisited (1940–1997). *Kidney Int.* 1997;52:886–894.
5. Van Hengel P, Nikken JJ, de Jong GM, Hesp WL, van Bommel EF. Mannitol-induced acute renal failure. *Neth J Med.* 1997;50:21–24.
6. Gadallah MF, Lynn M, Work J. Case report: mannitol nephrotoxicity syndrome: role of hemodialysis and postulate of mechanisms. *Am J Med Sci.* 1995;309:219–222.
7. Bragadotir G, Redfors B, Ricksten SE. Mannitol increases renal blood flow and maintains filtration fraction and oxygenation in postoperative acute kidney injury: a prospective interventional study. *Crit Care.* 2012;16(4):R159.
8. Dziedzic T, Szczudlik A, Klimkiewicz A, Rog TM, Slowik A. Is mannitol safe for patients with intracerebral hemorrhages? Renal considerations. *Clin Neurol Neurosurg.* 2003;105:87–89.
9. Tsai SF, Shu KH. Mannitol-induced acute renal failure. *Clin Nephrol.* 2010;74:70–73.
10. Hung KY, Tsai TJ, Hsieh BS. Mannitol-induced acute renal failure successfully treated with peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1995; 15:85–87.
11. Rello J, Triginer C, Sa'nchez JM, Net A. Acute renal failure following massive mannitol infusion. *Nephron.* 1989;53:377–378.
12. Docchi D, Berardi E, Baldrati L. Mannitol-induced acute renal failure. *Nephron.* 1994;68:141.
13. Sakemi T, Ikeda Y, Ohtsuka N, Ohtsuka Y, Tomiyoshi Y, Baba N. Acute renal failure associated with mannitol infusion and reversal with ultrafiltration and hemodialysis. *Nephron.* 1996;73(4): 733–734.
14. Visweswaran P, Massin EK, Dubose Jr TD. Mannitol-induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:1028–1033.
15. Goldwasser P, Fotino S. Acute renal failure following massive mannitol infusion. Appropriate response of tubuloglomerular feedback? *Arch Intern Med.* 1984;144:2214–2216.
16. Pe'rez-Pe'rez AJ, Pazos B, Sobrado J, Gonzalez L, Ga'ndara A. Acute renal failure following massive mannitol infusion. *Am J Nephrol.* 2002;22:573–575.

Pratikte- Mannitol Solüsyonu:

Ekstraselüler sıvının osmolaritesini arttırarak osmotik diürez meydana getirmek amacı ile kullanılmaktadır. Etkisi 15-30 dakika içinde başlar ve 1,5-6 saat sürer.

Etkin Madde: **MANNİTOL**

Ticari isim: %20 Mannitol Solüsyonu

Preparat şekli: 100/150/250/500/ 1.000 ml (100 ml de 20 g mannitol)

Uygulanması sırasında Dikkat Edilecek Noktalar:

Sadece infüzyon şeklinde uygulanır; intravenöz kullanımda özellikle dikkat edilmesi gerekenler:

- Damar dışına çıkması enflamasyon ve tromboflebite neden olur.
- Geniş bir ven yolu tercih edilmelidir.
- Özellikle gebeliğin ilk üç ayında önemli bir endikasyon olmadıkça kullanılmalıdır
- Mannitol solüsyonları kan transfüzyonu ile birlikte aynı damar yolundan uygulanmamalıdır.
- Özellikle serum osmolaritesi 320 mOsm/L'nin üzerine çıktığında (hipernatremi ve dehidratasyon gibi) akut böbrek yetmezliğine, uzun süreli kullanıldığında ise intrakraniyal basınçta rebound artışa yol açabileceği unutulmamalıdır.

- Klinikte kullanımı sırasında mutlaka serum Na⁺, K⁺ düzeyleri ve osmolarite, sıvı dengesi, idrar miktarı yakından takip edilmelidir.
- Yeterli idrar akımı sağlanana kadar hastaya mannitol verilmemelidir. Özellikle yetersiz idrar çıkışı ya da yüksek dozda mannitolün verilmesi hastada mannitol birikimine neden olur. Serum Na⁺ düzeyi ve serum osmolaritesi (2-4 saatte bir), kan gazı ve serum elektrolitleri (4-6 saatte bir), hemoglobin/hematokrit, PT, APTT, trombosit sayısı (6-12 saatte bir) kontrol edilmelidir.
- Hipotansiyon yönünden dikkatli takip edilmelidir.
- Mannitol çözeltileri kimyasal olarak stabil olmakla birlikte, konsantrasyon çözeltileri düşük ısılarda kristalleşir. Kristalizasyon oluştuğunda, çözelti hafifçe ısıtılarak ve kuvvetlice çalkalanarak giderilmelidir. Buna rağmen tam bir çözünme olmazsa kullanılmamalıdır.

Uygulama:

1. Erişkinlerde ortalama doz 24 saatte 50-100 gr. (100 ml %20 mannitolde 20 gr mannitol bulunur).
2. Mannitol aralıklı dozlarda, 10-20 dakikada gidecek (yavaş bolus ile) şekilde uygulanabilir.
3. %20 Mannitol, hastada diürez başlamamışsa en çok 500 ml ye kadar verilebilir. Bu dozdan fazlası verilmemelidir.
4. Mannitolü verme hızı saatteki idrar çıkışına göre ayarlanmalıdır (idrar: saatte/30-50 ml).

Mannitol Endikasyonlar:

Mannitol dört (FDA) onaylı kullanıma sahiptir:¹⁻⁴

1. Mannitol kafa içi basıncının ve beyin kütleinin azaltılması için onay sahibidir.
2. Mannitol, başka yollarla düşürülemezse göz içi basıncını düşürmek için onaylanmıştır.
3. Mannitol, geri dönüşümsüz hasardan önce oligürik fazı önlemek veya tedavi etmek için, akut böbrek yetmezliğinde diürezi teşvik edebilir.
4. Mannitol ayrıca toksik maddelerin, materyallerin ve metabolitlerin atılımını arttırmak için diürezi teşvik edebilir.

Mannitolün FDA onaylı olmayan birçok kullanımı daha vardır:

- Mannitol, hastayı kalp-akciğer 'Bypass'ına koymadan önce Kalp-Akciğer Makinesini hazırlamak (doldurmak) için kullanılabilir.
- Mannitol, böbrek kan akımı azaldığında böbrek fonksiyonlarını korumaya yardımcı olabilir. Mannitolün böbrek hücrelerinin şişmesini azalttığından şüphelenilir.
- Mannitol, keskin nesnelere damar içine sokulurken korumak için çalışır. Kalp pili telindeki mannitol kapağı, klinisyen bunu vasküler sisteme sokarken ucun körelmesini önler, daha sonra mannitol minimal etki ile kolayca çözülür.
 - Mannitol, astım tanısı için bir test olarak kullanılabilir.
 - Mannitol, diyabetik gıda ürünleri için bir tatlandırıcıdır. Mannitol şekerdir; ancak kan şekerini sukroz gibi diğer şekerlerden daha az artırır.

Etkinin Mekanizması:⁵

Mannitol; vücutta hafifçe metabolize olan, oral yoldan alındığında kötü emilen ve primer olarak intravenöz verildiğinde öncelikle böbrekler tarafından hızla atılan altı karbonlu, doğrusal, basit bir şekerdir. Mannitol için aşağıda detaylandırılan FDA onaylı endikasyonların hepsi intravenöz mannitol içindir.

Mannitol Akut Böbrek Yetersizliğinde Diürezis Arttırır: Mannitol, oligürik fazı önlemeye veya tedavi etmeye yardımcı olmak için akut böbrek yetmezliğinde kullanılabilir. Oligürik faz sırasında idrar çıkışı yetişkinlerde 400 ml/gün'den daha az olur. Atılmayan sıvı vücutta kalır ve aşırı sıvı yüklenmesine neden olur. Aşırı sıvı yüklenmesi; oksijenasyon ve ventilasyonun azalması, elektrolit anormallikleri, şişme, ensefalopati ve kalp durması gibi sorunlara neden olur.

- Akut böbrek yetmezliği olan bir kişiye bazen intravenöz mannitol verilebilir. Akut böbrek yetmezliği sırasında bile, mannitol atılımının çoğu böbrekler tarafından yapılır. Mannitol atılırken birlikte su çeker, bu da hastanın su atılımını arttırabilir ve akut böbrek yetmezliğinde oligüri nedeniyle oluşan aşırı sıvı yüklenmesini önlemeye veya tedavi etmeye yardımcı olabilir. Fakat bununla birlikte mannitol, tübüllerde önemli osmotik hasara neden olarak ATN'ye (*acute tubular necrosis*) yol açar (osmotik nefroz); bu nedenle bu endikasyon için kullanımı neredeyse hiç uygulanmaz.

Toksik Maddeleri Atmak için Mannitol: Akut böbrek yetmezliğinde oligüri için verilen mannitol gibi; toksik maddelerin, materyallerin ve ilaçların atılımını arttırmak için mannitol verilebilir. Böbrekler mannitolü ekstrakte eder, çıkarır. Mannitol, bir defa atıldıktan sonra zayıf bir şekilde yeniden emilir ve bu nedenle böbrek toplama kanallarına fazladan su çeker. Böbrek toplama kanallarındaki fazladan su; suda çözünür toksik maddelerin, materyallerin ve ilaçların atılımını arttırmaya yardımcı olabilir.

Kullanımı:^{2,6}

Yukarıdaki tıbbi amaçlar için mannitol kullanıldığında, intravenöz olarak verilir.

- Mannitol; %5 mannitol (100 ml sıvı içinde çözülmüş 5 g mannitol) ile %25 mannitol (100 ml sıvı içinde çözülmüş 25 g mannitol) arasında değişen konsantrasyonlarda bulunabilir.

- En sık kullanılan solüsyon %20 mannitoldür (100 ml sıvı içinde çözülmüş 20 gram mannitol).
 - Oligüriyi önleme veya tedavi için, idrar çıkışına bir cevap sağlamak için, önce bir “*test dozu*” (intravenöz olarak yaklaşık 0.2 g/kg) vermek düşünülmelidir.
 - Mannitol infüzyonu, yetişkinlerde en az 30 ml/saat ile 50 ml/saat arasında bir idrar akış hızı sağlayacak şekilde ayarlanabilir. Toksik maddelerin atılımı için klinisyen, etkilerin gözlenmesi ile 0.25 g/kg ile 2 g/kg arasında bir doz düşünebilir.
 - Hastaya yararı olmadan (belki olabilir diye) 200 g’den fazla mannitol verilebilir; ancak daha sonra mannitol kesilmelidir.

*Yan Etkiler:*⁷

Mannitolün neden olabileceği birçok olumsuz etki vardır. (**Tablo 1**)

- Diürece neden olduğu için dehidrasyonu maskeleyerek veya kötüleştirmek
- Su intravasküler kompartmana girerken, hızlı sıvı kayması nedeniyle, kalp yetersizliğini presipite eder.
- Serbest suyun intravasküler boşluğa kayması nedeniyle elektrolit anormalliklerine neden olabilir veya kötüleştirebilir. Elektrolit anormallikleri arasında hiponatremi, hipokalemi ve hipokalsemi yer alabilir; fakat bunlarla sınırlı değildir.
 - Vasküler ve son organ hasarına neden olabilir (düşük sıcaklıklarda kristalleşerek presipite olur, çökeler).
 - Serebral ödem kötüleştirebilir. Mannitol damar duvarını, ekstravasküler dokuya zayıf geçse de,
 - Bir dereceye kadar geçer. Mannitol, intraserebral kanaması olan hastalardaki gibi, hasarlı damarları daha kolay geçer. Sık sık kullanılan mannitol dozları, mannitolün kan-beyin bariyerine sızmasına ve beyin ödemi kötüleştirmesine neden olabilir; beyin içerisine geçen mannitol beyin yerine suyu içeri çeker.
 - Mannitolün Nefrotoksitesi: Yüksek doz mannitolden (>200 g/gün) sonra meydana gelir; vazomotor akut böbrek yetersizliğine benzer. Hemodiyalizi takiben hemen düzelir.

Tablo 1. Mannitolün Yan Etkileri

- Hiponatremi en büyük problemdir. Büyük miktarların hızla verilmesi çok sakıncalıdır. Konjestif kalp yetmezliği ve akciğer ödemi gelişebilir. İntraselüler alandan ekstraselüler alana potasyumun hareketi sonucu hiperkalemi oluşabilir. Daha seyrek olarak da mannitolun yoğun infüzyonu ile reversibl akut oligürik böbrek yetmezliği gelişebilir.
- Mannitol, serebral kan akımını artırdığından, sinir sistemi ameliyatı geçirmiş hastalarda postoperatif kanama riski oluşturabilir. Mannitol kan-beyin engelini üreden daha yavaş geçmesine rağmen, Reye sendromlu hastalarda bazen intrakraniyal basınçta rebound yükselme meydana gelebilir. Hipo ya da hipertansiyon, taşikardi ortaya çıkabilir.
- Ağız kuruluğu, susama hissi, baş ağrısı, idrar çıkışında artma, bulantı, kusma, bulanık görme, sersemlik hali, ciltte kızarıklık ve ürtiker gibi devam etmediği veya can sıkıcı hale gelmediği takdirde tıbbi açıdan dikkat gerektirmeyen yan etkiler ortaya çıkabilir.
- Göğüs ağrısı, taşikardi, üşüme ve ateş, idrar retansiyonu, elektrolit dengesinin bozulması, akciğer konjesyonu, bacakların alt tarafında ve ayaklarda şişme, tromboflebit ender olarak ortaya çıkan fakat tıbbi açıdan dikkat gerektiren yan etkilerdir.
- Bazı olgularda; baş ağrısı, bulantı, kusma, bulanık görme ve sersemlik hali, beyinde dehidratasyon sonucu subdural veya subaraknoid hemorajinin belirtileri olabilir.

Kontrindikasyonlar:⁸

Mannitol için çoklu kontrendikasyonlar vardır:

- Böbrek hastalığına bağlı gelişen anüri
 - Pulmoner ödem veya şiddetli pulmoner konjesyon
 - Mevcut kraniyotomi hariç aktif intrakraniyal kanama
 - Ciddi dehidratasyon
 - Mannitol hipersensitivitesi
 - Mannitol ile oluşan renal hasar.
- Hastanın altta yatan bozuk böbrek fonksiyonu varsa; önce küçük bir test dozu verilmeli, hastanın diürez yanıtı gözlemlenmeli ve takip edilmelidir. Yanıt yoksa, küçük bir test dozu daha tekrarlanabilir; ancak klinisyen böyle bir hastada ikiden fazla test dozu uygulamamalıdır.

Mannitol, özellikle hiperemili hastalarda intrakraniyal hipertansiyonu kötüleştirilebilir (özellikle çocuklar), ölümcül olabilir.

- Tekrarlanan sık mannitol dozları beyne sızabilir ve uzun dönemde serebral ödemi kötüleştirilebilir. Bu nedenle mannitolün, genellikle 6-8 saatte bir aralık sayısı ile sınırlanarak bolus olarak verilmesi önerilir.

Elektrolit Anormallikleri: Mannitol çalıştıkça, böbreklerde etki yaptıkça; başta hiponatremi olmak üzere elektrolit anormalliklerini kötüleştirebilen intravasküler serbest su içeriğini artırır. Etkinin ikinci aşamasında ise mannitol, aşırı miktarda serbest su ile idrarla atılır ve böylece uyarılmış diürece bağlı hipernatremiye yol açabilir. Elektrolitler, mannitol kullanımında dikkatle izlenmelidir.

Hastayı İzleme:⁸ Mannitol verirken, sıvı kaymaları kalp yetmezliğini presipite edebileceğinden, kalp fonksiyonunu izlemek önemlidir. Sodyum, potasyum ve osmolalite dahil olmak üzere elektrolitlerin tümünü izlemek gerekir.

- Eğer önemli elektrolit anormallikleri gelişir veya osmolalite 320 mOsm veya daha yüksek olursa, klinisyen mannitol tedavisini durdurmalıdır.

En sonunda İdrar çıkışının da izlenmesi gerekir. Mannitol uygulamasından sonra idrar çıkışının artmaması durumunda; mannitolün kesilmesi ve olası böbrek veya genitouriner sorunların değerlendirilmesi derhal yapılmalıdır.

Toksosite- Diyaliz mannitolü kısmen uzaklaştırır, götürür. Tekrarlanan mannitol dozları diyalizde bile mannitol birikmesine yol açar (**Tablo 2**).

Tablo 2. Doz Aşımı ve Tedavisi

- **Belirtiler:** Önerilen dozlardan fazlası, özellikle sodyum, klorür ve potasyum gibi elektrolitlerin vücuttan atılış miktarında artmaya neden olur. Sodyumun azalması ortostatik taşikardi veya hipotansiyona ve merkezi venöz basıncın azalmasına neden olabilir. Klorür metabolizması sodyumu yakından takip eder Potasyum eksikliği nöromusküler fonksiyonu azaltabilir, bağırsak dilatasyonuna ve ileusa neden olabilir. Eğer idrar akışı yetersizce, akciğer ödeme veya su intoksikasyonu meydana gelebilir.
- **Diğer belirtiler;** hipotansiyon, oligüriye hızla dönüşen poliüri, baygınlık, konvülsiyonlar, hiperemolalite, hiperemolalite, hipernatremi.
- **Doz aşımı tedavisi:** İnfüzyon hemen kesilir. Sıvı ve elektrolit dengesizliğini düzeltmek için destekleyici önlemler alınır. Hemodiyaliz, mannitolü temizlemek ve serum osmolaritesini azaltmak için gereklidir.

Pratiğe Mesajlar:

Pratiğe Uyarı: Önemli elektrolit anormallikleri gelişirse veya osmolalite 320 mOsm veya daha yüksekse mannitol uygulaması durdurulmalıdır. Ödemi tedavi etmek için mannitol kullanıldığında, serum osmolalitesi her 4 ile 6 saatte bir kontrol edilmelidir.

Serum osmolalitesi 320 mOsm'den fazlaysa, hipertonic solüsyon gibi alternatif ajanlar kullanılmalıdır.

Hemşirelik ve yardımcı sağlık personeli idrar çıkışına özellikle dikkat etmelidir.

Mannitolün Hemodinamik Etkileri

Mannitol, proksimal tübüllerde reabsorbsiyonu sınırlı veya hiç olmaksızın, glomerüllerde filtre olan altı karbonlu bir karbonhidrat olan osmotik diüretiktir. Osmotik diüretik olarak çalışır; sıklıkla kafa içi basıncını azaltmak ve oligürük böbrek yetmezliğini tedavi etmek için kullanılır. Büyük dozlarda mannitol sodyum ve potasyum atılımını artırır.

1. Başlangıçta mannitol; plazma ve hücre dışı osmolariteyi akut olarak yükselterek dolaşımdaki kan hacmini artırır. Bu atım hacmi, kalp debisi ve kan basıncında artışa yol açar. Dolaşımdaki kan hacmi artışını kompanse edemeyen hastalarda; akciğer ödemi ve konjestif kalp yetersizliğinin diğer bulgu ve semptomları ortaya çıkabilir.
2. Diürezden sonra hastalar hafif hipovolemik olabilir; buna bağlı olarak kalp debisi ve kan basıncı düşer.
3. Hipokalemi ve hipernatremi de ortaya çıkabilir. Hipernatremi, sodyuma kıyasla aşırı su kaybından kaynaklanır. Yüksek dozda mannitol de nefrotoksik olabilir (önceden böbrek yetmezliği olan hastalarda risk artar).

Farmakolojik Etkileri

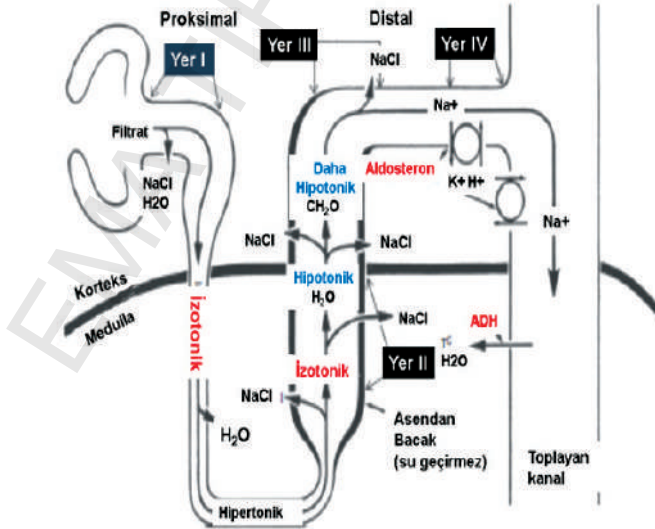
- Genel olarak, böbrekten çözünenlerin atılım oranının artırılabilmesi için üç ayrı yol vardır; 1) spesifik ilaçlar ile elektrolit reabsorbsiyonunun inhibisyonu, 2) filtre olan elektrolit yükünün artışı ve 3) elektrolit olmayan osmotik ajanların filtrelenmiş yükünde bir artış.
- Osmotik diüretiklerin idrar hacmini koruma veya arttırmada benzersiz bir rol oynayabileceği durumları bilmek önemlidir. Glomerüler filtrasyon hızı ya laboratuvarında deneysel olarak ya da hipovolemik şok, dehidratasyon ya da travma sonucu klinik olarak akut azaldığında; glomerüler filtratın çözünen maddeleri tam bir reabsorbsiyona gider ve böylece idrar akımı ve çözünen atılım oranında orantısız olarak büyük bir düşüş olur.
- Daha önce belirtildiği gibi, sodyum klorür gibi normal bir çözünen maddenin uygulanması, sadece böbrek hemodinamiğinde iyileşme varsa böbrek boşaltım fonksiyonunu eski haline getirebilir. Glomerüler filtrasyon hızı ciddi şekilde azalmışsa, sodyum klorür uygulamasında; bu normal elektrolitin tübülsten

neredeysse tamamen reabsorbsiyonundan dolayı idrar akımı arttırılmaz. Aynı koşullar altında, normalde Na^+ ve H_2O transportunu inhibe ederek etki yapan diüretikler de etkisiz olabilir; çünkü tübüler reabsorbsiyon kapasitesinin azalma derecesi, büyük ölçüde azalmış, filtrelenmiş yükü kompanse etmek için yeterli büyüklükte değildir.

- Ancak, aynı koşullar altında, yani böbrek dolaşımı akut olarak tehlikeye girdiğinde, osmotik diüretikler etkinliklerini korur. Mannitolün tübüler im permeabilitesi kısa süreli akut böbrek iskemisi ile değişmez. Bu nedenle, filtre olan mannitol miktarı da boşaltılan idrara atılır. Reabsorbe olmayan çözülmüş madde, suyun geri difüzyonunu sınırlayacağından; sonuçta bu koşullarda, azalmış glomerüler fonksiyonda bile, Mannitol ile atılan idrar volümü korunabilir.

İlk yaklaşım olarak idrar volümü, büyük ölçüde osmotik diüretik olarak uygulanan ajandan oluşabilen çözünenin atılım oranı ile orantılıdır; bu koşullar altında osmotik diüretiklerin ek bir etkisi de elektrolit atılım oranını, özellikle sodyum, klorür ve potasyum oranını arttırmaktır. Ancak bu istenmeyen olumsuz etki, özellikle diüretik direnci olan konjestif KY hastalarında, sadece büyük dozlarda ortaya çıkar.

- Elektrolit reabsorbsiyonu etkisi, proksimal tübülüsün osmotik özellikleri ile ilişkilidir. (Şekil 2).



Şekil 2. Böbrek tübülüsünün Temel Diüretik Etki Yerlerini ve İdrarın Değişen Osmolaritesini Gösteren Diyagram.

Buna göre: Yer I- Asetazolamid; II- osmotik ajanlar (mannitol); III- Kulp-diüretikler; IV- Tiazidler; V- Aldosteron antagonistleri; VI- ADH antagonistleri (tolvaptan). (*Annals of Clinical Biochemistry* 2012; 49: 419–431)

Endikasyonları- Osmotik diüretikler, “farklı ve ayrı olan; ancak hepsi aynı temel özelliklere bağlı olan çeşitli amaçlar için kullanılabilir”.

- Kullanım alanları akut böbrek yetmezliğine karşı profleksiyi ve akut oligürinin ayırıcı tanısını ihtiva eder. Ancak en açık ve en önemli endikasyonlardan birisi akut böbrek yetmezliğinin profleksisidir.
- Mannitol tübüler sıvı içinde osmotik bir etki yapar, suyun reabsorbsiyonunu engeller ve idrar akım hızını makul normal sınırlar içinde tutar. Bu şekilde böbreği hasara karşı korur.
- Hipotansiyon varlığında mannitol, glomerüler filtrasyonun korunmasında salin çözeltisinden daha etkilidir

Akut Oligürinin Değerlendirmesi: Glomerüler fonksiyonda azalma; vücut sıvılarının aşırı kaybindan kaynaklanabilir (total vücut sıvı volümü etkilenmeden intravasküler sıvı volümünün azalması ve interstisyel ve intraselüler ekstrasvasküler volümün rölatif artışı ile). Glomerüler fonksiyonda kısmi bir azalma sonucunda gelişen akut oligüride, bir osmotik diüretik uygulanarak idrar akımı normale doğru arttırılabilir. Bu yanıt, ek olarak parenteral sıvı verilmesi (sıvı tedavisi veya desteği) için bir kılavuz görevi görebilir. Bununla birlikte, glomerüler veya tübüler fonksiyon çok fazla tehlikeye girerse, mannitol idrar akımını arttırmaz. Bu, akut anüri hastanın daha ileri tedavi yaklaşımlarına yönlendirilmesine yardımcı olabilir.

Kontrendikasyonları: Anüri ve belirgin akciğer konjesyonu oluşturacak kadar ciddi böbrek hastalığı.

- Pulmoner konjesyonu veya ödemi, intrakraniyal kanaması, konjestif kalp yetersizliği, dehidrate olan hastalara veya ‘test dozu’ ile diüretik cevabı meydana gelmedikçe böbrek yetmezliği olan hastalara mannitol verilmemelidir.

Kullanım Şekli ve Kullanım Uyarıları

Kristalleri çözmek için kullanmadan önce ısıtın. Çözelti ‘berrak’ olmadığı sürece kullanılmamalıdır. Filtreli veya filtre tipinde uygulama seti kullanılmalıdır.

- Mannitol hiperosmolar bir solüsyondur. Bu solüsyon diğer ürünlerle karıştırılmaz.
- Diüretik olarak diürezin arttırılması için kullanılır. Erişkin dozu 24 saatlik bir infüzyon periyodu boyunca 50 ile 200 g arasında değişir; oran genellikle idrar çıkışı saatte en az 30 ile 50 ml olacak şekilde ayarlanır.
- Belirgin oligürük hastalarda veya böbrek fonksiyonunun yeterliliği şüpheli olan hastalarda önce bir test dozu verilmelidir. Önerilen test dozu, 3 ile 5 dakika

boyunca infüze edilen 200 mg/kg'dır (yaklaşık 75 ml Mannitol %20). Birinci veya ikinci test dozu, 2 ile 3 saat boyunca, saatte 30 ml'den daha fazla olacak şekilde idrar akımını arttıramazsa, tedaviye devam etmeden önce hastanın durumu yeniden değerlendirilmelidir.

Yan Etkiler ve Özel Önlemler-

- Hastada progresif böbrek fonksiyon bozukluğu, KY veya pulmoner konjesyon semptom ve bulguları gelişirse mannitol infüzyonu derhal sonlandırılmalıdır.
- Böbrek akımı yetersizse, intravenöz mannitol uygulamasını “Akut su toksisitesi” izleyebilir.
- Hiperosmotik bir solüsyon olan Mannitol intravenöz enjeksiyon ile yavaş uygulanmalı ve transfüzyon cihazında kanla karıştırılmamalıdır.
- Hastalar sıvı ve elektrolit dengesizliği belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

Deneyimlerimizle- Kalp Yetersizliğinde Mannitol ile Osmotik Diürez Kullanımı®

Prensipler:

- a) KY'de Mannitol rutin ve uzun süreli bir tedavi modeli değildir.
- b) Hastanın volüm durumu uygun olmalıdır; total vücut ve intravasküler volümü artmış olmalıdır (hipervolemi).
- c) Etkin dolaşımın iki temel faktörü normal olmalıdır; hemoglobin (kronik KY'de >10 g/dl), serum albümin (>2.5- 3.0g/dl) ile onkotik basınç ve sistolik kan basıncı >90 mmHg.
- d) Kronik böbrek hastalığına bağlı böbrek yetersizliği (eGFR <30 ml/dk/1.73 m²) ile düşük idrar çıkışı bulunmamalıdır.

Pratiğe tavsiyemiz:

Yegâne Endikasyon- Diüretik Direnci ve Refrakterliği gelişen Kronik Konjestif İleri KY hastası:

1. İV Mannitol infüzyonunu kullanacak klinisyen tedaviyi tanımalı ve önceden birkaç kez kullanmış olmalıdır. Tedaviyi uygulayacak ve etkisini takip edecek hemşire ve asistan doktor da mannitol molekülünün özelliklerini, uygulama şeklini ve tedavi sırasındaki takip özelliklerini bilmelidir.

2. KYdEF hastalarında tedavi sırasında, intravasküler volümün hızlı artışına bağlı konjesyon ve akut dekompanseasyonu önlemek için başlangıçta vazopressör kullanımından (damar yatağı ve venöz kapasiteyi daraltacağından) kaçınılmalıdır; gerekirse inodilatör kullanılmalı ve öncesinde uzun süreli diüretik kullanımı ile kreatinin düzeyi yüksek olan hastalarda intravasküler volüm, total volüm artmış olsa dahi, İV Salin ile optimum (tolere edilebilir hipervolemik) düzeye kadar desteklenmelidir.
3. Diyastol süresi optimize edilmelidir; böylece SV’de daha etkin bir doluş sağlanabilir ve özellikle kronik konjestiflerde kronik alt ekstremite ödeminin plazmaya geri dönüş hızı artırılabilir.
4. Mannitol öncesi hastanın bazal idrar çıkışı; uygulamadan önceki gün 500-1200 ml/ 24h bulunmalıdır. Son 24 saatlik sıvı dengesi özellikle son günlerde -1000 ml ise > -500 ml (aşırı sıvı kaybı) olmamalıdır, böylece devam eden konjesyon bulguları ve yoğun diürece rağmen travasküler volümün korunduğu düşünülebilir (yeterli yeniden plazma dolumu ile)
5. Mannitol başlangıçta mutlaka test dozunda verilmeli ve buna birkaç saatte verilen idrar cevabına bakılmalıdır; protokolümüz: 50 ml test dozu verildikten sonraki 1-3 saatte, en az verilen miktar veya fazlası kadar idrar çıkışı olmalıdır; yaklaşık ≥ 50 ml/h idrar çıkışı pozitif diürez cevabıdır.
6. Pozitif test cevabı sonrası mannitol; 4- 6 saat ara ile 15-20 dk’da 50-75 ml (%20 Mannitol) İV yavaş bolus (intravenöz yol zayıf bir venden sağlanmamışsa, örneğin brakial ven çalışılıyorsa 5-10 dakikada) olarak verilir; şayet enjeksiyon direnç ile karşılaşılırsa süre 20-30 dakikaya kadar uzatılabilir (bakınız yukarıda komplikasyonlar).
7. Tedavi sırasında sistolik kan basıncı, saatlik idrar çıkışı, sürekli sıvı dengesi ve fizik muayenede konjesyon bulguları ile total ve intravasküler volüm durumu seri izlenmelidir.

İleri KY’de %20 Mannitol ile tedavi: Tercihimiz her zaman kronik konjestif ileri KY hastalarıdır. Çünkü bunlarda artmış total sıvı volümüne rağmen, volümün anormal ve/veya yeniden dağılımı ve agresif ve kontrolsüz diürez ile uzun süre diüretik kullanımına bağlı gelişen intravasküler hipovolemi ile azalan etkin dolaşım volümü ve kötüleşen periferik perfüzyon; çoğunun zemininde bulunun kronik böbrek hastalığının kötüleşmesi ile akut böbrek yetersizliği dahil diğer organ fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Prognozu kötü etkileyen bu süreçten korumak için Mannitol primer tıbbi farmakolojik yaklaşım olabilir; böylece optimal intravasküler volüm ve tübülüs lümeninde yeterli ve devamlı filtrat akımı sağlanabilecektir.

- Konjesyonlu dekompanse hastada, İV Kulp-diüretiği ile hastanede tedavi sırasında gelişen refrakterlik (önceki diürez miktarının birdenbire, aynı doz diüretik verilmesine rağmen düşmesi) veya direnç; persistan konjesyonun majör sebebidir. Bu sorunun üstesinden gelmek için, diğer geri döndürülebilir se-

bepler (Bakınız diüretik direnci) dışlandıktan sonra, aşağıdaki zorlayıcı diürez stratejisi uygulanabilir.

- (a) Eğer konjesyon devam ediyor, kan basıncı ve serum Na⁺ düzeyleri de kontrol edilerek başlangıçtaki normal düzeylerinde seyrediyorsa diürezin sağlanması için: kulp-diüretiğinin mevcut dozu değiştirilmeden aynı doz furosemid (bolus + infüzyon [30 dk bolus + 24 saat infüzyon şeklinde]) verilirken, birlikte %20 mannitol test dozu, bolus furosemid ile (1 saat sonra, diürez ve cevap pozitifse) ve diğer boluslar 4-6 saat aralar ile tercihen furosemid infüzyonundan başka bir İV yolla verilir.
- (b) Buna karşı daha kötüsü, diüretik refrakterliğinde, idrar miktarı birdenbire oligürük/anürük düzeye düşmüşse ve akut böbrek yetersizliği şüphesinde kan basıncı <90 mmHg, kan gazı PaO₂ <%90 ve kreatinin de bazal düzeyine göre >%30 yükselmişse; hızla CPR koşulları sağlanarak (i) süratle non-invaziv O₂ desteği ile düzelmez veya hastanın solunum fonksiyonu bozulmuşsa entübe edilir. (ii) İV vazoaktif destekler (kronik DKDS' den dolayı NE/EP) başlanır ve (iii) olaydan önceki günlerdeki diürez miktarı ve sıvı dengesi yeniden gözden geçirilip, sıvı dengesi negatif seyretmişse, periferik konjesyon devam etse de hastaya İV Sıvı resüsitasyonu hızla yapılır. (iv) Sistolik kan basıncı >85 mmHg, nabza ulaşan kalp hızı 80-100/dk, arteriyel kan gazı değerleri normalleşmiş, serum kreatinin bazal düzeyine inmeye başlamış ve sodyum düzeyi de >126 mEq/dl olmuşsa, hastaya destekler sürerken, kulp-diüretiği infüzyonu ile Mannitol kombinasyonu başlanabilir. Renal disfonksiyon varlığı ve şüphesinde, kulp-diüretiği artırılırken, Mannitol birikebileceğinden dozu yüksek tutulmamalıdır; örneğin: Furosemid 200- 400 mg/30- 60 dk yavaş-bolus,(+) 800 mg/10-12 h yavaş infüzyon. %20 Mannitol, bolus furosemidi takiben 50 mg test-dozunda 5 dakikada verilir. Diürez cevabı varsa; furosemid infüzyonu başladıktan 6h sonra ikinci ve o dozdan yine 6 saat sonra üçüncü mannitol bolus dozu yapılır. Mannitol, furosemidin filtrat ile tübülüs lümenindeki etki yerine yeterli konsantrasyonda ulaşmasını sağlar; ayrıca tübülüs lümeninde osmotik etkisi ile devamlı idrar akımı sağlayarak akut tübüler hasarı önler.
- o *Kalp yetersizliği dekonjesyon tedavisi sırasında gelişen akut böbrek yetersizliğinde temel yaklaşım:*
- a) Diürez, kreatinin düzeyi yükselişi ile hızla oligo-anürük düzeye düştüğünde, özellikle tübüler geri dönüşsüz hasarı önlemek için, ilk 12-36 saat içinde önce İV sıvı desteği (yüksek boluslar ile) ve İV inopressör (dopamin 5-7.5 mcg/kg/dk) ile sistemik hemodinami hızla toparlanmaya çalışılmalıdır.
- b) Öncesinde uzun süre rölatif dekompanse olan kronik DKDS hastalarında, bu bozulma çoğunlukla preterminal bir olaydır. Kan basıncı toparladıktan sonra hasta; mekanik solunum ve farmakolojik dolaşım destekleri ile hemodiyalize gitmelidir.

Bu Makalenin Hazırlanıp Derlenmesinde Faydanılan Kaynaklar:

1. Wakai A, McCabe A, Roberts I, Schierhout G. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 05;(8):CD001049. [PubMed]
2. Weber AC, Blandford AD, Costin BR, Perry JD. Effect of mannitol on globe and orbital volumes in humans. *Eur J Ophthalmol.* 2018 Mar;28(2):163-167. [PubMed]
3. Alnemari AM, Krafcik BM, Mansour TR, Gaudin D. A Comparison of Pharmacologic Therapeutic Agents Used for the Reduction of Intracranial Pressure After Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg.* 2017 Oct;106:509-528. [PubMed]
4. Pasarikovski CR, Alotaibi NM, Al-Mufti F, Macdonald RL. Hypertonic Saline for Increased Intracranial Pressure After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *World Neurosurg.* 2017 Sep;105:1-6. [PubMed]
5. Mesghali E, Fitter S, Bahjri K, Moussavi K. Safety of Peripheral Line Administration of 3% Hypertonic Saline and Mannitol in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2019 Apr;56(4):431-436. [PubMed]
6. Rossi S, Picetti E, Zoerle T, Carbonara M, Zanier ER, Stocchetti N. Fluid Management in Acute Brain Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018 Sep 11;18(11):74. [PubMed]
7. Koenig MA. Cerebral Edema and Elevated Intracranial Pressure. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2018 Dec;24(6):1588-1602. [PubMed]
8. Mc Causland FR, Prior LM, Heher E, Waikar SS. Preservation of blood pressure stability with hypertonic mannitol during hemodialysis initiation. *Am. J. Nephrol.* 2012;36(2):168-74. [PMC free article] [PubMed] Copyright © 2019, StatPearls Publishing LLC.

BÖLÜM V.

Sıvı Tedavileri

- 5.1.A Hiponatremi-Konjestif Kalp Yetersizliğinde Mortalite ve Tedavi Hedefinin Markeri
- 5.1.B Kalp Yetersizliği ve Hiponatremi
- 5.2.A Hiponatremi
- 5.2.B Acil Bölümde-Hiponatremi
- 5.2.C Osmolarite, Osmolalite ve Tonisite Arasındaki Fark
- 5.3.A İntravenöz Sıvı Tedavisi
- 5.3.B Erişkinlerde İdame ve Replasman (Yerine Koyma) Sıvı Tedavisi
- 5.3.C Sıvı Zorlama Uygulaması
- 5.3.D Yoğun Bakımda Kişiselleştirilmiş Sıvı Resüsitasyonu
- 5.3.E NICE Kılavuzlarında-Hastanede Erişkinlerde İntravenöz Sıvı Tedavisi

EMA TIP KİTABEVİ

5.1.A

Hiponatremi-Konjestif Kalp Yetersizliğinde Mortalite ve Tedavi Hedefinin Markeri

Kalp yetersizliği; klinik bozulmaya, önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilecek çoklu sistemlerin nörohormonal aktivasyonu ile karakterizedir. Bu bağlamda hiponatremi, hipomolalite ve aşırı volüm yüklenmesine rağmen uygunsuz ve devam eden vazopressin aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Hiponatremi ayrıca aşırı volüm yükünü tedavi için diüretik kullanımından kaynaklanır. Hiponatremi meydana geldiğinde, bu olumsuz bir markerdir; yetmezliğin şiddetini ve mortalitesi artmış hastaları belirler.

Her ne kadar KY öncelikle kardiyopulmoner semptomlarla ortaya çıksa da bu hasta popülasyonunda hiponatremi çok yaygındır. Aslında, KY ile hastaneye başvuran hastaların %20'sinden fazlasında hiponatremi (değişken olarak serum sodyum <132-136 mmol/L olarak tanımlanır) bulunur.^{1,2,3} Hiponatremi sadece yaygın bir olay değildir; aynı zamanda KY popülasyonunda artmış mortalitenin de güçlü, bağımsız ve anlamlı bir markeridir.^{3,4}

Kalp yetersizliğinde hiponatremi gelişimine katkıda bulunan Maladaptif nörohormonal ve renal değişiklikler ve de diüretik tedavinin yanında, özellikle posterior hipofiz hormonu olan vazopressin de böbrek suyunun tutulmasına ve hiponatremiye yol açar.

Su Kullanımının Patofizyolojisi

KY'de hiponatremi patofizyolojisini anlamak için, böbrek tuzu ve su kullanımının ve taşınmasının temel fizyolojisini anlamak önemlidir. Psikojenik polidipsi ve düşük diyetle çözünen madde alımı hariç, esasen tüm gerçek hiponatremi olguları, maksimum dilüe edilmiş idrarın atılamamasını gösterir. Normal böbrek fonksiyonunun varlığında, bu başarısızlık çoğunlukla vazopressin (AVP) etkisiyle ilişkilidir.

- AVP, hipotalamusun supraoptik (SON) ve paraventriküler çekirdeğinde sentezlenen ve arka hipofizden salınan bir hormondur.⁶ Etkileri çöktür ve etkilenen reseptör ile ilişkilidir (**Tablo1**).

V1a reseptörüne bağlanma vasküler düz kas kasılmasına yol açarken, renal medulladaki V2 reseptör aktivasyonu toplayıcı kanallardan serbest su reabsorpsiyonuna yol açar. Kortikal toplama kanalı hücrelerinin bazolateral membranında bulunan V2 reseptörlerine bağlanma, artmış aquaporin 2 (aqp-2) mRNA seviyelerine ve aqp-2'nin apikal membranlara translokasyonuna yol açar.^{6,7} Bu, tübül su geçirgenliğini artırır ve suyun tübülden medüller intertisyuma geçmesini sağlar (bir konsantrasyon gradyanında), serbest suyun net reabsorpsiyonu ile sonuçlanır. Suyun bu hareketi pasiftir ve hipertonic bir renal medullaya dayanır; oluşumu Henle kulpunun çıkan bacağına NKCC (sodyum-potasyum-2 klorür) kanallarının kısmen artan aktivitesine bağlıdır.⁸ AVP aktivitesinin olmaması (diyabet insipidus gibi), yüksek miktarda dilüe idrar kaybına yol açar.

Hem osmotik etki hem de kalp debisi ve intravasküler hacim uyarıları AVP salınımına aracılık eder. SON (supra optik nükleus)'da bulunan osmoreseptörler, serum osmolalitesindeki %1'lik bir dalgalanmaya yanıt olarak AVP salınımındaki değişiklikler, serum osmolalitesindeki değişikliklere aşırı derecede duyarlılığı gösterir.⁹ Bu duyarlılık, AVP salınımı için yaklaşık 280 mOsm/kg eşiği ile serum osmolalitesini sıkı bir şekilde kontrol altında tutmaya yarar.⁹

- AVP salınımı için osmotik- olmayan uyarılar kalp debisi, intravasküler kan volümü veya kan basıncındaki azalmadan oluşur. Bu uyarılara yüksek (aortik kemer ve karotis sinüs) ve düşük (sol atriyal) basınçlı baroreseptörler aracılık eder, herhangi bir osmotik uyarı için AVP salınımını artırır.^{9,10} Gerçekte, azalmış düşük intravasküler volüm, kalp debisi veya kan basıncı bulunduğunda AVP daha plazma osmolalitesinde iken salınır.

Kalp Yetersizliğinde Hiponatreminin Patofizyolojisi

Normal fizyolojik durumda, serum osmolalitesindeki değişiklikler AVP salını için birincil kontrol görevi görür. Bununla birlikte, AVP salınımının nonosmotik uyarılmasına yol açan durumlarda, bu uyarı daha serum osmolalitesinin kabul edilmesiyle sonuçlanan öncelik alabilir.⁹

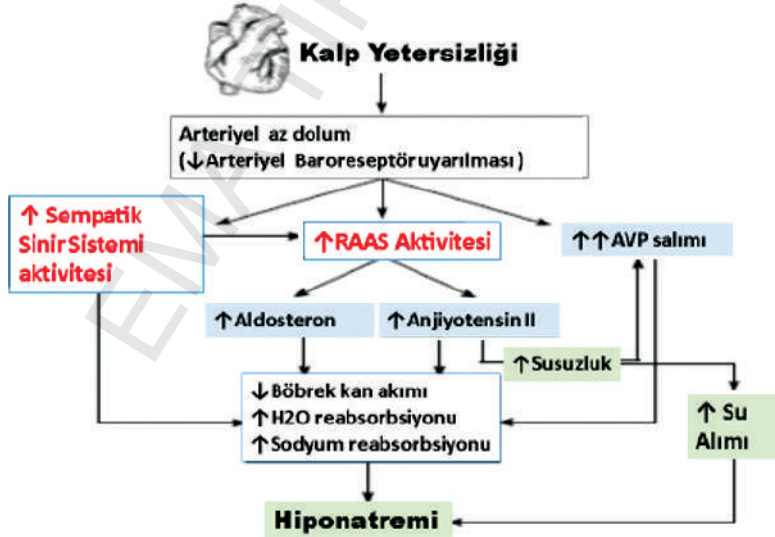
Kalp Yetersizliğinde durum; kalp debisindeki düşüş, osmolalitedeki azalmaya rağmen AVP salınımının devamına ve böylece hiponatremiye yol açar. Birden fazla çalışma; Serum osmolalitesinde bir azalma ortaya çıktığında yetersiz inhibisyonun eşlik ettiği, KY'de artan AVP seviyelerini gösterdi.^{13,14} Aslında, SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) çalışmasındaki veriler, KY semptomlarının kötü-

Tablo 1. Vazopressin ve Reseptörlerinin Konumu ve Etkileri

Reseptör:	Konum:	Etki:
V1a	Düz kas hücreleri Miyometriyum Trombositler	Vazokonstriksiyon Miyokardiyal hipertrofi Agregasyon Uterus kontraksiyonu
V1b	Anterior hipofiz	Adrenokortikotropin hormon salımı
V2	Renal toplayıcı tubulus Vasküler endotelyum	Aquaporin-2 indüksiyonu Serbest su absorpsiyonu Von Willebrand faktör salımı Faktör VIII salımı

leşmesi ile birlikte AVP seviyelerinde aşamalı bir artış olduğunu göstermektedir.¹⁵ SON (*supraoptic nuclei*)'daki AVP pozitif nöron yoğunluğunun, KY hastalarında %30'a kadar arttığı da gösterilmiştir.¹⁶

Bir dizi başka nörohormonal anormallik, renal sodyum (Na) ve su kullanımındaki anormalliklere katkıda bulunur. Aortik ark, karotis sinüs ve afferent renal arteriollerdeki baroreseptörler tarafından tespit edilen arteriyel yetersiz dolum (düşük kalp debisi), sempatik sinir sistemi (SSS) ve RAAS aktivasyonuna yol açar.² (Şekil 1)



Şekil 1. Kalp Yetersizliğinde Hiponatreminin Mekanizması.

Kısaltmalar: RAAS-renin anjiyotensin aldosteron sistemi; AVP- Arginin vazopressin. (doi:10.4330/wjc.v5.i9.317).

- Bu sistemlerin aktivasyonu KY hastalarında sistemik perfüzyon basıncını korumaya çalışırken; aynı zamanda çok sayıda nefron segmentinde aşırı ve doyum-suz sodyum ve su tutulmasına yol açan uzun vadeli uyumsuz (maladaptif) bir yanıtır. Bu aşırı sodyum ve su yüklenmesi kalp fonksiyonunu kötüleştirerek sodyum ve su tutma siklusunu devam ettirebilir. Ek olarak, anjiyotensin II, güçlü bir susuzluk inhibitörüdür ve serbest su alımının artmasına ve hiponatremi-nin alevlenmesine yol açabilir.¹⁷
- KY hastalarında GFR'de düşüş yaygındır; bu sonunda su ve Na atılım kapasite-sinin azalmasına neden olabilir. Diüretik alan hastalarda düşen GFR ile paralel olarak filtrelenmiş Na yükünün azaldığı gösterilmiştir.¹⁸ Bu hastalarda tuz alımı aşırı volüm yükünü ve KY'yi şiddetlendirirken, aynı zamanda artan serbest su alımı ile hiponatremi kötüleşme riski altındadırlar.
- Diüretikler KY tedavisinde temel dayanak noktası olmasına rağmen, hiponatre-miye de neden olabilir. Bu ilaçlar Na ve su atılımını artırarak konjestif semptomları hafifletir ve teorik olarak kardiyak kontraktiletiyi optimize etmeye yardımcı olur. İlginçtir ki, yaygın kullanımlarına rağmen, diüretiklerin KY has-talarında sağkalımı iyileştirdiği gösterilmemiştir.¹⁹
- Diüretikler, sol ventrikül fonksiyonu azalmış semptomatik hastaların %85-100'ünde ve asemptomatik hastaların %16-35'inde reçete edilmiştir.²⁰⁻²² Kulp-diüretikler en yaygın kullanılan diüretiklerdir ve Henle'nin kalın yükselen kulpunda NKCC (*Na-K-Cl cotransporter*) kanalını inhibe ederek tuz kaybı et-kilerini gösterirler.

KY'de sıklıkla kullanılan diğer diüretikler arasında tiazid diüretikler ve spirono-lakton vardır. Tiazidler, distal kıvrık tübüldeki NaCl yardımcı taşıyıcıyı inhibe ederken; spironolakton, kortikal toplama kanalının ana hücreleri (*principal cells*) üzerindeki mineralokortikoid reseptörünün aktivasyonunu önler.

Bu 3 sınıftan kulp-diüretikler, sodyum ve su atılımında en güçlü artışı sağlar ve bu nedenle aşırı volüm yüklenme durumlarının tedavisinde kullanılan önemli ajanlardır.

Genel popülasyonda, diüretiğe bağlı hiponatremi çok yaygındır; şiddetli hiponatre-mi vakalarının %63'ünü tiazidler, %6'sını loop diüretikleri ve %1'ini spiro-nolakton oluşturur; Tiazid diüretiklerle hiponatremi insidansı yaşlılarda %11 kadar yüksek olabilir.^{23,24}

- Birkaç özellikli diüretiğe bağlı hiponatremiye katkıda bulunabilir:

- (1) Diüretiğe bağlı volüm daralmasına sekonder AVP salınımının uyarılması,
- (2) İntravasküler volüm daralmasından dolayı GFR'de düşme,
- (3) Distal segmentlerde sodyum absorpsiyonu ile etkileşime bağlı idrar dilüsyon kapasitesinin inhibisyonu,
- (4) Hipokalemi, sodyumun hücre içi kaymasına neden olur.²⁴

Distal nefrondaki tiazid etkisi, hiponatremi ile ilişkisinden sorumludur. Aksine, kulp-diüretikleri, hipertonic medüller intertisyumun korunmasına yardımcı olan NKCC yardımcı taşıyıcı (co-transporter) etkileriyle hiponatremiye daha az neden olabilir. Bu bölgedeki tonisite azalması, aqp-2 (aquaporin- 2) kanalları yoluyla tübüllerden serbest su hareketi için gradiyenti azalttığından kulp-diüretikleri tiazidlere kıyasla hiponatremi riskini azaltabilir.

- Medüller konsantrasyon gradyanını bozmaları nedeniyle, kulp-diüretikler aslında hiponatremik hastalarda sodyum artışına neden olabilir.²⁵ Bununla birlikte, konsantrasyon gradyanında tam bir düzelleme olmuyorsa, kulp-diüretiklerin uygulanması yine de hiponatremiye neden olabilir. Bu, muhtemelen, artan distal Na iletimi nedeniyle RAAS'ın daha fazla uyarılması ve böylece AVP salgılanmasının iyi bilinen bir uyarıcısı olan anjiyotensin II'nin artmasıyla ilgilidir.²⁶

Kalp Yetersizliğinde Hiponatreminin Epidemiyolojisi

Kalp yetersizliği hastalarında nörohormonal değişikliklerin sayısı göz önüne alındığında, bu hasta popülasyonunda hiponatreminin çok yaygın olması şaşırtıcı değildir: Sodyum ve su tutma ve artan AVP seviyeleri bağlamında RAAS ve SSS'nin aktivasyonundan kaynaklanan GFR azalması, hipotonik sıvı alımının devam etmesi hiponatremiye neden olabilir.

Hastaneye KY tanısı ile kabul edilen tüm hastaların %18-27'sinde yatışta hiponatremi (Na <135 mmol/L) olacaktır.^{27,28} Hiponatremi sadece yaygın olmakla kalmaz, aynı zamanda KY hastalarında artmış morbidite ve mortalitenin güçlü bir belirteçidir. Ciddi KY hastalarında 30 klinik, hemodinamik ve biyokimyasal değişkenlerin sağkalımla ilişkisine bakıldığında; kardiyovasküler mortalitenin en güçlü prediktörü, tedavi öncesi serum sodyum düzeyi idi; hiponatremik hastalar, normal olan hastalara göre önemli ölçüde daha kısa bir medyan sağkalıma sahipti (164'e karşı 373 gün, P = .006).²⁹

- Benzer şekilde, OPTIME-CHF (*Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure*) çalışmasında, Hem hastanede hem de 60 günlük mortalite oranları en düşük yatış serum sodyum değerine sahip hastalarda en yüksektir.²⁷
- OPTIMIZEHF (*the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure*) kayıtlarında, hiponatremi hastalarının hastane içi ve takip sonrası mortalite oranları anlamlı olarak daha yüksek

ve hastanede kalış süreleri daha uzundu.³⁰ Bu çalışmada geliş sırasında serum sodyum konsantrasyonunda 140 mmol/L'nin altındaki her 3 mmol/L düşüş için, hastane içi mortalite riski ve takip sonrası mortalite sırasıyla %19.5 ve %10 arttı.

- Daha yakın zamanlarda, KY hastalarında kalıcı hiponatreminin önemi, ESCAPE (*Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*) çalışmasına alınan hasta kohortunda kayıtlı bir hasta kohortunda tanımlanmıştır.³¹ Bu çalışmadaki hiponatremi, covariate ayarlama-dan sonra (HR) 6 aylık daha yüksek mortalite ile ilişkiliydi, serum sodyumunda her 3 mmol/L azalma için, 1.23 (%95 güven aralığı da 1.05–1.43; P = .01) olmuştur.

Bazal değişkenleri ve klinik yanıtı kontrol ettikten sonra, normonatremik hastalara kıyasla kalıcı hiponatremisi olan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite (%16'ya karşı %31; HR, 1.82; P = .04), KY için hastaneye yeniden yatış (%62'ye karşı %43; HR, 1.52; P = .03) ve ölüm veya yeniden hastane yatış (%73 versus %50; HR, 1.54; P = .01) riski artmıştır.

Bu artmış mortalitenin doğrudan hiponatremi ile ilişkili olup olmadığı veya sodyum anormalliğinin altta yatan daha ciddi bir hastalığın markeri olup olmadığı açık değildir. Bunun daha büyük RAAS ve SSS'nin aktivasyonu ile mortalite artışına yol açan daha yüksek AVP seviyelerini yansıtması olasıdır.

- Gerçekte, hiponatremi hastalarının dolaşımında daha yüksek katekolamin, renin, anjiyotensin, aldosteron ve AVP seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir.³² Hiponatreminin varlığının diüretik tedavisi açısından seçenekleri sınırlaması ve potansiyel olarak KY tedavisini değiştirerek mortalitede farklılıklara yol açması da mümkündür.
- Daha önemlisi, diüretik kullanımına bağlı hiponatremiye, mortaliteyi arttırabilecek hipokalemi ve özellikle kronik kulp-diüretiği kullanımı ile hipomagneze-mi gibi diğer birçok metabolik anormallik eşlik edebilir.
- Ek olarak, şiddetli hiponatremi ve düzeltilmesi; sırasıyla her ikisi de yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olan serebral ödem ve osmotik demiyelinasyon sendromuna yol açabilir.

Kalp Yetersizliğinde Hiponatreminin Tedavisi

KY'de hiponatreminin yönetimi; kalp fonksiyonunun optimizasyonu (aşırı volüm yüklenmesi ve nörohormonal blokajın önlenmesi dahil), böbrek fonksiyonunun korunması ve uygun sıvı alımının sürdürülmesini içeren çok yönlü bir yaklaşım

gerektirir. Ek olarak, nispeten yeni geliştirilmiş vazopressin antagonistleri, KY’de hiponatremi ile başa çıkmak için potansiyel olarak çekici bir terapötik strateji sunabilir. Her iki yöndeki hızlı değişikliklerin korkunç sonuçları olabileceğinden, hiponatremi olan herhangi bir hastada en önemli şey, serum Na seviyelerinin yeterli şekilde izlenmesini sağlamaktır.

Geleneksel Tedavi

Hiponatremi için geleneksel tedaviler arasında hipertonic %3 NaCl, Demeklosiklin, Lityum ve Üre uygulaması yer alır.

Kronik kalp yetersizliğinde (KKY) çok semptomatik hiponatremi nadirdir. Bununla birlikte, ortaya çıkarsa, yerleşik diürez ve hipertonic salin ile tedavi edilmelidir. Salin uygulaması, volüm genişlemesi ile ilişkilidir ve bu nedenle ciddi KKY olguları dışında tavsiye edilmez. Ek olarak, KY hastalarının spironolaktan dahil diüretiklerle tedavi edilmesi, sodyum atılımını artırarak ve suyu tutarak hiponatremiyi arttırabilir.

Hiponatremik KKY’de demeklosiklin ve üre kullanımı zordur ve karaciğer toksitesine neden olabileceğinden önerilmez.

- Bu hastalarda en az toksik ve en yaygın tedavi sıvı kısıtlamasıdır. Sıvı kısıtlaması, tüm sıvıların alımını azaltmayı içerir.
 - Yiyecek dışı sıvı alımı (Şekil sıvı. alım) günlük ortalama idrar hacminden 50 ml/gün daha az tutulmalıdır. Bu tedaviden herhangi bir sonuç görmek için kısıtlamanın birkaç gün devam etmesi gereklidir.

1. Kardiyak Fonksiyonun Optimizasyonu

Kalp Yetersizliğinde hiponatremiyi yönetmenin basit bir görüşü, yeterli kalp debisinin sağlanması olabilir. *İdeal olarak bu yaklaşım* ile, baroreseptörlerin stimülasyonu ve SSS ile RAAS’ın aktivasyonu azalır ve sodyum ve su reabsorpsiyonu için daha az renal istekli ve daha düşük AVP seviyeleri ile sonuçlanır.

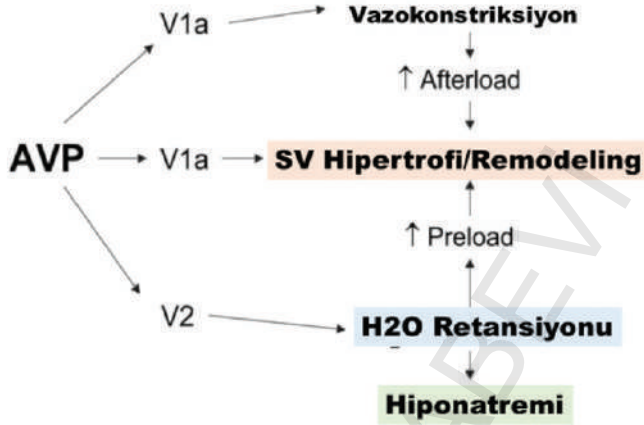
- Beta blokerler, ACEİ veya ARB’ler ile SSS ve RAAS’ın engellenmesi kronik KY tedavisinin temel taşı olmaya devam ediyor; bu tedavi klinik koşullar ne olursa olsun ara verilmeden sürdürülmelidir.³³ Bu ajanlar, NH aktivasyonunun uyumsuz (maladaptif) siklusunu kırar ve birden fazla mekanizma yoluyla kalp fonksiyonunun daha iyi korunmasını sağlar. Bunlar ayrıca, kalp debisinde iyileşmeyi kolaylaştıran SV afterload’unda bir azalmaya yol açar.

- Ek olarak da aldosteron etkisinin spironolakton veya eplerenon ile bloke edilmesi, (NYHA) sınıf III ve IV KY olan hastalarda hastaneye yatışları ve mortaliteyi azaltır.^{34,35}
- Akut KY alevlenmeleri olan hastalarda, ACEi ve nitratlarla afterload'un azaltılması ve kalp debisi ve sistemik perfüzyonun düzeltilmesi için kullanılan pozitif inotropik ajanlar ile (özellikle dopaminerjik/inotropik dopamin veya dopamin İV), artan kalp debisi sonucunda suprese olan RAAS ve SSS hiperaktivitelerinin katkısıyla ve düzelen renal perfüzyon ile tübüler fonksiyon, tuz ve su homeostazisini optimize eder ve böylece hiponatremik hastalarda Na seviyelerini arttırmak için kullanılabilir.³⁶
- Daha önce bahsedildiği gibi, serum sodyum seviyeleri üzerinde kompleks etkilere sahip diüretikler, KY tedavisinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir. Bu ilaçlar ile artan sodyum ve su kaybı konjestif hastalığı ve semptomları hafifletebilir ve özellikle afterload'un düşürülmesi ve artan inotropi kombinasyonu, aşırı volüm yüklenmiş hastada kalp debisini iyileştirebilir.³⁶ Bu genellikle kulp-diüretikleri veya kulp- ve tiazid-diüretikleri kombinasyonu ile gerçekleştirilir; hiponatremik hastada artan Na seviyelerine yol açabilir.
- Vazopressin; olumsuz etkilenen ventriküler remodelingi, kötüleşen klinik konjesyon ile kalp yetersizliği progresyonunu şiddetlendirir, hiponatremiye katkı sağlar (**Şekil 2**).
 - Bununla birlikte aşırı diürezis; hipovolemiye, SSS ve RAAS'ın aktivasyonuna ve böbrek fonksiyonunun azalmasına yol açtığına dikkat etmek önemlidir. Bu etki, kalp fonksiyonunu kötüleştirir ve artan AVP salınımından kaynaklanan hiponatremi ile sonuçlanan bozulmuş renal sodyum ve su kullanımına yol açabilir.
 - Ek olarak, tek bir furosemid bolusu, artmış sol ventrikül dolum basıncına ve düşmüş atım hacmine yol açan plazma renin aktivitesi, norepinefrin ve AVP'de bir artış ile ilişkilendirilmiştir.³⁷ Furosemide verilen bu yanıt potansiyel olarak KY hastası için zararlıdır.

Diüretik kullanımı, KY'nin hem kronik hem de akut alevlenmelerinde artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir.^{38,39} Bununla birlikte, bir neden-sonuç ilişkisini belirtmek zordur ve etkinliklerine dair kanıt olmamasına rağmen, diüretikler muhtemelen gelecekte de KY tedavisinin önemli bir bileşeni olarak kalacaktır. KY'nin kompleks fizyolojisi nedeniyle, kulp-diüretiklerinin serum sodyumu üzerindeki etkisini doğru bir şekilde tahmin etmek zor olabilir; bu nedenle serum sodyumunun sık sık izlenmesi (serum osmolalitesi ve böbrek fonksiyonu ile) çok önemlidir.

- Ek olarak potasyum koruyucu olmayan diüretikler önemli hipokalemi, hipomagnezemi ve böbrek fonksiyonunda azalmaya neden olabilir. Bu nedenle,

bu ajanları kullanırken bu parametrelerin yeterli şekilde izlenmesini sağlamak akıllıca olacaktır.



Şekil 2. Vazopressinin V1-V2 Reseptörleri ile Kalp Yetersizliğinde Yapısal ve Klinik Etkileri.
Kısaltmalar: AVP-Arginin Vazopressin; SV- Sol Ventrikül (*Cardiol* 2005;46:1785–91).

2. Renal Fonksiyonun Korunması

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar azalmış Na ve su atılım kapasitesine sahiptir, bu nedenle hiponatremi gelişme riskini daha yüksek bir konuma getirir. Kan basıncı kontrolü, nefrotoksik ilaçların ve kontrast boyanın kullanımının sınırlandırılması ve aşırı diürezden kaçınılması dahil normal böbrek fonksiyonunu sürdürme çabaları hiponatremi riskini sınırlamaya yardımcı olabilir.

- Normal sodyum ve su dengesini korumak için böbrek fonksiyonu yeterince zayıf olan hastalarda, renal replasman tedavisi (hemodiyaliz veya periton diyalizi) aşırı sodyum ve suyu vücuttan dışarı çıkarabilir ve normal sodyum seviyelerini koruyabilir.

3. Uygun Sıvı Alımının Korunması, Sürdürülmesi

Dolaşımdaki yüksek AVP seviyeleri ile, KY hastalarının diyetle fazla serbest su atma kapasitesi sınırlı olacaktır. Bu nedenle, hiponatremi olan KY hastalarının diyetle su alımını sınırlaması gerekir.

- Gerekli sınırlama derecesi hastaya özel olacaktır ve her hastada nörohormonal aktivasyonunun derecesine göre belirlenecektir.

- Yine, sık izleme (sıvı dengesi ile serum, idrar sodyum konsantrasyonları ve böbrek fonksiyonu ile), girişime yanıt olarak serum sodyum düzeyinde uygun bir artış sağlamaya yardımcı olacaktır.

4. Vazopressin Antagonistleri

AVP'nin serbest su tutma ve hiponatremi gelişimindeki primer rolü göz önüne alındığında, AVP etkisinin antagonizması hiponatremik KY hastalarında akılcı bir tedavi seçeneği gibi görünecektir. Vazopressin ayrıca vazokonstriksiyona ve kardiyomyozit hipertrofisine yol açtığından, vazopressin antagonistleri ile bu etkileri bloke etmenin KY'de başka yararlı etkileri de olabilir.⁷

Bu tür seçici olarak V2 reseptörlerinin veya V2 veya V1a reseptörlerinin kombinasyonunu hedefleyen bir dizi ilaç geliştirilmiştir. Bu ajanlar, aquaresis adı verilen renal serbest su kayıplarında seçici bir kayba yol açar. KY'de vazopressör antagonistlerinin kullanımıyla mortalitede bir azalma gösteren hiçbir çalışma olmamıştır.

Özellikle konjestif KY hastalarında, VRA'ların optimal kullanımı henüz belirlenmemiştir. Tolvaptan ile EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*) çalışmasında Vazopressin Antagonizminin Etkinliğinde mortalitede iyileşme üzerindeki uzun vadeli etkiler gösterilmemiştir (*JAMA. 2007;297(12):1319-1331. doi:10.1001/jama.297.12.1319*). EVEREST bugüne kadarki tek uzun vadeli sonuç çalışması olan birçok kısa vadeli çalışmadır; VRA'ların yararlı akuaretik ve hemodinamik etkilerini göstermektedir. Loop diüretiklerinin aksine, bu yeni ajanlar KY'li hastalarda sodyum veya potasyum atılımında önemli değişiklikler olmaksızın idrar akışını ve elektrolit içermeyen su (aquaresis olarak adlandırılır) atılımını artırma eğilimindedir.

Vazopressin, kalp yetmezliğinde sıvı tutulmasına aracılık eder. Bir vazopressin V2 reseptör blokleri olan Tolvaptan, kalp yetmezliğinin tedavisi için umut vaat etmektedir.

Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda başlatılan tolvaptanın etkilerini araştırmak için planlanan çalışma *The EVEREST Outcome Trial'da* (*JAMA. 2007;297:1319-1331*): Randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada; kalp yetmezliği ile hastaneye kaldırılanlar standart tedaviye ek olarak en az 60 gün süreyle oral tolvaptan, günde bir kez 30 mg (n = 2072) veya plasebo (n = 2061) grubuna alındı. İkili primer son noktalar, tüm nedenlere bağlı ölüm oranı (üstünlük ve aşağılık) ve kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış idi. İkincil son noktalar; nefes darlığı, vücut ağırlığı ve ödemdeki değişiklikleri içerir (*JAMA. 2007;297:1319-1331*). Medyan 9,9 aylık takip sırasında, tolvaptan grubunda %25,9 ve plasebo grubunda %26,3 oranında hasta öldü (HR, 0,98;% 95

güven aralığı ($[CI]$, $0,87-1,11$; $P = 0,68$). Kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış bileşimi tolvaptan grubunda % 42.0 ve plasebo grubunda %40.2 oranında bulundu (HR , $1,04$; % 95 CI , $0,95-1,14$; $P = .55$). Kardiyovasküler ölüm, kardiyovasküler ölüm veya hastaneye yatış ve kötüleşen kalp yetmezliğinden ibaret sekonder son noktaları da farklı değildi. Tolvaptan, 1. gün hasta tarafından değerlendirilen dispne, 1. gün vücut ağırlığı ve 7. gün ödemden sekonder son noktalarını önemli ölçüde iyileştirdi.

Sonuçta: Kalp yetmezliği ile hastaneye yatırılan hastaların akut tedavisi için başlanan tolvaptan, uzun vadeli mortalite veya kalp yetmezliği ile ilişkili morbidite üzerinde hiçbir etkiye sahip değildi. Özetle KY'de hiponatremi tedavi yaklaşımında aşağıdaki patofizyolojik noktalar unutulmamalıdır:

- KY'de hiponatremi, SSS, RAAS ve özellikle artan AVP salımı dahil olmak üzere çok sayıda NH yolunun aktivasyonu ile ilgili sık görülen bir durumdur. Yaygın olmasının yanı sıra, hiponatremi KY popülasyonunda artan mortalite ile ilişkilidir.
- Kalp yetersizliğinde tedavi geleneksel olarak kulp- ve tiazid diüretikleri ve diyetle su kısıtlaması kombinasyonu ile RAAS ve SSS blokajından oluşur. Bu yaklaşım etkili olabilse de diüretiklerin zararlı metabolik yan etkileri vardır; potansiyel olarak hiponatremiyi ve kalp fonksiyonunu kötüleştirebilirler.
- Vazopressin antagonizması, KY hastalarında hiponatreminin tedavisinde mantıklı bir hedefdir. Bu ajanların serum Na ve serbest su klirensini arttırdığı ve KY semptomlarını iyileştirdiği gösterilmiştir; ancak henüz uzun vadeli mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir.

Kaynaklar

1. W. Rosamond, K. Flegal, K. Furie et al., "Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee," *Circulation*, vol. 117, no. 4, pp. e25–e46, 2008.
2. D. A. Sica et al., "Sodium and water retention in heart failure and diuretic therapy: basic mechanisms," *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, vol. 73, supplement 2, pp. S30–S33, 2006.
3. A. Goldberg, H. Hammerman, S. Petcherski et al., "Hyponatremia and long-term mortality in survivors of acute STElevationmyocardial infarction," *Archives of Internal Medicine*, vol. 166, no. 7, pp. 781–786, 2006.
4. L. De Luca, L. Klein, J. E. Udelson et al., "Hyponatremia in patients with heart failure," *The American Journal of Cardiology*, vol. 96, no. 12, pp. 19L–23L, 2005.
5. C. R. Lee, M. L. Watkins, J. H. Patterson et al., "Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure," *American Heart Journal*, vol. 146, no. 1, pp. 9–18, 2003.
6. S. E. Ishikawa and R. W. Schrier, "Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion," *Clinical Endocrinology*, vol. 58, no. 1, pp. 1–17, 2003.
7. S. R. Goldsmith, "Vasopressin as vasopressor," *American Journal of Medicine*, vol. 82, no. 6, pp. 1213–1219, 1987.

8. S. Nielsen, T. H. Kwon, B. M. Christensen, D. Promeneur, J. Frøkiær, and D. Marples, "Physiology and pathophysiology of renal aquaporins," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 10, no. 3, pp. 647–663, 1999.
9. F. L. Dunn, T. J. Brennan, A. E. Nelson, and G. L. Robertson, "The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 52, no. 12, pp. 3212–3219, 1973.
10. P. H. Baylis, "Posterior pituitary function in health and disease," *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, vol. 12, no. 3, pp. 747–770, 1983.
11. N. B. Pedersen, M. V. Hofmeister, L. L. Rosenbaek, J. Nielsen, and R. A. Fenton, "Vasopressin induces phosphorylation of the thiazide-sensitive sodium chloride cotransporter in the distal convoluted tubule," *Kidney International*, vol. 78, no. 2, pp. 160–169, 2010.
12. K. Mutig, T. Saritas, S. Uchida et al., "Short-term stimulation of the thiazide-sensitive Na⁺-Cl⁻ cotransporter by vasopressin involves phosphorylation and membrane translocation," *American Journal of Physiology*, vol. 298, no. 3, pp. F502–F509, 2010.
13. B. F. Uretsky, J. G. Verbalis, and T. Generalovich, "Plasma vasopressin response to osmotic and hemodynamic stimuli in heart failure," *American Journal of Physiology*, vol. 17, no. 3, pp. H396–H402, 1985.
14. S. R. Goldsmith, G. S. Francis, and A. W. Cowley, "Arginine vasopressin and the renal response to water loading in congestive heart failure," *American Journal of Cardiology*, vol. 58, no. 3, pp. 295–299, 1986.
15. G. S. Francis, C. Benedict, D. E. Johnstone et al., "Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD)," *Circulation*, vol. 82, no. 5, pp. 1724–1729, 1990.
16. E. V. Sivukhina, I. U. E. Morozov, A. A. Dolzhikov, G. F. Jirikowski, and V. Grinevich, "Comparison of vasopressin and oxytocin expressions in the hypothalamo-neurohypophysial system of patients with chronic heart failure," *Hormone and Metabolic Research*, vol. 42, no. 1, pp. 56–60, 2010.
17. A. Kazory, "Hyponatremia in heart failure: revisiting pathophysiology and therapeutic strategies," *Clinical Cardiology*, vol. 33, no. 6, pp. 322–329, 2010.
18. D.A. Sica and T. W.B. Gehr, "Diuretic combinations in refractory oedema states: pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships," *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 30, no. 3, pp. 229–249, 1996.
19. B. K. Kramer, F. Schweda, and G. A. J. Riegger, "Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure," *American Journal of Medicine*, vol. 106, no. 1, pp. 90–96, 1999.
20. K. Swedberg, U. Idanpaan-Heikkilä, and J. Remes, "Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative north scandinavian enalapril survival study (SENSUS)," *The New England Journal of Medicine*, vol. 316, no. 23, pp. 1429–1435, 1987.
21. S. Yusuf, "Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure," *The New England Journal of Medicine*, vol. 325, no. 5, pp. 293–302, 1991.
22. S. Yusuf, J. M. Nicklas, G. Timmis et al., "Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions," *The New England Journal of Medicine*, vol. 327, no. 10, pp. 685–691, 1992.
23. M. Sonnenblick, Y. Friedlander, and A. J. Rosin, "Diuretic-induced severe hyponatremia: review and analysis of 129 reported patients," *Chest*, vol. 103, no. 2, pp. 601–606, 1993.
24. P. A. Sarafidis, P. I. Georgianos, and A. N. Lasaridis, "Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy," *Expert Opinion on Drug Safety*, vol. 9, no. 2, pp. 259–273, 2010.
25. A. Kazory, "Hyponatremia in heart failure: revisiting pathophysiology and therapeutic strategies," *Clinical Cardiology*, vol. 33, no. 6, pp. 322–329, 2010.
26. G. S. Francis, R. M. Siegel, and S. R. Goldsmith, "Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis," *Annals of Internal Medicine*, vol. 103, no. 1, pp. 1–6, 1985.

27. L. Klein, C. M. O'Connor, J. D. Leimberger et al., "Lower serum sodium associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure (OPTIMECHF) study," *Circulation*, vol. 111, no. 19, pp. 2454–2460, 2005.
28. M. Gheorghiade, W. A. Gattis, C. M. O'Connor et al., "Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial," *Journal of the American Medical Association*, vol. 291, no. 16, pp. 1963–1971, 2004.
29. W. H. Lee and M. Packer, "Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure," *Circulation*, vol. 73, no. 2, pp. 257–267, 1986.
30. M. Gheorghiade, W. T. Abraham, N. M. Albert et al., "Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry," *European Heart Journal*, vol. 28, no. 8, pp. 980–988, 2007.
31. M. Gheorghiade, J. S. Rossi, W. Cotts et al., "Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE trial," *Archives of Internal Medicine*, vol. 167, no. 18, pp. 1998–2005, 2007.
32. L. S. Lilly, V. J. Dzau, and G. H. Williams, "Hyponatremia in congestive heart failure: implications for neurohumoral activation and responses to orthostasis," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 59, no. 5, pp. 924–930, 1984.
33. G. V. Ramani, P. A. Uber, and M. R. Mehra, "Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management," *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 85, no. 2, pp. 180–195, 2010.
34. B. Pitt, F. Zannad, W. J. Remme et al., "The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure," *The New England Journal of Medicine*, vol. 341, no. 10, pp. 709–717, 1999.
35. B. Pitt, W. Remme, F. Zannad et al., "Eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction," *The New England Journal of Medicine*, vol. 351, pp. 543–551, 2004.
36. D. D. Shin, F. Brandimarte, L. De Luca et al., "Review of current and investigational pharmacologic agents for acute heart failure syndromes," *American Journal of Cardiology*, vol. 99, no. 2, pp. S4–S23, 2007.
37. G. S. Francis, R. M. Siegel, S. R. Goldsmith et al., "Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis," *Annals of Internal Medicine*, vol. 103, no. 1, pp. 1–6, 1985.
38. A. Ahmed, A. Husain, T. E. Love et al., "Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods," *European Heart Journal*, vol. 27, no. 12, pp. 1431–1439, 2006.
39. V. Hasselblad, W. G. Stougha, M. R. Shahb et al., "Relation between diuretic dose and outcome in a heart failure population: results of the ESCAPE trial," *Journal of Cardiac Failure*, vol. 9, no. 10, pp. 1064–1069, 2005.

EMA TIP KİTABEVİ

5.1.B

Kalp Yetersizliği ve Hiponatremi

“Sorunun Çözümünde Hatırlanması Gereken Noktalar”...

Kalp yetersizliğinde sıvı volüm artışı olmayan? idrarda tuz kaybı bulunmayan? ve sodyum kullanımı ile düzelmeyen hiponatremi?

Hipotonik hiponatreminin tedavisi, klinisyenleri birçok açıdan zorlamaktadır. Benzer serum sodyum konsantrasyonlarına rağmen, klinik belirtiler hafif ile yaşamı tehdit edici kadar değişken olabilir. Bazı hastalar aktif tedaviye ihtiyaç du-yarken diğerleri müdahale olmaksızın iyileşir. Tedavi önlemleri sıklıkla güvenli düzelme sağlar; ancak aynı önlemler osmotik demiyelinizasyona da neden olabilir.

Bu zorluğun üstesinden gelmek için, hiponatremi tedavisine yönelik çeşitli pra-tik yaklaşımlar sunulmuştur: Hiponatreminin patogenezinin ve varsayılan nedenle-rine yönelik tanısal değerlendirme; olguya özgü klinik ve laboratuvar özellikler ve ilişkili klinik riskler; ve de klinik teşhis bulgularına göre hastanın mevcut serum sodyumunda sıvı tedavisi ve sıvı kayıplarının kantitatif projeksiyonlarını içeren, potansiyel fayda ve riskleri dengeleyen ve klinisyenin uyanık olmasını vurgulayan bir tedavi planı.

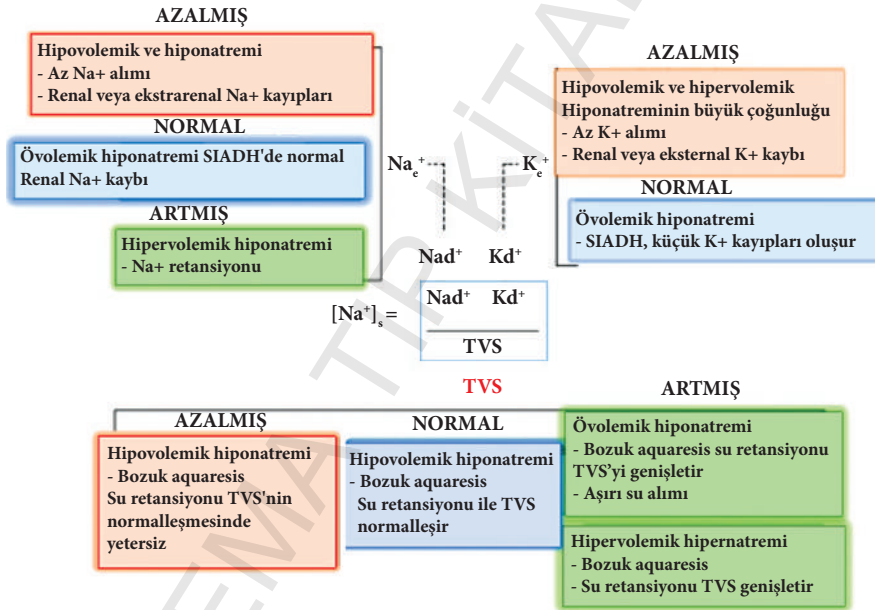
Bu ilkeler, klinisyenin hızlı bir şekilde üç kritik soruyu ele alan bir yönetim planı oluşturmasını sağlamalıdır:

- Serum sodyumunun belirleyicilerinden hangisi dengesizdir ve bunun altında yatan suçlu nedir?
- Müdahale ihtiyacı ne kadar acil?
- Hangi spesifik tedavi uygulanmalıdır ve bunlarla ilişkili tehlikeler, riskler han-gileridir?

Kalp yetersizliği

Hiponatremi KY’de en yaygın elektrolit bozukluğudur ve ilerlemiş kronik KY hastalarında sıklıkla görülür.

Genellikle basitçe hiponatremi olarak adlandırılan hipotonik veya dilüsyonel hiponatremi, serum sodyum konsantrasyonunun 136 mEq/L’nin altına düşmesi olarak tanımlanır. Bu durum mevcut sodyum ve potasyum depoları ile ilgili olarak fazla suyu temsil eder; çünkü sodyum konsantrasyonu, **Edelman- denklemi** ile belirlenir. Vücudun sodyum ve potasyum içeriğinin “değiştirilebilir” (yani osmotik olarak aktif) kısımlarının toplam vücut suyuna oranı. KY hastalarında hiponatremi gelişimi morbiditeyi artırır ve hastaneye yatışlarının yanı sıra düşmeler, kalça kırıkları ve diğer komplikasyonlara da yatkınlaştırır (**Şekil 1**).



Şekil 1. Edelman Denkleminden Türetilen Hipotonik Hiponatreminin Patogenezi. Hipotonik hiponatremi, vücudun sodyum ve potasyum depolarına göre fazla miktarda suyu temsil eder. Bu bağlamda, hipotonik hiponatremi olan hastalar azalmış, normal veya artmış Na⁺ (Nad⁺); azalmış veya normal K⁺ (Kd⁺); ve azalmış, normal veya artmış TVS sergileyebilir.

Kısaltmalar: Nad⁺ (Na⁺), değiştirilebilir sodyum; Kd⁺ (K⁺), değiştirilebilir potasyum; TVS, toplam vücut suyu. (*J Am Soc Nephrol* 23: 1140–1148, 2012, *Cardiol* 2005; 46:1785–91)

Konjestif KY'nin erken aşamasında, sodyum ve suyun böbrek tarafından tutulması, hücre dışı sıvı volümünün genişlemesine ve periferik ödeme neden olur; ama hiponatremiye değil. Bununla birlikte, geç evre konjestif KY'de hastalar, böbrekten su atılımında (aquaresis veya su diürez) bozukluk sergiler ve hastaları hiponatremi gelişimine yatkın hale getirir (**Tablo 1**). Bu geç aşamada ADH'de artış aquaretik bir defekt oluşturur, güçlü diüretikler ve ciddi tuz kısıtlamasının kullanımı ile birlikte, sıklıkla dilüsyonel hiponatremiye yol açar. Kalp yetersizliğinde hiponatremi olmadan volüm genişlemesinin gelişme mantığı, bu durumu normal durumla karşılaştırırken belirginleşir.

Örneğin, aşağıdakilerin günlük oral alımını düşünelim:

- Na^+ (140 mEq), K^+ (70 mEq) ve su (2 L). Toplam günlük $\text{Na}^+ + \text{K}^+ = (210 \text{ mEq})$ alımı normal serum sodyum konsantrasyonuna (140 mEq/L) bölünürse, 1.5 L elde edilir; bu volüm plazma ile aynı tonikliğe sahip olduğundan alımın “izotonik komponenti” denir. Su alımının 2 L ve hesaplanan “izotonik bileşen”in 1.5 L olduğu göz önüne alındığında, 0.5 L'lik fark “elektrolit içermeyen suyu” temsil eder. Normal durumda, atılım (çoğunlukla idrar) alım ile eşleşir, böylece “izotonik bileşen” ve “elektrolit içermeyen su” dengesi sıfır olur.
- Sodyum ve suyun erken KY'de böbrekler ile aşırı tutulması, hücre dışı sıvı volüm genişlemesi ve ödem olarak ifade edilen pozitif “izotonik bileşen” dengesine yol açar. Bu erken aşamada, “elektrolitsiz su” atılımı büyük ölçüde korunur, böylece dengesi normal durumda olduğu gibi sıfırda kalır.
- Hiponatreminin ileri KY'de nasıl geliştiği ele alındığında: Normal durumda 2 L su ile kombine toplam günlük 210 mEq $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ alımı ile, hesaplanan “elektrolitsiz su” alımı 0.5 L/gün'dür. Bununla birlikte, doktor tarafından tavsiye edilen tuz kısıtlaması “elektrolitsiz su” alımını büyük ölçüde arttırabilir. Eğer, örneğin $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ alımı 70 mEq/gün ise ve su alımı 2 L/gün'de kalırsa, hesaplanan “izotonik bileşen” şimdi 0.5 L/gün'dür ve “elektrolitsiz su” 3 kat artar, normal durumda 0.5 L/gün'den 1.5 L/gün'e çıkar. Hastanın renal su atılımında 3 kat artış olmazsa, dilüsyonel hiponatremi gelişir.
- Volüm genişlemesine yol açan pozitif “izotonik bileşen” dengesini korumak veya pozitif dengeyi düzeltmek için güçlü diüretikler (örn., Kulp-ajanları) reçete edilir. Bununla birlikte, güçlü diüretiklerin kullanımı, vücudun Edelman Denklemine ‘pay’ı (bir kesirde çizginin üzerindeki sayı, örneğin 2/3'te 2) olan $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ depolarını azaltır; bu nedenle dilüsyonel hiponatremiye yatkınlığı artırır. Ek olarak, diüretik kaynaklı volüm daralması susuzluğu (artan su alımı) ve anti-diüretik hormon salgısını uyararak su tutulmasını teşvik eder ve hiponatremiye daha fazla yatkınlık gösterir.

Serum sodyum konsantrasyonunun idame ettirilmesi, tüm alım ve çıkışların elektrolit ve su içeriğinin eşleşmesinin bir ürünü olarak meydana gelir (sırasıyla İ- giriş ve o- çıkış alt simgeleriyle gösterilir.).

Hem alım hem de çıktı iki komponentten oluşuyor olarak görülebilir: İzotonik komponent (IC) Serum sodyum ile aynı konsantrasyona ulaşmak için su volümü içinde tüm Na + ve K + muhtesasının yeterli dağıtılması, bir de Na + ve K + içermeyen su, elektrolitsiz serbest su komponenti (EFC).

İkincisi, IC'nin toplam su alımı veya çıkışı volümünden çıkarılmasıyla hesaplanır.

IC toplam hacimden daha küçük olduğunda, fark EFC'yi temsil eder; daha büyükse, negatif EFC vardır. , net IC (ICi - ICo) sıfırdır ve net EFC (EFCi - EFCo) de sıfırdır, böylece [Na +] s sabit kalır. Net IC pozitif olduğunda, hacim genişlemesi meydana gelir; negatif ise hacim daralması meydana gelir. Net EFC pozitif olduğunda serum sodyumu azalır, negatifse serum sodyumu artar. Edelman denkleminde türetilen hipotonik hiponatreminin patogenezi: Hipotonik hiponatremi, vücut sodyum ve potasyum depolarına göre fazla miktarda suyu temsil eder. Bu bağlamda, hipotonik hiponatremi olan hastalar azalmış, normal veya artmış Nae +; azalmış veya normal Ke +; ve azalmış, normal veya artmış TBW sergileyebilir.

- Diüretiklerin temkinli kullanımı tavsiye edilir; diyetle elektrolit alımı hakkında dikkatli olunması ve serum elektrolit düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi, KY hastalarında hipotonik hiponatremiyi önlemeye yardımcı olur.
- Diüretiklerin kesilmesi veya dozunun düşürülmesi, tuz kısıtlamasının kaldırılması ve sınırlı bir sıvı alımının reçetlenmesi; KY hastalarında hiponatremi tedavisinde temel elemanlardır.

Tablo 1. Tüm Alım ve Çıkışın Eşleşmeyen Elektrolit ve Su İçeriğinin Ürünü Olarak Hipotonik Hiponatreminin Oluşumu

Durumlar	NET IC	EF WC	Nad ⁺	Kd ⁺	TBW	[Na ⁺]s
Normal Durum	0	0	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL
KALP YET. ERKEN FAZ:	Pozitif	0	ARTMIŞ	NORMAL	ARTMIŞ	NORMAL
GEÇ FAZ:	0	Pozitif	ARTMIŞ	AZALMIŞ	ARTMIŞ	AZALMIŞ
SIADH:	0	Pozitif	NORMAL	NORMAL	ARTMIŞ	AZALMIŞ
PRİMER POLİDİPSİ:	0	Pozitif	NORMAL	NORMAL	ARTMIŞ	AZALMIŞ
SODYUM BOŞALIMI:	Negatif	Pozitif	NORMAL/ ARTMIŞ	AZALMIŞ	NORMAL	AZALMIŞ

Kısaltmalar: Nae + (Nad⁺), değiştirilebilir sodyum; Ke + (Kd⁺) değiştirilebilir potasyum; TBW (*total body water*), toplam vücut suyu; EFC (*electrolyte-free water component*)- Elektrolitsiz serbest su; [Na⁺]s serum sodyum. (*JAmSoc Nephrol* 23: 1140–1148, 2012).

Akut Dekompanse Kalp Yetersizliğinde Hiponatremi Tedavi ve Yaklaşımında Hatırlanması Gereken Noktalar

1. Hiponatremi (serum sodyum <135 mEq/L), hastaneye başvuruda akut dekompanse kalp yetersizliği (ADKY) hastalarının yaklaşık %20'sinde bulunur.
2. ADHF'de hiponatremi patofizyolojisi boşaltması/azalmadan ziyade daha sık dilüsyoneldir (ikincisi sodyum kaybettiren diüretiklerinden kaynaklanır).
3. Dilüsyonel hiponatremi; arginin vazopressinin (AVP) osmotik olmayan salınımının artmasına, su atılımının bozulmasına ve nefronun dilüe eden (distal) segmentlerine yetersiz tübüler akıma bağlıdır.
4. Sağlıklı gönüllülere kıyasla ADKY hastalarında, osmotik yükleme ile plazma AVP düzeyleri daha belirgin bir artış gösterir ve bu osmotik AVP salınımı serum osmolalitesindeki küçük değişikliklerle doğrusal olarak artar; oysa ki osmotik olmayan AVP salınımı üsteldir (kendisiyle çarpımı). AVP'nin bu üstel salınımı, ADKY'de hemodinamik bozulmaya katkıda bulunan güçlü vazokonstriktör etkilere sahip yüksek AVP düzeyleri ile sonuçlanır.
5. Kalp yetersizliğinde diyet ile çok düşük sodyum alımı ve diüretik tedaviye bağlı aşırı kayıpların kombinasyonu tüm vücut sodyumunun progresif tükenmesine yol açabilir.
6. Kulp-diüretikleri, daha az serbest su reabsorpsiyonu sonucunda böbreğin idrarı konsantre etme kapasitesine müdahale ederek hipotonik idrar oluşumuna yol açar; böylece hiponatremiye karşı rölatif koruma sağlar. Bununla birlikte, derin volüm boşalımında güçlü nörohormonal aktivasyon ve bozulmuş böbrek kan akımı ile kulp-diüretikleri anlamlı diürez ortaya çıkaramaz. Sonunda bu patofizyoloji depresif glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve distal nefron akımı ile sonuçlanır; güçlü artarak regüle edilmiş (upregulation) AVP varlığı hiponatremi için bir ortam yaratır.
7. Sodyum reabsorpsiyonuna müdahale edebilmeleri nedeniyle serum sodyum seviyeleri düzeltilinceye kadar MRA'lardan kaçınmak ve bunun yerine aşırı volüm yüklü ve diüretik direnci olan durumlardaki gibi Asetazolamid kullanmak daha iyidir.
8. ***Akut dekompanse kalp yetersizliğinde hiponatremi tedavisi şunları içerir:*** a) Önce plazma hipotonikliğinin olup olmadığı belirlenmeli ve varsa hiperglisemi gibi diğer faktörler düzeltilmeli; b) tiazid diüretikleri, MRA'lar ve Amilorid gibi ENaC (*epithelial sodium channel blocker*-epitelial sodyum kanal blokerleri) blokerlerinden kaçınılmalı, kullanımı engellenmeli ve hipokalemi ve hipomagnezemi tedavi edilmeli; ve c) salin verilmesini gerektiren boşalım hiponatremisi ile serbest su atılımının teşvik edilmesi gereken dilüsyonel hiponatremi arasında ayırım yapılmalı..

9. **Dilüsyonel hiponatreminin akut tedavisi ile ilgili olarak:** a) kulp-diüretik etkinliğini arttırmak için hipertonic salin eklenmesi tartışmalıdır (?); b) tiazid diüretikleri, MRA'lar ve ENaC blokerleri yerine asetazolamid tercih edilmektedir; ve c) AVP antagonistleri (Tolvaptan, [satavaptan, lixivaptan ve conivaptan]), şiddetli hiponatremide böbreğin toplayıcı kanallarında aquaporin-2 kanalları tarafından kullanılabilen serbest su alımını önleyerek atılımını artırır (randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır) (<130 mmol/L).
10. **Hipotonik dilüsyonel hiponatreminin uzun süreli tedavisi ile ilgili potansiyel tedaviler** (aşağıdaki tedavilerin değeri yeterince açıklanamadığından) şunları içerir: a) Su kısıtlaması, b) AVP antagonistleri; c) renal kan akımını arttırdığı ve proksimal tübüler sodyum reabsorpsiyonunu azalttığı için Renin-Anjiyotensin Sistem blokerleri, d) İV inotropolar ve vazodilatör tedaviler (İV nitroprussid oral hidralazine dahil nitratlar ve serelaxine çevrilmeli; ve/veya hastanede İV inodilatör Levosimendan, dobutamin) ile etkili dolaşım volümünü artırarak

Okunması Tavsiye Edilen Kaynaklar

1. Horacio J. Adrogué, Nicolaos E. Madias. Challenge of Hyponatremia. J Am Soc Nephrol 23: 1140–1148, 2012. doi: 10.1681/ASN.2012020128
2. Sanjeev R. Shah and Gautam Bhav. Using Electrolyte Free Water Balance to Rationalize and Treat Dysnatremias. Frontier in Medicine www. Frontiersin.org April 2018 Volume 5 Article 3 p.1- 14.
3. Adam Romanovsky, Sean Bagshaw, and Mitchel H. Rosner. Hyponatremia and Congestive Heart Failure: A Marker of Increased Mortality and a Target for Therapy. International Journal of Nephrology Volume 2011, Article ID 732746, 7 pages doi:10.4061/2011/732746
4. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, Nijst P, Tang WH, Mullens W. Hyponatremia in Acute Decompensated Heart Failure: Depletion Versus Dilution. J Am Coll Cardiol 2015;65:480-492.

5.2.A

Hiponatremi

Kalp Yetersizliğinin semptom ve Bulguları Kalbin Altta Yatan Yapısal ve Fonksiyonel Bozukluğundan Bağımsız Vücutun Kompleks Su ve Tuz (Sodyum) Anormalliği Sonucudur...

Pratik Esasları

135 mEq/L'den daha düşük bir serum sodyum konsantrasyonu olarak tanımlanan hiponatremi; tek başına ve sıklıkla olduğu gibi diğer tıbbi hastalıkların (ör. KY, karaciğer yetersizliği, böbrek yetersizliği, pnömoni) bir komplikasyonu olarak da görülebilen yaygın ve önemli bir elektrolit dengesizliğidir.¹

Normal serum sodyum konsantrasyonu 135-145 mEq/L'dir. *Ortak Avrupa Kılavuzları (2014 Joint European guidelines)* erişkinlerde hiponatremiyi serum sodyum konsantrasyonuna göre aşağıdaki gibi sınıflandırır:²

- **Hafif:** 130-134 mmol/L
- **Orta:** 125-129 mmol/L
- **Derin, şiddetli:** <125 mmol/L

Hiponatreminin düzeltilmesi; kaynağına, şiddetine ve süresine göre değişir.

- Hiponatremi süresinin >48 saat olduğu bilinen hastalarda, aşırı hızlı düzeltmeden kaynaklanabilecek osmotik zdemiyelinizasyon sendromundan (ODS) kaçınmak için tedavi ayarlanmalıdır (kalibre edilmeli).

Semptomlar ve Bulgular

Semptomlar serum sodyumunda hafif bir azalma ile olabilen bulantı, halsizlik ve uyuşukluktan, bilinç düzeyinin azalmasına (hiponatremi şiddetli ise), baş ağrısı, nöbetler ve komaya kadar değişiklik gösterir. Aşırı nörolojik semptomlar çoğunlukla çok düşük serum sodyum seviyelerinden (genellikle <115 mEq/L) kaynaklanır ve intraserebral osmotik sıvı kaymaları ve beyin ödemi ile sonuçlanır (**Tablo 1**).

Tablo 1. Hiponatreminin Ciddiyetine Göre Semptomların Sınıflandırılması

Hiponatreminin şiddeti:	Semptomlar:
Orta derece şiddetli	<ul style="list-style-type: none"> • Kusma olmayan bulantı • Konfüzyon • Baş ağrısı
Şiddetli	<ul style="list-style-type: none"> • Kusma • Kardiyorespiratuar distress • Anormal ve derin somnolans • Nöbetler • Koma (Glasgow koma skalası ≤ 8)

Açıklama: Kardiyorespiratuar distress (ARDS-[*adult respiratory distress syndrome*]-) Dört klinik bulgusu zor nefes alma, artmış solunum sayısı, wheezing, burun kanadı solunumu.

Kılavuz yazım grubu, bu semptomların başka koşullar tarafından da tetiklenebileceğinin altını çizmek istemektedir. Hiponatremi ile belirli bir semptom arasındaki nedensel ilişkiyi değerlendirilirken klinik ve anamnestik veriler dikkate alınmalıdır (yani semptomun hiponatremiden mi yoksa alta yatan durumdan/semptomdan mı kaynaklandığını değerlendirmek için). Hiponatreminin biyokimyasal derecesi ne kadar az dillendirilir veya telaffuz edilirse (örn. Hafif), hiponatreminin semptomların nedeni olduğu düşünüldüğünde o kadar dikkatli olunmalıdır. Bu liste kapsamlı değildir ve serebral ödem belirtileri olabilecek tüm semptomlar, hiponatreminin neden olabileceği şiddetli veya orta dereceli semptomlar olarak kabul edilmelidir.

Hiponatremi Volüm Durumuna Göre Aşağıdaki Gibi Sınıflandırılır: (Şekil 1)

- **Hipovolemik hiponatremi:** Toplam vücut sodyumu azalmasından daha fazla toplam vücut suyu azalması.
- **Övolemik hiponatremi:** Artmış toplam vücut suyuna rağmen vücut sodyumu normal.
- **Hipervolemik hiponatremi:** Toplam vücut suyu artışından daha fazla toplam vücut sodyum artışı.



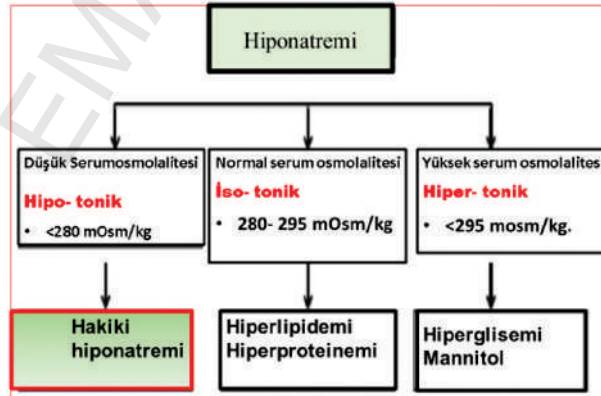
Şekil 1. Hiponatremiye Hastanın Volüm Durumuna Göre Yaklaşım

Kısaltma: RTA- renal tübüler asidoz; KKY- Konjestif kalp yetersizliği; SIADH- Serum *Inappropriate Antidiuretic Hormone*.

(*Indian Journal of Endocrinology and Metabolism / Nov-Dec 2014 / Vol 18 | Issue 6*).

Hiponatremi, Etkili Osmolaliteye Göre Aşağıdaki Gibi Alt Sınıflara Ayrılabilir (Şekil 2):

- Hipotonik hiponatremi
- İzotonik hiponatremi
- Hipertonik hiponatremi



Şekil 2. Serum Osmolalitesine Göre Hiponatreminin Sınıflaması.

(*Indian Journal of Endocrinology and Metabolism / Nov-Dec 2014 / Vol 18 | Issue 6*).

Teşhis

- Hiponatremi hastalarının değerlendirilmesinde hasta hikayesi ve fizik muayene ile birlikte altta yatan primer etiyolojik mekanizmanın belirlenmesine yardımcı olan üç temel laboratuvar testi vardır: İdrar osmolalitesi, serum osmolalitesi ve idrar sodyum konsantrasyonu.

1. *İdrar Osmolalitesi:* İdrar osmolalitesi, bozulmuş serbest su atılımı ve primer polidipsi ile ilişkili koşulları ayırt etmeye yardımcı olur. 100 mOsm / kg'dan daha büyük bir idrar (**Tablo 2**) osmolalitesi, böbreklerin idrarı dilüe etme yeteneğinin zayıf olduğunu gösterir.
2. *Serum Osmolalitesi:* Serum osmolalitesi hakiki hiponatremi ve psödo-hiponatremiyi birbirinden kolayca ayırt eder.

Psödohiponatremi; hiperlipidemi veya hiperproteinemiye sekonder olabilir veya yükselmiş glikoz, mannitol, glisin (ürolojik veya jinekolojik girişimler sonrası), sukroz veya maltoz (IgG formülasyonlarında bulunan) ile ilişkili hipertonic hiponatremi olabilir.

3. *İdrar Sodyum Konsantrasyonu:* İdrar sodyum konsantrasyonu, hipovolemiye sekonder hiponatremi ile uygunsuz antidiüretik hormon salgısı sendromu (SIADH [*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*]) arasında ayırım yapmaya yardımcı olur.
- SIADH (ve tuz kaybeden sendrom) ile, idrar sodyumu 20-40 mEq/L'den daha büyüktür. Hipovolemi ile idrar sodyum tipik olarak 25 mEq/L'nin altındadır.
 - Bununla birlikte, eğer SIADH (veya tuz kaybeden) olan bir hastada sodyum alımı düşük olursa, idrar sodyumu 25 mEq/L'nin altına düşebilir.

Tablo 2. Hiponatreminin Ayırıcı Tanısında İdrar Osmolalitesi

Yüksek idrar osmolalitesi İdrar osmolalitesi >150 mOsm/kg	Düşük idrar osmolalitesi İdrar osmolalitesi <150 mOsm/kg
Hipovolemik hiponatremi <ul style="list-style-type: none"> • Tuz boşalımı • Serebral tuz kaybı • Adrenal yetersizlik 	Hipovolemik hiponatremi <ul style="list-style-type: none"> • Akit diüretik kullanımı
Övolemik hiponatremi <ul style="list-style-type: none"> • İdrarda yüksek sodyum kaybı ile • SIADH 	Övolemik hiponatremi <ul style="list-style-type: none"> • SIADH (osmostat ayarlama/sıfırlama çeşitliliği) • Bira potomanisi • Egzersizin indüklediği hiponatremi • Primer polidipsi

Tedavi

Hipotonik hiponatremi klinik hiponatremi olgularının çoğunu oluşturur ve uygun İV sıvılar ile tedavi edilebilir. Akut hiponatremi (süresi <48 saat) kronik hiponatremiden daha hızlı bir şekilde düzeltilebilir.

Hipertonik ve psödohiponatremi tedavisi ise semptomların yokluğunda altta yatan bozukluğa yöneliktir.

Intravenöz Sıvılar ve Su Kısıtlaması

1. Azalmış (kontrakte olmuş- daralmış) intravasküler volümün yerine konulması için hipovolemik hastalara İV izotonik salin (%0.9 NaCl) uygulanmalı.
2. Diüretiklere sekonder gelişen hipovolemide; sodyum gibi osmotik olarak aktif potasyumun da yerine konulmasına (potasyum replasmanı) ihtiyaç duyulabilir.
3. Tuz ve sıvı kısıtlaması ile birlikte hipervolemik hastalara kulp-diüretikleri de eklenir ve altta yatan durum düzeltilir. V2 reseptör antagonisti kullanımı da düşünülebilir.
4. Övolemik, asemptomatik hiponatremik hastalar için; serbest su kısıtlaması (<1 L/gün) genellikle tercih edilen tedavi yöntemidir. Bu hastalarda hipertonik salinin (%3 NaCl) rolü yoktur.
5. Aşırı semptomatik hiponatremisi (örn. Nöbetler, ciddi nörolojik defisitler) olan hastaları tedavi ederken hipertonik (%3) salin kullanılmalıdır.

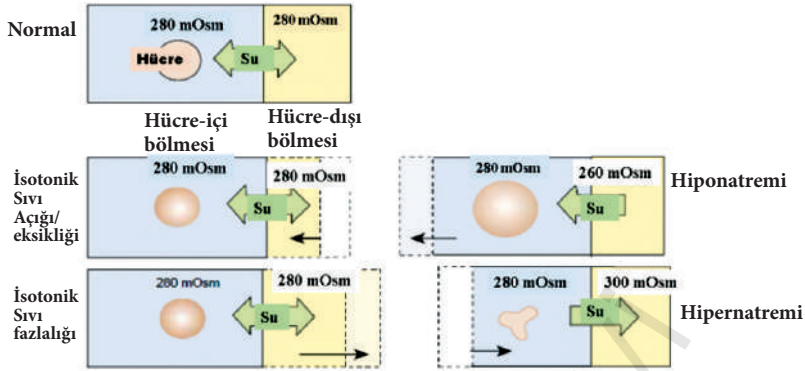
Farmakolojik Tedavi

Bir V1A ve V2 Vazopressin reseptör antagonisti Conivaptan, sadece İV kullanımı ile mevcuttur ve övolemik ve hipervolemik hiponatremi için hastane ortamında kullanımı onaylanmıştır. Hipovolemik hastalarda kontrendikedir. Plazma sodyum seviyelerinde düzelme ile hem su hem de sodyum diürezini indükler.

Patofizyoloji

Hipoosmolalite (serum osmolalitesi <280 mOsm/kg); su hücre içi ve hücre dışı bölmeler arasında serbestçe hareket ettiğinden her zaman vücut çözünenlerine göre rölatif total vücut suyu fazlalığı veya hücre-dışı sıvı çözünenlerine göre rölatif su fazlalığını gösterir. Bu dengesizlik; çözünen boşalımı, çözünen dilüsyonu veya her ikisinin bir kombinasyonuna bağlı olabilir (**Şekil 3**).

Normal koşullar altında, suyun böbrekle kullanımı günde 15-20 L kadar serbest su atılımı için yeterlidir. Ayrıca, düşmüş osmolaliteye vücut azalmış susuzluk ile



Şekil 3. İzotonik Sıvı Hacmi Fazlalığı ve Açığının, Hiponatremi ve Hipernatreminin Hücre Dışı ve Hücre İçi Sıvı Hacmi Üzerine Etkisi.

cevap verir. Bu nedenle, hiponatremi sadece normal serbest su atılımının bozulduğu durumlarda ortaya çıkabilir.³

- Genellikle hiponatremi, direkt olarak sadece osmometre ile ölçülen veya $2 (\text{Na}) \text{ mEq/L} + \text{serum glüközü (mg/dl)} / 18 + \text{BUN (mg/dl)} / 2.8$ formülü ile hesaplanan serum osmolalitesinde düşüşü yansıttığından klinik öneme sahiptir.

Ürenin etkili osmol olmadığı unutulmamalıdır; bu nedenle üre düzeyleri çok yüksek olduğunda, ölçülen osmolalite üre katkısı için düzeltilmelidir.

- Hiponatremi tedavisi için tavsiyeler, değişmiş serum osmolalitesine santral sinir sistemi adaptasyonunun mevcut anlayışına/anlaşılmasına güvenmiştir. Serum osmolalitesinin akut düşüşü durumunda, nöronal hücre şişmesi hücre dışı boşluktan hücre içi boşluğa (yani Starling kuvvetleri) su kayması nedeniyle oluşur. Beyin hücrelerinin şişmesi, aşağıdaki iki osmoregülatör cevabı ortaya çıkarır:
 - i. Hipotalamus ve hipotalamik nöronlar ve susuzluk merkezinin her ikisinden de arginin vazopressin sekresyonunu inhibe eder. Bu, idrarı dilüe ederek aşırı su eliminasyonuna yol açar.
 - ii. Elektrolit kaybı ile acil bir hücresel adaptasyon ve sonraki birkaç gün içinde organik hücre içi osmolitlerin daha kademeli bir kaybı.⁴
- Bu nedenle, hiponatreminin düzeltilmesinde durumun kronikliği dikkate alınmalıdır. Akut hiponatremi (*süre <48 saat*), kronik hiponatremiden daha hızlı bir şekilde düzeltilebilir.
- Serum sodyumunun çok hızlı düzeltilmesi ciddi nörolojik komplikasyonları presipite edebilir. Teşhis için gelen (hiponatremi tanısı yok) hastaların çoğunda hastanede yatarken gelişenlere göre hiponatremi varlığı daha uzun süredir (kronik) bulunmaktadır; yani hastaneye gelişte bulunan hiponatremi kronik olup düzeltme bu durum dikkate alınarak devam etmelidir.

Epidemiyoloji

Hiponatremi insidansı büyük ölçüde hasta popülasyonuna ve tanı koymak için kullanılan kriterlere bağlıdır.

Hastanede yatan hastaların %15-20'sinde <135 mEq/L serum sodyum seviyesi varken, sadece %1-4'ünde 130 mEq/L'nin altında bir serum sodyum seviyesi vardır. Ayaktan tedavi ortamında hiponatremi prevalansı daha düşüktür.⁵

Mortalite/Morbidite

Hiponatremi daha yüksek oranda hiponatremi oluşturabilen komorbid durumlara (Kalp, karaciğer veya böbrek yetmezliği) sahip yaşlı kişilerde daha yaygındır. Şiddetli hiponatremide (<125 mEq/L) mortalite oranı yüksektir. Serum sodyum seviyesi 105 mEq/L'nin altına düşen hastalarda, özellikle alkoliklerde mortalite %50'nin üzerindedir.⁶

- Akut ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü hastalarında, gelişte bulunan veya erken gelişen hiponatremi 30 günlük mortalitenin bağımsız bir ön gördürücüsüdür ve prognoz hiponatreminin şiddeti ile kötüleşir.⁷ Hastanede yatan AMİ hastalarında, taburcu edilirken hiponatremi varlığı da 12 aylık mortalitenin bağımsız bir öngörünü olarak bulunmuştur.⁸
- Benzer şekilde, persistan asit ve düşük sodyum düzeyi; transplant bekleyen, sirotik, mortalite riski yüksek hastalarda bağımsız öngörünlerdir ve asit ve hiponatremi; hemodinamik dekompanseasyonu gösteren bulgulardır.^{9,10}
- Kronik böbrek hastalığı hastalarında (%9.2 disnatremi bulunan Evre 3 veya 4) hiponatremi ve hipernatremi, tüm nedenlere bağlı ölüm riski ve kardiyovasküler problemler veya malignite ile ilgili olmayan ölümler için artmış risk ile; hiponatremi ayrıca bu hastalarda kardiyovasküler ve malignite ile ilişkili mortalite için artmış risk ile bağlantılı bulunmuştur.¹¹

Hiponatreminin Klinik Prezantasyonu

Hikâye

Hastalar düşük serum sodyum konsantrasyonları ile ilgili semptomlarla tıbbi acil bölümde bulunabilirler. Bununla birlikte, birçok hasta diğer tıbbi komorbiditelerin manifestasyonları ile başvurur, hiponatremi sadece bunlara sekonder olarak tanınır. Bu nedenle birçok durumda, hiponatreminin tanınması tamamen tesadüfidir. Klinik semptomlar hiponatreminin sebebinden veya hiponatreminin kendisinden kaynaklanabilir.

- Kronik kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği veya pnömoni gibi birçok tıbbi vital organ hastalığı hiponatremi ile ilişkili olabilir. Bu hastalar sıklıkla primer hastalıkları (örneğin, dispne, sarılık, üremi, öksürük) nedeniyle başvururlar.^{12,13}
- Fiziksel aktivite sırasında veya hemen sonrasında gelişen hiponatremi (EİH-egzersizle ilişkili hiponatremi); ilk olarak özellikle sıcak havalarda uzun süreli, yüksek yoğunluklu egzersize (örneğin ultra maraton) katılan sporcularda, sağlıklı spor katılımcılarında, takım sporları ve yoga dersleri de dahil olmak üzere çeşitli spor ve eğlence aktivitelerinde olanlarda tanımlanmıştır. EİH susuzluğun ötesinde, ter, idrar ve duyarız su kayıplarından daha fazla, aşırı miktarda hipotonik sıvılar (su veya spor içecekleri) içmekten kaynaklanır.¹⁴

Hiponatremi belirtileri serum sodyum düzeyinde hafif bir azalma ile olabilen bulantı, halsizlik ve letarjiden (uyuşukluk), bilinç düzeyinin azalmasına (eğer hiponatremi şiddetli ise), baş ağrısı, nöbet ve komaya kadar değişiklik gösterir (**Tablo 1**).

Aşikâr nörolojik semptomlar çoğunlukla çok düşük serum sodyum seviyelerinden (genellikle <115 mEq/L) kaynaklanır ve intraserebral osmotik sıvı kaymaları ve beyin ödemi sonucunda gelişir. Bu nörolojik semptom kompleksi, daha sonra beyin sapı kompresyonu ve solunum durması ile tentorial herniasyona yol açabilir ve daha şiddetli olgular ölümle sonuçlanabilir.

Nörolojik semptomların şiddeti, serum sodyumundaki düşüşün hızı ve derecesi ile iyi korelasyon gösterir. Serum sodyumda kademeli bir düşüş, hatta çok düşük seviyelerde eğer birkaç gün veya hafta içinde gerçekleşirse, nöronal adaptasyon nedeniyle iyi tolere edilebilir.

Nöbet bozukluğu gibi altta yatan bir nörolojik hastalığın veya hipoksi, hiperkapni veya asidoz gibi nörolojik olmayan metabolik anormalliklerin varlığı da nörolojik semptomların şiddetini etkiler.

- Hastadan anamnez alırken, hastanın hikayesinde kullandığı reçetesiz ilaçlar (antipsikotik, antidepresanlar, antiepileptik ilaçlar, diüretikler) hakkındaki bilgiler de dahil olmak üzere ayrıntılı ilaç geçmişinin bilinmesi önemlidir; çünkü birçok ilaç hiponatremiyi presipite edebilir.^{15,16} (**Tablo 3**)
- Tuz, protein ve su alımıyla ilgili diyet hikayesinin sorgulanması yararlıdır. Hastaneye yatırılan hastalar için, sıvı dengesi takibi ile uygulanan parenteral sıvı kayıtlarının gözden geçirilmesi de çok önemlidir.

Tablo 3. Hiponatremiye Neden Olan İlaçlar ve Sınıfları

<p>İlaça Bağlı Hiponatreminin Örnek Nedenleri:</p> <p>Diüretikler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • thiazide diüretikler <ul style="list-style-type: none"> ◦ İndapamide ◦ Chlorothiazide • Kombinasyon Diüretikler <ul style="list-style-type: none"> ◦ Amiloride/Diüretikler • Kulp-Diüretikler • Furosemeide 	<p>Antikonvulsanlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepine <p>ACE İnhibitörleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enalapril • Ramipril <p>COX2 İnhibitör:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celecoxib <p>Hypnotikler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temazepam 	<p>Sülfanilüreler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gliclazide • Glimepiride • Glibenclamide • Glipizide <p>Proton Pompa İnhibitörü:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Omeprazole • Pantoprazole <p>Hormonal Analoglar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desmopressin • Oxytocin 	<p>Antidepressanlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SSRIs • Sertraline • Fluoxetine • Citalopram • Paroxetine • Venlafaxine <p>MAOI moclobemide</p> <p>Keyif veren ilaçlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desmopressin • Oxytocin
--	---	--	---

Hiponatremiye birçok ilaç neden olabilir. Bilinen suçlular şunları içerir: Asetazolamide, amiloride, amphotericin, aripiprazole, atovaquone, thiazide diuretics, amiodarone, basiliximab, angiotensin II receptor blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, bromocriptine, carbamazepine, carboplatin, carvedilol, celecoxib, cyclophosphamide, clofibrate, desmopressin, donepezil, duloxetine, eplere-none, gabapentin, haloperidol, heparin, hydroxyurea, indapamide, indomethacin, ketorolac, levetiracetam, loop diuretics, lorcinide, mirtazapine, mitoxantrone, nimodipine, oxcarbazepine, opiates, oxytocin, pimozide, propafenone, proton pump inhibitors, quetiapine, sirolimus, ticlopidine, tolterodine, vincristine, selective serotonin reuptake inhibitors, sulfonyleureas, trazodone, tolbutamide, venlafaxine, zalcitabine

Fizik Bulgular

Fizik muayene; ortostatik yaşamsal bulgular ve volüm durumunun doğru değerlendirilmesini (juguler venöz dolgunluk, hepatojuguler volüm, ödem, asit, hepatomegali gibi) içermelidir. Bu belirleme (yani hastanın hipervolemik, övolemik veya hipovolemik olup olmadığı) sıklıkla tedavi kararlarını yönlendirir.

®- Kalp yetersizliğinde volüm durumunu doğru değerlendirmek zordur. Akut dekompanse yeni ortaya çıkmış kalp yetersizliğinde toplam vücut su volümü artmadan konjesyon gelişebilir; kronik kalp yetersizliğinde ise sistemik ağır konjes-

Yona rağmen etkin dolaşım ve intravasküler volüm azalmıştır, bu hastalarda en büyük volüm rezervuarı üçüncü boşluktur.

Muayenenin kardiyopulmoner (pulmoner ve sistemik konjesyon ile) ve nörolojik (beyin ödemi ile) komponentlerine özellikle dikkat edilerek tıbbi komorbiditeler için tam bir değerlendirme ayrıca gereklidir.

Sebepler

Ayırıcı tanı oldukça geniş olmasına rağmen, çoğu hiponatremi kökeninde hipertotonik, normotonik veya hipotonik olarak ayrılabilir (**Şekil 6 bkz. 753**)

Hipertonik Hiponatremi: Hipertonik hiponatremi hastalarında, toplam vücut sodyumu normaldir ve bu durumda, hücre içi bölmeden hücre dışı bölmeye su kaymasına neden olan, serumda osmotik olarak aktif moleküllerin varlığına bağlı olarak ölçülen serum sodyumunda dilüsyonel bir düşüş vardır.

- Serum glikozunun 100 mg/dl'den daha yüksek değerlerinde, her 100 mg/dl serum glikozu için serum sodyum seviyesinde 1.6 mEq/L'lik bir düşüş meydana gelir.
- Bu ilişki doğrusal değildir, 400 mg/dl'nin üzerinde glikoz konsantrasyonları ile plazma sodyum konsantrasyonlarında daha fazla azalma, 100 mg/dl'nin üzerinde her 100 mg/dl glikoz artışı için 2.4 mEq/L yapar, glikoz 400 mg/dl'den fazla olduğunda daha doğru bir düzeltme faktörüdür.¹⁷

Osmotik olarak aktif moleküllerin diğer örnekleri arasında mannitol (genellikle beyin ödemi tedavisi için kullanılır) veya diüretik direncini aşmak için kullanılır) veya maltoz (intravenöz immüno globulin uygulamasıyla kullanılır) bulunur.

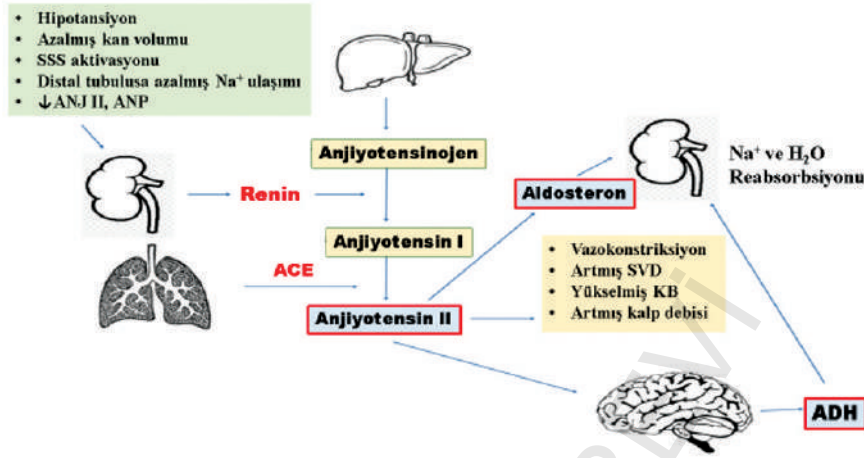
Normotonik Hiponatremi: Şiddetli hiperlipidemi ve paraproteinemi, normal serum osmolalitesi ile düşük serum sodyum konsantrasyonları ölçümüne yol açabilir. Normal olarak plazma suyu, plazma volümünün %92-94'nü ihtiva eder. Plazma su fraksiyonu yağlarda ve proteinlerde bir artışla düşer. Total plazma volümünde ölçülen sodyum konsantrasyonu sırasıyla düşer; ancak plazma su sodyum konsantrasyonu ve plazma osmolalitesi değişmez. Bu yapay düşük sodyum (psödohiponatremi olarak adlandırılır), 'flame photometry' (fotometri) ile ölçüme sekonderdir. Direkt iyon seçici elektrot (*direct ion-selective electrode measurement*) ölçümü ile önlenbilir.

- Semptomatik hastalar, plazma osmolalitesi ve volüm durumuna bağlı olarak; (a) hipoosmolar durumdaki hastalar için hipertonic salin (%3 NaCl) ile veya (b) normal böbrek fonksiyonu olan aşırı volüm yüklenmiş hastalarda kulp-diüretiği ile tedavi edilir; (c) hiponatremiyi düzelter ve glisin ve toksik metabolitlerini uzaklaştıran hemodiyaliz, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir.

Hipotonik Hiponatremi: Hipotonik hiponatremi her zaman böbreklerin serbest su atılımının alımla eşleşmemesini (yani alımın böbreklerin serbest su atılımı ile karşılanamaması) yansıtır. Etkili intravasküler volüme göre patofizyolojik olarak aşağıdaki kategorilere ayrılabilir:

- “Hipovolemik, hipervolemik ve övolemik” (**Şekil 1**). Klinik açıdan anlamlı olan bu gruplar olası altta yatan etiyojinin ve rehber tedavinin belirlenmesine yardımcı olur.
- i. Hipovolemik Hipotonik Hiponatremi:* Bu genellikle ortostatik semptomlarla bulunan hastalarda birlikte çözünen (solüt) azlığını/boşalımını gösterir. Hipovolemik hipotonik hiponatreminin altında yatan patofizyoloji komplekstir ve karotis baroreseptörleri, sempatik sinir sistemi (SSS), renin anjiyotensin sistemi (RAS), antidiüretik hormon (ADH, vazopressin) sekresyonu ve renal tübüler fonksiyonun etkileşimini içerir (**Şekil 4**).
- Düşük intravasküler volüm durumunda (şiddetli kanama, gastrointestinal veya böbrek ile sekonder şiddetli volüm kaybı veya diüretik kullanımı); büyük venler, aortik kemer ve karotis cisimlerinde baroreseptörler de gerginliğin azalması nedeniyle genellikle sistemik kan basıncını korumak için sempatik tonus artar.

Bu artmış sempatik tonus, intravasküler volümün boşalmasına sekonder olarak düşük renal perfüzyon ile birlikte renin ve anjiyotensin sekresyonunda artış ile sonuçlanır. Bu da böbreğin proksimal tübüllerinde sodyum absorpsiyonunun artmasına ve sonuç olarak, çözünen maddelerin nefronun distal dilüe eden segmentlere ulaşımında azalmaya ve böbrek serbest su atılımında bozulmaya yol açar. Ayrıca, serbest su atılımını daha da kötüleştiren serum ADH oluşumunda eşzamanlı bir artış vardır; Anjiyotensin aynı zamanda susuzluğun çok güçlü bir uyarıcısı olduğundan, serbest su alımı artar ve bununla beraber hastaların su atılımı sınırlıdır.



Şekil 4. Hipotonik hiponatremide Major Nörohormonal Mekanizmalar (RAAS aktivasyonu ve ADH salımı): Anjiyotensin II ve ADH, Vazopressin salımı ile aşırı renal sodyum ve su reabsorbsiyonu. **Kısaltma:** ADH- Antidiüretik hormon; SVD- sistemik vasküler direnç; KB- Kan basıncı; ANP- Atriyal natriüretik peptid; ANJ- anjiyotensin; SSS- sempatik sinir sistemi

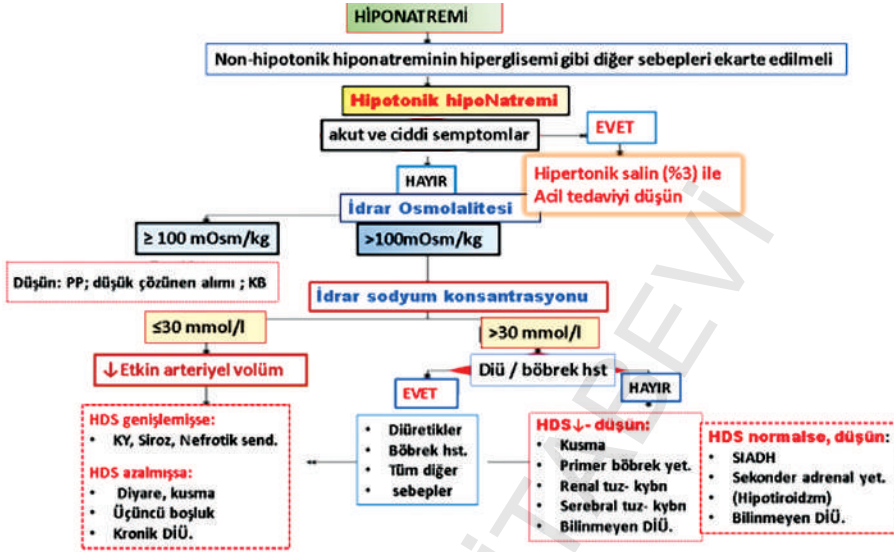
- **Serebral Tuz Kaybı (STK [CSW; Cerebral salt wasting])** - Subaraknoid kanama, karsinomatozis veya enfeksiyöz menenjit ve metastatik karsinom gibi intrakraniyal bozukluklarda, özellikle nörolojik prosedürlerden sonra görülür. Normalde çeşitli indirekt ve direkt mekanizmalar ile proksimal nefron segmentinde tuz ve su reabsorbsiyonunu arttıran, sempatik sinirin böbreklere girişinin kesilmesi/bozulması ve azalan plazma volümü ile sonuçlanan böbrek tuzu kaybına neden olabilir. Plazma renin ve aldosteron seviyeleri, azalmış plazma volümüne rağmen kesilmiş sempatik sinir sisteminden STK'li hastalarda uygun şekilde artmaz; bir veya daha fazla natriüretik faktörün salınması, STK'de görülen böbrek tuz kaybında rol oynayabilir. Volüm boşalması, plazma vazopressin düzeylerinin yükselmesine ve serbest su atılımının bozulmasına neden olur. STK ve SIADH arasında, klinik prezantasyonda önemli bir çakışma olduğundan, ayırım yapmak zor olabilir (**Tablo 4**):
- STK hastalarında agresif tuz replasmanı gerekirken, SIADH hastalarında sıvı kısıtlaması tercih edilen tedavi yöntemidir. Övolemik ADH salınımını baskılayacağından, volüm boşalmasını düzeltmek için izotonik salin infüzyonu genellikle serebral tuz kaybında hiponatremiyi tersine çevirmede etkilidir. Bozukluk genellikle geçicidir ve iyileşme, hastalığın başlangıcından itibaren 3-4 hafta içinde ortaya çıkar.^{19,20}

Tablo 4. SIADH ve Serebral Tuz Kaybeden Sendrom Arasındaki Farklılıklar

Parametreler	SIADH	Serebral Tuz kaybeden sendrom
Serum üre konsantrasyonu	Normal-düşük	Normal-yüksek
Serum ürik asit konsantrasyonu	Düşük	Düşük
İdrar volüm	Normal-düşük	Yüksek
İdrar sodyum konsantrasyonu	>30 mmol/l	>> 30 mmol/l
Kan basıncı	Normal	Normal-ortostatik Hipotansiyon
Santral venöz basınç	Normal	Düşük

- Hipovolemik hiponatremiye neden olan **Tuz Kaybeden Nefropati** (*Salt-wasting nephropathy*); düşük tuz alımına sahip bir dizi böbrek hastalığında nadiren gelişebilir (örn. interstisyel nefropati, medüller kistik hastalık, polikistik böbrek hastalığı, kısmi üriner obstrüksiyon). Diüretikler hipovolemik hiponatremiyi indükleyebilir.
 - **Pratik Not:** Kulp-diüretiklerinin aksine, tiazid diüretikler; böbreğin konsantrasyon mekanizmasını sınırlamadan dilüsyon mekanizmasını bozar, böylece serbest su yükünü atma kabiliyetini bozar.
 - Bu nedenle, tiazidler hiponatremiye neden olmaya kulp-diüretiklerden daha yatkındır. Bu, özellikle dilüsyon fonksiyonu zaten bozuk yaşlı kişiler için geçerlidir.
- ii. **Hipervolemik Hipotonik Hiponatremi:** Bu, toplam vücut suyu ve sodyumunda artışa işaret eden, klinik olarak saptanabilir ödem veya asit ile karakterizedir. Bununla birlikte, doku perfüzyonu için kritik olan etkin dolaşım volümünde azalma; hipovolemik hipotonik hiponatremide gözlenen, böbrekten bozulmuş su atılımı ile aynı patofizyolojik mekanizmayı uyarır.
- Yaygın olarak karşılaşılan örnekler arasında karaciğer sirozu, konjestif KY, nefrotik sendrom ve ciddi hipoproteinemi (albümin seviyesi <1.5-2 g/dl) bulunur. Klinik pratikte hipotonik hipovolemik hiponatremi en sık karşılaşılan hiponatremidir; bunun en önemli sebebi düşük etkin arteriyel volüm, genişlemiş HDS ve artmış total sıvı volümü ile seyreden KY, karaciğer sirozu ve nefritik/nefrotik sendrom hastalarının hastanede takip ve tedavi edilmesidir.

(Şekil 5). Ayırıcı tanısında idrar sodyum konsantrasyonu ve osmolaritesinin tayini esastır.



Şekil 5. Hipotonik Hiponatreminin Ayırt Edici Algoritması

Kısaltma: DİÜ- diüretik; kybn- kaybeden; KB- Kan basıncı; KY- kalp yetersizliği. HDS- Hücre dışı sıvısı.

iii. **Normovolemik (Övolemik) Hipotonik Hiponatremi:** Bu tip, hastaneye yatırılan hiponatremi hastalarının çok yaygın bir nedenidir.

Aşağıdakiler de dahil olmak üzere çeşitli klinik durumlara sekonder non-osmotik ve non-volüm ADH sekresyonuyla (yani SIADH) ilişkilidir:²¹

- Santral sinir sistemi bozuklukları (hipopitüitarizm).
 - Majör cerrahi
 - Travma
 - Akciğer tümörleri
 - Enfeksiyon
 - Stres
 - Bazı ilaçlar.
- SIADH ile ilişkili yaygın ilaçlar: Klorpropamid (ADH'nin böbrek etkisini güçlendirir), Karbamazepin (antidiüretik özelliğe sahiptir), siklofosfamid (SIADH'ye sekonder belirgin su tutma ve potansiyel olarak ölümcül hiponatremi seçilmiş vakalarda ortaya çıkabilir; hemorajik sistiti önlemek ve yüksek idrar çıkımını sürdürmek için serbest su yerine izotonik salin kullanımı riski

en aza indirebilir); Vinkristin, Vinblastin, Amitriptilin, Haloperidol, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (özellikle yaşlı hastalarda) ve Monoamino oksidaz inhibitörü (MAOI [*monoamine oxidase inhibitor*]) antidepresanlar. Bu koşullarda, serum hipotonisite durumunda böbreğin idrarı dilüe etme yeteneği azalır (**Tablo 3**).

- Hiponatremi, saf bir V2 agonisti olarak hareket eden ve merkezi diyabet insipidus, von-Willebrand hastalığı ve erişkinlerde nokturi tedavisinde kullanılan vazopressin analogu desmopressinin (vazopressin yerine geçen, idrar oluşumunu azaltan etken madde vazopressin'den daha uzun zaman etkinliğini sürdürür [MINIRIN- 0.1 mg/ml nazal sprey- Ferring İlaç]) rölatif yaygın görülen olumsuz etkisidir.
- *SIADH* için Tanısal Kriterler Aşağıdaki Gibidir:
 - Normal hepatik, renal ve kardiyak fonksiyon- klinik olarak övolemi (intra-vasküler volüm boşalımı yok).
 - Normal tiroid ve adrenal fonksiyon
 - Hipotonik hiponatremi
 - İdrar osmolalitesi, normal böbrek fonksiyonu ile genellikle <400-500 mOsm/kg

Sodyum atılımı diyetle sodyum alımını yansıtacağından, idrar sodyum konsantrasyonları normal tuz diyetinde tipik olarak 20 mEq/L'den yüksektir (**Tablo 5**). Serum ürik asit seviyeleri ise genellikle azalır; bunun nedeni, santral volüm genişlemesi ile ilişkili proksimal tübüler sodyum reabsorbsiyonunda azalmaya paralel olarak azalmış tübüler ürik asit reabsorbsiyonudur.

- Bu bulgular böbrek tuz kaybı sürecinde bulunur. Bu benzerlik, tuz kaybı ve *SIADH* arasındaki ayrımı zorlaştırır; ancak böbrek tuz kaybında (Salt-wasting nephropathy) hipovolemik bir durum bulunması beklenir.
- ***Osmostat ayarlama-sıfırlanma*** (RO- Reset osmostat)*; bu durum değişmiş normal plazma osmolalitesi eşiğini (yüksek veya düşük) ihtiva eder ve neticede kronik disnatremiye (hiponatremi ve hipernatremi) yol açar; eski görüşlere göre normovolemik hipotonik hiponatremik hastalarda genellikle semptom yoktur, güncel görüşe göre ise hiponatremi hastalarının çoğu semptomatiktir ve tedavi edilmelidir. RO sayısız klinik durumla ilişkilendirilmiştir ve doğru tanı ve tedaviye ulaşmak için çok önemli olan net tanı kriterlerine sahiptir.
- Osmotatin sıfırlanması normovolemik hipotonik hiponatreminin bir başka önemli sebebidir. Bu yaşlı hastalarda ve hamilelik sırasında ortaya çıkabilir.

Bu hastalar serum osmolalitelerini ayarlanmış, düşürülmüş bir ayar noktası etrafında düzenler; bununla birlikte, SIADH hastalarının aksine (susuzluk için osmotik eşiğini aşağı doğru yeniden ayarlayan, sıfırlayan), bunlar serum osmolalitesini önceden ayarlanmış düşük nokta etrafında tutmak için su yüküne yanıt olarak idrarlarını dilüe edebilirler.²²

- *Osmostat**; hipotalamusta, hücre dışı sıvının osmolalitesini kontrol eden düzenleyici merkezdir. Hipotalamusun ön bölgesindeki alan, ADH sekresyonu ile osmolaliteyi kontrol eden hücreler olan osmoreseptörleri içerir.
- *Osmostat ayarlama-sıfırlama tanı kriterleri*: Övlemi, normal böbrek, adrenal ve tiroid fonksiyonu; normal idrarı konsantre etme yeteneği, aşırı volüm yükünü atabilme yeteneği ve aşırı tuz yüklenmesine rağmen hiponatremi.
- Ağır hipotiroidizm (bilinmeyen mekanizma, muhtemelen düşük kalp debisi ve glomerüler filtrasyon hızına sekonder) ve de adrenal yetmezlik; osmotik olmayan vazopressin salınımı ve bozulmuş sodyum reabsorpsiyonu ile ilişkilidir ve hipotonik hiponatremiye yol açar. Primer veya sekonder hipoadrenalizm gibi kortizol eksikliğiyle ilişkili hiponatremi, genellikle ‘kılı kırk yarararak’ ortaya çıkarılabildiğinden teşhisi zordur; hatta teşhis edilemeyebilir de. Rastgele kortizol seviyesi, özellikle akut hastalıkta kontrol edilmelidir; seviye normale (yüksek olması gerekirken) yanıltıcı olabilir.
 - Adrenal yetmezlik ve hipotiroidizm için testler, hiponatremik çalışmanın bir parçası olmalıdır; çünkü bu bozukluklar ilgili hormon replasmanına hemen yanıt verir
- HIV (*human immunodeficiency virus*) ile enfekte olan, hastanede yatan hastalarda hiponatremi sıklığı yüksektir. Bu durumlarda, hiponatremi genellikle artmış ADH seviyesiyle ilişkili aşağıdaki üç bozukluktan en az birine bağlıdır:
 - Malignite nedeniyle, santral sinir sisteminin gizli veya semptomatik enfeksiyonuna veya *Pneumocystis jirovecii* veya diğer organizmalarla enfeksiyondan kaynaklanan pnömöniye bağlı olarak artan ADH salınımı.
 - Primer olarak enfeksiyöz diyareye bağlı gastrointestinal sistemden sıvı kaybına sekonder gelişen etkili volüm azalması.
 - Adrenal yetmezlik sıklıkla adrenalit’e bağlı bulaşıcı olabilecek bir anormalliktir; belki de sitomegalovirüs, *Mycobacterium avium-intracellulare** veya HIV’in kendisinden kaynaklanır. Etkilenen hastalar yüksek morbidite ve mortalite riskine sahiptir.

*- *Mycobacterium avium* kompleksi, mikrobiyoloji laboratuvarında ayırt edilemeyen ve genetik test gerektiren çok sayıda tüberküloz dışı mikobakteriyel türden (*NTM- nontuberculosis mycobacterial species*) oluşur. *M. avium* kompleksi (*Mycobacterium species, M. avium and M. intracellulare*), insanlarda tüberküloz dışı mikobakteriyel enfeksiyonların en yaygın nedenidir ve solunum sistemi enfeksiyonun en yaygın bölgesidir. Bu bakteri, kuşlar ve domuzlarda solunum enfeksiyonlarına neden olur; insanlarda, AIDS’in sonraki evrelerinde, immün sistemi bozuk hastalarda görülür.

Tablo 5. Serum Uygunsuz Antidiüretik Hormon Sekresyonunun (SIADH) Tanısal Kriterleri

- Hiponatremi <135 mmol/l
- Plazma hipoosmoolalitesi: <275 mOsm/kg H₂O
- İdrar osmolalitesi >100 mOsm/kg H₂O
- Klinik olarak ovolemi (hipo- veya hiper- voleminin) klinik bulguları yok
- Spontan olarak idrarda sodyum <30 mmol/l (normal sodyum diyeti ile).
- Normal tiroid ve adrenal fonksiyon, renal disfonksiyon yok.

Diğer Sebepler: Yukarıdaki kategorilerin hiçbirine tam olarak uymayan ve yüksek ADH seviyeleri ile ilişkili olabilecek veya olmayabilecek veya sadece böbreklerin fazla suyu uygun şekilde dışarı atma kapasitesini aşabilecek başka nedenler de bulunmaktadır.

- Cerrahi sonrası hastalarda en sık görülen hiponatremi presipitani hipotonik sıvıların iyatrojenik infüzyonudur.²³ Ameliyattan sonra hipotonik intravenöz sıvıların uygunsuz uygulanması, bu hassas hastalarda hiponatremi gelişme riskini artırır. Çoğu cerrahi girişim sonrasında tipik olarak birkaç gün yükselen ADH'nin osmotik-olmayan salımına bağlı su tutulur,
- Vücut ağırlığının bilincindeki (weight-conscious)* kadınlarda görülen ağır yetersiz beslenme (düşük protein, yüksek su alımı diyeti); çözünen madde alınımının belirgin azalarak böbreğin serbest suyu kullanma kabiliyetinin sınırlandığı özel bir durumdur. İdrarın ihtiva ettiği zorunlu çözünen kaybı 50-100 mOsm/kg olduğundan, çözünen ihtiyaçlarını aşan serbest su alımı hiponatremi oluşturabilir.²⁴

*- Kilo vermeye çalışanların beden imajı, besin alımı, besin bilgisi ve gıda, beslenme ve kilo verme ile ilgili bilgi kaynakları ile ilgisi olanlar.

- Diğer bir örnek, bira içenlerin '*hipotomani*'sidir (hipotomani- alkollü içkilere aşırı düşkünlüğüdür); çünkü primer olarak biradan oluşan diyet, serbest su bakımından zengin, çözünenden ise fakirdir.
- Normal 600-900 mOsm/gün çözünen alınsa bile, böbreklerin dilüsyon kapasitesini (>20 L/gün) aşan büyük miktarlarda zorlayıcı serbest su alımı da hiponatremi ile sonuçlanabilir. Ancak SIADH'nin aksine, idrar maksimum derecede dilüe edilir.

Primer polidipsi patogenezinde önemli bir rol oynayan susuzluk regülasyonunda merkezi bir kusura ek olarak, psikotik hastalarda ADH regülasyonunda farklı

anormallikler tespit edilmiştir ve bunların tümü serbest su atılımını bozmaktadır. Akut psikotik ataklar sırasında ADH salınımının geçici uyarılması, ADH'ye net böbrek yanıtında artış, osmostatın aşağı doğru yeniden ayarlanması/ sıfırlanması ve antipsikotik ilaçlar katkıda bulunabilir. Su alımının kısıtlanmasında, fazla su dilüe idrarla kolayca atılacağından, neticede plazma sodyum konsantrasyonu hızla artacaktır.²⁵

Egzersiz- Hiponatremi İlişkileri

- *Akut Hiponatremi:* Ultra dayanıklı sporcular ve maraton koşucuları ile ilişkilidir.²⁶ Kadınlar daha yüksek bir yüzdeyi oluştururken, en güçlü tek öngörücü; aşırı sıvı alımı ile ilişkili olarak yarış sırasındaki kilo artışıdır. Daha uzun yarış süresi ve vücut kitle indeksi aşırılıkları da hiponatremi ile ilişkilidir. Buna karşı tüketilen sıvıların bileşimi (elektrolit içeren spor içecekleri yerine sade su) hiponatremi ile ilişkili değildir.

Bir yarış sırasında glikojen ve trigliseritin oksitlenmesi “bağlı su” oluşumu ile ilişkilidir, bu daha sonra su kaybından fazla su alımının neden olduğu hiponatremiye katkıda bulunan endojen, elektrolitsiz su infüzyonu haline gelir. Bazı kollaps olmuş koşucuların normonatremik veya hatta hipernatremik olduğuna dikkat edilmelidir. Bununla birlikte, kilo alma noktasına kadar sıvı alımından kaçınılmalıdır.

- *Semptomatik hiponatremik hastalar,* hastaneye taşınmadan önce alanda 10 dakikada İV 100 ml %3 sodyum klorür almalıdır. Bu manevra plazma sodyum konsantrasyonunu ortalama 2-3 mEq/L arttırmalıdır.²⁹
- Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçların (NSAID) kullanımı, prostaglandin oluşumunu engelleyerek yorucu egzersizle hiponatremi gelişme riskini arttırabilir. Prostaglandinlerin natriüretik etkisi vardır. Prostaglandin tükenmesi, helle'nin kalın yükselen kolunda NaCl reabsorbsiyonunu (sonuçta artan medüller tonisite) ve toplama kanalında ADH etkisini arttırarak serbest su atılımının bozulmasına neden olur.²⁷⁻³⁰
- Semptomatik ve potansiyel olarak ölümcül hiponatremi; bir Amfetamin olan Ecstasy (*metilendioksimetamfetamin veya MDMA*)* alımından sonra hızla başlayan fatal hiponatremi gelişebilir. Doğrudan susuzluk stimülasyonu ile su alımında belirgin bir artış ve bir de uygunsuz ADH salgılanması, az miktarda ilaç alımında bile görülen hiponatremiye katkıda bulunur.

**Methylenedioxyamphetamine: 3-4 methylenedioxyamphetamine (MDMA)*, en iyi sokakta “Ecstasy” olarak bilinir. Eğlence amaçlı veya parti uyuşturucu olarak kabul edilen yasa dışı bir ilaç. Hem uyarıcı hem de halüsinojen görevi görür. Ecstasy, beynin kimyasal serotoninini yeniden geri alımını önleyerek yüksek kan düzeyleri sağlar ve vücuttaki etkilerini uzatır. Bu ajan ayrıca norepinefrin, dopa-

min ve asetilkolin salınımını indükler ve doğrudan alfa 2-adrenerjik ve 5-hidroksitriptamin (5-HT) 2A reseptörleri de dahil olmak üzere bir dizi reseptör üzerinde etkili olabilir.

- Nadir bir durum olan Hiponatremik Hipertansif Sendrom- Renal arter stenozu, hiponatremi, hipokalemi, şiddetli susuzluk ve natriürez, hiperkalsiüri, renal glikozüri ve proteinüri ile karakterize böbrek disfonksiyonu ile ilişkili şiddetli hipertansiyondan oluşur. Anjiyotensin aracılı susuzluk ile anjiyotensin II ve/veya hipertansif ensefalopati tarafından provoke edilen non- osmotik vazopressin salımının birleşmesi bu sendromun olası mekanizmalarıdır. Basınç natriürezine bağlı sodyum boşalması ve yüksek plazma renin aktivitesi ile hiperaldosteronizme bağlı potasyum boşalmasının hiponatremi patogenezinde rol oynaması muhtemeldir. Anormallikler renal arter darlığının düzeltilmesiyle giderilir.
 - Çeşitli nörolojik durumlarda hiponatremi insidansı: Çeşitli nörolojik koşullarda hiponatremi insidansı:³³ Hiponatreminin, spinal bozukluğu olan hastalara göre (%0.81); subaraknoid kanama (%19.6; P <0.001), intrakraniyal neoplazm (%15.8; P <0.001), travmatik beyin hasarı (%9.6; P <0.001) ve hipofiz bozuklukları olan kişilerde daha fazla olduğunu (%6.25; P = 0.004) bildirmişlerdir (*Postgrad Med J. 2009 Apr. 85(1002):171-5*).

Hiponatremide Ayırıcı Tanılar

a. Tanısal Karışıklıklar: Ayırıcı tanıda hiponatremiyi teşhis ederken; dikkate alınması gereken, tanıyı karıştıran diğer problemler şunlardır (**Şekil 5**):

- Hiperlipidemi
- Paraproteinemi
- Psödohiponatremi

b. Ayırıcı Tanılar

- Adrenal kriz
- Alkolizm
- Kardiyojenik pulmoner ödem
- Siroz
- Hipotiroidizm

Hiponatreminin ayırıcı tanısında öncelikle hasta hikayesi, mevcut semptom ve bulguları ile klinik muayenede konjesyon veya hipovolemi ve nörolojik durum değerlendirilir; böylece hastanın daha başlangıçta olay riski belirlenir. Hemen sonrasında serum sodyum, serum ve idrar osmolalitesi ve idrar sodyum konsantrasyonu değerlendirilir (**Şekil 6**)

Hiponatremide Tanısal Yaklaşım ve Araştırmalar

Laboratuvar Çalışmaları: Hiponatremi hastalarının değerlendirilmesinde hasta hikayesi ve fizik muayene ile birlikte altta yatan primer etiyolojik mekanizmanın belirlenmesine yardımcı olan üç temel laboratuvar testi vardır:

1. İdrar osmolalitesi
2. Serum osmolalitesi
3. İdrar sodyum konsantrasyonu.

1. İdrar Osmolalitesi: Bozulmuş serbest su atılımı ile ilişkili durumlar ile su atılımının normal olması gereken (sağlam böbrek fonksiyonu ile sağlanan) primer polidipsi durumlarını ayırt etmek için yardım eder; yetersiz beslenme (oldukça azalmış katı madde alımı) ve osmostatin sıfırlanmasında olduğu gibi, idrar osmolalitesi maksimum dilüe edilir; idrar osmolalitesinin >100 mOsm/kg olması böbreklerin idrarı dilüe etme fonksiyonunun bozulduğunu gösterir. Bu genellikle uygun veya uygunsuz artmış ADH düzeylerine sekonderdir.

2. Serum Osmolalitesi: Serum osmolalitesi hiperlipidemi, hiperproteinemi veya hipertonic hiponatremiye sekonder 'psödohiponatremi' ile hakiki hiponatremiyi kolayca ayırabilir.

- *Hipertonik Hiponatremi Kaynakları Aşağıdaki Biyoşimik Parametrelerin Yükselmelerini İçerir:*
- Glikoz
- Mannitol
- Glisin (ürolojik ve jinekolojik girişimlerden sonra)
- Sukroz

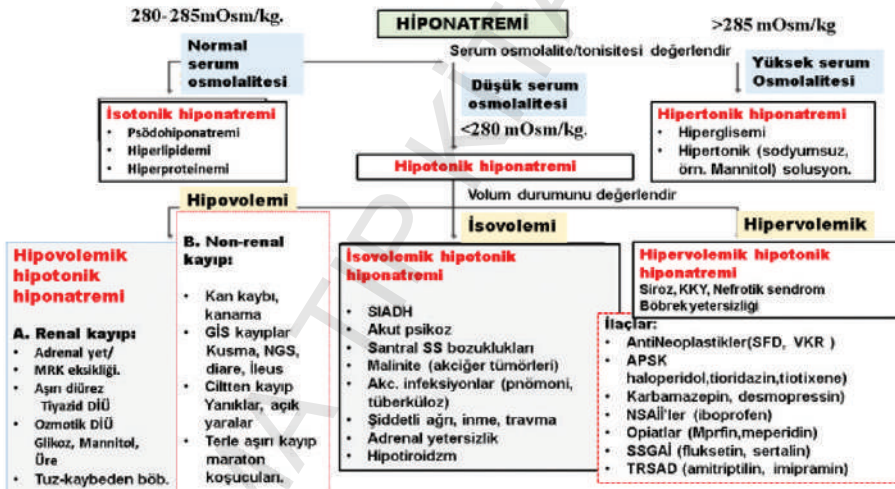
3. Üriner Sodyum Konsantrasyonu: İdrarın sodyum konsantrasyonu, hipovolemiye sekonder hiponatremi ve SIADH arasında ayırım yapmaya yardımcı olur:

- SIADH (ve tuz kaybeden sendrom) ile, idrar sodyumu $20-40$ mEq/L'den daha büyüktür (**Tablo 5**). Hipovolemi ile idrar sodyum seviyesi tipik olarak 25 mEq/L'nin altındadır. Bununla birlikte, SIADH (veya tuz kaybı) olan bir hastada sodyum alımı düşük olursa, idrar sodyumu 25 mEq/L'nin altına düşebilir.

Yardımcı Testler

- Serum ürik asit seviyeleri önemli destekleyici bilgi olabilir: Tipik olarak SIADH ve tuz kaybedende azalır (hipoürisemi). SIADH’de Hiponatremi düzeltildikten sonra, hipoürisemi düzelir; ancak tuz kaybeden süreç ile de kalır.
- Hipotiroidizm veya hipoadrenalizmden şüpheleniliyorsa Tiroid stimulan hormon (TSH) ve serum kortizol düzeyleri ölçülmelidir.
- Serum albümini, trigliseritler ve bir serum protein elektroforezi de belirli hastalar için endike olabilir.

Görüntüleme çalışmaları: Kafa bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ve göğüs radyografisi, SIADH veya serebral tuz kaybı olduğundan şüphelenilen belirli hastalarda altta yatan bir etiyolojiyi değerlendirmek için kullanılabilir



Şekil 6. Hiponatremi Şüphesinde Tanısal Yaklaşım ve Sınıflaması. Serum osmolalitesi ve volüm durumuna göre hiponatreminin sınıflaması

Kısaltma: : DİÜ-düretik; VKR- vinkristin; SFD- siklofosamid SS- sinir sistemi; NGD- Nazogastrik sonda; SSGAİ-serotonin geri alım inhibitörü; NSAİİ- Non-steroidal antienflamatuvar ilaç.

KILAVUZLARDA HİPONATREMİDE TEDAVİ ve YAKLAŞIM

Yaklaşım Konuları, Adımları: Hiponatremi tedavisi için öneriler, santral sinir sisteminin serum osmolalitesindeki değişikliğe adaptasyonunu mevcut anlamaya dayanır.

Serum osmolalitesindeki akut düşüş durumunda, hücre dışı boşluktan hücre-içi boşluğa (yani Starling kuvvetleri) su kayması nedeniyle nöronal hücre şişmesi meydana gelir. Bu nedenle, hiponatreminin düzeltilmesinde bu adaptasyon mekanizmasının serum tonisitesindeki akut değişikliğe cevap verme kapasitesi dikkate alınmalıdır; çünkü beyin ödeminin derecesi ve bunun sonucunda ortaya çıkan nörolojik semptomlar, büyüklüğünde olduğu kadar hipotonikliğin hızı ve süresine bağlıdır.

ABD’de Hiponatremi Uzmanlarından Oluşan Bir Panel, 2007 Yılında Hiponatreminin Tanı, Değerlendirme ve Tedavisi Hakkında Kılavuzları Yayınladı ve 2013’te de Güncelledi

(Guideline Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med. 2013 Oct. 126 (10 Suppl 1):S1-42).

Akut hiponatremi (yani, bilinen süre <24-48 saat) olan semptomatik hastaların tedavisi için kılavuz, beyin herniasyonu ve serebral iskemiden nörolojik hasarı önlemek için 4-6 mmol /L ile acil düzeltme önerdi.

- *Akut hiponatreminin önerilen tedavisi semptom şiddetine göre aşağıdaki gibi değişir:*
 - Şiddetli semptomlar: 100 ml %3 NaCl,10 dakikada; gerektiğinde (10 dakikada x 3) İV infüze edilmeli.
 - *Hafif ve orta şiddette semptomlar:* Düşük herniasyon riski olan hastalarda: %3 NaCl 0.5-2 ml/kg/saat İV infüzyon hızında verilmeli.
- *Kronik hiponatremi hastalarında Osmotik Demiyelinizasyon Sendromundan (ODS) kaçınmak için (bilinen süre> 48 saat), tavsiyeler aşağıdakileri içerir:*

Risk altındaki popülasyon: serum Na <120 mmol/L, > 48 saat süreli hiponatremi; örneğin, ayaktan tedavi gören hastalar standart miktarda su içiyor veya tiazidler ile tedavi edilen ve süresi >48 saat olan hastaneden edinilen hiponatremi.

 - Serum sodyum düzeyini günde minimum 4-8 mmol/L ile düzelt; eğer ODS riski yüksekse en düşük hedef günde 4-6 mmol/L ile düzelt.
 - Yüksek ODS riski olan hastalar için: Herhangi bir dönemde 24 saatlik sürede maksimum 8 mmol/L düzelt.
 - ODS riski normal olan hastalar için: Herhangi bir 24 saatlik sürede maksimum 10-12 mmol/L; herhangi bir 48 saatlik sürede maksimum 18 mmol/L düzelt.

Kronik Hiponatreminin Düzeltilmesi ile Osmotik Demiyelinizasyon Sendromu Gelişmesinde Hastaları Yüksek Risk Altına Getiren Faktörler:

- Serum sodyum konsantrasyonu ≤ 105 mmol/L
- Hipokalemi*
- Alkolizm*
- Malnutrisyon*
- İleri karaciğer hastalığı*

*Serum sodyum konsantrasyonundaki artış hızının aksine, ne serum potasyum konsantrasyonunun kesin seviyesi ne de beynin akut osmotik strese toleransını değiştiren alkolizm, yetersiz beslenme veya karaciğer hastalığı derecesi kesin olarak tanımlanmıştır.

Kısaltmalar: L= ¼ litre; mmol= millimole.

- **Uygunsuz ADH Sendromu (SIADH) hastalarında;** 24 saatlik idrar volümü 500 ml/gün altında olacak şekilde sıvı kısıtlaması genellikle birinci basamak tedavidir.
 - Eğer hastanın idrar parametreleri renal elektrolit içermeyen (elektrolitsiz, serbest) su atılımını düşmüş gösteriyorsa veya serum sodyum konsantrasyonu 24-48 saatlik sıvı kısıtlamasından sonra düzelmeyorsa farmakolojik tedavi kesinlikle düşünülmelidir.
 - Farmakolojik seçenekler arasında demeklosiklin (etiket dışı kullanım), üre ve vazopressin reseptör antagonistleri (vaptanlar) bulunur.
- Vaptanlar hipovolemik hiponatremide veya hiponatremi için diğer tedavilerle birlikte kullanılmamalıdır.

Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği, Avrupa Endokrinoloji Derneği ve Avrupa Böbrek Birliği – Avrupa Diyaliz ve Transplant Derneği, Gerçek Hipotonik Hiponatreminin Tanı, Sınıflandırılma ve Tedavisi ile İlgili Kılavuz İlkeleri yayınlamıştır.

Tedavi Önerileri Aşağıdakileri İçermektedir:

(Guideline Spasovski G, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant. 2014 Feb 25)

Hakiki Hipotonik Hiponatremide Tedavi Tavsiyeleri

- **Ciddi Semptomatik Hiponatremi** için; ilk sıradaki tedavi: derhal İntravenöz hipertonic salin (%3 NaCl) infüzyonu ile hedef serum sodyum seviyesi 24 saatte infüzyon ile 12 mmol/L'yi geçmeyen 6 mmol/L'lik artış; sonra da hastanın serum sodyum konsantrasyonu 130 mmol/L'ye ulaşana kadar ek olarak her 24 saatte bir 8 mmol/L arttırılır.
- **SIADH ve Orta veya Derin Hiponatremi Hastaları** için; birinci sıradaki tedavi sıvı kısıtlaması olmalıdır, ikinci sıradaki tedaviler arasında üre ile

günde 0.25-0.50 g/kg artan çözünen madde alımı veya düşük doz kulp-diüretikleri ve oral sodyum klorür ile kombine tedavi yer alır.

- Dolaşım Volümü Azalmış Hastalar için; hücre dışı volüm, saatte 0.5 ila 1.0 ml/kg'da intravenöz %0.9 salin veya dengeli bir kristaloid solüsyonu ile restore edilmelidir (geri yüklenmelidir).
- Lityum, demeklosiklin ve vaptanlar orta veya derin hiponatremi hastaları için önerilmez.

Semptomatik veya refrakter hiponatremi hastalarının tedavisinde Nefrolog veya kritik bakım uzmanları ile konsültasyon genellikle önemli bir değere sahiptir.

Tıbbi Bakım: İntravenöz Sıvılar ve Su Kısıtlaması

Hiponatremili bir hasta ile karşılaşıldığında ilk karar, hastaya eğer varsa, ne tür bir sıvı verilmesi gerektiğidir.

- Hipertonik ve psödohiponatreminin tedavisi, asemptomatik hastalarda altta yatan bozukluğa yöneliktir.
- Hipotonik hiponatremi klinik hiponatremi olgularının çoğunu oluşturur. Hipotonik hiponatremi yaklaşımı ve değerlendirilmesinde ilk adım acil tedavinin gerekli olup olmadığını belirlemektir. Stratejide aşağıdaki üç faktör bu tedaviyi yönlendirir:
 - 1) Hastanın volüm durumu (**Şekil 1**)
 - 2) Hiponatreminin süresi ve büyüklüğü
 - 3) Klinik semptomların derecesi ve ciddiyeti

Asemptomatik Hasta için Aşağıdaki Tedaviler Yararlı Olabilir

- **Hipovolemik Hiponatremi:** Daralmış (kontrakte olmuş) intravasküler volümün yerine konulması için hipovolemik hastalara izotonik salin (%0.9 NaCl) uygulanır (böylece vazopressin salınımının nedeni tedavi edilir).
Diüretiklere sekonder hipovolemisi olan hastalar sodyum gibi osmotik olarak aktif olan potasyum replasmanına da ihtiyaç duyabilirler. Boşalan volümün yerine konularak düzeltilmesi, ADH salgılanmasına yönelik uyarıcıyı engelleyip kapatacağından, büyük su diürezisi ortaya çıkabilir; hiponatreminin arzu edilenden daha hızlı düzelmesine yol açar. Eğer öyleyse, [%5 Dekstroz / ½ normal salin gibi] hipotonik sıvının uygulanması gerekebilir
- **Hipervolemik Hiponatremi:** Hipervolemik olan hastalara tuz ve sıvı kısıtlaması, bir de kulp-diüretikleri ilavesi ve altta yatan durumun düzeltilmesi ile tedavi edilir. Bir V2 reseptör antagonistinin kullanımı düşünülebilir.

- **Normovolemik** (Övolemik), asemptomatik hiponatremik hastalar için; serbest su kısıtlaması (<1 L/d) genellikle tercih edilen tedavidir. Bu hastalarda hipertonic salinin rolü yoktur. Kısıtlamanın miktarı (volümü) hasta böbreğinin dilüe etme kapasitesine dayandırılmalıdır. Örneğin, bazı hastalarda serum sodyum düzeyini yükseltmek için 1 L/gün'e kadar sıvı kısıtlaması yeterli olur, diğerlerinde bu miktar böbreğin serbest su atma kapasitesini aşar ve daha ciddi kısıtlama gerektirebilir.

Bu yaklaşım asemptomatik SIADH hastaları için başlangıç tedavisi olarak önerilir. Bununla birlikte, birçok hasta sıvı kısıtlamasına bağlı kalmaz. Ayrıca, 'asemptomatik' tanımı, yürüyüş şekli gibi tanımı zor fakat önemli eksikliklerin mevcut olabileceğinin bilinmesinden değişmektedir. Bu nedenle, farmakolojik tedavi düşünülebilir.

- *Açıkça semptomatik hiponatremi hastalarını tedavi ederken* (örn. Nöbetler, ciddi nörolojik defisitler); hipertonic (%3) salin kullanılmalıdır. Aquaretiklerin başlangıç tedavisinde yeri yoktur (aşağıya bakınız).

- Sodyum atabilen ve suyu tutabilen SIADH hastalarında normal salin hiponatremiyi şiddetlendirebilir. Bir litre normal salin (%0.9 NaCl) 154 mEq, 100 ml %3 salin ise 513 mEq NaCl içerir. Tedavi kararları, devam eden böbrek serbest su ve çözünen kayıplarını da hesaba katmalıdır.
- Alternatif olarak, intravenöz normal salin ve bir kulp-diüretigi (örn. Furosemid) ile diürez kombinasyonu, serum sodyum konsantrasyonunu da artırır. Bu son yaklaşım genellikle idrar osmolalitesi yüksek olan hastalar için yararlıdır; çünkü kulp-diüretikleri idrar osmolalitesini azaltmak için etki ederler. Kulp-diüretiklerinin birlikte kullanımı serbest su atılımını artırır ve aşırı sıvı yüklenme riskini de azaltır.

- Aşağıdaki denklem, kullanılan infüzyonların özelliklerine göre serum sodyumunda (Na⁺) beklenen bir değişikliğin tahmin edilmesine yardımcı olur (*Adro-gue HJ, et al. N Engl J Med. 2000 May 25. 342(21):1581-9*):
 - **Serum Na⁺ değişikliği** = [İnfüzyat Na⁺ + infüzyat K⁺] - serum Na⁺] / [Total vücut suyu +1]

Tedavi sırasında, aşırı düzeltmeyi önlemek için serum elektrolitlerinin (yani her 2-4 saatte bir) yakından izlenmesi önemlidir.

- Akut hiponatremi (süre <48 saat); kronik hiponatremiden daha hızlı, güvenli bir şekilde düzeltilebilir. Akut hiponatremi ile ciddi semptomatik hasta beyin ödemi nedeniyle tehlike altındadır.

- Buna karşılık, kronik hiponatremili semptomatik hasta, hiponatreminin hızlı bir şekilde düzeltilmesinden dolayı daha fazla risk altındadır. Serum sodyum düzeyinin aşırı hızlı düzeltilmesi spastik kuadriparezi, yutma disfonksiyonu, psödobulbar palsi ve mutizm oluşturabilen santral pontin myelinozis gibi ciddi nörolojik komplikasyonları presipite edebilir.
- *Hiponatremi süresi bilinmeyen semptomatik hastalar*; semptomlar çözülene kadar hızlı fakat kontrollü ve sınırlı hiponatremi düzeltmesi gerektiren en zor olan olgulardır. Bununla birlikte, osmotik demiyelinizasyon korkusu hızlı ve kesin tedaviden caydırmamalıdır.
 - Akut semptomatik olan hastalarda (süresi ameliyat sonrası gibi <48 saat); tedavinin amacı, nörolojik semptomlar azalana veya plazma sodyum konsantrasyonu 120 mEq/L'nin üzerine çıkana kadar 3-4 saat boyunca serum sodyum seviyesini saatte yaklaşık 1-2 mEq/L arttırmaktır. Bazı uzmanlar daha da hızlı bir düzeltme önermektedir (*MSSMR. 2019 Apr. 26 (4):27-31*).
 - Kronik, şiddetli semptomatik hiponatremide, düzeltme hızı saatte 0.5-1 mEq/L'yi geçmemelidir, toplam artış günde 8-12 mEq/L ve ilk 48'de 18 mEq/L'yi geçmemelidir. Sodyum konsantrasyonu, normal değerden ziyade güvenli bir aralığa kadar (genellikle 120 mEq/L'den daha fazla olmamalıdır) düzeltilmelidir.

Yukarıda belirtildiği gibi, intravasküler volümün boşalımı ile ADH supresyonuna sekonder spontan diürez, serum sodyum düzeyinde istenmeyen aşırı düzeltmeye neden olabilir.

Farmakolojik Tedavi

Bazı refrakter SIADH olgularında daha fazla liberal sıvı alımına izin veren farmakolojik ajanlar kullanılabilir.

- *Demeklosiklin (Demeclosiklin)*- Vazopressin antagonizması ve fonksiyonel bir diabetes insipidus elde ederek böbreklerin dilüzyon kapasitesini arttırmak için tercih edilen bir ilaç olmuştur. Bu tedavinin maksimum etkisi için 3-4 gün gerekir. Demeklosiklin sirozlu hastalarda kontrendikedir.
- *Lityum* gibi diğer ajanlar; değişken başarı ile kullanılmıştır. Lityumun ayrıca istenmeyen etkileri de vardır: Lityum ayrıca tiroid disfonksiyonu, interstisyel böbrek hastalığı ve aşırı dozda CNS disfonksiyonu da dahil olmak üzere kullanımını sorunlu hale getiren çeşitli istenmeyen etkilerle ilişkilidir.

- Psikojenik polidipsinin tedavisi zor olabilir ve psikiyatrik, farmakolojik ve sıvı müdahalesi gerektirebilir.
- **Aquaretikler:** Yeni sınıf ilaçlardır, AVP reseptör antagonistleri, özellikle aquaresi (yani, elektrolit tutucu serbest su atılımı) teşvik etmek için tasarlanmıştır.
 - *Conivaptan (Vaprisol [Conivaptan Hydrochloride])*, onaylanan (FDA-12/29/2005) ilk intravenöz vazopressin antagonisti ajandır; bir V1A ve V2 vazopressin reseptör antagonistidir.

Sadece intravenöz kullanımı mevcuttur ve övolemik ve hipervolemik hiponatremi için hastane ortamında kullanımı onaylanmıştır. Hipovolemik hastalarda kontrendikedir. Plazma sodyum seviyelerinde düzelme ile hem su hem de sodyum diürezini indükler. Klinik deneyimin çoğu kalp yetmezliğinde olmuştur. Serum sodyum seviyelerinin yükseltilmesinde etkilidir.

Bununla birlikte, conivaptanın kalp yetmezliğini kendi başına iyileştirdiği gösterilmemiştir. Düzeltme hızının yakından izlenmesi gerekir; tedavide kullanımı sadece 4 gün için onaylanmıştır.

- *Tolvaptan:* Selektif bir V2 reseptör antagonisti olan *Tolvaptan*, oral yoldan alınabilir ve siroz ve KY ile ilişkili durumlar da dahil olmak üzere övolemik ve hipervolemik hiponatremi tedavisinde kullanım için onaylanmıştır.

Tolvaptan tedavisi ile hiponatreminin arzu edilenden çok daha hızlı düzeltilme olasılığını önlemek için hastanede başlanmalıdır. Teorik olarak büyük umut vaat ediyor olsa da pratik uygulamada başlangıç veya yeniden kullanımı için hastaneye yatış gereksinimi ve ilacın masrafı nedeniyle, şu anda kullanımı sınırlıdır. Ayrıca CYP3A inhibitörleri (ritonavir gibi HIV proteaz inhibitörü antiviraller, triazol antifungaller, amiodaron, klaritromisin gibi) ile etkileşime girer ve bu tür ilaçlarla kullanımı kontrendikedir.

- FDA (Nisan 2013) tolvaptanın 30 günden fazla kullanımını kısıtlamış ve altta yatan karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanılmaması gerektiğini belirtmiştir (Bu karar, karaciğer nakli veya ölüme yol açabilecek olanlar da dahil olmak üzere karaciğer hasarı raporlarına dayanıyordu).

Dolayısı ile Vaptanların kullanımı sınırlı olup, henüz kesin yararları belirlenmemiştir. Diğer taraftan sadece ciddi hiponatremi hastalarında değil Hafif hiponatremide bile yürüyüş şekli stabil olmayabilir ve özellikle yaşlılarda muhtemelen düşme ve kalça kırığı riskini arttırabilir. Bu durumlarda Vaptanlar hiponatremi ve yürüyüş şeklinin düzeltilmesinde yararlı olabilir.

Diyet

Serbest su kısıtlaması genellikle normovolemik hipotonik hiponatremi hastaları (Şekil 1-2) için uygun bir yaklaşımdır. Yetersiz beslenen olguların uygun miktarlarda çözünen madde alımını sürdürmeleri gerekir. Aslında, SIADH hastalarında, yüksek protein alımı atılım için çözünen yükünü artırır, böylece vücuttan daha fazla serbest su çıkarılır. Hiperglisemi veya hiperlipidemisi olan hastalara ise uygun beslenme tavsiyelerinde bulunulmalıdır.

Avrupa Hiponatreminin Tanı ve Tedavisine İlişkin Klinik Pratik Kılavuzu (Guideline Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant. 2014 Feb 25.)

Kılavuz Özetleri

Hiponatremi tanı ve tedavisi için ortak bir Avrupa Klinik Uygulama Kılavuzu yayınlanmıştır (Guideline Spasovski G, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant. 2014 Feb 25.).

- *Hiponatremi Kılavuz Tavsiyelerine göre Hiponatremi Aşağıdaki Gibi Tanımlandı²:*
 - **Hafif:** Serum sodyum konsantrasyonu 130-135 mmol/L
 - **Orta:** Serum sodyum konsantrasyonu 125-129 mmol/L.
 - **Derin:** Serum sodyum konsantrasyonu <125 mmol/L.
 - **Akut:** <48 saat belgeli devamlılığı.
 - **Kronik:** ≥48 saate kadar belgeli devamlılığı veya süresi sınıflandırılmayan
- Kılavuz, daha başlangıçta serum glukoz konsantrasyonunu ölçerek ve ölçülen serum sodyum konsantrasyonunu düzelterek “hiperglisemik hiponatreminin” dışlanmasını önermektedir.
- Eğer ikincisi (serum glikoz konsantrasyonu) artmışsa, aşağıdaki formül kullanılarak serum glikoz konsantrasyonu için ölçülen serum sodyum konsantrasyonu düzeltilir.
 - Düzeltilmiş serum $Na^+ = \text{Ölçülen } Na^+ + 2.4 \times ([\text{glikoz} - 100 \text{ mg/dl}] / (100 \text{ mg/dl}))$
 - Eğer Glikoz mmol/L olarak ölçülürse, 100 mg/dl için 5.5 mmol/L ikame edilir (yerine kullanılır).

İlgili Tavsiyeler Aşağıdakileri İçerir:

- Hiponatremi ile ölçülen osmolalite <275 mOsm / kg ise hiponatremi her zaman *hipotonik hiponatremiyi* yansıtır.
- Hipotonik olmayan hiponatremi nedenlerine dair kanıt yokluğunda (örn., glikoz, hiperosmolar kontrast madde) Hiponatremi hipotonik olarak düşünülebilir
- Hipotonik hiponatreminin nedenini ayırt etmek için, kılavuz, ilk adım olarak spot (toplanmış değil tek seferlik idrar ile) idrar örneğinin tayin edilen osmolalitesinin aşağıdaki şekilde yorumlanmasını önermektedir:
 - Eğer İdrar osmolalitesi ≤ 100 mOsm/kg ise, hipotonik hiponatreminin sebebi olarak rölatif aşırı su alımı kabul edilir.
 - İdrar osmolalitesi >100 mOsm/kg ise, kan örneği ile eşzamanlı alınan spot İdrar örneğinin sodyum konsantrasyonları birlikte yorumlanmalı.

İlgili kılavuz önerileri aşağıdaki gibidir:

- İdrar sodyum konsantrasyonu ≤ 30 mmol/L ise, düşük etkili arteriyel volüm bir neden olarak kabul edilmeli.
- İdrar sodyum konsantrasyonu >30 mmol/L ise, hiponatreminin olası nedenlerini daha da ayırt etmek için hücre dışı sıvı durumu ve diüretiklerin kullanımını değerlendirilmeli.
- SIADH tanısını doğrulamak için vazopressinin ölçülmesi önerilmemektedir.

Tedavi

CME (Continuing Medical Education) INFORMATION. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hyponatremia: Expert Panel Recommendations. (The American Journal of Medicine, Vol 126, No 10A, October 2013)

A. Şiddetli Semptomları Olan Hiponatremide (akut veya Kronik) Kılavuz Görüşleri Şunları İçerir:

- %3 hipertonic salin acilen, 150 ml 20 dakikada İV infüze edilmeli.
- Sonraki 20 dakika boyunca 150 ml %3 hipertonic salin infüzyonu tekrarlanırken, 20 dakika sonra serum sodyum konsantrasyonunu kontrol etme düşünülmeli.

- Yukarıdaki iki adım iki kez veya serum sodyum konsantrasyonunda 5 mmol/L artış elde edilene kadar tekrarlanmalı.
- Şiddetli semptomatik hiponatremisi olan hastalar yakın biyokimyasal ve klinik takibin sağlanabileceği bir ortamda tedavi edilmeli

B. İlk Saatte Serum Sodyum Konsantrasyonunda 5- mmol/L Artıştan Sonra Semptomları Düzelen Hastalar için, Kılavuz Görüşleri Aşağıdakileri İçerir:

- Hipertonik salin infüzyonu durdurulmalı.
- Sebebe-yönelik spesifik tedavi başlatılana kadar mümkün olan en düşük miktarda infüzyon hızında % 0.9 salin infüzyonu ile İV damar yolu açık tutulmalı.
- En azından sodyum konsantrasyonunu stabilize etmeyi amaçlayan, eğer varsa tanıya spesifik bir tedavi başlatılmalı.
- Serum sodyum konsantrasyonundaki artış; ilk 24 saat boyunca toplam 10 mmol/L olup, daha sonra da serum sodyum konsantrasyonu 130 mmol/L'ye ulaşıncaya kadar her 24 saatte bir ek olarak 8 mmol/L ile sınırlandırılmalı.
- Serum sodyum konsantrasyonunu 6 ve 12 saat sonra ve daha sonra da serum sodyum konsantrasyonu stabil tedavi altında stabilize olana kadar günlük olarak kontrol etme düşünülmeli.

C. İlk Saatte Serum Sodyum Konsantrasyonunda 5- mmol/L'lik bir Artıştan Sonra Semptomları İyileşme Göstermeyen Hastalar için Kılavuz Görüşleri Şunları İçerir:

- Serum sodyum konsantrasyonunda saatte ek olarak 1 mmol/L artışı hedefleyen %3 hipertonik salin veya eşdeğeri İV infüzyona devam edilmeli.
- Semptomlar düzeldiğinde, serum sodyum konsantrasyonu toplamda 10 mmol/L arttığında veya serum sodyum konsantrasyonu 130 mmol/L'ye ulaştığında veya hangisi önce olursa %3 hipertonik salin veya eşdeğeri infüzyonu durdurulmalı.
- Semptomların hiponatremi dışındaki diğer nedenleri için tanısal ek araştırma başlatılmalı.
- %3 hipertonik salin veya eşdeğeri İV infüzyonu devam ettiği sürece serum sodyum konsantrasyonunu her 4 saatte bir kontrol etmeyi düşünülmeli.

D. Şiddetli veya Orta Derecede Şiddetli Semptomları Olmayan Hastalarda Akut Hiponatremi Tedavisi için Kılavuz Görüşleri Şunları İçerir:

- Serum sodyum konsantrasyonunun, önceki ölçüm için kullanılanla aynı teknik ile ölçüldüğünden ve numune alım ve kullanımında hiçbir yönetimsel ve teknik hatanın meydana gelmediğinden emin olunmalı.

- Mümkünse sıvılar, ilaçlar ve hiponatremiye katkıda bulunabilecek veya provoke edebilecek diğer faktörler durdurulmalı.
- Tanısal değerlendirme acilen başlanmalı.
- Sebebe spesifik tedavi sağlanmalı.
- Eğer serum sodyum konsantrasyonundaki akut düşüş 10 mmol/L'yi aşarsa, 20 dakikada tek bir 150 ml %3 hipertonic salin veya eşdeğeri İV infüzyon verme düşünülmeli.
- Önceki ölçüm için kullanılanla aynı teknikle 4 saat sonra serum sodyum konsantrasyonunu kontrol etmeyi düşünülmeli.

E. Şiddetli veya Orta Derecede Şiddetli Semptomları Olmayan Hastalarda Kronik Hiponatremi Tedavisi için, Genel Tedavi Hakkındaki Kılavuz Görüşleri Şunları İçerir:

- Esansiyel olmayan sıvılar, ilaçlar ve hiponatremiye katkıda bulunabilecek veya onları provoke edebilecek diğer faktörler durdurulmalı.
- Sebebe spesifik tedavi sağlanmalı.
- Hafif hiponatremide, tek amacı serum sodyum konsantrasyonunu arttırmak olan tedavi sağlamamayı düşünülmeli.
- Orta veya derin hiponatremide, ilk 24 saatte serum sodyum konsantrasyonunda >10 mmol/L ve sonrasında her 24 saatte >8 mmol/L artıştan kaçınılmalı.
- Orta veya derin hiponatremide, serum sodyum konsantrasyonu stabil tedavi altında stabil hale gelene kadar, her 6 saatte bir serum sodyum konsantrasyonunu kontrol etmeyi düşünülmeli.
- Çözülmemiş hiponatremi durumunda, teşhis algoritması yeniden düşünülmeli ve uzman tavsiyesi alınmalı.

F. Hücre Dışı Sıvı Volümü Genişlemiş Hastalar için Kılavuz Görüşleri Şunları İçerir:

- Hafif veya orta derecede hiponatremi, sadece serum sodyum konsantrasyonunu arttırmak amacı ile tedavi edilmemeli.
- Aşırı sıvı yüklenmesini önlemek için sıvı kısıtlamasını düşünülmeli.
- Vazopressin reseptör antagonistleri uygulanmamalı.
- Demeklosiklin verilmemeli.

G. SIADH Hastaları için Kılavuz Görüşleri Şunları İçerir:

- Orta veya derin hiponatremide, birinci basamak tedavi olarak sıvı alımının kısıtlanması düşünülmeli.

- Orta veya derin hiponatremide, aşağıdakileri eşdeğer ikinci basamak tedavileri düşünmeli:
 - + çözünen alımı günde 0.25-0.50 g/kg üre ile artırılmalı veya düşük dozda kulp-diüretikleri ve oral sodyum klorür kombinasyonu.
 - + Orta veya derin hiponatremi durumunda lityum veya demeklosiklin verilmemeli.
 - + Orta veya derin derecede hiponatremide, vazopressin reseptör antagonistleri kullanılmamalı.

H. Dolaşım Volümü Azalmış Hastalar için, Kılavuz Görüşleri Şunları İçerir:

- Saatte 0.5-1.0 ml. İV. %0.9 salin veya dengeli* bir kristaloid solüsyonu infüzyonu ile hücre dışı volümü restore edilir. [* Neofleks Dengeli Elektrolit Çözelti 1.000 ml (tts türkfleks)].
- Hemodinamisi instabil hastalar, yakından biyokimyasal ve klinik takibinin sağlanabileceği bir ortamda tedavi edilmeli.
- Hemodinamik instabilite durumunda, hızlı sıvı resüsitasyonu ihtiyacı, serum sodyum konsantrasyonunda aşırı hızlı artış riskini geçersiz kılar.

İ. Eğer Hiponatremi Çok hızlı Bir Şekilde Düzeltirse, Kılavuzlar Aşağıdakileri Önerir:

- Serum sodyum seviyesi İlk 24 saatte >10 mmol/L veya daha sonra herhangi bir 24 saatte >8 mmol/L artarsa, serum sodyum konsantrasyonunu yeniden düşürmek için acilen müdahale edilmeli.
- Devam eden aktif tedavi kesilmeli.
- İdrar çıkışı ve sıvı dengesinin sıkı izlemi ile 1 saat boyunca 10 ml/kg elektrolit içermeyen su (örn. Glikoz solüsyonu) infüzyonu başlatmanın uygun olup olmadığını tartışmak için bir uzmana danışılmalı.
- Her 8 saatten daha sık tekrarlanmaması için İV desmopressin 2 µg eklemenin uygun olup olmadığını tartışmak için uzmana danışılmalı.

Spesifik Durumlarda Hiponatremi için CME Tavsiyeleri
(CME INFORMATION: Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hyponatremia: Expert Panel Recommendations 2014)

Semptomatik Akut Hiponatreminin Tedavisi

Endikasyonlar:

- Kendi kendine neden olan akut su zehirlenmesi (örneğin, akut psikoz veya şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklar, dayanıklılık egzersizi, “extacy” kullanımı);

- Bilinen hiponatremi süresi <24-48 saat (örneğin, ameliyat sonrası);
- İntrakraniyal patoloji veya intrakraniyal basınç artışı;
- Bilinen kronikliğe bakılmaksızın nöbetler veya koma.

Hedef: Beyin herniasyonunu ve serebral iskemiden kaynaklanan nörolojik hasarı önlemek için 4-6 mmol/L acil düzeltme.

Tavsiye Edilen Tedavi

- Şiddetli semptomlar için, 100 ml %3 NaCl gerektiği kadar 10 dakikada intravenöz olarak infüze edilir;
- Düşük herniasyon riski olan hafif ile orta dereceli semptomlar için, %3 NaCl 0.5-2 ml/kg/saatte infüze edilir;
- Gerçek akut hiponatremi olan hastalarda düzeltme oranının sınırlandırılmasına gerek olmadığı gibi aşırı düzeltmelerin yeniden başlatılması da endike değildir (**Şekil 5**); ancak, hiponatreminin akut mu yoksa kronik mi olduğu konusunda bir belirsizlik varsa, kronik hiponatreminin düzeltilmesi için sınırlar izlenmelidir.

Osmotik Demiyelinizasyon Sendromu Riski Yüksek Hiponatremi

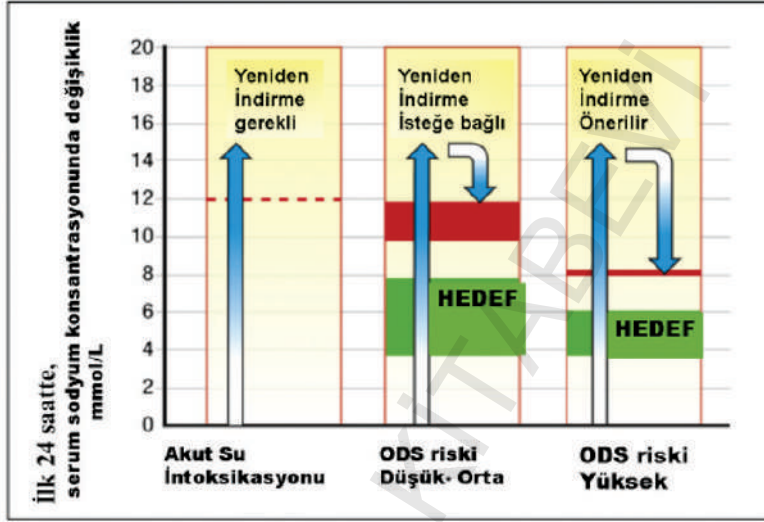
- Serum sodyum konsantrasyonu 105 mmol/L
- Hipokalemi*
- Alkolizm*
- Malnutrisyon*
- İleri karaciğer hastalığı*

*Serum sodyum konsantrasyonundaki artış hızının aksine, ne serum potasyum konsantrasyonunun kesin seviyesi ne de beynin akut osmotik strese toleransını değiştiren alkolizm, yetersiz beslenme veya karaciğer hastalığı derecesi kesin olarak tanımlanmıştır.

Kronik Hiponatreminin Aşırı Düzeltmenin Tedavisi

- Başlangıç serumu [Na⁺] ≥120 mmol/L: Müdahale muhtemelen gereksizdir. Tedavinin ilk 24 saati sırasında su kayıplarını yerine koyun veya 6-8 mmol/L düzeltmeden sonra desmopressin uygulayın; düzeltme >8 mmol/L ise sonraki Vaptan dozunu kesiniz; eğer düzeltme terapötik sınırları aşarsa, terapötik olarak yeniden serum Na⁺ düşürmeyi düşünün.
- Aşırı düzeltmeyi takiben 24-48 saat boyunca yüksek doz glukokortikoid (örn. Dekametazon, her 6 saatte bir 4 mg) uygulamayı düşünün.

- Serumunu yeniden düşürme [Na⁺]: Daha fazla su kaybını önlemek için parenteral olarak her 8 saatte bir 2-4 mg Desmopressin uygulayın; Suyu ağızdan veya su içinde %5 dekstroz olarak değiştirin, İV: 3 ml/kg/saat; Serum Na⁺ saatte bir tekrar kontrol edin ve serum Na⁺ hedefe düşene kadar tedavi infüzyonuna devam edin (Şekil 5).



Şekil 5. Serum Na⁺ <120 mmol/L ile bulunan hastalar için İlk 24 saatte önerilen düzeltme sınırlarını (kırmızı) aşan serum sodyum konsantrasyonunun (Na⁺ hedeflere -yeşil) yeniden düşürülmesi için öneriler

Gastrointestinal Kayıplara Bağlı Hiponatremi

- Kusma zorunlu üriner bikarbonat kaybına yol açıyorsa idrar sodyumu [Na⁺] yüksek olabileceğinden; çözünen maddenin ve hacim azalmasının varlığını doğrulamak için, kusma varsa idrar klorürü ölçülmelidir.
- Bu tipik olarak kronik bir hiponatremidir, bu nedenle kronik hiponatremilerin düzeltme hızı için mevcut sınırlar gözetilmelidir.
- Kan basıncını stabilize etmek için herhangi bir acil sıvı resüsitasyonundan sonra, replasman sıvısını, beraberindeki potasyum veya baz açıklarını düzeltecek şekilde uyarlayın; potasyum destekli sıvı veya sodyum bikarbonat içeren özel formüle edilmiş sıvı kullanın. Potasyum uygulamasının da serum sodyum [Na⁺] seviyesini arttıracaklarını unutmayın.
- Serum Na⁺ artışını ve idrar hacmini sık sık ve gerektiğinde idrar osmolalitesini izleyin; Düzeltme hedefe yaklaştığında düzeltme hızını yavaşlatmak için hipotonik sıvıya geçin.

Diüretiğe Bağlı Hiponatremi

- Diüretiğe bağlı hiponatremi her zaman kroniktir; bu nedenle kronik hiponatremilerin düzeltme hızı için mevcut sınırlara uyulmalıdır.
- Tiazidler idrarın dilüe edilmesine müdahale eder. Tiazidlerin kesilmesi ve hacim eksikliğinin düzeltilmesinin ardından serum Na⁺ seviyesini çok hızlı yükseltebilen, hızlı, spontan bir su diürezi olabilir. Tiazide bağlı şiddetli hiponatreminin düzeltilmesinden sonra çok sayıda ODS vakası bildirilmiştir.
- Aşırı hızlı düzeltme riskinin arttığı bir akuarezi gelişimini tespit etmek için idrar hacmi ile birlikte idrar osmolalitesindeki değişiklikleri ciddi olarak izleyin.
- Serum Na⁺ düzeyi <120 mmol/L olan hastalar için tedavinin odak noktası, tipik olarak yeterli düzeltme elde etmek değil, Na⁺ 'nın yükseldiği hızı sınırlamaktır.
- Aktif düzeltme aşamasında serum Na⁺ >125 mmol/L sabit bir değere ulaşana kadar sık (6-8 saatte bir) serum Na⁺ ölçümü tavsiye edilir.
- Serum Na⁺ 125 mmol/L'ye ulaştığında, hiponatremi ile ilişkili santral sinir sistemi komplikasyonları riski düşüktür; başlangıç serum Na⁺ <120 mmol/L ise, daha yavaş dengelemeye izin vermek için 1-2 gün daha fazla düzeltmenin durdurulması düşünülmelidir.
- Sodyum, potasyum karşılığında hücrelerden kayar; çünkü potasyum eksiklikleri takviyeden sonra düzeltilir. Potasyum verilmesi [Naş] 'yı sodyum uygulamasına eşdeğer bir dereceye yükseltecektir; bu nedenle hiponatremi tedavi planında potasyum dozajı dikkate alınmalıdır.
- Gerekirse düzeltmeyi yavaşlatmak için enteral su veya suda %5 dekstroz kullanılabilir; desmopressin ayrıca akuaresisin belirgin olduğu durumlarda su diürezini ortadan kaldırmak için faydalıdır.

Hiponatremi Tedavisinde Vaptanların Kullanımı ile İlgili Uyarılar

- Hipovolemik hiponatremi dışlanmalı
- Hiponatremi için diğer tedavilerle birlikte kullanılmamalı.
- Hiponatremi için diğer tedaviler, özellikle %3 NaCl, kesildikten hemen sonra kullanılmamalı.
- Tedaviye başladıktan sonraki ilk 24-48 saat boyunca serum Na⁺ yakından (her 6-8 saatte bir) izleyin.
- Tedavinin ilk 24-48 saatinde serbest (ad libitum- İstenildiği kadar) sıvı alımını sürdürün; hiponatremi, tesadüfen sıvı kısıtlamasıyla çok hızlı düzelebilir; eksik veya bozulmuş susuzluk mekanizması olan hastalarda (ör. entübe veya bilinci kapalı hastalar), karşı konulamayan aquarez nedeniyle aşırı hızlı düzeltmeyi önlemek için yeterli sıvı sağlanmalı.

- Eğer hastanın durumunda sıvı talep etme, erişme veya sıvı alma yeteneğini sınırlayan bir değişiklik veya kötüleşme varsa (örn ağızdan hiçbir şey alamama durumu, entübasyon) Serum Na⁺ izleme sıklığını arttırın ve vaptanı durdurmayı düşünün.
- Şiddetli, semptomatik hiponatremi %3 NaCl ile tedavi edilmelidir; çünkü bu, vaptanlara göre daha hızlı ve daha kesin bir serum Na⁺ düzeltmesi sağlar.
- Şu anda, şiddetli asemptomatik hiponatremide (yani serum Na⁺ <120 mmol/L) vaptanların kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur; vaptanları dikkatli kullanın ve bu hastalarda daha sık izleme yapın.
- Aşırı düzeltme olursa, serum Na⁺'nu güvenli sınırlara yeniden düşürmeyi düşünün.

Kalp Yetersizliği ile Birlikte Hiponatremi

Çok düşük veya çok şiddetli semptomatik hastalar için; tedavi, aşırı sıvı yüklenmesini önlemek için hipertonic (%3) NaCl ve loop diüretiklerden oluşmalıdır; hafif ile orta şiddette semptomları olan hastalar için sıvı kısıtlamasıyla başlanmalı (toplam 1 L/gün) ve aşırı hacim yüklenmesi belirtileri varsa, kulp-diüretikleri uygulanmalı.

- Serum Na⁺ istenen seviyeye gelmezse, sıvı kısıtlamasını kaldırın ve konivaptan (intravenöz yol tercih edilirse veya gerekliyse) veya tolvaptan (oral tedavi tercih edilirse) kullanın
- KY'de hiponatremi neredeyse her zaman kroniktir.
- Kronik hiponatremilerin düzeltme hızı için mevcut sınırlara uyulmalıdır
- Tolvaptan kullanılıyorsa, istenen serum Na⁺ düzeltme düzeyini elde etmek için gerektiği şekilde 15 ile 60 mg/gün arasında titre edilebilir. Serum Na⁺ normale dönene, semptomlar düzeleneye veya serum Na⁺ seviyesi artık gerekli diüretik tedavisinin uygulanmasından ödün vermeyene kadar tedaviye devam edin.

AVP salgılanmasına yönelik uyarılar, diğer hastalık durumlarından daha dinamik olabilir; taburcu olduktan sonra reçete edilirse, tedavinin başlamasından 2-4 hafta sonra tedaviye kapalı bir gözlem penceresi sağlayarak hiponatreminin kronik tedavisine olan ihtiyacı değerlendirmek makul bir yaklaşımdır.

Nefrotik Sendromlu Hiponatremi ve Böbrek Fonksiyon Bozukluğu

- Sıvı alımını hissedilmeyen (insensible) kayıplar ve idrar çıkışından daha az miktarlarla sınırlamak tedavinin temelini oluşturur.
- Akuaretikler (vaptanlar), sıvı kısıtlamasının başarılı olmadığı veya iyi tolere edilemediği seçilmiş durumlarda kullanılabilir.
- Vaptanların şiddetli böbrek yetmezliği (yani serum kreatinin >3 mg/dl) ile klinik olarak önemli bir aquaresise neden olması beklenmemelidir.

Sirozlu Hiponatremi

Hiponatremi, sirotik hastalarda düşük yaşam kalitesi, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom ve sağkalım için bağımsız bir risk faktörüdür.

- Günlük idrar çıkışı artı (+) hissedilmeyen kayıplardan daha az ciddi günlük sıvı kısıtlaması sirozlu hastalarda serum Na^+ 'nu arttırmak için gereklidir; ancak bu tedaviye yetersiz uyum nedeniyle çoğu zaman sürdürülemez.
- Vaptanlar, sıvı kısıtlamasının serum $\text{Na}^+ \geq 130$ mmol/L'yi koruyamadığı hiponatremi hastalarının tedavisinde alternatif bir seçenek olmuştur; ancak, son FDA önerileri nedeniyle tolvaptanın altta yatan kc hastalığı olan hastalarda kullanılmaması, Sirotik hastalarda kullanımı, son evre kc hastalığı ve yakın kc transplantasyonu bekleyen ciddi hiponatremi hastalarında olduğu gibi, potansiyel klinik yararın kötüleşmiş kc fonksiyonu riskinden daha ağır bastığı vakalarla sınırlandırılmalıdır.

Sıvı Kısıtlanmasının Uygulanması ve Sıvı Kısıtlanmasının Artışı-Başarısızlık Olasılığının Öngörücüleri için Genel Öneriler

Genel Tavsiyeler:

- Sadece su değil, içerek tüketilen tüm alımlar sınırlanmalı.
- 24 saatlik idrar hacmi 500 ml/gün altında olacak şekilde bir sıvı kısıtlaması hedefleyin.
- Belirtilmedikçe sodyum veya protein alımını kısıtlamayın.

Sıvı kısıtlamasının olası başarısızlığının öngörücülere:

- Yüksek idrar osmolalitesi (>500 mOsm/kg H₂O)
- İdrar Na + ve K + konsantrasyonlarının toplamının serum Na + konsantrasyonunu aşması.
- 24 saatlik idrar hacminin <1.500 ml/gün olması.
- -1 L / gün sıvı kısıtlaması ile 24-48 saatte serum Na + konsantrasyonunda <2 mmol/L/gün artış.

NSIAD Hastalarında Hiponatremi

Övolemik tedavi için genel kurallar ile hiponatremi takip edilmelidir.

NSIAD (*nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis*) şüphesi; bir hasta, hastalık için görünürde herhangi bir neden olmaksızın NSIAD teşhisi için tüm kriterleri karşıladığında (**Tablo 5 bkz. 749**) veya ailede hiponatremi öyküsü varsa düşünülmelidir. Ölçülemeyen plazma AVP seviyeleri şüpheyi artırır; ancak NSIAD'nin doğrulanması, V2R geninin dizilenmesini gerektirir.

NSIAD'li çok sayıda hastada vaptan kullanımı test edilmemiş olsa da mevcut veriler bu tür hastaların çoğunun vaptanlara yanıt vermediğini göstermektedir. Bu durumlarda üre tedavisi makul bir alternatiftir.

Hiponatremi İlaçları

Özetle, hiponatremik hastaların tedavisinde kullanılan primer tedaviler, İV sodyum içeren sıvıların (normal salin veya hipertonic salin) kullanımı ve sıvı kısıtlamasına dayanır. Daha az yaygın olarak, kulp-diüretikleri (örn. Furosemid) veya demeklosiklin kullanılır. Yeni bir ilaç sınıfı, AVP reseptör antagonistleri (örn. Conivaptan, tolvaptan) günümüzde mevcuttur.

i. Diüretikler:

Kulp-diüretikleri seyrek olarak hiponatremi hastalarında böbrekten serbest su atılımını arttırmak için kullanılır.

- **Furosemid:** Furosemid hızlı etki başlangıcı ile henle'nin yükselen bacağına etki ederek sodyum, potasyum, klorür 'cotransport' sistemini inhibe edip (Furosemid diğer diüretiklerden daha etkili olduğundan '*High-ceiling diuretic*' [yüksek tavan diüretiği] de denir; tübüllerden Na⁺, Cl⁻, K⁺ reabsorbsiyonunu

azaltır) serbest su atılımını arttıran distal tübüllere çözünen (solüt) ulaşımını artırır. Bu, aldosteron oluşumuna ve sonuçta sodyum emiliminin artmasına neden olabilir.

Furosemid gastrointestinal sistemden kolaylıkla emilir; ancak parenteral preparatların biyoyararlılığı daha yüksektir (%45'e karşı %85). Yemeklerle birlikte alınmamalıdır, oral aç karına alınması tavsiye edilir. Tok karna oral biyoyararlılığı %40-50 olup, İV kullanımı >%80 biyoyararlılıkta, daha hızlı ve öngörülebilir etki gösterir (Bakınız bölüm 4, diüretikler). Diürez IV uygulama ile oral yolla 30-60 dakikaya karşı 5 dakikada natriürez başlar. Yaşlı hastalar furosemidin etkilerine karşı daha fazla duyarlı olabilirler.

ii. Antibiyotikler:

Bazı antibiyotikler böbrekte ADH etkisini etkileyebilir.

- **Demeklosiklin (Declomycin)**- Distal renal tübülüslerde ADH etkisine karşı duyarlılığa neden olabilir ve nefrojenik diyabet insipidus meydana getirebilir. Etkileri 5 gün içinde görülür ve tedavinin kesilmesini takip eden 2-6 gün içinde etkisi tersine döner.

iii. Vazopressin Antagonistleri:

Vazopressin antagonistleri hiponatremiyi böbreğin toplayıcı kanallarında AVP'nin V2 antagonizması yoluyla tedavi eder. Bu etki aquaresis (serbest su atılımı) ile sonuçlanır.

- **Konivaptan (Vaprisol)**: Arginin Vazopressin antagonisti (V1A, V2), övolemik (dilüsyonel) ve hipervolemik hiponatremide endikedir. Küçük miktarlarda elektrolit kaybı ile çoğunlukla idrarla serbest su atılımını artırır. Conivaptanın %80'inden fazlası dışkı ile ve geri kalanı idrarla atılır.
- **Tolvaptan (Samsca)**: Selektif vazopressin V2-reseptör antagonistidir; hipervolemik ve övolemik hiponatremi (yani serum sodyum seviyesi <125 mEq/L) veya sıvı kısıtlaması ile düzelmeye direnen semptomatik daha az belirgin hiponatremide endikedir. Konjestif KY, karaciğer sirozu ve SIADH sekresyonu ile ilişkili hiponatremi için kullanılır. İlacın başlanması veya yeniden başlanması Yalnızca hastane ortamında olmalıdır. Karaciğer hasarı riskini en aza indirmek için kullanım süresi 30 günle sınırlıdır. Ayaktan hastalarda kulp-diüretiklere

kombine sürekli kullanımı tavsiye edilmez, hayati tehlikesi olan riskleri olabilir. Kılavuzlarda böyle bir endikasyonu yoktur.

Komplikasyonlar

Hiponatreminin klinik manifestasyonları arasında bilinç bulanıklığı, konfüzyon, stupor veya koma bulunur. Nöbetler genellikle serum sodyumunda hızlı düşüş veya 115-120 mEq/L'den daha düşük serum sodyum konsantrasyonları ile ortaya çıkar.

Bilinmeyen nedenlerden dolayı, menoz öncesi kadınlar daha az etkili osmotik adaptasyona sahip gibi görünmektedir. Bu, onların ciddi hiponatremiye duyarlılığını artırır ve minimal semptomlardan (örn. Baş ağrısı, bulantı) solunum durmasına kadar hızlı progresyon gösterirler.

- Hiponatreminin çok hızlı düzeltilmesi kalıcı nörolojik bozukluğa neden olabilir. Santral pontin miyelinolizisi (CPM [*Central pontine myelinolysis*]) ve ekstrapontin miyelinolizisi (EPM [*Extrapontine myelinolysis*]), kronik hiponatreminin aşırı düzeltilmesinin komplikasyonlarıdır; difüzyon ağırlıklı MRI (*magnetic resonance imaging*) ile teşhis edilir (*Ruzek KA, et al. AJNR Am J Neuroradiol. 2004 Feb. 25(2):210-3*).
- Bu hastaların klinik seyri ve nörolojik tablonun gelişimi, hiponatremiye sekonder “başlangıçtaki ensefalopatiyi, daha sonra plazma sodyum konsantrasyonu yükseldikçe iyileşmeyi ve son olarak birkaç gün sonra bozulmayı/kötüleşmeyi” gösterir. Bozukluk tamamen düzelebilir veya kalıcı sakatlık veya ölümlü sonuçlanabilir. Bu tipik klinik seyir *Osmotik Demiyelinizasyon Sendromu* (ODS) olarak adlandırılmıştır.
- Klinik nörolojik tablo kafa karıştırıcı olabilir (bunlar ekstrapontin veya santral pontin miyelinolizinin tutulumuna bağlı olarak disfaji ve gevşek veya spastik kuadriparezi gibi psikiyatrik, davranışsal ve hareket bozukluklarından çeşitli bulgular içerebilir). Kan-beyin bariyerinin bozulmasının osmotik demiyelinizasyon patogenezinde önemli bir rol oynadığı varsayılmaktadır.

Prognoz

Hiponatremi hastalarında prognozu altta yatan etiyoloji öngörür. Örneğin kanserli hastalarda hiponatremi, uzun süreli hastanede kalış süreleri ve daha yüksek ölüm oranları ile ilişkili bulunmuştur; bununla birlikte hiponatreminin uzun vadeli dü-

zelmelinin bu sonuçları iyileştirip iyileştirmeyeceği belirsizdir. (Doshi SM, Shah P, et al *Am J Kidney Dis.* 2012 Feb. 59 (2):222-8)

Hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavisindeki son dönem böbrek yetmezliği hastalarında, ölüm riskinin artımlı olarak daha düşük sodyum seviyeleri ile arttığı gösterilmiştir. Diyaliz popülasyonunda hiponatremi ile ilişkili mortalitenin nedenleri belirsizliğini korumaktadır; ancak olasılıklar arasında merkezi sinir sistemi toksisitesi, düşme ve kırıklar, enfeksiyonla ilişkili komplikasyonlar ve bozulmuş kalp fonksiyonu bulunur (Rhee CM, Ayus JC, et al. *Kidney Int Rep.* 2019 Jun. 4 (6):769-780).

- 13.816 hastayı kapsayan 15 çalışmanın bir meta-analizi, hiponatremide ki herhangi bir düzelmenin azalmış genel mortalite riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur (olasılık oranı [OR] = 0.57). Serum sodyum düzelmesi için eşik değerini >130 mmol/L olarak bildiren sekiz çalışmada, ilişki daha da güçlüydü (OR = 0.51). Mortalite riskindeki azalma 12 aylık takipte devam etmiştir (OR = 0.55). Mortalite düşmesi yaşlı hastalarda ve kayıt sırasında serum sodyum düzeyleri düşük olan hastalarda daha belirgindi (Corona G, et al. *PLoS One.* 2015. 10 (4):e0124105)

Kaynaklar

1. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol.* 2017 May. 28 (5):1340-134.
2. [Guideline] Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Feb 25.
3. Singhi S, Jayashre M. Free water excess is not the main cause for hyponatremia in critically ill children receiving conventional maintenance fluids. *Indian Pediatr.* 2009 Jul. 46(7):577-83.
4. Gross P, Reimann D, Henschkowski J, Damian M. Treatment of severe hyponatremia: conventional and novel aspects. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Feb. 12 Suppl 17:S10-4.
5. Update: Exertional hyponatremia, active component, U.S. Armed Forces, 2003-2018. *MSMR.* 2019 Apr. 26 (4):27-31.
6. Dubois GD, Arief AI. Treatment of hyponatremia: the case for rapid correction. Narins RG, ed. *Controversies in Nephrology and Hypertension.* New York: Churchill Livingstone Inc; 1984. 393-407.
7. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, et al. Prognostic importance of hyponatremia in acute ST-elevation myocardial infarction. *Am J Med.* 2004 Aug 15. 117(4):242-8.
8. Bae MH, Kim JH, Jang SY, et al. Hyponatremia at discharge as a predictor of 12-month clinical outcomes in hospital survivors after acute myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2016 Jun 2.
9. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology.* 2004 Oct. 40(4):802-10.
10. Kim MY, Baik SK, Yea CJ, et al. Hepatic venous pressure gradient can predict the development of hepatocellular carcinoma and hyponatremia in decompensated alcoholic cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Nov. 21(11):1241-6.

11. Huang H, Jolly SE, Airy M, et al. Associations of dysnatremias with mortality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 May 24.
12. Bettari L, Fiuzat M, Shaw LK, Wojdyla DM, Metra M, Felker GM, et al. Hyponatremia and long-term outcomes in chronic heart failure-an observational study from the duke databank for cardiovascular diseases. *J Card Fail*. 2012 Jan. 18(1):74-81.
13. Zheng F, Ye X, Shi X, Lin Z, Yang Z, Jiang L. Hyponatremia in Children With Bacterial Meningitis. *Front Neurol*. 2019. 10:421.
14. Hew-Butler T, Loi V, Pani A, Rosner MH. Exercise-Associated Hyponatremia: 2017 Update. *Front Med (Lausanne)*. 2017. 4:21.
15. Lien YH. Antidepressants and Hyponatremia. *Am J Med*. 2017 Sep 15. 16 (1):77-87.
16. Lu X, Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Jan. 16 (1):77-87.
17. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med*. 1999 Apr. 106(4):399-403.
18. Issa MM, Young MR, Bullock AR, Bouet R, Petros JA. Dilutional hyponatremia of TURP syndrome: a historical event in the 21st century. *Urology*. 2004 Aug. 64(2):298-301.
19. Palmer BF. Hyponatraemia in a neurosurgical patient: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus cerebral salt wasting. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Feb. 15(2):262-8.
20. Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab*. 2003 May-Jun. 14(4):182-7.
21. Yang CH, Lin YC, Chou PH, Chen HC, Chan CH. A Case Report of Late Onset Mania Caused by Hyponatremia in a Patient With Empty Sella Syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb. 95 (6):e2629.
22. Smith D, Moore K, Tormey W, Baylis PH, Thompson CJ. Downward resetting of the osmotic threshold for thirst in patients with SIADH. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004 Nov. 287(5):E1019-23.
23. Skippen P, Adderley R, Bennett M, et al. Iatrogenic hyponatremia in hospitalized children: Can it be avoided?. *Paediatr Child Health*. 2008 Jul. 13(6):502-6.
24. Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T. "Beer potomania" in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis*. 1998 Jun. 31(6):1028-31.
25. Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL. Mechanisms of altered water metabolism in psychotic patients with polydipsia and hyponatremia. *N Engl J Med*. 1988 Feb 18. 318(7):397-403.
26. Danz M, Pöttgen K, Tönjes PM, Hinkelbein J, Braunecker S. Hyponatremia among Triathletes in the Ironman European Championship. *N Engl J Med*. 2016 Mar 10. 374 (10):997-8.
27. Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2012 Feb. 59(2):222-8.
28. Rhee CM, Ayus JC, Kalantar-Zadeh K. Hyponatremia in the Dialysis Population. *Kidney Int Rep*. 2019 Jun. 4 (6):769-780.
29. Corona G, Giuliani C, Verbalis JG, Forti G, Maggi M, Peri A. Hyponatremia improvement is associated with a reduced risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLoS One*. 2015. 10 (4):e0124105.
30. Zenenberg RD, Carluccio AL, Merlin MA. Hyponatremia: evaluation and management. *Hosp Pract (Minneapolis)*. 2010 Feb. 38(1):89-96.
31. Zeidel ML. Hyponatremia: mechanisms and newer treatments. *Endocr Pract*. 2010 Sep-Oct. 16(5):882-7.
32. Budisavljevic MN, Stewart L, Sahn SA, Plath DW. Hyponatremia associated with 3,4-methylenedioxymethylamphetamine ("Ecstasy") abuse. *Am J Med Sci*. 2003 Aug. 326(2):89-93.
33. FDA Limits Use of Samsca (Tolvaptan) Due to Liver Injury Risk. Medscape Medical News. Accessed: May 8, 2013.

Pratiğe Mesajlar

Hiponatremiyi Tedavi Ederken Yaygın Hatalardan Kaçınılmalıdır...

Akut hiponatreminin, beyin herniasyonunu önlemek için hızlı düzeltilmesi gerekir; ancak hiponatreminin aşırı tedavisi ODS (*osmotic demyelination syndrome*)'ye yol açabilir.

AddThis Sharing Buttons Share to FacebookShare to TwitterShare to E-posta

Hiponatremi hastane tedavilerinin en yaygın elektrolit hastalığıdır (genel popülasyonunun %2'sini hastaneye yatanların %60'a kadarını etkiler); ancak, yine de klinik pratikte sıklıkla gerektiği gibi uygun tedavi edilmemekte veya çoğunlukla yetersiz tedavi edilmektedir. Hastaneye geliş sırasında hiponatremik olan KY hastalarının sadece %19'unda taburculukta serum sodyum konsantrasyonları en az 135 mEq/L bulunmuştur.

Hiponatreminin etkileri: Yatarak tedavi gören hiponatremi hastalarının, genel olarak morbidite ve mortaliteyi, ayrıca genel hastane maliyetleri ve yeniden hastaneye yatış oranlarını arttırdığı bilinmektedir. Kronik hiponatreminin ilişkili nörolojik bozukluklara bağlı denge sorunları ve artan dışme ve kırık riskiyle de bağlantılı olduğu belirtilmiştir. Henüz, bu ilişkilerin nedensel olup olmadığı belirsizdir. Hiponatremi kişinin genel sağlık durumunun kötü olduğunu gösterir ve birkaç komorbidite ile bağlantılıdır; ancak, özellikle kronik KY hastalarında, özellikle yaşlı ve diüretik kullananlarda hiponatremi ciddiye alınmalı ve altta yatan potansiyel nedenlere (sıvı dengesi ve böbrek fonksiyonları ile) daha yakından bakılması önerilmektedir.

- *Hasta hikayesi, hiponatreminin teşhis ve tedavisinin en önemli unsurudur.*
- Mevcut hastalığın hikayesinde ishal, kusma, düşük protein alımı, diüretik kullanımı ve yüksek sıvı tüketimi sorulmalı.
- Hastanın özgeçmişinde HIV, siroz, KY, santral sinir sistemi hastalığı, akciğer hastalığı, malignite ve son günlerdeki geçirilmiş ameliyat aranmalı.
- Tiazidler ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri, genellikle göz ardı edilen ilaca bağlı hiponatremiye neden olabilirken, alkol ve 'Ecstasy' kullanımı sosyal yaşam ile ilgili faktörlerdir.

Düzeltilme Hızı

- Klinisyenler, hastanede altta yatan bir nedeni araştırmanın yanı sıra, tedaviyi yönlendirmek için bir hastanın ne kadar süreden beri hiponatremik olduğunu da belirlemelidir.
- Hiponatremiye yol açan sodyumdaki düşüş hızı, gerçek mutlak serum sodyum değerinden çok daha önemlidir.
- Akut ve hiperakut hiponatremi hızla tedavi edilmeli; ancak kronik hiponatremi akut tedavi edilmemelidir.
- Her şeyden önce, hiponatremi öyküsü ve hastanın önceki en son (en yeni) serum sodyum düzeyinin bilinmesi önemlidir.
- Avrupa kılavuzlarının 2014 yılında yayınlanan tavsiyelerine göre, 48 saat içinde başlamış olarak tanımlanan akut hiponatreminin, beyin herniasyonunu önlemek için hipertonic salin ile hızlı düzeltilmesi gerekmektedir. Ancak uzmanlar, hastanede yatan hastalarda hiponatreminin genellikle subakut veya kronik olduğunu ve osmotik demiyelinizasyon sendromuna neden olmamak için bu hastaların serum sodyum değerlerinin kademeli olarak düzeltilmesi gerektiğini vurgulamıştır.
- Alkolizm, karaciğer hastalığı, yetersiz beslenme ve hipokalemi osmotik demiyelinizasyon riskini artırır; dolayısı ile bu durumlardan herhangi birine sahip hastalara özel dikkat edilmesi gerekmektedir.
- Kronik hiponatreminin aşırı hızlı düzeltilmesi, hastane ortamlarında görülen en yaygın hatalardan biridir.
- Güvende olmak için, bir hiponatremi olgusunun gözlem altında gelişmediği sürece kronik olduğu varsayılmalıdır. Örneğin: Bir hastanın iki gün önce normal serum sodyum konsantrasyonuna sahip olduğu biliniyorsa; ancak şimdi çok düşük bir değere sahipse, bu akut bir sorunu gösterir. Eğer bu kanıta sahip değilseniz, hiponatreminin kronik olduğunu varsaymalısınız.

- Serum sodyumunu uygun ve doğru düzeltme hızı, özellikle kronik hiponatremi için “önemli ve hayati” bir tartışma alanı olmuştur. Serum sodyumunda günde 10 ile 12 mEq/L’lik bir artışın bazen uygun olduğu düşünülürken, bazen de osmotik demiyelinizasyon riskini en aza indirmek için günde 6 ile 8 mEq/L’lik daha düşük bir hedef hızının daha güvenli olduğu düşünülmektedir.
- Tüm uzmanlar kronik hiponatreminin hastanede tedavisinde, serum sodyum düzeyinin düzeltilmesinde daha yavaş bir yaklaşımı tercih etmiştir:
- Akut hiponatreminin nöbet ve bilinç düzeyi değişiklikleri (obtundation- tam uyanıklıktan daha az) gibi çok kötü semptomları, genellikle serum sodyum konsantrasyonunun yalnızca 4 ile 6 mEq/L hızla düzelmesiyle düzeltilebilir. Düzeltme hızı günde 12 mEq/L değerini aştıktan sonra osmotik demiyelinizasyon riski artar. Bu nedenle klinisyenler, hastanede özellikle osmotik demiyelinizasyon riski yüksek olduğunda, ilk 24 saatte 8 mEq/L maksimum artışı hedeflemelidir.

- *Düzeltilme hızının sınırları: yüksek osmotik demiyelinizasyon riski olan hastalar için herhangi bir 24 saatlik periyotta 8 mmol/L; normal risk altındaki hastalar için herhangi bir 24 saatte 10-12 mmol/L ve 48 saatte 18 mmol/L tavsiye edilir (Bu hedefler ve sınırlar, 2013 yılında American Journal of Medicine’ e ek olarak yayınlanan bir dizi uzman panel önerisinde onaylanmıştır).*

- Serum sodyum konsantrasyonunu düzeltirken, tedavi hedeflerini artışın tehlikeli (ODS için) olabileceği sınırlardan ayırmak da çok önemlidir. Herhangi bir günde tedavi hedefinin ODS riski olmayan bir hasta için 24 saatlik periyotta 6 ile 8 mEq/L veya ODS riski artmış bir kişide 4 ile 6 mEq/L olduğu unutulmamalı.

- *Yazarlar kullanışlı pratik bir anımsatıcı “tekerleme” paylaştı: Günde altı güvenlik için mantıklıdır; bu yüzden şiddetli semptomlu altıyı altı saatte altı düzeltin ve durun (the American Journal of Medicine in 2013).*

Tavsiyeler, serum sodyum düzeylerini 24 saat içinde 6 mEq/L’den daha fazla arttırmanın sonuçları iyileştirdiğine dair kanıtların olmadığını göstermiştir.

- Hekimler tüm hastalarda, hiponatremiyi 24 saat içinde 8 mEq/L'den fazla düzeltmekten kaçınmalıdır; ayrıca da hipokalemi için potasyum vermenin serum sodyum konsantrasyonunu arttırabileceği unutulmamalıdır. Hastalar buna göre izlenmelidir.
- Ayrıca, önceden hesaplanan doza göre infüze edilen hipertonic salinin bir fonksiyonu olarak serum sodyum konsantrasyonundaki değişiklikleri öngören formlere çok fazla güvenmek konusunda dikkatli olunmalı. Bunlar kesin olmayıp, artışı tahmin edemezler. Onlar yaklaşık değerler olarak kabul edilmeli.
- “Eğer Hipertonik salin verirsiniz, yanıtın tahmin edilemez olması beklenmeli”.
 - Planlanmış kan alımları ve laboratuvar raporlaması değişkenleri göz önüne alındığında, Hipertonik salin uygulandığında veya hastalar spontan su diürezisi nedeniyle serum sodyum konsantrasyonunda hızlı bir artış riski altındaysa, en az dört saatte bir elde yeni bir sonuç alınmasını sağlamak için her iki saatte bir serum sodyum konsantrasyonunun izlenmesi önerilir.

Sonrakinin yani spontan su diürezinin örnekleri arasında su intoksikasyonu, bira potomanisi, volüm azalması, tiazid kullanımı veya düşük çözünen diyetten kaynaklanan hiponatremi olan hastalar yer alır.

Sık serum sodyum izlemesi olmadan, kontrolsüz ve takip edilmeyen, izlenmeyen sodyum artışları ile saatler geçebilir. Hastaların serum sodyum seviyelerinin bir gün içinde yerde 105'ten 131 mEq/L'e çıkması istenmemelidir.

Hastaların hızlı düzeltmeye bağlı ODS riski, sonraki günlerde serum sodyum seviyeleri yavaş yavaş artarken azalma eğilimindedir. Bu noktada, serum sodyum konsantrasyonu günde iki kez gibi daha seyrek ölçülebilir.

Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sendromu: SIADH kronik, övolemik hiponatreminin en sık nedenidir. SIADH'nin dehidrasyondan ayırt edilmesinde klinisyenin tanı için kararını hastanın volüm durumunun kanıtlara dayandırma gerekliliği etkilemekte veya yönlendirmektedir. Hiponatreminin fiziksel belirtilerinin doğruluğu önemli ölçüde değişiklik gösterir, bu da hafif hipovolemiyi övolemiden tek başına klinik nedenlerle ayırt etmeyi zorlaştırır.

Birçok klinisyen, hastanede uygun bir çalışma yapmadan SIADH'yi teşhis edebilmektedir. “İdrar osmolalitesi, plazma osmolalitesi ve idrar sodyum konsantrasyonu kardinal araştırmalardır”. Bu çalışmaların tümü SIADH için uygunsuz kreatinin, tiroid fonksiyonu ve kortizol diğer etiyolojileri tamamen ortadan kaldırmaya yardımcı olur.

- Bu tanısal çalışma önemlidir; çünkü 2013 uzman paneli tavsiyelerinde izotonik (%0,9) salin tedavisinin SIADH ile ilişkili hiponatremi tedavisinde etkisiz olduğu belirtildi. Bununla birlikte, SIADH'nin izotonik salin ile tedavi edilme-

si, serum sodyum konsantrasyonunda geçici bir artışa neden olabilir ve bu da hastanın hipovolemik olduğu yanlış sonucunu güçlendirir. Bu durumun açıklanması- normal salin, hiponatremik hastalarının serumuna göre daha hipertonic olduğu için serum sodyum konsantrasyonunda başlangıçta artışa neden olur. Ancak SIADH’li övolemik hastalarda, “infüze edilen sodyum ve klorür, infüze edilen hacimden daha az miktarda bir idrar hacmi ile atılacak ve bu da serbest su retansiyonuna yol açacaktır: “İdrar ne kadar konsantre olursa, o kadar fazla su tutulur.”

- İdrarda elektrolitlerin mantıklı değerlendirmesi ve serbest su klirensinin tahmin edilmesi hiponatreminin kötüleşmesini öngördüğünden, yaygın olarak hastalara günde 1.000 hatta 1.500 cc sıvı kısıtlanır. Bazı durumlarda, hastalar zaten öngörülen miktardan bile daha az içtiklerini bildirirler, bu nedenle bu miktar kendi başına bir kısıtlama bile olmaz.
- Daha temkinli ve düşünceli bir yaklaşım, hastanın idrar bulguları ile idrar sodyum ve idrar potasyum konsantrasyonlarını ekleyerek birleştirmeyi önerdi: “*Toplam, serum sodyum konsantrasyonundan daha büyükse, hasta negatif serbest su klirensine sahiptir ve çok katı sıvı kısıtlamasına ihtiyaç duyacaktır*”. 1 litre veya 1,5 litre kısıtlama yetersiz olacaktır.

- *Sıvı kısıtlaması, SIADH’de yaygın kullanılan bir birinci basamak tedavidir.*

Ancak, klinisyenlerin hastanede uyguladıkları genellikle “tek bedene uyan” bir yaklaşımın durumun etkinliğine zarar verebileceği bilinmelidir. Dolayısı ile her hasta bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Hastalar ve aileler sıvı kısıtlamasının dehidrasyona neden olacağından endişelenebilirler. Hipoosmolar hiponatreminin çok fazla su veya “su zehirlenmesi” durumu olduğunu vurgulamak, hastaların ve ailelerin su kısıtlamasının uygun olduğunu kabul etmelerine yardımcı olabilir.

Son olarak kulp-diüretikleri, tuz tabletleri, yüksek proteinli diyet ve oral üre tedavisi dahil olmak üzere serbest su klirensini arttırmaya yardımcı olacak diğer stratejiler göz önünde bulundurulmalı.

Okunması Tavsiye Edilen Kaynaklar

- Dunlap ME, Hauptman PJ, Amin AN, Chase SL, Chiodo JA 3rd, Chiong JR, et al. Current Management of Hyponatremia in Acute Heart Failure: A Report from the Hyponatremia Registry for Patients with Euvolemic and Hypervolemic Hyponatremia (HN Registry). J Am Heart Assoc. 2017;6.

- Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013;126:S1-42. doi:10.1016/j.amjmed.2013.07.006
- Mohan S, Gu S, Parikh A, Radhakrishnan J. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. *Am J Med.* 2013;126:1127-37.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2013.07.021
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:G1-47. doi:10.1530/EJE-13-1020

EMA TIP KİTABEVİ

5.2.B

Acil Bölümde - Hiponatremi

Serum sodyum konsantrasyonu ve serum osmolaritesi normalde; susuzluğun uyarılması, antidiüretik hormon (ADH) salgılanması ve filtrelenmiş sodyumun böbreklerden kullanılmasını içeren hemostatik mekanizmalar ile hassas olarak kontrol altında tutulur.

- Klinik olarak anlamlı hiponatremi nispeten nadirdir ve prezantasyonu da spesifik değildir; bu nedenle hekim, bünyesel olarak belirsiz semptomlarla veya farklı bilinç düzeyiyle başvuran hastalarda hiponatremi tanısını dikkate almalı, düşünmelidir.
- Anormal serum sodyum seviyeleri çok hızlı veya çok yavaş düzeltildiğinde hastanın başına onarılamaz zarar gelebilir.
- Klinisyen, güvenli ve etkili düzeltici tedaviyi başlatmak için hiponatremi patofizyolojisini tam olarak anlamalıdır. Düzeltme yaklaşımı yönlendirdiğinden hastanın sıvı durumu, hastanın gelişte prezantasyonu sırasında doğru bir şekilde değerlendirilmelidir.¹

Hipovolemik Hiponatremi- Hipovolemik hiponatremide toplam vücut suyu (TVS) azalır; toplam vücut sodyum (TVNa⁺) düzeyi ise daha fazla azalır ($TVNa^+ kaybı > TVS kaybı$): Hücre dışı sıvı (HDS) volümü azalır.

Övolemik Hiponatremi- Toplam sodyum (TVNa⁺) normal kalırken TVS artar: HDS volümü ise ödem olmadan minimal- orta derecede artar.

Hipervolemik Hiponatremi- Toplam vücut sodyumu (TVNa⁺) artar ve TVS daha fazla artar ($TVS artışı > TNa^+ artışı$): HDS, ödem varlığında belirgin bir şekilde artar.

Yeniden Dağıtım ile İlgili Hiponatremi- Su, sodyumun dilüsyonu ile hücre içi bölümden hücre dışı bölmeğe geçer. TVS ve toplam vücut sodyum **düzeyleri** değişmez: Bu durum, hiperglisemi veya mannitol uygulaması ile ortaya çıkar.

Psödohiponatremi- Akuöz faz, aşırı protein veya lipitlerle dilüe edilir. TVS ve toplam vücut sodyumu değişmez: Bu durum hipertrigliseridemi ve multipl miyelomda görülür.

Patofizyoloji²⁻⁴

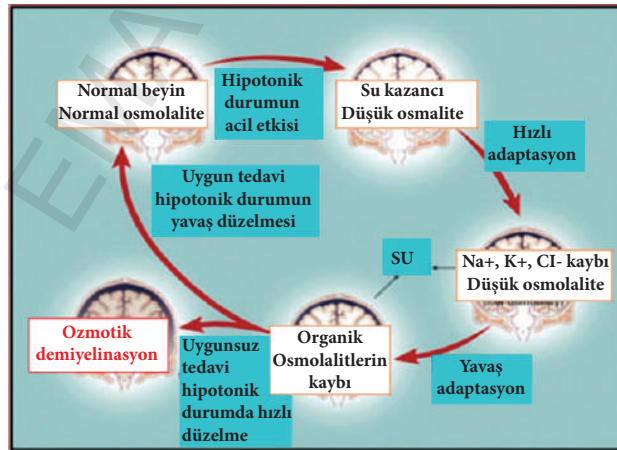
Serum sodyum konsantrasyonu; susuzluğun uyarılması, ADH salgılanması, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin geri bildirim (*feedback*) mekanizmaları ve filtrelenmiş sodyumun böbrek kullanımında değişiklikleri ile düzenlenir (**Şekil 4 bkz. 744**).

- Serum osmolaritesinde normal aralığın (280-300 mOsm/kg) üzerindeki artışlar hipotalamik osmoreseptörleri uyarır; bu da susuzluk ve dolaşımdaki ADH seviyelerinde artışa neden olur. ADH idrardan serbest su emilimini arttırarak, miktarı az ve nispeten yüksek osmolaliteli idrar meydana getirir (= idrar volümü ↓, osmolalitesi ↑) ve sonuçta serum osmolaritesi normale döner. ADH ayrıca hipovolemi, ağrı, korku, bulantı ve hipoksiye yanıt olarak salgılanır.
- Aldosteron primer olarak Adrenal korteks tarafından salgılanır ve sentezlenen aldosteron, primer olarak serum potasyum düzeyleri tarafından düzenlenir; ancak Renin-Anjiyotensin-Aldosteron eksenini yoluyla hipovolemiye yanıt olarak da potasyum salınır. Aldosteron, distal renal tübülde sodyum absorpsiyonuna neden olur. Sodyum retansiyonu, hipovolemik durumun düzeltilmesine yardımcı olarak serbest suyun da tutulmasını zorunlu kılar.
- Sağlıklı böbrek, distal tübüldeki sodyum emilim derecesini değiştirerek sodyum dengesini ADH veya aldosterondan bağımsız olarak düzenler. Kanama veya dehidratasyon gibi hipovolemik durumlar, proksimal tübüldeki sodyum

emiliminde hızlı artışlar sağlar. Vasküler volümdeki artış tübüler sodyum re- absorpsiyonunu baskılayarak natriürez ile sonuçlanır ve normal vasküler volümün geri kazanılması, onarılmasına yardımcı olur. Genel olarak, sodyum dengesi bozuklukları; susuzluk veya su kazanımı, ADH, aldosteron veya renal sodyum transportunda bozuklukta görülebilir.

Hiponatremi, hücre dışı hipoosmolalite durumunu ve serbest suyun vasküler boşluktan hücre içi boşluğa kayma eğilimini gösterdiğinde fizyolojik olarak önemlidir (Şekil 3 bkz. 738).

- Hücresel ödem çoğu dokular tarafından iyi tolere edilmesine rağmen, kemikli kalvaryumun ('kafatasındaki gibi boşluk oluşumuna katılan kemikler'-sabit kemikler ile çevrili boşluk) katı sınırları içinde iyi tolere edilmez. Bu nedenle, hiponatreminin klinik belirtileri primer olarak beyin ödemi ile ilişkilidir. Hiponatremi gelişme hızı patofizyolojisinde ve sonraki tedavisinde kritik bir rol oynar.
- Serum sodyum konsantrasyonu, birkaç gün veya haftalar boyunca yavaşça düştüğünde beyin bu durumu; çözünen maddeler ve sıvının hücre dışı boşluğa ekstrüzyonu (normal yerinde dışarı çıkarılma) ile kompanse edebilir (Şekil 6). Çözünen maddelerin kompensatuvar ekstrüzyonu, serbest suyun hücre içi boşluğun içerisine doğru akımını azaltır ve böylece semptomlar hiponatreminin derecesine göre çok daha hafif olur.
- Serum sodyum konsantrasyonu 24-48 saatlik bir sürede hızla düştüğünde, bu kompensatuvar mekanizma alt edilerek aşılır ve beyin sapı herniasyonu ve ölümlü sonuçlanan ciddi serebral ödem oluşabilir.



Şekil 6. Beynin Hipotonisiteye Adaptasyonu (Adroque HJ & Madias NE. Hyponatremia. New England Journal of Medicine 2000 342 1581-1589).

Mortalite/Morbidite ^{5,6}

Akut ve kronik hiponatremi hastaları arasındaki patofizyolojik farklılıklar morbidite ve mortalitelerinde önemli farklılıklar yaratmaktadır.

- Akut hiponatremi hastaları (48 saat veya daha kısa sürede gelişen), belirli bir serum sodyum seviyesi için daha ciddi derecelerde serebral ödeme maruz kalırlar. Morbidite ve ölümün primer nedeni, beyin sapı herniasyonu ve hayati orta beyin yapılarının mekanik kompresyonudur. Beyin sapı herniasyonunu ve ölümü önlemek için ciddi akut hiponatremi hastalarının hızla tanımlanması ve serum sodyum seviyesinin düzeltilmesi gerekir.
- Kronik hiponatremi hastaları (48 saatten fazla gelişiyor), belirli bir serum sodyum seviyesi için daha hafif derecelerde serebral ödem yaşarlar. Kronik hiponatremi hastalarında beyin sapı herniasyonu gözlenmemiştir. Morbidite ve ölümün primer temel nedenleri status epileptikus (kronik hiponatremi ≤ 110 mEq/L seviyelere ulaştığında) ve serebral pontin miyelinolizidir (kronik hiponatremi ve hızlı düzelmesi ile birlikte ortaya çıkan alışılmadık bir demiyelinizasyon sendromu). Akut hiponatremi ile kronik hiponatremi arasındaki ayrım; morbidite, mortalite ve uygun düzeltici tedavi açısından kritik etkilere sahiptir (McCarthy K, et al. *Eur J Intern Med.* 2018 Aug 7).

Hastaneye yatırılan hastalarda hafif derecede hiponatremi bile artan hastane içi mortalite ile (artmış 1 yıllık ve 5 yıllık mortalite oranları ile) ilişkili bulunmuştur. Özellikle kardiyovasküler hastalık, metastatik kanser ve ortopedik prosedür geçiren hastalarda mortalite yüksektir (Waikar SS, et al. *Am J Med.* 2009 Sep. 122(9):857-65).

Acil başvuruda daha düşük sodyum seviyesi olan hastalar normal sodyum konsantrasyonu olanlara (sırasıyla 6.8'e karşı 4.9 gün) göre hastanede daha uzun kalma eğilimindeyken, hiponatremik hastalarda 30 günlük hastane içi ölüm oranı daha yüksek bulundu (%6.4'e karşı %4.4, sırasıyla). Genel popülasyonda 130-137 mEq/L aralığında hiponatremi dahi yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir (Sajadieh A, et al. *Am J Med.* 2009 Jul. 122(7):679-86).

Cinsiyet⁷- Postoperatif hiponatremi adet gören kadınlarda daha yaygın gibi görünse de Genel hiponatremi insidansı erkeklerde ve kadınlarda yaklaşık olarak eşittir.

Yaş^{8,9}- Hiponatremi en yaygın aşırı yaşlarda görülür; bu gruplar susuzluğu deneyimleme ve ifade etme konusunda daha az yeteneklidir (susuzluğu algılayamazlar) ve sıvı alımını otonom olarak ayarlayabilmeleri daha az olabilir.

- Hiponatremi için belirli bir risk oluşturduğu bilinen spesifik durumlar aşağıdakileri kapsar:

Bebeklerde gastroenterit semptomlarını tedavi etmek için musluk suyuyla besleme ve bebekleri dilüe formüle mama ile besleme.

- Susuzluk hissi azalan, özellikle fiziksel sakatlık, yiyecek ve içeceğe bağımsız erişimi sınırlı olan bakıma muhtaç veya yaşlı hastalarda.

Prognoz: Prognoz, altta yatan durum ve hastalığın ciddiyetine bağlıdır.

Acil Tıp'ta Hiponatremi Prezantasyonu

Hasta Hikayesi

- Semptomların sayısı ve şiddeti, hiponatreminin derecesi ve gelişme hızı ile paralel artar. Serum sodyum seviyesi birkaç gün veya haftalar boyunca yavaş yavaş düştüğünde, 110 mEq/L kadar düşük sodyum seviyelerine minimal semptomatoloji ile ulaşılabilir; aksine, 24-48 saatte serum sodyum seviyesinde eşdeğer bir düşüş kompensatuvar mekanizmaları zorlayarak alt edebilir ve ciddi serebral ödem, koma veya beyin sapı herniasyonuna yol açabilir.

Semptomlar: Hafif iştahsızlık (anorexia), baş ağrısı ve adale kramplarından, konfüzyon, tam uyanıklıktan değişmiş bilinç seviyesi ile uyanıklığın azalması (obtundation); koma veya status epileptikus dahil olmak üzere bilinç durumunda önemli değişiklikler.

- Hiponatremi sıklıkla pulmoner/mediastinal hastalık veya santral sinir sistemi bozuklukları ile ilişkilidir.
- Hiponatremi Pnömoni, aktif tüberküloz, akciğer apsesi, neoplazm veya astmanın yanı sıra santral sinir sistemi enfeksiyonu, travma veya neoplazm olan hastalarda düşünülmelidir;
- Nazofarinks, duodenum, mide, pankreas, üreter, prostat veya uterus kansinoması olan hastalar da yüksek hiponatremi riski taşır.
- Hiponatremi çok sayıda ilaçla ilişkilidir (**Tablo 3 bkz. 741**). Hastanın ilaç listesi, hiponatremiye neden olduğu bilinen ilaçlar (furosemid, tiazid diüretikler, serotonin geri alım inhibitörü antidepresanlar ve başta tregretol anti-epileptikler; ve yasal olmayan ilaç N-metil-3,4-metilendioksiamfetamin [yani MDMA veya Ecstasy]) için incelenmelidir
- Konjestif kronik KY hastalarında diüretiklerin yanı sıra ACEİ ve serotonin geri alım inhibitörü, proton pompa inhibitörü kullanımı özellikle sorgulanmalıdır.

- Hiponatremi, Bira ‘*potomanisi*’ olarak bilinen büyük miktarda bira tüketiminden (‘Potomania’ teriminin tıbbi anlamı, alkollü içkilere aşırı düşkünlük, içkilere karşı aşırı istek ve içme eğilimi gösterme), kötü beslenme, yetersiz ve yasal olmayan ilaç N-metil-3,4 metilendioksiamfetamin (yani MDMA veya ‘*Ecstasy*’) kullanımından sonra bildirilmiştir. MDMA’nın neden olduğu hiponatremi, birden çok mekanizma yoluyla oluşur; bunlar arasında SIADH sendromunun indüksiyonu, ilacın istenmeyen yan etkilerini önlemek için büyük miktarlarda su içmeye teşvik ve sarhoş (alkollü) olanlar arasında ağır terlemeye neden olan şiddetli fiziksel aktiviteye katılma eğilimi bulunur.
- Hipoosmolar hiponatremi ile ilişkili olduğu için hipotiroidizm veya adrenal yetmezliğin ikisi de hikâyede titizlikle aranmalıdır.

Klinik olarak anlamlı hiponatremi hastaları serebral ödeme ilişkili spesifik olmayan semptomlarla bulunur. Bu semptomlar, özellikle yakın geçmişte değişen sıvı dengesi hikayesi ile birleştiğinde, hiponatremi olasılığını düşündürmelidir; hiponatreminin non-spesifik başlıca semptomları:

- Anoreksi (iştahsızlık).
- Bulantı ve kusma
- Konsantrasyon zorluğu
- Konfüzyon
- Letarji (az enerjiye sahip olmak; isteksiz hissetmek ve hiçbir şey yapamamak).
- Ajitasyon
- Baş ağrısı
- Nöbetler

Fizik Muayene

Fiziksel bulgular oldukça değişkendir ve hiponatreminin derecesine ve kronikliğine bağlıdır. Akut hiponatremi gelişen hastalar tipik olarak yaklaşık 120 mEq/L serum sodyum düzeyinde semptomatiktir. Kronik hiponatremi hastaları ise çok daha düşük sodyum seviyelerini tolere eder.

Fizik muayenedeki anormal bulguların çoğu nörolojik kökenlidir:

- Normal uyanıklıktan komaya kadar değişen uyanıklık seviyesi
- Değişken derecelerde algılama bozukluğu (örneğin, kısa süreli hatırlama zorluğu; kişiye, yere [mekâna] veya zamana oryantasyon [yönelim] kaybı; açık konfüzyon veya depresyon).
- Odak veya generalize nöbet aktivitesi
- *Akut şiddetli hiponatremi hastalarında*; beyin sapı herniasyonu belirtileri, koma dahil; sabit tek taraflı dilate pupilla, dekortike veya deserebre duruş (Şekil 7); ani şiddetli hipertansiyon ve solunum durması.



Şekil 7. Deserebre ve Dekortike Duruşların Ayırt Edici Özellikleri.

Nörolojik bulgulara ek olarak, hastalar hipovolemi (KY’de düşük debi sendromuna kadar) veya hipervolemi belirtileri (konjestif) gösterebilir. Hastanın hidrasyon durumunun belirlenmesi, hiponatremi etiyolojisinin ve doğrudan sonraki tedavinin belirlenmesine yardımcı olabilir.

- Kuru mukozalar, taşikardi, azalmış cilt turgoru ve ortostaz; aşırı vücut sıvısı kaybından ve sıvı kayıplarının uygun olmayan dilüe sıvılar ile yerine konulmasına (replasmanına) bağlı *hipovolemik hiponatremiyi* düşündürmektedir.

- Pulmoner raller, S3 gallop, juguler venöz distansiyon, periferik ödem veya asit gibi sistemik konjesyon bulguları, sodyum ve serbest suyun aşırı tutulmasına bağlı **hipovolemik hiponatremiyi** (siroz, nefrotik sendrom, konjestif kalp yetmezliği) işaret eder.
- Hipovolemi veya hipovolemi bulguları olmayan hastaların egzojen serbest su yüklenmesi; hipotiroidizm, kortizol eksikliği veya SIADH gibi etiyolojilerle uyumlu olan övolemik hiponatremi olduğunu düşündürür.
- Diğer spesifik olmayan bulgular kas zayıflığı ve kramplarını kapsar. Rabdomiyoliz hiponatreminin nadiren bir sonucudur ve kas ağrısı veya hassasiyeti olan hastalarda düşünölmelidir.

Sebepler

Sodyum ve serbest su kaybedildiğinde ve musluk suyu, yarı normal tuzlu su veya dekstroz gibi uygunsuz hipotonik sıvılarla kayıp yerine koyulduğunda hipovolemik hiponatremi gelişir.

- Sodyum, renal veya non-renal yollar (GI kayıpları, aşırı terleme, sıvıların üçüncü aralığı (örn. asit, peritonit, pankreatit, yanıklar ve serebral tuz kaybı sendromu) ile kaybedilebilir (**Tablo 6**). Hastanın hidrasyon durumunun belirlenmesi, hiponatreminin etiyolojisinin belirlenmesine yardımcı olabilir ve sonraki tedaviyi yönlendirebilir.

Tablo 6. Akut Hiponatremi (<48 saat) ile İlişkili İlaçlar ve Durumlar

Post operatif faz
Prostatüreksiyonu - sonrası, endoskopik uterus rezeksiyonu - sonrası.
Cerrahi
Polidipsi
Egzersiz
Son günlerde tiyazid reçetesi
3,4 - Methylenedioymethamfetamine (MDMA, XTC)
Kolonoskopi hazırlığı
Siklofosamid (İV).
Oksitosin
Son günlerde başlanmış desmopressin tedavisi
Son günlerde başlanmış terlipessin, vazopressin.

(Nephrol Dial Transplant (2014) 29 (Suppl. 2): ii1–ii39) doi: 10.1093/ndt/gfu040

a) Hipovolemik Hiponatremi¹⁰⁻¹²

Öncelikle hipotonik sıvılarla yerine konulan aşırı sıvı kayıpları (örn. Kusma, ishal, aşırı terleme, gastrointestinal fistüller veya drenaj tüpleri, pankreatit, yanıklar) ve tuz kaybettiren böbrekte (Salt-wasting nephropathy) görülür.

- Serebral Tuz Kaybeden Sendrom: Travmatik beyin hasarı, anevrizmal subaraknoid kanama ve kafa içi cerrahi hastalarında görülür. Serebral tuz kaybı SIA-DH'dan ayırt edilmelidir; çünkü her iki durum da beyin cerrahi hastalarında hiponatremi oluşturabilir, patofizyoloji ve tedavileri farklıdır.
- Sıcak bir ortamda uzun süreli egzersiz, özellikle efor sırasında hipoosmolar sıvılarla agresif şekilde hidrate edilen hastalarda hiponatreminin başka bir nedenidir. Maraton koşucularında ve örneğin eğlence (dans yarışması, uzun süren gezi yürüyüşleri) gibi zorlayıcı egzersiz yapanlarda ciddi semptomatik hiponatremi bildirilmiştir.
- Yaz aylarında hastane acil servisine başvuran yaşlı hastalarda hiponatremi yaygınlığında önemli bir artış bildirilmiştir; çalışma böbrek yetmezliği, tuz kaybı, tuz alımında azalma ve su alımının artması gibi faktörlerin yaşlılarda sıcak havalarda hiponatremi prevalansının artmasında rol oynayabileceğini öne sürmüştür (*Giordano M, et al. Am J Emerg Med. 2017 Jan 15*). Benzer bir başka çalışmada, erişkinde yaz aylarında kışa göre acil bölüme başvuran hastalarda hiponatremi sıklığını artmış bulmuşlardır; araştırmacılar insidans artışının hasta yaşı, psikiyatrik bozuklukların varlığı ve diüretiklerin (potasyum koruyucu veya tiazid) kullanımı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. (*Huwylers T, et al. Swiss Med Wkly. 2017 Jan 19. 146:w14385*).

b) Övolemik Hiponatremi¹³⁻¹⁶

Normal sodyum depoları ve serbest suyun toplam fazlalığı demektir. Aşırı hipotonik sıvılar alan hastalarda görülür.

- Genellikle psikiyatrik hastalarda psikojenik polidipsi
- İşlemler sırasında veya ameliyat sonrası acilen intravenöz veya irrigasyon için hipotonik sıvıların verilmesi
- Bir meta-analizde, hastaneye yatırılanlara idame sıvı tedavisi için hipotonik intravenöz sıvıların uygulanması, izotonik idame sıvıların uygulanmasına kıyasla daha yüksek akut hiponatremi insidansı ile ilişkilendirilmiştir. (*Choong K, et al. Arch Dis Child. 2006 Oct. 91(10):828-35*).
- Kolonoskopi veya kolorektal cerrahi öncesi bağırsak hazırlığında sodyum fosfat veya sodyum pikosülfatlar ve magnezyum sitrat kombinasyonunun yutulması
- SIADH.

c) Hipervolemik Hiponatremi¹⁷⁻¹⁹

Sodyum depoları uygunsuz şekilde arttığında ortaya çıkar. Bu, disfonksiyonel böbreklerin yutulmuş sodyum yükünü dışarı atamadığı akut veya kronik böbrek yetmezliği gibi böbrek nedenlerinden kaynaklanabilir. Aynı zamanda, etkili intravasküler hacmin azaldığı durumlara yanıt olarak da ortaya çıkabilir. Hastaların toplam vücut sodyumunda ve serbest su depolarında sinsi artışlara tabi olan hepatik siroz, konjestif KY veya nefrotik sendrom hikayesi.

- Düzeltilmemiş hipotiroidizm veya kortizol eksikliği (adrenal yetmezlik, hipopitüitarizm)
- Çok miktarda bira tüketimi veya MDMA (Ecstasy) kullanımı.
- *Hiponatremi birçok ilaçtan kaynaklanabilir, hasta hikayesinde titizlikle araştırılmalıdır.*

En Çok Bilinen İlaçlar

- Asetazolamid, Amilorid, amfoterisin, Tiazid diüretikleri, Amiodaron, Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB'ler), Anjiyotensin Dönüştürücü/C' onverting' Enzim İnhibitörleri (ACEİ'ler); Bromokriptin, Karbamazepin, Karvedilol, Selekoksisib, Siklofosпамid, Klofibrat, Hidroksiüre, Heparin, Gabapentin, Eplerenon, İndapamid, İndometasin, Kulp-Diüretikleri Lorcaimid, Nimodipin, Ox karbazepin, Opiatlar, Oksitosin, Propafenon, Proton Pompa İnhibitörleri, Sirolimus, Tiklopidin, Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri, Vinkristin, Sülfanilüreler (*Li RM, et al. Chin Med J (Engl). 2012 Oct. 125(20):3750-1*).

Komplikasyonlar²⁰

Hiponatremi ile ilgili komplikasyonlar arasında rabdomiyoliz, nöbetler, devam eden nöbetler veya serebral ödem ile ilişkili kalıcı nörolojik sekeller, solunum durması ve ölüm bulunur.

Acil servise başvuran yaşlı dahiliye hastaları arasında, hiponatremi; hastaneye yatış, daha uzun hastanede kalış ve 3 aylık mortalitenin risk faktörü olup, orta derecede hiponatremi özellikle 'frailite' ve mortalite ile ilişkilidir. Hiponatremi tedavisiyle ilgili komplikasyonlar arasında aşırı sıvı yüklenmesi ve osmotik demiyelinizasyon sendromu bulunur.

Ayrırcı Teşhisler

Hiponatreminin ayrırcı tanısında “*akut tıbbi yaklaşımda*” dikkate alınması gereken hastalık ve durumlar:

- Acil bölümde akut böbrek hasarı (böbrek yetersizliği)
- Acil bölümde adrenal kriz
- Siroz
- Kronik böbrek yetersizliğinin diyaliz komplikasyonları
- İlaçların neden olduğu hiponatremi
- Gastroenteritin acil tedavisi
- Kalp yetersizliği
- Hipotiroidizm ve miksödem koma
- Nefrotik sendrom
- Psödohiponatremi
- Psikojenik hiponatremi
- SIADH

Hiponatremiye Tanısal Yaklaşım: Hiponatreminin semptomları, şiddetine ve sodyum düşüş hızına bağlıdır. Sodyumdaki kademeli düşüşler genellikle minimal semptomlarla sonuçlanırken, hızlı düşüşler ciddi semptomlarla sonuçlanabilir. Polidipsi, kas krampları, baş ağrıları, düşmeler, konfüzyon, mental durumda değişiklik, obtundasyon, koma ve status epileptikus akut müdahale ihtiyacını gösterebilir. Hiponatremi olan hastaların çoğu asemptomatiktir ve tesadüfen hiponatremi görülür. Altta yatan nedeni belirlemeye yardımcı olmak için hacim durumu değerlendirilmelidir. Teşhis çalışması; kardiyak, kanser, pulmoner, cerrahi, endokrin, gastrointestinal, nörolojik ve renal geçmişlere özel dikkat ile bir geçmiş hikayesi ve fizik muayene içermelidir (**Tablo 7**). Diüretikler, karbamazepin (Tegretol) ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri hipovolemiye neden olabilir; bu nedenle ilaçlar gözden geçirilmelidir. Alkol ve yasadışı uyuşturucu kullanımı (özellikle bira ve 3,4-metilendioksümetamfet-amine [“Ecstasy”]) hiponatremiye neden olabilir. Atletlere antrenman rejimleri sorulmalıdır; çünkü yüksek dayanıklılık aktiviteleri hiponatremiye neden olabilir.

Laboratuvar testleri tam bir metabolik panel ve idrar sodyum ve kreatinin seviyelerini içerir. Serum osmolalitesi ve sodyumun fraksiyonel atılımı hesaplanmalıdır. Tiroid stimulan hormon, üriner ürik asit, adrenokortikotropik hormon, plazma kortizol ve beyin natriüretik peptid ölçümü diğer nedenleri dışlamak için seçilmiş hastalarda düşünülebilir. Normal tedaviye yanıt vermeyen, ödemli olmayan ve ödem olmayan hastalarda; fraksiyonel ürat (ürik asit) atılımı kullanılarak, osmotat sıfırlama (düşük plazma osmolalitesine rağmen ADH sekresyonunun meydana geldiği bir SIADH varyasyonu) tanısına yardımcı olunabilir.

Tablo 7. Hiponatreminin Ayırıcı Tanı ve Tedavisi

DURUM	TEŞHİS	TEDAVİ
Psödohiponatremi: - Hiperglisemi / diyabetik ketoasidoz	• ↑glikoz düzeyleri (>400 mg/dL [22.2 mmol/L])	İnsülin, İV sıvılar, izotonik salin
- Hiperlipidemi	• ↑Total LDL kolesterol düzeyleri	Statin tedavisi
- Hiperlipoproteinemi (örn. MM)	• Serum ve idrarda monoklonal protein, kemikliği biyopsi, x-ray litik kemik lezyonları	Kemoterapi
- Laboratuvar hataları	• Sodyum düzeylerini tekrarla	-
Hipovolemik hiponatremi: - Serebral tuz kaybı	• Dışlama teşhisi (kafa yaralanmaları, intrakraniyal kanama): Üriner $\text{Na}^+ > \text{mEq/L}$	İsotonik veya hipertonic salin (%3 NaCl)
- Diüretik kullanımı	• Klinik olarak; idrar $\text{Na}^+ > 20 \text{ mEq/L}$	Diüretik tedavisini durdur.
- GİS kaybı (kusma, diare)	• Klinik olarak; idrar $\text{Na}^+ > 20 \text{ mEq/L}$	İntravenöz sıvılar
- Mineralokortikoid eksikliği (Örn. Adison hst [primer], hipofiz yet. [sekonder]), hipotalamik yet[tersiyer]	• Düşük aldosteron ve sabah kortizol düzeyleri, hiperkalemi, artmış plazma renin düzeyi, düşük veya artmış adrenokortikotropik hormon düzeyi (nedene bağlı), idrar sodyum $> 20 \text{ mEq/L}$, pozitif kosintropin stimülasyon testi, 21 - hidroksilaz otoantikörleri (Addison hastalığı), enfarktüsü dışlamak için adrenal bezlerin bilgisayarlı tomografisi.	Steroid replasman tedavisi
Ozmotik diürez	• ↑glikoz düzeyi, mannitol kullanımı	Glikoz düzeyini düzel, mannitolu durdur
Renal tubuler asidoz	• İdrar osmolar boşluk idrar $\uparrow \text{pH}$, idrar sodyum $> 25 \text{ mEq/L}$, bikarbonatın fraksiyonel atılımı $> \%15$ ila $\%20$, hiperkloremik asidoz, ↓serum bikarbonat seviyesi, potasyum anormallikleri (tipe bağlı)	Asidozu düzelt, sodyum bikarbonat
Tuz kaybeden nefropatiler	• İdrar $\text{Na}^+ > 20 \text{ mEq/L}$	Alta yatan sebebi düzelt
Üçüncü boşluk (bağırsak obstrüksiyonu, yanıklar)	• Klinik olarak, bilgisayarlı tomografi.	İntravenöz sıvılar, obstrüksiyonu rahatlat.
Övelemik hiponatremi: -3,4 - methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy")	• İdrarda idrar taraması	-
- Potomani sendromu	• Aşırı alkol tüketimi, düşük serum osmolalitesi	Alkol kullanımını azaltmak için tedaviye protein alımını arttırmak için beslenme danışmanlığı

Tablo 7. Hiponatreminin Ayırıcı Tanı ve Tedavisi (Devamı)

DURUM	TEŞHİS	TEDAVİ
- Egzersiz - ilişki hiponatremi	• Klinik olarak	Semptomlara bağlı olarak izotonik (%0.9) veya hipertonic (%3) salin (NaCl)
Glukokortikoid eksikliği	• ↑aldosteron, sabah kortizolu ve adrenokortikotropik hormon seviyeleri, hiperkalemi, ↑plazma renin seviyesi.	Steroid replasman tedavisi
Hipotiroidizm	• ↑TSH, ↓serbest tiroksin düzeyi	Tiroid hormon replasmanı
Düşük çözünen alımı	• Klinik olarak	Artmış sodyum alımı
Övolemik hiponatremi: - Nefrojenik SIADH	• SIADH gibi aynı, düşük vazopressin düzeyleri ile	Sıvı kısıtlaması, kulp - diüretifi
- Psikojenik polidipsi	• Şizofreni hikayesi ile aşırı sıvı alımı	Psikiyatrik tedavi
- Osmostat ayarlaması/sıfırması	• Serbest sıvı zorlama testi, ürik asit (ve üratin) normal fraksiyonel atılımı	Altta yatan hastalığın tedavisi
- SAIDH	• ↑Osmolalite, üriner osmolalite > 100 mOsm/kg, övolemik, üriner sodyum >20 mEq/L, tiroid bozuklukları veya hipokortizolizm yokluğu, normal böbrek fonksiyonu, diüretik kullanımı yok.	Sıvı kısıtlaması, Vaptanlar düşünülmeli
- İlaç kullanımına sekonder SIADH (Barbitüratlar, karbamazepin, klorpropamid, diüretikler, opioidler, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, tolbutamin, vinkristin)	• Nedensel ajan kullanımı ile SAIDH	Nedensel ilaçlar durdurulmalı
- Su intoksikasyonu	Aşırı su alımı	Diürez
Hipervolemik hiponatremi: - Kalp yetersizliği - Nefrotik sendrom	• Klinik (örn. JDV, ödem), yüksek BNP/NT-proNP seviyesi, ekokardi-yografi, idrar sodyum <20 mEq/L • Proteiniüri, idrar sodyum <20 mEq/L	Diüretikler, ACEI/ARB ve beta-blokerler Altta yatan sebebin tedavisi
- Karaciğer yet/siroz	• ↑karaciğer fonksiyon testleri, asit, yüksek amonyak seviyesi, biyopsi, idrar sodyum <20 mEq/L	Furosemid, spironolakton, transplant
- Böbrek yet. (akut/kronik)	• BUN-kreatinin oranı, glomerüler filtrasyon hızı, proteiniüri, idrar sodyum >20 mEq/L	ACEI/ARB ile altta yatan hastalığı düzeltin.

Kısaltmalar: VD-Juguler venöz dolgunluk; ARB- anjiyotensin reseptör blokleri; MM- Multipl miyeloma (*Am Fam Physician. 2015;91(5):299-307*)

ACİL TIP'TA HİPONATREMİ-

Yaklaşımı ve Araştırmalar

Laboratuvar Çalışmaları:²¹⁻²²

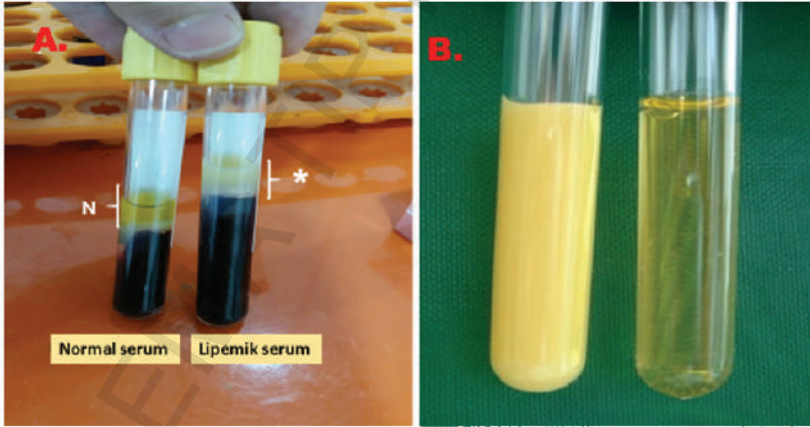
Hiponatremi tanısı tamamen hastanın serum örneğinin düzgün bir şekilde elde edilebilmesine ve sodyum konsantrasyonunun doğru bir şekilde ölçülebilmesine bağlıdır.

- Serum sodyum seviyelerini yorumlarken, her zaman örnekleme hatası olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.
- Özellikle bildirilen serum sodyum değeri hastanın hikayesi veya fizik muayene bulguları ile uyumlu görünmediğinde aşağıdaki olasılıklar süratle gözden geçirilmelidir:

- Hastanın kan örneği uygun şekilde etiketlendi mi?
- Serum örneği hipotonik salin veya dekstroz infüzyonuna proksimal bir venöz bölgeden mi alındı?
- Laboratuvar ölçümü veya raporlaması hatalı mı?
- Bir hatadan şüpheleniliyorsa, tedavi edici önlemlere başlamadan önce test için ikinci bir numune gönderilmelidir.

- *Doğru laboratuvar analizinin düşük serum sodyum seviyeleri verdiği birkaç fizyolojik durum mevcuttur; ancak bu seviyeler gerçek bir hiposmolar durumu yansıtmaz.*
- En yaygın örnek hiperglisemidir. Hücre dışı glikoz birikimi, serbest suyun hücre içi boşluktan hücre dışı boşluğa kaymasına neden olur. Serum sodyum konsantrasyonu, normal serum glikoz konsantrasyonunun üzerindeki her 100 mg/dl artış için 1.6 mEq/L faktörü ile dilüe edilir. Sistemik osmolarite normaldir, hatta artar; gerçek (hiposmolar) hiponatremi gibi düşmez. Bu hipertonic hiponatreminin fizyolojik bir önemi yoktur ve serum sodyum konsantrasyonu normoglisemi yerleştikten sonra düzelir.
- Akut glokom veya intrakraniyal hipertansiyonu kontrol etmek amacıyla gliserol veya mannitol ile tedavi edilen hastalarda benzer bir fenomen gözlenir. Bu fenomen ayrıca tanısal testler için radyokontrast ajanlar verilen ileri böbrek hastalığı hastalarında da görülür.

- Serumunda olağandışı büyük miktarlarda protein veya lipit içeren hastalarda hiponatremi görülebilir. Bu hastalarda, genişletilmiş bir plazma proteini veya lipit fraksiyonu, sodyumun çözündüğü plazma su fraksiyonunda bir azalmaya yol açar.
- Plazma suyu birimi başına mutlak sodyum içeriğini ölçen laboratuvar teknikleri, serum suyundaki sodyum konsantrasyonu normal aralıkta kalmasına rağmen düşük sodyum seviyeleri rapor eder. 'Psödohiponatremi' olarak bilinen bu fenomen, direkt potansiyometri (*direct potentiometry*) tekniklerinden ziyade serum sodyum seviyelerini tayin etmek için alev emisyon spektrofotometrisi (*flame emission spectrophotometry*) veya indirekt potansiyometri (*indirect potentiometry*) kullanıldığında ortaya çıkar.
 - Serum osmolaritesi bozulmadan kalır ve serum sodyum seviyesini düzeltme girişimleri endike değildir. Bu, ABD laboratuvarlarının yaklaşık %60'ında görülür.
- Psödohiponatremi meydana getirmek için yeterince şiddetli olan hiperlipidemiye hemen hemen her zaman serum örneğinin belirgin lipemik görünümü (**Şekil 8.**) eşlik eder. Psödohiponatremiye yol açmak için yeterli büyüklükte hiperproteinemi, çoğunlukla eşlik eden multipl miyeloma bağlıdır.



Şekil 8. Lipemik Serum Görünümleri Normal ve lipemik serumun karşılaştırmalı görünüşü: A- Hipertrigliseridemide süt renginde (*) ve normal serumun (N) karşılaştırması. B- Akut pankreatite bağlı trigliseridemide süt rengi serum, insülin ve heparin tedavisinden sonra normalleşmesi.

- Serum osmolaritesi, "hakiki hipoosmolar hiponatremi" tanısının konulmasında yardımcıdır (**Şekil 6 bkz. 753**).

- Serum osmolaritesi, hipoosmolar hiponatremi hastalarında anormal derecede düşüktür; ancak hiperlipidemi veya hiperproteinemiye bağlı psödohiponatremi hastalarında normaldir ve serum hiperglisemisine bağlı hipertonic hiponatremi hastalarında normal veya yüksektir.
- İdrar sodyum seviyeleri, hiponatreminin böbrek nedenlerini böbrek- dışı nedenlerden ayırmada yardımcıdır (**Tablo 3 bkz. 741**):
- Böbrek- dışı nedenlere bağlı (kusma, ishal, fistüller, gastrointestinal drenaj, sıvıların üçüncü aralığı) hipovolemik hiponatremi hastalarının renal tübüler sodyum absorpsiyonu azalmıştır ve idrar sodyum düzeyleri 20 mEq/L'den düşüktür; oysa *böbrek kaynaklı nedenlere bağlı* hipovolemik hiponatremide (örn. diüretikler, tuz kaybeden nefropati, aldosteron eksikliği) idrar sodyum düzeyleri 20 mEq/L'nin üzerinde uygunsuz ve anormal şekilde yükselmiştir.
- Etkili dolaşım volümünde (örn., Siroz, nefroz, konjestif kalp yetmezliği) azalmaya bağlı hipervolemik hiponatremi hastalarının idrar sodyum seviyeleri 20 mEq/L'den düşüktür, oysa renal sebeplere bağlı hipervolemik hiponatremide veya SIADH'de idrar sodyum seviyeleri 20 mEq/L'nin üzerindedir. İdrar osmolaritesi SIADH tanısı koymada yardımcı olabilir (**Tablo 4 bkz. 745**). Tipik olarak SIADH hastaları, idrar osmolaliteleri 100 mOsm/L'yi aşan uygunsuz konsantrasyonlu idrara sahiptir.
- Diğer hiponatremi formları ve uygun şekilde bastırılmış ADH seviyeleri olan hastalarda idrar osmolaliteleri 100 mOsm/L'nin altındadır.
- Klinik görünüm hipotiroidizm ile uyumlu ise serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve serbest tiroksin düzeyleri kontrol edilmelidir.
 - Adrenal disfonksiyon, yakın zamanda oral steroid kullanan veya kortizol eksikliğinden şüphelenilen her hasta rastgele serum kortizol seviyeleri veya ACTH stimülasyon testi ile değerlendirilmelidir.
 - Serum ADH seviyelerinin ölçümü hiponatremi değerlendirmesinde rutin olarak kullanılmaz; çünkü test teknik olarak zordur ve ülkede yaygın olarak mevcut değildir.

Copeptin olarak bilinen bir serum peptidi, hiponatreminin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. *Copeptin*, *provasopressinin* C terminal kısmıdır ve *vazopressin* (ADH) ile eşit molar miktarlarda salınır. İlk araştırmalar, *copeptinin* hiponatremi ayırıcı tanısında değerli olabileceğini ima etmiştir; ancak daha sonraki çalışmalarda, özellikle acil serviste hiponatreminin ilk yaklaşımında, rutin olarak kullanılan idrar ve serum tahlillerinin ötesinde *copeptin* ile ek bir yarar sağlandığı şüphelidir. (Nigro N, et al 'The Co-MED Study'. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Mar. 86 (3):456-62./ Baldrighi M, et al.. *Endocrine*. 2018 Jun. 60 (3):384-5).

Görüntüleme Çalışmaları

Görüntüleme çalışmaları, hiponatreminin altta yatan etiyojisine bağlı endike olabilir; örneğin konjestif kalp yetmezliği hastasında göğüs grafisi. Genellikle, zihinsel durumu değişmiş olan hastada, zihinsel durumun altında yatan başka bir neden olmadığından emin olmak için bir kafa bilgisayarlı tomografi taraması endikedir.

Tedavi Yaklaşımı

A. Hastane öncesi Yaklaşım:

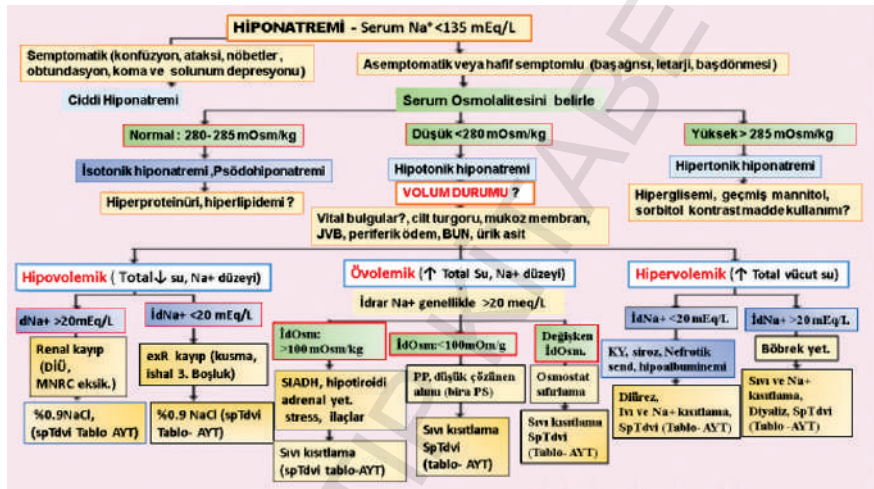
Hiponatremi teşhisi, serum sodyum konsantrasyonunun ölçümü gerektiğinden hastane olanaklarına dayanır; fakat hastalar hastane öncesi değerlendirme ve nakil sırasında ciddi nörolojik disfonksiyon bulguları gösterebilir.

- *Yaşamı akut olarak tehdit eden koşullar ele alınmalı ve yaklaşımın ilk adımı olarak destek tedaviler hastane öncesi veya hasta transportu sırasında hemen başlatılmalıdır:*

- Güvenilir intravenöz damar yolu sağlanmalı ve letarji veya bilinç seviyesi değişen, uyanıklık hali azalan (otundation) hastalara tamamlayıcı oksijen verilmeli.
- Bu hastalarda, hızlı glikoz ölçümü ile hipoglisemi olasılığı değerlendirilmeli ve hipoglisemik hastalara hızla intravenöz glikoz uygulanmalı.
- Nöbet geçiren hastalara standart hastane öncesi antikonvülzan tedavi uygulanmalı. Hiponatremiye sekonder nöbetlerin bu tedaviye cevap vermesi olası değildir; ancak kesin bir tanı ve tedavi sağlanana kadar uygulanmalıdır (örn. anesteziyi başlatmak için kullanılan tiopental veya barbitüratlar).
- Daha kesin bir tedavi başlatılana kadar beyin sapı herniasyonu belirtileri (örneğin, obtundation; sabit, tek taraflı, genişlemiş pupil; deserebre veya dekortike duruş) gösteren hastalarda intrakraniyal basıncı azaltmak için hasta entübe edilmeli ve hiperventilasyon başlatılmalı.
- Hipotonik intravenöz sıvılar vermekten kaçınılmalıdır; serebral ödemi şiddetlendirebilirler.

B. Acil Bölüm Yaklaşımı:²³

Hiponatremi semptomları, şiddetine ve sodyum düşüş hızına bağlıdır. Sodyumdaki kademeli düşüşler genellikle minimal semptomlarla sonuçlanırken, hızlı düşüşler ciddi semptomlarla sonuçlanabilir. Polidipsi, kas krampları, baş ağrıları, düşmeler, konfüzyon, zihinsel durum değişikliği, obtundasyon, koma ve status epileptikus akut müdahale ihtiyacını gösterebilir. Hiponatremi olan hastaların çoğu asemptomatiktir ve tesadüfen hiponatremi görülür. Altta yatan nedeni belirlemeye yardımcı olmak için hacim durumu değerlendirilmelidir (Şekil 9).



Şekil 9. Hiponatreminin değerlendirilmesi için algoritma.

Kısaltmalar: İd.Na+ - idrarda sodyum konsantrasyonu; İd. Osm- İdrar osmolitesi; Sp. Tdvi- Spesifik tedavi; MNRC- Mineralokortikoid; BTS-Bira potomani sendromu
(*Am Fam Physician. 2015;91(5):299-307. Copyright © 2015 American Academy of Family Physicians*)

Hiponatremi hastalarını acil bölümde (AB) değerlendirme, uygun tedaviyi yönlendirmek için hiponatremik durumun etiyolojik nedenini ve kronikliğini belirlemeyi ihtiva eder.

- Akut hiponatremi, kronik hiponatremiden daha az yaygındır ve tipik olarak ani serbest su yükleme hikayesi olan hastalarda görülür (örn. Psikojenik polidipsi hastaları veya postoperatif dönemde 1-2 gün için uygun şekilde dilüe edilmiş formül ve hipotonik sıvılar verilen hastalar [yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilatör desteğinde ve toparlanması gecikmiş, uzamış yatışlarda], elektrolit takviyesi olmayan su için maraton koşucuları).

- Hiponatremi'nin akut değerlendirmesi, santral sinir sisteminde hücre içi çözünenlerin kompanse edilemeyeceği dışarı çıkarılması için (ve beyin ödemi ile herniasyon gelişimi için) çok az fırsat bırakır. Bu hastalar için nihai tehlike, sodyum seviyeleri 120 mEq/L'nin altına düştüğünde gelişen beyin sapı hernisidir.
 - Tedavinin amacı, ilk 1-2 saat içinde serum sodyum seviyesini hızla 4-6 mEq/L yükseltmektir.
 - Serbest su yükünün kaynağı tanımlanmalı ve ortadan kaldırılmalıdır.
 - Sağlıklı böbrek fonksiyonu olan ve hafif ile orta derecede şiddetli semptomları olan hastalarda, serum sodyum seviyesi daha fazla müdahale olmadan kendiliğinden düzelebilir.
 - Nöbetler, şiddetli konfüzyon, koma veya beyin sapı hernisi belirtileri olan hastalar; serum sodyum seviyesini hızla normale doğru düzeltmek için hipertonic (% 3) salin alınmalıdır; ancak bu strateji sadece semptomların ilerlemesini durdurmak için yeterlidir. Serum sodyum seviyesinde 4-6 mEq/L'lik bir artış genellikle yeterlidir. Daha fazla düzeltmeler potansiyel olarak tehlikelidir ve devam eden nöbetleri veya diğer ciddi santral sinir sistemi anormalliklerini düzeltmek için gerekli olmadıkça kaçınılmalıdır.
 - Hipertonik salin mevcut değilse, “%8.4* sodyum bikarbonat” ortaya çıkan düşük sodyum düzeyinin düzeltilmesi için bir alternatif olarak düşünülebilir (*Drogsan, Sodyum Bikarbonat %8.4 Ampul; [10 ml'lik ampulde 0.84 g sodyum bikarbonat içerir]).

C. Tıpsal Yaklaşım:

Koma, tekrarlayan nöbetler veya beyin sapı disfonksiyonu ile kendini gösteren ciddi semptomatik hiponatremi hastaları; serum sodyum düzeylerini yakından izlemek için yoğun bakım ünitesine kabul edilmelidir. Uygunsuz, anormal serbest su alımına eğilimi olan hastalar, serbest su erişiminin kısıtlandığı bir üniteye kabul edilmelidir. Klozapin, kompulsif (zorlayıcı) su içen şizofreni hastalarının uzun süreli tedavisinde etkili gibi görünmektedir.

- Hiponatremi ile ilişkili olduğu bilinen ilaçlar bırakılmalıdır. Tiazid diüretikleri, özellikle yaşlı hastalarda derin hiponatremi için iyi bilinen bir nedendir ve kabul edilen tüm hastalarda sorgulanıp kesilmelidir.

İlaç Tedavisi Hiponatreminin uygun tedavisi; hiponatreminin doğru sınıflandırılmasına, eşlik eden hastalık durumuna, semptomların şiddetine ve hiponatreminin ciddiyetine bağlıdır.

Elektrolit Destekler

Hipertonik salin; şiddetli konfüzyon, koma, nöbetler veya beyin sapı herniasyonu kanıtı ile kendini gösteren ciddi akut veya kronik hiponatremi hastalarında serum sodyum seviyesini hızla yükseltmek için kullanılabilir,

- **(Hypertonic %3 NaCl) Hipertonik Salin:** Uygulanan hipertonik salin volümü, mevcut ve arzulanan serum sodyum seviyelerine ve hastanın vücut ağırlığına bağlıdır.
 - Genel olarak, şiddetli hiponatremi semptomlarının ilerlemesini durdurmak için serum sodyum seviyesinde 4-6 mEq/L'lik artış yeterlidir. Serum sodyum seviyesinde daha hızlı artış endike değildir.
- **Sodyum Bikarbonat:** Yaygın olarak bulunan ampuller %8.4 sodyum bikarbonattır ve 1 ampul 50 mEq Na⁺ içerir. Bu, hiponatremik nöbetteki gibi, %3 hipertonik salinin kolayca bulunamadığı acil durumda serum Na⁺'yı yükseltmek için kullanılabilir.
 - Karşılaştırma için 1 ampul 10 ml %8.4 sodyum bikarbonat yaklaşık 100 ml %3 hipertonik salin (51.3 mEq Na⁺) eşdeğer sodyum içerir (yaklaşık 50 mEq sodyum).

Arginin Vazopressin Antagonistleri

Özetle bu sınıf ajanlar, böbrek toplayıcı kanallarında AVP'nin V2 antagonizması ile hiponatremiyi tedavi eder. Bu etki aquaresis (serbest su atılımı) ile sonuçlanır.

Conivaptan: Arginin vazopressin antagonisti (V_{1A}, V₂); övolemik (dilüsyonel) ve hipervolemik hiponatremide endikedir. Çoğunlukla serbest su ve az miktarda da elektrolit kaybı ile idrar debisini artırır.

Tolvaptan: Selektif vazopressin V2-reseptör antagonisti Tolvaptan; Hipervolemik ve övolemik hiponatremi (yani serum sodyum seviyesi <125 mEq/L) veya semptomatik ve sıvı kısıtlamasıyla düzelmeye dirençli daha az belirgin hiponatremide endikedir.

- Konjestif KY, karaciğer sirozu ve uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH) ile ilişkili hiponatremide kullanılır.

- Yalnızca hastane ortamında başlanmalı veya yeniden başlanmalı.
- Karaciğer hasarı riskini en aza indirmek için kullanım süresi 30 güne sınırlıdır.

Kaynaklar

1. Pfennig CL Md, Slovis CM Md. Sodium Disorders In The Emergency Department: A Review Of Hyponatremia And Hypernatremia. *Emerg Med Pract.* 2012 Oct. 14(10):1-26..
2. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med.* 2006 Jul. 119(7 Suppl 1):S30-5..
3. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta.* 2003 Nov. 337(1-2):169-72..
4. Hoorn E, Lindemans J, Zietse R. Hyponatremia in hospitalized patients epidemiology, etiology and symptomatology. *J Am Soc Nephrol.* 2004. 15:561(A).
5. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med.* 2009 Sep. 122(9):857-65..
6. McCarthy K, Conway R, Byrne D, Cournane S, O'Riordan D, Silke B. Hyponatraemia during an emergency medical admission as a marker of illness severity & case complexity. *Eur J Intern Med.* 2018 Aug 7..
7. Sajadieh A, Binici Z, Mouridsen MR, Nielsen OW, Hansen JF, Haugaard SB. Mild hyponatremia carries a poor prognosis in community subjects. *Am J Med.* 2009 Jul. 122(7):679-86..
8. Turgutalp K, Ozhan O, Gok Oguz E, Horoz M, Camsari A, Yilmaz A, et al. Clinical features, outcome and cost of hyponatremia-associated admission and hospitalization in elderly and very elderly patients: a single-center experience in Turkey. *Int Urol Nephrol.* 2012 Oct 11..
9. Gosch M, Joosten-Gstrein B, Heppner HJ, Lechleitner M. Hyponatremia in geriatric in-hospital patients: effects on results of a comprehensive geriatric assessment. *Gerontology.* 2012. 58(5):430-40..
10. Cole CD, Gottfried ON, Liu JK, Couldwell WT. Hyponatremia in the neurosurgical patient: diagnosis and management. *Neurosurg Focus.* 2004 Apr 15. 16(4):E9..
11. Giordano M, Ciarambino T, Castellino P, et al. Seasonal variations of hyponatremia in the emergency department: Age-related changes. *Am J Emerg Med.* 2017 Jan 15..
12. Huwyler T, Stirnemann J, Vuilleumier N, et al. Profound hyponatraemia in the emergency department: seasonality and risk factors. *Swiss Med Wkly.* 2017 Jan 19. 146:w14385..
13. Neville KA, Sandeman DJ, Rubinstein A, Henry GM, McGlynn M, Walker JL. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr.* 2010 Feb. 156(2):313-9.e1-2.
14. Zeltser I, Pearle MS, Bagley DH. Saline is our friend. *Urology.* 2009 Jul. 74(1):28-9..
15. Choong K, Kho ME, Menon K, Bohn D. Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2006 Oct. 91(10):828-35..
16. Frizelle FA, Colls BM. Hyponatremia and seizures after bowel preparation: report of three cases. *Dis Colon Rectum.* 2005 Feb. 48(2):393-6..
17. Li RM, Wang C, Liu ZW, Zhao B. A case of severe hyponatremia induced by duloxetine and ziprasidone. *Chin Med J (Engl).* 2012 Oct. 125(20):3750-1..
18. Poddighe D. Common finding of mild hyponatremia in children evaluated at the Emergency Department and its correlation with plasma C-reactive protein values. *Minerva Pediatr.* 2016 Jun. 68 (3):173-6..
19. Sood L, Sterns RH, Hix JK, Silver SM, Chen L. Hypertonic saline and desmopressin: a simple strategy for safe correction of severe hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2013 Apr. 61 (4):571-8..
20. Brouns SH, Dortmans MK, Jonkers FS, Lambooi SL, Kuijper A, Haak HR. Hyponatraemia in elderly emergency department patients: a marker of frailty. *Neth J Med.* 2014 Jul. 72 (6):311-7..

21. Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I, et al. Evaluation of copeptin and commonly used laboratory parameters for the differential diagnosis of profound hyponatraemia in hospitalized patients: 'The Co-MED Study'. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Mar. 86 (3):456-62..
22. Baldrighi M, Castello LM, Bartoli E. Copeptin in hyponatremia: is there a role for this biomarker in the diagnostic workup?. *Endocrine*. 2018 Jun. 60 (3):384-5.
23. Lindner G, Schwarz C. An update on the current management of hyponatremia. *Minerva Med*. 2012 Aug. 103(4):279-91.

EMA TIP KİTABEVİ

5.2.C

Osmolarite, Osmolalite ve Tonisite Arasındaki Fark

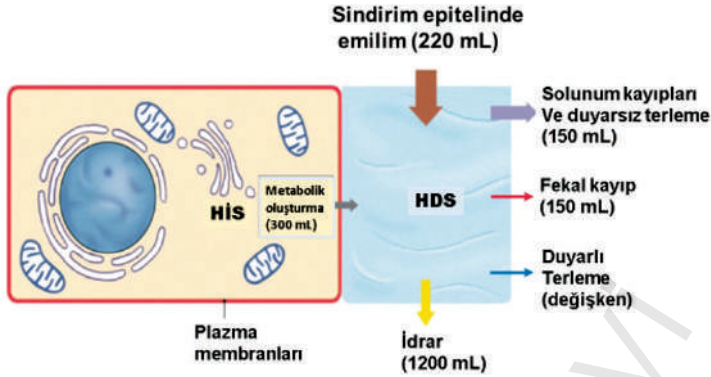
Osmolarite: Osmolarite, çözücünün volüm ünitesi başına çözünen konsantrasyonunun ölçüsüdür.

Tonisite ile aynı şey değil! Osmolarite, yalnızca yarı geçirgen zarı geçemeyenleri değil, çözünen konsantrasyonlarının tümünü dikkate alır.

Osmolalite: Osmolalite, “çözücü MASS ünitesi (Çözünen maddenin mollerini çözücünün kilogramına bölün; bu çözelti, 3.00 mol glikoz / 0.48 kg su = 6.25 m’lik bir molaliteye sahiptir) başına” çözünen konsantrasyonunun ölçüsüdür. Pratikte osmolariteyi asla ölçemezsiniz; çünkü su sıcaklığa göre hacmini değiştirir, ancak kütle aynı kalır ve bu nedenle daha uygun ve tutarlıdır.

- Basitçe Osmolalite, bir maddenin başka bir maddede ne kadar çözüldüğünün bir ölçüsüdür. Çözünen maddenin konsantrasyonu ne kadar büyükse osmolalite o kadar yüksek olur. Çok tuzlu su, az miktarda tuz içeren sudan daha yüksek osmolaliteye sahiptir.

Osmolalite, hücre-içi sıvıda (HİS) ve hücre-dışı sıvıda (HDS) aynıdır. Hem içeride hem dışarıda osmolalite 285-290 mOsm/Kg’dır. Hücre zarları dirençli su geçirmez lipid olmasına rağmen su, hücre zarından yeterince iyi ve daha fazlası ile hareket eder (**Şekil 10**).



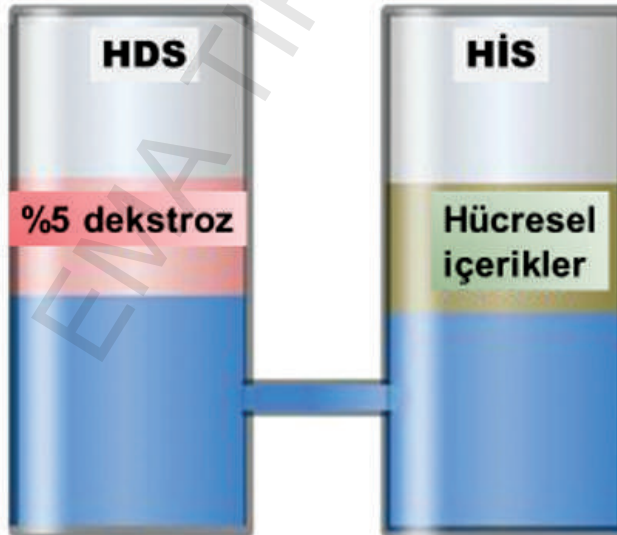
Şekil 10. Sıvı Kazanımları ve Kayıpları

Osmolaritenin aksine tonisite, yalnızca bu yarı- geçirgen zarı geçemeyen çözünen maddelerden etkilenir; çünkü bunlar osmotik basınç gradyanını etkileyen yegâne çözücülerdir. Böylece izotonik olmayan izoosmolar solüsyonlara sahip olabilirsiniz.

Tonisite: Tonisite, iki çözelti arasındaki osmotik basınç gradyanının ölçüsüdür.

Osmolaritenin aksine tonisite, yalnızca bu yarı- geçirgen zarı geçemeyen çözünen maddelerden etkilenir; çünkü bunlar osmotik basınç gradyanını etkileyen yegâne çözücülerdir.

Böylece izotonik olmayan izoosmolar solüsyonlara sahip olabilirsiniz.



İzotonik olmayan İzoosmolar Çözeltiler: %5 Dekstroz (Hücre Dışı Sıvı [HDS]) ve Hücre İçi Sıvı (HİS):

%5 dekstroz infüze edildiğinde vücut sıvısı bölmeleri ile izoosmolardır. Osmolalitesi, hücresel içeriğin osmolalitesi ile aynıdır (yaklaşık 300 mOsm/L). Ancak dekstroz hücrelere çok kolay nüfuz ettiği için tonisiteye katkıda bulunamaz. Bu nedenle, infüze edilen dekstroz izoosmolar fakat hipotoniktir.

Osmolalitesine katkıda bulunan çözünen madde, tonisitesine katkıda bulunabilecek bir çözünen madde olmadığında, solüsyon izoosmolar ve hipotonik olabilir. Tonikliğe katkıda bulunmayan bu osmoller, alaycı bir şekilde “etkisiz osmoller” olarak adlandırılır. Diyabetik bir hastada dekstroz hala etkili bir osmol olabilir. Başlıca “etkili” osmol SODYUM’dur. Sodyum ve anyon haremî, osmolalitenin %86’sına ve tonisitenin %92’sine katkıda bulunur.

EMA TIP KİTABEVİ

EMA TIP KİTABEVİ

5.3.A

İntravenöz Sıvı Tedavisi

Konjesyonlu Kalp Yetersizliğinde Neden Sıvı Tedavisi?

“Klinik Kalp Yetersizliği, “Dekonjesyon- Sıvı Tedavisi” veya “Aşırı Volüm Yüklenmesi- Dehidratasyon” Paradoksları ile Seyreden Zemininde Miyokardiyal Disfonksiyon ve Nörohormonal Mekanizmaların Rol Oynadığı Kompleks Bir Sıvı Dengesi Anormalliğidir.

Kalp yetersizliği esasen intravasküler ve ekstrasvasküler sıvı dengelerinin bozulduğu, güçlükle optimize edilebildiği ve ilişkili çeşitli morbitlerin eşlik ettiği kompleks bir sendromdur. Hipervolemik durumda, hastaya semptom ve bulgularını rahatlatmak için diüretikler ile yoğun dekonjestif tedavi uygulanırken; hipovoleminin eşlik ettiği tersi durumlarda, aksine bir taraftan diüretik tedaviler uygulanırken diğer taraftan İV sıvı tedavileri gerekir.

Konjestif KY’de “*optimal*” sıvı dengesini bireysel olarak tanımlamak, teşhis ve tedavi etmek ve korumak karşılaşılan en büyük fatal sorundur. Dolayısı ile artmış aşırı volüm yüküne karşı diüretik tedavi uygulanırken çoğu hastada eş zamanlı İV sıvı tedavisi de gerekebilir.

Bunun başlıca sebepleri: (a) Diürez ile boşalan sıvı sadece istenmeyen fazla sıvı olmayıp, aynı zamanda sistemik dolaşımdaki sıvıdır; bu nedenle intraarteriyel volüm boşalır. (b) Gerek gecikmiş plazma yeniden dolumu ile, (c) üçüncü boşluğa kaymış hareketsiz sıvı, yeniden sıvı dağıtımı ve gerekse de (d) ciddi pulmoner hipertansiyon (PH) ve sağ kalbin konjesyonun ağırlıkta olduğu durumlarda boşalan sol kalbin, ciddi PH ve triküspit regürjitasyonundan dolayı sağ kalp tarafından doldurulamaması, artmış volümün büyük bölümünün etkin dolaşımın uzağında ‘*hapsedilmesinden*’ zaten kritik düzeyde sürdürülen etkin dolaşım volümünün diürez ile dekonjesyonun erken evresinde (e) özellikle yetersiz oral ve parenteral sıvı alımın da katkısı ile dramatik düşüşüne (rölatif hipovolemi, volüm açığı) bağlı gelişen düşük kalp debisi sendromudur (*Bakınız Bölüm -2 ve Bölüm -3*). Her Konjestif KY hastasında optimum ve etkin sıvı dengesinin korunması dikkate alınmalıdır. Daha başlangıçta yoğun diürez ile boşalımı, konjesyonun durumu, sıvının alımı ve dengesi yakından, tedavinin sıklıkla düzenlenmesi ile izlenmelidir.

Bundan korunma ve tedavi: önce oral veya mümkün olmadığında akut sıvı açığında “*boluslar ile resüsitasyon, yerine koyma ve idame*” intravenöz sıvı tedavisidir.

Parenteral Sıvı Tedavisinin A, B, C, D’si

Parenteral sıvı tedavisi, genellikle kristaloid solüsyonların, koloidal solüsyonların ve/veya kan ürünlerinin intravenöz uygulanmasını içerir. İnfüze edilecek sıvının seçimi, miktarı ve hızı sıvı tedavisi endikasyonu ile belirlenir. *Kristaloid* solüsyonlarla sıvı tedavisi; hipovolemik hastaları resüsite etmek için, dehidrate hastalarda serbest su eksikliklerini gidermek, devam eden sıvı kayıplarını yerine koymak ve sıvıları ağızdan alamayan hastaların sıvı gereksinimlerini karşılamak için kullanılır. *Koloidal* solüsyonların kullanımı günümüzde tartışmalıdır. Bununla birlikte, koloidal solüsyonların (albümin solüsyonu gibi) bir monoterapi olarak veya onkotik basıncı düşük ciddi olgularda kristaloid solüsyonlarla kombinasyon halinde kullanımı endike olabilir. Şiddetli kanama durumunda, kan ürünlerinin kullanımı gözden geçirilmelidir.

Sıvı tedavisindeki tüm hastalar, sıvı tedavisinin sonlanım noktasını belirlemek için klinik parametreleri ve laboratuvar testlerinin kombinasyonu ile yakından izlenmelidir.

Parenteral Sıvı Tedavisinin Genel Endikasyonları

Sıvı Resüsitasyonu

Hipovolemik şokta olan hastalarda, intravasküler volümü korumak için ‘zorlayarak’ hızlı sıvı infüzyonları gerekir.

1. 15 dakika içinde 500-1000 ml **normal (izotonik) salin** (NS) veya **laktatlı Ringer** solüsyonunun (RL) hızlı infüzyonu
2. Hastayı klinik yanıt için gözlemleyin
3. Eğer Klinik yanıt yetersizse sıvı bolus infüzyonunu tekrarlayın.
Yetersiz sıvı resüsitasyonunun yanıtı şu şekilde karakterize edilir:

- Düşük idrar çıkışı (<0.5 ml/kg/h) en iyi indikatördür.
- Artmış kalp hızı
- Düşük kan basıncı
- Düşük santral ven basıncı

4. Hasta birden fazla sıvı zorlamasına yanıt vermezse:

- Vazopressör ve/veya inotropoların kullanımı düşünülür.
- Hipovoleminin yanı sıra diğer şok nedenlerini düşünün (kardiyojenik şok, sepsis gibi).

Serbest Su Eksikliği/Açığının Replasmanı

Dehidratasyon ve/veya *hipernatremi* tedavisinde endikedir.

- Serbest su açığı (litre olarak) = Total Vücut Sıvısı [(düzeltme faktörü)* x vücut ağırlığı (kg)] x (Mevcut [Na +] / 140-1).
*- Çocuklar, genç erkek ve kadın= 0.6, ileri yaş erkek= 0.5 kadın= 0.45.
Serbest su açığının yerini almak için kullanılacak intravenöz sıvılar:
- %5 dekstroz
- Hipotonik salin (1/2 NS, ¼ NS).

Devam Eden Sıvı Kaybının Replasmanı

- Sıvılar, hastanın artık *hipovolemik olmadığı*; ancak hala sadece oral alımla kompanse edilemeyen, devam eden anormal sıvı kaybında resüsitasyon sonrası fazda da endikedir.
- Devam eden sıvı kaybıyla ilişkili bazı yaygın durumlar şunlardır:
- Yanıklar
- Poliüri (yüksek debili böbrek yetersizliği, diabetes insipidus)
- Cerrahi drenaj
- Devam eden gastrointestinal kayıplar (kuma, diyare).

Sıvı infüzyonunun miktarı ve hızı ideal olarak devam eden sıvı kaybının miktarı ve hızı ile eşleşmelidir.

Verilen sıvının bileşimi ideal olarak kaybedilen vücut sıvısının bileşimine uymalıdır.

İdame Sıvı Tedavisi

Bakım sıvıları, ağızdan sıvı almasına izin verilmeyen veya verilemeyen hastalarda endikedir.

- *Normal günlük idame doz:* Erişkinlerde: Günde 30 ml/kg su, 1 g/kg glikoz (açlık ketozunun önlemek için), 1-3 mEq/kg Na⁺, 1-3 mEq/kg Cl⁻ ve 0.5-1 mEq/kg K⁺.

Bazı koşullar gereken ve uygulanacak idame sıvıların miktarını değiştirebilir:

- İdame sıvılar↑: Ateş, taşipne.
- İdame sıvılar↓: Konjestif KY, düşük debili böbrek yetersizliği.
- İdame sıvı gereksinimi çocuklarda erişkinlerden daha yüksektir.

Diğer Endikasyonlar

- Elektrolit bozukluklarını düzeltmek (sodyum, potasyum dengesizliği)
- İV ilaçlar için çözücü olarak (noradrenalin infüzyonları için %5 dekstroz gibi).

Parenteral Sıvıların Tipleri

Kristaloid Solüsyonları

Farklı konsantrasyonlarda elektrolit içeren sulu solüsyonlardır (**Tablo 1**).

- Hastane ortamında en sık kullanılan İV sıvılardır.
- Kristaloitler intravasküler hacmi artırır. Bunu ne ölçüde yaptıkları sıvı bölme-leri üzerindeki etkiye bağlıdır.

Koloidal Solüsyonları

Kolloid, çoğunlukla intravasküler kompartmanla sınırlı kalan ve böylece onkotik basınç oluşturan yüksek moleküler ağırlıklı bir maddedir (**Tablo 2**). Örneğin:

- **Doğal kolloidler:** Albümin, taze donmuş plazma (FFP- *fresh frozen plasma*)
- **Yapay kolloidler:** Jelatinler, dekstranlar, HES (*hydroxyethyl starch*)

Kolloid Solüsyonların Etkileri: Kolloidlerin intravasküler hacim üzerinde kristalo- idlerden daha büyük bir etkisi vardır.

- Kanın pıhtılaşa bilirliği (koagülabilite) azalır.
- Antienflamatuvar etki.

Tablo 1. Kristaloit Solüsyonların Elektrolit İçerikleri

Solüsyon	Na+ (mEq/L)	Cl- (mEq/L)	K+ (mEq/L)	Dekstroz (g/L)	Laktat (mEq/L)	Ca++ (mEq/L)	pH	mOsM/L	Kalori (Cal/L)	Diğer
%0.45 NaCl	77	77	0	0	0	0	5.7	155	0	
D5 su	0	0	0	50	0	0	5.0	252	170	
RL	130	109	4	0	28	3	6.7	273	9	
Normosol (P-lyte)	140	98	5	0	0	0	7.4	295	15	Glukonat 23 mEq/L Asetat 27 mEq/L
%0.9 NaCl	154	154	0	50	0	0	5.7	308	0	
Ringer	147	156	4	0	0	4.5		309	0	
D5 %0.45 NaCl	77	77	0	50	0	0	5.2	406		
%5 RL	130	109	4	50	28	3	6.7	525	170	
%3 NaCl	513	513	0	0	0	0	5.7	1025	0	
%5 NaCl	855	855	0	0	0	0	5.7	1710	0	

Tablo 2. Kolloid Solüsyonların Elektrolit İçerikleri

Solüsyon	Na+ (mEq/L)	Cl- (mEq/L)	Laktat (mEq/L)	Albumin g/L	Dekstran (g/L)	HES (g/L)	pH	mOs M/L	Onkotik basınç (mmHg)	Diğer
Albumin %5	154	154	0	50	0	0	6.6	290	20	
Albumin %25	154	154	0	250	0	0	6.9	310	100	
Heta starch:										
Hespan	154	154	0	0	0	60		310	30	K+
Hextend	30	130	28	0	0	60		310	30	4 mEq/l
Dekstranlar:										
Dekstran 40	154	154	0	0	100	0	6.7	320	68	
Dekstran 70	154	154	0	0	60	0	6.3	320	70	
Jelatinler:										Ca 6.25 mmol/L
Gelofusine	154	125	0	0	0	0	7.4	325	30	
Haemcell	145	145	0	0	0	0	7.4	325	30	K+ 5.1 mmol/L

Uygulanması: Kullanımları tartışmalıdır; ancak kristaloidlerle kombinasyon halinde endike olabilir.

Yan Etkileri

- Aşırı volüm yüklenmesi
- Kan gruplaması ve çapraz eşleşmeye karışabilir.
- Çok miktarda HES ile infüzyondan sonra trombosit agregasyonunda bozulma.
- Uzamış kullanımda kaşıntı.
- Anafloktoid reaksiyonlar
- Nefrotoksisite (özellikle önceden bulunan böbrek hasarında).

Kolloidler intravasküler hacim genişleticiler olarak kristaloidlerden çok daha etkili olmasına rağmen, daha pahalıdırlar ve ayrıca belirgin şekilde üstün olamadan kristaloidlerden daha fazla yan etki ile ilişkilidirler.

İV Sıvı Tedavisinin Titrasyon Parametreleri

- Sıvı tedavisi endikasyonu uygulanan sıvı miktarını ve sıvı tedavisi hızını belirler (*yukarıda genel endikasyonlar*).
- Hemodinamik değerler: Nabız, kan basıncı, kapiller yeniden dolum, juguler venöz basınç (santral ven basıncı).
- İV sıvı tedavisinin aşağıdaki komplikasyonlarının gelişimini ve kötüleşmesini önlemek için İV sıvı tedavisi alan hastalar dikkatle takip edilmelidir:
 - Aşırı volüm yüklenmesinin bulguları: Ayak bileği ödemi, tipik olarak birdenbire ortaya çıkan dispne, akciğer oskültasyonunda ince yaş raller.
 - Elektrolit dengesizlikleri: Potasyum ve sodyum anormallikleri
 - Denge çizelgesi: Bu çizelgeler sıvı alımını (uygulanan toplam sıvı miktarı) ve sıvı çıkışını (idrar çıkışı, cerrahi drenlerden çıkış ve varsa diyare veya kusmanın volümü) kaydetmelidir.

5.3.B

Erişkinlerde İdame ve Replasman (Yerine Koyma) Sıvı Tedavisi

Başlarken: Böbreklerin kritik rolü, etkili dolaşım volümünü ve plazma osmolalitesini nispeten dar sınırlar içinde tutmak ve elektrolit homeostazını korumaktır.

Normal şartlar altında böbrekler, su ve elektrolit atılımındaki uygun değişiklikler ile diyet alımındaki geniş değişiklikleri uyum sağlayarak ayarlayabilir.¹ Korunma sıvısı gereksinimlerini tartışırken bu özellikle önemlidir.¹

Su Dengesi

Su kayıpları serum sodyumunda ve osmolalitesinde artışa neden olur, sonuçta susuzluk uyarılır ve ADH salınımı artar. Normal bireylerde, bu değişiklikler artan su alımına ve azalan su atılımına yol açacaktır. Bu nedenle uyanık, sağlam bir susuzluk mekanizmasına sahip ve suya erişim durumu olan olgular hipernatremik olmayacaktır.

- Normal bir diyetle, minimum su alımının 500 ml/gün olduğu tahmin edilmektedir (kayıplarda artış olmadığı varsayılarak). Bu değer, toplam su alımı ve oluşumu dengesine ve minimum idrar kaybı oranına dayanır.

Günlük 600 mOsmol çözünen (sodyum ve potasyum tuzları ve üre) atılımı ile idrarlarını 1200 mOsmol/kg'a konsantre edebilen olguların minimum idrar çıkışı 500 ml ($600 \text{ mOsmol} \div 1200 \text{ mOsmol/kg}$) olacaktır.

Sıvı alımına ek olarak iki su kaynağı daha vardır: Bunlar, yiyeceklerin su içeriği (meyve ve sebzeler ağırlıklarınca neredeyse %100 su) ve karbohidratların oksidasyonu ile oluşturulan su.

İdrar çıkışına ek olarak başka su kaybı kaynakları da vardır: Duyarsız ('insensible') kayıplar ve ter.

Normal yetişkinlerin günde **Minimum Zorunlu Su Alımı veya Oluşumu** yaklaşık 1600 ml olarak kabul edilir, aşağıdakilerden oluşur:

- İçilen su - 500 ml
- Yiyeceklerde su - 800 ml
- Oksidasyondan su - 300 ml.

Normal yetişkinlerde **Zorunlu Su Debisinin Kaynakları** aşağıdakilerden oluşur:

- İdrar 500 ml
- Cilt 500 ml
- Solunum yolları 400 ml
- Dışkı 200 ml.

Ancak, oksidasyon suyu ile solunum sırasında akciğerlerden kaybedilen suyun büyük kısmı birbirine bağımlıdır.²

CO₂ ve suyun metabolik oluşumu, karbonhidratların ve yağ asitlerinin oksidasyonu sırasında 1:1 oranında meydana gelir ve arteriyel pCO₂ 40 mmHg'ya yakınsa, bu iki son ürün alveoler havada 1:1 oranında birlikte elimine edilir.²

Su ve CO₂ paralel olarak elimine edilir; çünkü su buharının (47 mmHg) ve CO₂'nin (40 mmHg) kısmi basınçları alveoler havada neredeyse eşittir ve hem CO₂ hem de su solunan havada neredeyse yoktur.

Bu nedenle, oksidasyon suyu ve solunum sırasında normalde akciğerlerden kaybedilen suyun çoğu muhtemelen su dengesi tahminlerinden çıkarılabilir.² Çoğu hastada, üst solunum yolundan sadece az miktarda buharlaşan su, negatif su dengesiyle sonuçlanır. Bu, hiperventilasyon yapan (alveoler sıvı kaybını arttıran) veya ventilatörde bulunan ve vücut ısısını arttırmak için (alveoler sıvı kaybını azaltan) nemlendirilmiş hava solutulan hastalar için geçerli değildir.

Ciltten suyun *ter* (genellikle 15-30 mEq/L sodyum konsantrasyonuna sahip olduğundan çoğunlukla sudur) olarak buharlaşması için ısıyı dağıtmak gerekir. Öte yandan oruç, perhiz ve hareketsizlik sırasında bu kayıplar azalır.

Sodyum alımı ve idrar sodyum atılımı yakından dengelenmiştir. Normal **Batu-tipi diyet**[§], alınan 100-250 mEq sodyum idrarla atılır.^{3,4} Bununla birlikte, böbrek neredeyse hiç sodyum içermeyen idrar çıkarabilir.

§- **Batu-tipi diyeti** (veya standart Amerikan diyeti); genellikle kırmızı et, işlenmiş et, önceden paketlenmiş gıdalar, tereyağı, şeker ve tatlılar, kızarmış yiyecekler, yüksek yağlı süt.

SIVI TEDAVİSİ

Sıvı tedavisinin iki bileşeni vardır:

İdame tedavi: İdrar, ter, solunum ve dışkı yoluyla normal fizyolojik koşullar altında devam eden su ve elektrolit kayıplarının yerini alır.

Replasman (yerine koyma) Tedavisi: Mevcut su ve elektrolit eksikliklerini düzeltir. Bu eksiklikler Gastrointestinal, idrar veya cilt kayıpları, kanama ve üçüncü-boşluğun ayrılmasından (seröz boşluklara sıvı kayması) kaynaklanabilir.

İdame Sıvı Tedavisi

İdame sıvı tedavisi; Normal veya normale yakın böbrek fonksiyonlarının varlığında, genellikle hastanın uzun bir süre normal şekilde yemek yiyip içmesi beklenmediğinde (örn. perioperatif veya ventilatörde) yapılır. İdame sıvı tedavisinin amacı, su ve elektrolit dengesini korumak ve beslenme sağlamaktır:

- Bir ile iki haftadan daha uzun süre yetersiz enerji veya sıvı alımı olması beklenen hastalar, parenteral veya enteral beslenme için düşünülmelidir. *Serum sodyum konsantrasyonu*, çözünen maddeye göre su dengesinin daha iyi tahmin edilmesini sağlar: Normal serum sodyum konsantrasyonu, sodyum ile ilgili olarak suyun dengede olduğunu ima eder; ancak hastanın volüm durumu hakkında herhangi bir bilgi sağlamaz. Hastayı günlük olarak tartmak; hastanede yatan hastalarda gastrointestinal, idrar ve duysuz (insensible) kayıplar öngörülemez ve izlenmesi zor olduğundan, net kazanç (sıvı birikimi) veya sıvı kaybını tahmin etmek için en iyi yöntemdir.

Hasta ayrıca volüm fazlalığı (ödem) veya volüm azlığı (azalmış cilt turgoru, kan basıncında düşme gibi) açısından klinik bulgular ile izlenmelidir. (Tablo 3)

Tablo 3. Volüm Fazlalığı ve Azlığının (Açığı) Karakteristik Klinik Semptom ve Bulguları

Volüm açığı (Hipovolemi)	Volüm fazlalığı (Hipervolemi)
<p>Semptom/Bulgular-</p> <p>Hafif sıvı kaybı:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ortostatik hipotansiyon, artmış KH. • Zayıflama <p>Orta derece sıvı kaybı:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konfüzyon, baş dönmesi, iritabilite • Aşırı derecede susama • Bulantı, soğuk nemli cilt, cilt tonusu azalmıştır • Hızlı nabız. • Düşük idrar debisi (10-30 ml/h) <p>Ciddi sıvı kaybı</p> <ul style="list-style-type: none"> • Düşük kalp debisi • Bilinç kaybı • Hipotansiyon • Zayıflamış veya kaybolmuş periferik nabız 	<ul style="list-style-type: none"> • Taşipne, dispne raller • Hızlı ve sıçrayıcı nabız • Hipertansiyon (KY olmadıkça) • Şişmiş juguler ve el sırtı verileri • Vücut ağırlığının akut artışı • Ödem: Ayak bileği, pretibiyal, bağırsak ödemi. • Pulmoner ödem: Dispne, erken yorulma, raller, sırt üstü yata-mama <p>Ekstrasellüler volüm eksikliği:</p> <p>KV değişiklikler: Hafif orta derecede- ↑KH, zor bulunan zayıf periferik nabız, pozisyon değişimi ile ↑KH ve ↓KB. Başdönmesi, göz kararması. Ağır volüm eksikliğinde yatar pozisyonda KB↓, nabız zayıf, ince düzleşmiş boyun venleri</p> <p>Solunum: Solunum hızı↑</p> <p>Renal değişiklikler. İdrar debisi <500 ml/gün</p> <p>Bilinç durumunda değişim: Huzursuz, uyku hali, letarji, konfüzyon (yaşlılarda daha yaygın, sıvı dengesi bozukluğunun ilk göstergesi olabilir); nöbetler, koma.</p>

Su

Ateşi olmayan, yemek yemeyen ve fiziksel olarak aktif olmayan, hastanede yatan hastalara; idame sıvı olarak bir litreden daha az elektrolitsiz (sodyum ve potasyum) su gerekir. İdame su gereksinimleri bir dizi faktörle arttırılabilir veya azaltılabilir:

- Hastanın ateşi, terlemesi, yanıkları, takipnesi, cerrahi drenleri, poliürisi veya devam eden önemli gastrointestinal kayıpları varsa su alımının arttırılması gerekir. Örneğin 37°C üzerindeki her derece vücut sıcaklığı yükselmesinde su gereksinimleri 100 ile 150 ml/gün artar.
- Oligürik böbrek yetmezliği, nemiendirilmiş hava kullanımı, ödemli durumlar (siroz, nefrotik sendrom ve konjestif KY) ve hipotiroidizm dahil birçok klinik durumda su alımının azaltılması gereklidir. Ek olarak, durumu kötü hastalar antidiüretik hormonun salımı için osmotik olmayan uyarıların varlığına (*Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion* "SIADH"≠) bağlı fazla suyu atamayabilir.

≠- SIADH Kalp yetersizliği hastalarında veya hipotalamus hastalığı olan insanlarda ortaya çıkma eğilimindedir. Diğer durumlar; vücudun başka yerlerinde belirlenmiş kanserler, özellikle antidiüretik hormon meydana getiren bazı akciğer kanserleri.

Yukarıda belirtildiği gibi, su dengesinin yeterliliği, volüm dengesinin yeterliliğinin aksine, sadece serum sodyum konsantrasyonundan belirlenir. Normal değer, vücudun sodyum miktarı için uygun miktarda suya sahip olduğu anlamına gelir; ancak volüm dengesi hakkında bilgi vermez.

- Hızlandırılmış su kaybı olmayan hastalarda su eksikliği (açığı) çok hızlı gelişmediğinden, serum sodyum konsantrasyonunun sık ölçümlerine dayanarak su reçetesinin ayarlanması mantıklı bir stratejidir.⁵

Elektrolitler

Elektrolit (primer olarak sodyum ve potasyum tuzları) kayıplarının büyük bölümü, cilt ve gastrointestinal sistemin katkıları ile, idrarla olmaktadır. Elektrolit dengesi, idrarda elektrolit atılımındaki uygun değişikliklere bağlı olarak, geniş bir aralıkta idame ettirebilir.

Örneğin; eğer sodyum alımında artış varsa, ardından meydana gelen hücre dışı sıvı volümünde artış; RAAS aktivitesini azaltacak, natriüretik peptidlerin salımını arttıracak ve bu sodyum atılımında uygun bir artışa neden olacaktır.

- İdame elektrolitsiz su alımı günde bir litreden az olduğundan; makul yaklaşım, yarısı salin günde iki litre %5 dekstroz başlanması ve buna litre başına 20 mEq potasyum klorür eklenmesidir. Bu rejim, bir hastane diyetinin sodyum içeriğine benzer şekilde 9 g sodyum klorür (3.4 g sodyum) sağlar. Solüsyonda dekstroz bulunması, tonisitesini değiştirmez ve iki litrelik infüzyon, katabolizmayı bas-kılamak için yeterli olan 400 kaloriyi sağlar.
- Gastrointestinal veya üçüncü boşluk kayıpları (etkin dolaşım volümü dışında) olan hastalarda, volüm dengesini korumak için daha yüksek oranda salin (veya kan ürünü) kullanılması gerekebilir.

Aşağıdakilerden biri gerçekleşmedikçe orijinal solüsyona devam edilebilir:

- Eğer serum sodyumu düşmeye başlarsa, daha konsantre bir solüsyon verilmelidir (örn. **%5 dekstroзда izotonik salin**)
- Eğer serum sodyumu, örneğin duyarsız kayıpta artışa neden olan yüksek ateşe bağlı, yükselmeye başlarsa daha dilüe solüsyon verilmelidir (örn. **dörtte biri izotonik salin %5 dekstroz**)
- Eğer Serum potasyumu düşmeye başlarsa, daha fazla potasyum eklenmeli ve normalin üzerine çıktığında ise potasyum tedaviden kaldırılmalıdır. Normal veya normale yakın böbrek fonksiyonu olan hastalarda hiperkalemi nadir görülen bir sorundur.

Replasman Sıvı Tedavisi

Replasman (yerine koyma) tedavisinin amacı; volüm durumunu ve/veya serum elektrolitlerinin mevcut anormalliklerini düzeltmektir.

Volüm Eksikliği

Toplam sıvı açığını doğru bir şekilde tahmin etmek için kullanılacak bir formül yoktur⁶.

- Eksiklik öncesi ve sonrası vücut ağırlığı biliniyorsa, kilo kaybı sıvı kayıplarının makul bir tahminini sağlar.
- Kilo kaybının derecesi bilinmiyorsa, sıvı açığı tahmin edilemez. Olası volüm azlığını değerlendirmek için klinik ve laboratuvar parametreleri kullanılabilir; kan basıncı, juguler venöz basınç, idrar sodyum konsantrasyonu, idrar çıkışı ve başlangıç değerleri varsa ve kanama meydana gelmediyse hematokrit.

Volüm boşalımının etkinliğini değerlendirmek için aşağıdaki parametreler izlenmelidir

- Eğer idrar sodyum konsantrasyonu 15 mEq/L'nin altında kalırsa, böbrek persistan volüm azalmasını algılar ve daha fazla sıvı verilmelidir.
- Etkin dolaşım volüm boşalımının markeri olarak idrar sodyum konsantrasyonu; replasman için daha fazla sıvı veya daha fazla tuza ihtiyacı olmayan KY veya sirozlu ödemli (aşırı volüm yüklenmiş) hastalar için geçerli değildir.

Replasman Hızı

Volüm boşalımını düzeltme hızı boşalımın ciddiyetine bağlıdır.

- Ciddi volüm azlığı veya hipovolemik şok ile bulunan hastada, doku perfüzyonunu düzeltmek için genellikle mümkün olduğunca hızlı bir şekilde en az 1-2 litre izotonik salin verilir. Sıvı replasmanı, hipovoleminin klinik bulguları düzelene kadar hızlı bir şekilde devam eder (düşük kan basıncı, düşük idrar çıkışı ve/veya bozulmuş bilinç durumu).
- Buna karşılık, hafif ile orta derecede hipovolemisi olan hastalarda hızlı sıvı resüsitasyonu gerekli değildir. Volüm açığının kötüleşmesini önlemek için sıvı uygulama hızı; idrar çıkışı, artı duyarsız kayıplar (genellikle 30 ile 50 ml/saat), artı mevcut olabilecek diğer sıvı kayıplarına (örn., gastrointestinal kayıplar) eşit ve devam eden sıvı kaybı oranından daha yüksek olmalıdır.
- Bu tür hastalarda pozitif sıvı dengesini sağlamak için kullandığımız bir rejim, tahmini sıvı kayıplarından 50 ile 100 ml/saat daha yüksek hızda sıvı verilmesidir (konjesyonlu ileri KY'de daha düşük, düşük debi sendromunda özellikle preşokta daha fazla).

Replasman Sıvısının Seçimi

Verilen sıvının bileşimi büyük ölçüde kaybolan sıvının tipine ve eşzamanlı olarak elektrolit bozukluklarına bağlıdır.⁶ Çoğu hasta izotonik veya yarım izotonik salin ile tedavi edilir; ancak tedavi seçimi serum sodyum veya potasyumundaki eşzamanlı anormalliklerden veya metabolik asidozun varlığından etkilenebilir.

Örnek:

- *Hipernatremide*: Hipotonik solüsyonlar,
- *Hiponatremide*: İzotonik veya hipertonic salin,
- *Kan kaybı olan hastalarda*: İzotonik salin ve/veya Kan kullanılmalıdır.
- *Hipokalemi veya metabolik asidozlu hastalara*: Potasyum veya Bikarbonat ilave edilmesi gerekebilir.

Hipernatremi: Aşırı hızlı düzeltme potansiyel olarak zararlı olduğundan, hipernatremi ile sonuçlanan su eksiklikleri neredeyse her zaman yavaşça düzeltilmelidir.

Aşırı hızlı düzeltmeden kaçınılması, sodyumun istenen oranda düşürülmesi için ne kadar dilüe sıvı (örn; Suda %5 dekstroz) verilmesi gerektiği hesaplanarak elde edilebilir. Sudaki dekstroz, sadece su kaybeden diyabet insipiduslu hastalarda tek başına verilebilir; ancak aynı zamanda örneğin aynı anda ishale bağlı tuz ve su kaybı varsa hipovoleminin tümü düzelmeyecektir.

Eş zamanlı hacim volüm boşalımında ve/veya hipokalemiyi tedavi etmek için gerekirse intravenöz sıvıya sodyum ve/veya potasyum eklenebilir (örneğin ishale bağlı). Bununla birlikte, sodyum ve/veya potasyum ilavesi, verilen serbest su miktarını azaltır; örneğin:

- Eğer dörtte biri izotonik salin verilirse, solüsyonun sadece dörtte üçü serbest sudur. Bu ortamda, 1.000 ml serbest su sağlamak için yaklaşık 1.333 ml izotonik salin verilmelidir. İntravenöz sıvıya potasyum da eklenirse, serbest su miktarı daha da azalır; bu durumda infüzyon hızı daha fazla ayarlanmalıdır. Bu ayarlamalar sadece daha sonra serum sodyumun seri izlenmesi ile yönlendirilen tahminlerdir.

Hiponatremi: Hipernatremide olduğu gibi, elektrolit bozukluğuna adaptasyon için zaman (>48 saat) varsa, hiponatreminin aşırı hızlı düzeltilmesi potansiyel olarak zararlıdır. Hiponatremik hastalarda başlangıçta izotonik salin uygulaması, konsantrasyonu serumdan daha yüksek olduğundan serum sodyumunu artırma eğilimindedir.

- Hiponatreminin nedeni ADH salgılanması için hipovolemik bir uyarıcıysa; volüm açığı büyük ölçüde onarılır onarılmaz, ADH salgılayan uyarıcı ortadan kalkacaktır. Bu, maksimum dilüe bir idrarın atılmasına ve muhtemelen ciddi nörolojik fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek hiponatreminin olası aşırı hızlı düzeltilmesine neden olacaktır.

- Öte yandan, eğer hiponatreminin nedeni uygunsuz ADH sekresyonu (SIADH)[#] sendromuysa, idrar konsantrite kalacak ve İV izotonik sıvısında bulunan (yani infüze edilen İV sıvısındaki) sodyumdan daha yüksek konsantrasyonda idrar ile atılacaktır. Bu “tuzdan arındırma – ‘*Tuzsuzlaştırma*’ “ fenomeni; izotonik salin infüzyonu ile serum sodyumunun daha da düşmesine neden olabilecek elektrolitsiz net su kazancı ile sonuçlanacaktır.

Potasyumun İlavesi: Eşzamanlı potasyum replasmanı, tipik olarak hipokalemi ile kendini gösteren düşük serum potasyum konsantrasyonu gelişen hastalarda endikedir.

- Potasyum tükenmesinin olduğu; ancak serum potasyumu normal veya hatta artmış olduğu durumlar da vardır. Klasik bir örnek hem hiperosmolarite hem de insülin eksikliğinde hücrelerden dışarıya potasyum hareketini arttırarak potasyum tükenmesinin varlığını maskeleyen diyabetik ketoasidoz veya nonketotik hiperglisemidir.
- Nadiren, tirotoksik veya ailesel hipokalemik periyodik paralizili hastalarda görülebileceği gibi, potasyum tükenmesi olmadan da serum potasyumu düşük olabilir. Bu hastalarda potasyum replasmanı hiperkalemiye yol açabilir.⁷
 - Potasyum sodyum gibi osmotik olarak aktiftir. Bu nedenle, bir litre yarım izotonik saline (77 mEq/L sodyum içerir) 40 mEq potasyum eklenmesi ile esasen dörtte üçü izotonik salin olan ve bu nedenle daha az serbest su içeren bir solüsyon oluşturulur. Hipernatremi veya kontrolsüz diabetes mellitusa bağlı plazma osmolalitesi yüksek olan hastalarda önemli olabilir.

Bikarbonat İlavesi: Metabolik asidozlu hastalarda daha karmaşık bir çözüm gerekebilir. Bu durumda, özellikle asidemi şiddetli ise [arteriyel pH: 7.15 - 7.2'den az veya diyabetik ketoasidozda <7 veya bikarbonat kayıpları devam ederse (ciddi diyare gibi)] sodyum bikarbonat eklenebilir.

- Diyare olan bir hastada hafif hipernatremi, hafif hipokalemi ve 10 mEq/L serum bikarbonat konsantrasyonu olduğunu varsayalım:
- Bu durumda uygun bir dilüe edici replasman sıvısı; {20 mEq potasyum klorür ve 25 mEq (bir yarım ampul)* sodyum bikarbonat ilave edilen % 5 dekstroзда bir çeyrek (1/4) izotonik salin (38.5 mEq/L sodyum klorür)} olabilir. Toplam katyon konsantrasyonu, kabaca yarım izotonik saline eşdeğer olarak 83.5 mEq/L'dir.

*- 1 ampul Potasyum klorür %7.5 potasyum klorür; Her bir ampul= 10 ml, 0.75g (10 mEq) potasyum klorür içerir.

- Hipokalemik hastalarda İV sıvıya potasyum eklemek önemlidir. Çünkü hem bikarbonat uygulaması hem de dekstroz tarafından indüklenen artan insülin sekresyonu, potasyumu hücrelere yönlendirme eğiliminde olacaktır ve bu da serum potasyum konsantrasyonunu daha da düşürecektir.
- *Hipokalemisi Olmayan Metabolik Asidozlu Hastalarda Kullanılabilecek Alternatif Bir Rejim:* Sodyum konsantrasyonu yaklaşık 130 mEq/L olan neredeyse izotonik bir solüsyon ile sonuçlanan suda %5 dekstrozun bir litresine üç ampul sodyum bikarbonat (= 50 mEq sodyum ve 50 ml su içerir)* eklenir.

*- 1 ampul %8.4 NaHCO₃ 10 ml =10 mEq.

Aksine, aynı üç ampul sodyum bikarbonatın bir litre yarım izotonik saline (77 mEq/L sodyum içerir) ilave edilmesi, sodyum konsantrasyonu 197 mEq/L olan hipertonic bir çözelti ile sonuçlanır (1 L %0.9 NaCl = 155 mEq sodyum) ve bu da serum sodyum konsantrasyonunu artırır. Hasta hiponatremik olmadığı sürece böyle bir solüsyon kullanılmamalıdır.

Sadece Salin veya Dekstroz ile Sıvı Tedavisi: Dekstroz salin solüsyonunun çoğu hastada tek başına salin solüsyonuna kıyasla herhangi bir yararı veya zararı olduğuna dair çok az kanıt vardır. Ancak, bu genel kuralın bazı istisnaları vardır: Hipoglisemi veya alkol veya açlık ketoasidozlu hastalarda- Dekstroz içeren solüsyonlar kullanılmalıdır ve hiperkalemili ve hiperglisemisi olmayan hastalarda insülin ile verilmelidir; potasyumun insülin aracılı hücrelere girişi serum potasyum konsantrasyonunu düşürür.

Dekstroz içeren solüsyonlar, kontrolsüz diabetes mellitus veya hipokalemisi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hipokalemi ile ilgili olarak; dekstroz verilmesi insülin salınımını uyararak hücrelere potasyumun girişini artırır ve hipokalemiyi olası kötüleştirir.

Dekstroz ile Uyarılan Hiperglisemi: Kritik hastalara büyük volümlerde dekstroz içeren solüsyonların uygulanması kısmen hem maksimum metabolizma hızını aşan hızda dekstroz uygulanması hem de karşı düzenleyici hormon cevabı (epinefrin sekresyonunun artışı) aracılığı ve belki de sitokin cevapları ile hiperglisemi gelişimini destekleyebilir.⁸⁻¹⁰

Total Parenteral Beslenme (TPN- [total parenteral nutrition]) ile tedavi edilen diyabet hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda veya glikoz infüzyonu verilen normal kişilerde hiperglisemi; primer olarak >4-5 mg/kg/dakika oranda glikoz verildiğinde görülür; bu maksimum insülin dozlarında bile vücudun glikozu metabolize etme yeteneğini aşan bir orandır.⁹⁻¹¹

- 70 kg, dakikada 4 ile 5 mg/kg'lık bir glikoz dozu, %5 dekstroz solüsyonu ile 5.6 ile 7 ml/dakikadan (336 ile 420 ml/saat) daha yüksek bir infüzyon hızına dönüşür ve total parenteral beslenme (TPN)'de kullanılabilen %25 ile 35 glikoz solüsyonları ile 0.8 ile 1 ml/dakikadan (48 ile 60 ml/saat) daha fazladır.
- Hiperglisemik gün oranı, dakikada 2,7 mg/kg (r [hız] 1.3- 3.9 mg/kg/ dk.) ortalama glikoz infüzyon hızında TPN ile tedavi edilmeyen hastalara kıyasla artmıştır.¹²

Pratiğe Tavsiye Mesajlar

İdame tedavisi: İdame sıvı tedavisinin amacı, su ve elektrolit dengesini korumak ve yiyemeyen veya içemeyen hastalarda beslenme sağlamaktır.

- Ateşi olmayan, yemeyen ve fiziksel olarak aktif olmayan hastanede yatan hastalara; idame sıvısı olarak bir litreden daha az elektrolitsiz (sodyum ve potasyum) su gerekir.
- Eğer ateş, cerrahi drenler veya devam eden önemli gastrointestinal kayıplarda olduğu gibi artan sıvı kayıpları varsa gereksinimler artar. Buna karşılık Su ihtiyacı; oligürik böbrek yetmezliğinde, nemlendirilmiş hava kullanımında (ventilatörde), ödemli durumlarda, hipotiroidizmde ve antiüretik hormonun (ADH) salınımı için osmotik olmayan uyarıların varlığında (*syndrome of inappropriate ADH secretion* – 'SIADH') azalır.
- İdame sıvısı gerektiren ve normal veya normale yakın böbrek fonksiyonuna sahip olan ve aksine stabil hastalar için; günde litre başına 20 mEq potasyum klorür ilave edilen 2 litre %5 dekstroзда yarım izotonik salin başlanması önerilir (Grade -2C)*.
- Gastrointestinal veya üçüncü boşluğa kaybı olan hastalarda, volüm dengesini korumak için daha yüksek oranda salin (veya kan) uygulaması gerekebilir.

Aşağıdakilerden biri gerçekleşmedikçe orijinal idame rejimi devam edilebilir:

- Serum sodyumu düşmeye başlarsa; daha konsantre bir solüsyon verilmelidir (örn. İzotonik salin).
- Serum sodyumu artmaya başlarsa; daha dilüe edilmiş bir solüsyon verilmelidir (örn. ¼ izotonik salin).
- Serum potasyumu düşmeye başlarsa; daha fazla potasyum eklenmeli ve normalin üzerine çıkarsa potasyum tedaviden kaldırılmalıdır.

Replasman Tedavisi- Replasman tedavisinin amacı; volüm durumu ve/veya serum elektrolitlerindeki mevcut anormallikleri düzeltmektir.

Toplam sıvı açığı, eksiklik öncesi ve sonrası ölçülen vücut ağırlığından tahmin edilebilir. Eğer kilo verme derecesi bilinmiyorsa, sıvı açığı tahmin edilemez. Kan basıncı ve idrar sodyum konsantrasyonu dahil volüm boşalımının olası varlığını değerlendirmek için klinik ve laboratuvar parametreleri kullanılabilir. (**Tablo 4**) Boşalan volümü düzeltme hızı ciddiyetine bağlıdır.

- Ciddi volüm boşalımı veya hipovolemik şok hastaları için, doku perfüzyonunu geri kazanmak amacıyla mümkün olduğunca hızlı bir şekilde 1 ile 2 litre izotonik salin uygulanması önerilir (**Grade -1c**)**.

Sıvı replasmanı, hipovoleminin klinik belirtileri (örn. Düşük kan basıncı, düşük idrar çıkışı ve/veya bozulmuş bilinç durumu) düzelineye kadar hızlı bir şekilde devam eder.

Tablo 4. Ağır Dehidratasyonun Semptomları

- Yetersiz sıvı alımının esas semptomu susamadır.

Diğerleri:

- Daha fazla idrar çıkaramaz; fazla su alımına rağmen.
- İdrar koyu ve güçlü kokuludur.
- Kuru veya yapışkan ağız, üstü kaplanmış ("pashı"), dil, çatlamış dudaklar;
- Baş dönmesi, özellikle hasta ayağa kalktığında;
- Azalmış cilt turgoru;
- Düşük kan basıncı;
- Bilinç düzeyinde değişme

Hafif ile orta derecede hipovolemisi olan hastalarda daha düşük hızlı bir düzeltme oranı kullanılmalıdır. Bu gibi durumlarda, sıvı verilme hızı; idrar çıkışı, artı tahmini duyarsız [insensible] kayıplar (genellikle 30-50 ml/saat), artı gastrointestinal gibi diğer sıvı kayıplarına eşit olan ve devam eden sıvı kaybı hızından daha yüksek olmalıdır.

Replasman sıvısının seçimi, kaybedilen sıvının tipine ve eşzamanlı olarak elektrolit bozukluklarına bağlıdır. Çoğu hasta başlangıçta izotonik veya yarım izotonik salin ile tedavi edilir. Aşırı hızlı düzeltme potansiyel olarak zararlı olduğu için hipernatremi ve hiponatremi genellikle yavaşça düzeltilmelidir. Potasyum tükenmesi olan hastalarda potasyum replasmanı endikedir.

- Asidemi şiddetli (arteriyel pH 7.2'den az) ise veya bikarbonat kayıpları devam eden (ciddi ishalde olduğu gibi) metabolik asidozlu hastalarda sodyum bikarbonat ilave edilmesi gerekebilir.
- Genel olarak, saline eklenen veya salinden çıkarılan dekstrozun herhangi bir yararı veya zararı olduğuna dair çok az kanıt vardır. Bununla birlikte, dekstrozun kullanılması veya kullanılmaması gereken durumlar vardır.

*- **2C tavsiye**; çok zayıf bir tavsiyedir, kullanımı düşünülebilir, diğer alternatifler de eşit derecede makul olabilir.

** - **Grade 1c tavsiye**; güçlü tavsiye, ancak, onaylanmayı destekleyen bazı önemli kanıtlar düşük kalitededir. Şu anda tavsiyenin çoğu hasta için geçerli olduğuna inanılıyor.

IV. Sıvı Tedavisinin Zamanlaması, Miktarı ve İnfüzyon Stratejisi

Kardiyojenik Şok ve Akut Hipotansiyon için İV Sıvı Tedavisi:

- Şoktaki hastaya zamanında (preşok evresinde, yoğun diürez ile gelişen anormal boşalmı gelişince ve İV vazoaktif destek tedavilerden önce), yeterli hız ve miktarda sıvı resüsitasyonu uygulanmalıdır:
- Hipotansiyon ve yüksek laktat düzeyinde;- 30 ml/kg kristaloid hastayı gördükten 3 saat içinde verilmelidir.

Bolus Sıvı Uygulama

İV Bolus uygulamalar 20 ml/kg 10 dk'da "hızlı" veya 30 dk'da "yavaş" infüzyon ile

- İV bolusun etkisi az ve kısa ömürlüdür. Hemodinamik etkileri dinamik ve bifaziktir:
 - Ortalama atriyum basıncı 7-8 mmHg hemen yükselir ve 1 saatte bazala yakın düzeye döner;
 - Kan basıncı ve dolum basınçları, kardiyak indeks bolustan 30 dk sonra anlamlı düşer ve bolustan 1 saat sonra bazal değerlere döner.

Bolus Sıvı Tedavisinin Potansiyel Zararlı Etkileri: İmmün sisteme etkisi, endotelial fonksiyon ve glycocalyx sistemine (damar lümen yüzeyindeki hücre membranları) etkileri; bu etkiler özellikle hipervolemi ile sonuçlanan hızlı bolus yapılmışsa ortaya çıkar.

Hipertonik Resüsitasyon: Etkili ve hızlı sıvı resüsitasyonu sağlar. Basitçe bütünüyle dolaşım ve kalp fonksiyonlarına intravasküler volüm ekspansiyonu ile faydalı etkilerde bulunur.

Volüm Resüsitasyonu için Sıvıların Karakteristikleri:

- **Tam Kan ve Eritrosit Solüsyonu:** Kanın O₂ taşıma kapasitesi artar, kan akımı ve kalp debisine etkisi sınırlıdır.
- **Kolloidler (Büyük Moleküller):** Etkisi intravasküler tutulum ile sınırlıdır: İnt-ravasküler volüm artar, kalp debisinde en etkili artış sağlayan sıvı tipidir.
- **Elektrolit Solüsyonları (Kristaloidler):** Serbestçe hareket eden küçük mole-küller olup hızla ekstraselüler boşluğa giderler. Ekstraselüler boşlukta dahi sıvı dağılımına yardımcı olur. İnterstisyel volüm artar.

Pratikte sık kullanılan kristaloit solüsyonları ve içerikleri aşağıda sunulmuştur. (Tablo 5).

Tablo 5. Kristaloit İnfüzyon Sıvıları ve Karakteristikleri:

KRİSTALOİD İNFÜZYON SIVILARI

%0.9 NaCl:

- Na⁺, Cl⁻ - 154 mEq/L; pH 5.7.

Ringer Laktat:

- Na⁺:130 mEq/L; Cl⁻: 109 mEq/L;K⁺ 4 mEq/L; pH 6.4.

İsolyte:

- Na⁺:140 mEq/L; Cl⁻: 98; K⁺ 5 mEq/L; pH 7.4.

Volüven solüsyon:

- (HES: Hydroxyl etil starch); **semisentetik kolloid** (patates, mısır ve süpürge darısının hidroksietilasyonu ile üretilir). Onkotik ve hiperonkotiktir.
- Toksikitesi: Koagülasyon parametreleri değişir; cilt, karaciğer ve böbrekte birikir: Ka-sıntı, son-organ disfonksiyonu ve akut böbrek hasarı.

İV Sıvı Tedavisinde Unutulmaması Gereken Prensipler:

1. Kalp debisini arttırmada kan ve kolloid sıvılar, kristaloit sıvılardan daha etkili-dir.
2. Eritrosit konsantreleri kalp debisi artışında nispeten etkisizdir. Volüm resüsitas-yonu amaçlı kullanılmamalıdır.
3. Primer olarak Kolloid sıvılar intravasküler, kristaloitler ise interstisyel sıvı vo-lümüne eklenir.
4. Kalp debisine eşit etki sağlamak için kullanılan kristaloit sıvı infüzyonunun miktarı kolloid sıvı infüzyonu miktarının 3 katı olmalıdır.

Kaynaklar

1. Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of AcidBase and Electrolyte Disorders, 5th ed, McGraw-Hill, New York 2001. p.285.
2. Shafiee MA, Bohn D, Hoorn EJ, Halperin ML. How to select optimal maintenance intravenous fluid therapy. QJM 2003; 96:601.
3. WATKIN DM, FROEB HG, HATCH FT, GUTMAN AB. Effects of diet in essential hypertension. II. Results with unmodified Kempner rice diet in 50 hospitalized patients. Am J Med 1950; 9:441.
4. MURPHY RJ. The effect of "rice diet" on plasma volume and extracellular fluid space in hypertensive subjects. J Clin Invest 1950; 29:912.
5. Sterns RH, Silver SM. Salt and water: read the package insert. QJM 2003; 96:549.
6. Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of AcidBase and Electrolyte Disorders, 5th ed, McGraw-Hill, New York 2001. p.441.
7. Lu KC, Hsu YJ, Chiu JS, et al. Effects of potassium supplementation on the recovery of thyrotoxic periodic paralysis. Am J Emerg Med 2004; 22:544.
8. McCowen KC, Malhotra A, Bistrrian BR. Stressinduced hyperglycemia. Crit Care Clin 2001; 17:107.
9. Rosmarin DK, Wardlaw GM, Mirtallo J. Hyperglycemia associated with high, continuous infusion rates of total parenteral nutrition dextrose. Nutr Clin Pract 1996; 11:151.
10. Schloerb PR, Henning JF. Patterns and problems of adult total parenteral nutrition use in US academic medical centers. Arch Surg 1998; 133:7.
11. Wolfe RR, Allsop JR, Burke JF. Glucose metabolism in man: responses to intravenous glucose infusion. Metabolism 1979; 28:210.
12. Sheean P, Braunschweig C. The incidence and impact of dextrose dose on hyperglycemia from parenteral nutrition (PN) exposure in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006; 30:345.

Sıvı tedavisi için; Vücut Sıvılarında Elektrolit Ölçüleri ve Eşdeğer Çevrim Denklemleri:

Vücut sıvılarındaki elektrolitlerin laboratuvar ölçümleri; belirli bir sıvı hacmindeki konsantrasyon veya çözünen madde miktarı olarak ifade edilir; desilitre başına miligram (mg/dl), litre başına milliequivalents (mEq/L) veya litre başına milimol (mmol/L) gibi. Desilitre başına miligram (mg) kullanımı, bir litrenin onda biri (dl) içinde çözünen maddenin ağırlığını ifade eder. Kalsiyum, fosfat ve magnezyum gibi elektrolitlerin konsantrasyonu genellikle mg/dl olarak ifade edilir.

- Milliequivalent, belirli bir elektrolit ağırlığı için şarj (yük) denliğini ifade etmek için kullanılır: 1 mEq sodyum, moleküler ağırlığına bakılmaksızın 1 mEq klorür ile aynı sayıda yüke sahiptir. Bir litre çözelti içindeki bir elektrolitin milliequivalent sayısı aşağıdaki denklemden elde edilebilir:
- "Système Internationale" (SI) birimleri, litre başına milimol (mmol/L) cinsinden elektrolit konsantrasyonunu ifade eder.

$$\text{mEq} = \frac{\text{mg}/100 \text{ ml} \times 10 \times \text{valence}}{\text{Atom ağırlığı}}$$

Atom ağırlığı

- Bir milimol, bir molün binde biri veya miligram cinsinden ifade edilen bir maddenin moleküler ağırlığıdır. Bir litre çözelti içindeki bir elektrolitin milimol sayısı aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplanabilir:

$$\text{mmol/L} = \frac{\text{mEq/L}}{\text{valence}}$$

valence

Sodyum ve Eşdeğer Birimleri:

1 mmol sodyum = 23 mg sodyum. 1 g sodyum = 43.5 mmol sodyum. 1 g tuz (sodyum klorid) = 390 mg sodyum. 1 çay kaşığı tuz = 6 g tuz \approx 2,400 mg sodyum = 104 mmol sodyum = 104 mEq sodyum

Formül: mEq= mg/atom ağırlığı * valence

Mineraller	Atom Ağırlığı	Valence
Kalsiyum	40	2
Klotrit	35.4	1
Magnezyum	24.3	2
Fosfor	31	2
Potasyum	39	1
Sodyum	23	1
Sülfür	32	2
Sülfat	96	2
Çinko	65.4	2

Osmolarite Hesaplaması:

Eğer üre ve kreatinin artmışsa osmolarite = pOsm: $2 \times \text{Na}^+ + \text{glukoz} / 18 + \text{BUN} / 2,8$ formülü ile hesaplanır

Osmolarite: (275-295 mOsm/l)

$2 \times \text{Na}^+ + \text{Glikoz} / 18 + \text{BUN} / 2,8$

- Sıvı replasman tedavisinin ilk evresinde dehidratasyonu düzeltmek için gereken sıvı volümü (L) aşağıdaki formül ile hesaplanır.

Su açığı denklemi: $\{ \text{WD}_1 = 0.6 \times \text{B}_{\text{mi}} \times [1.2 (140 \div \text{Na}^+)]$

Bmi- vücut kitle indeksi

5.3.C

Sıvı Zorlama Uygulaması

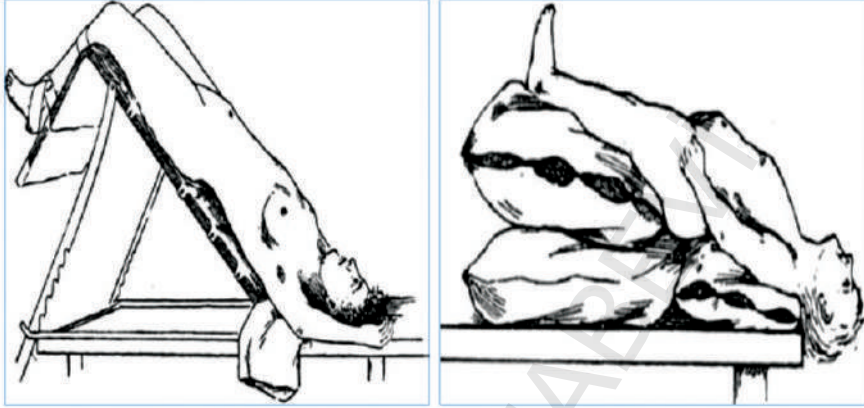
Sıvı Zorlama Uygulaması

‘Sıvı zorlama’ uygulaması, klinisyenin sıvı vermesini sağlayan ve aynı zamanda hastanın preload rezervini sınavan bir testtir. İntravenöz sıvının akılcıca uygulanması, birçok hastanın tedavisinin önemli bir parçasıdır. KY’deki gibi yetersiz kalp debisi ve düşük sistemik arter basıncı, oksijen iletimini gerekli ihtiyacın altında bir seviyeye düşürür ve sonunda organ disfonksiyonu ve yetersizliği ile sonuçlanabilen bir dizi hücresel değişikliğe yol açar.

Kardiyovasküler disfonksiyon; hipovolemi, pompa disfonksiyonu, değişen vasküler tonus veya daha nadiren obstrüktif patoloji gibi basitçe sekonder olarak tanımlanabilecek bir dizi nedenden kaynaklanabilir. Hipovolemi; hemoraji veya dehidratasyona bağlı olarak gerçek sekonder veya artmış venöz kapasitansa bağlı olarak rölatifdir. Nedeni ne olursa olsun, uzamış hipovolemi ciddidir; fatal olduğundan dolayı hemodinamiği düzeltmek için hemen girişim gerektirdiği uzun zamandır bilinmektedir. Bunun en iyi şekilde yapıldığı uygulamanın “sıvı zorlama” olduğuna inanılmaktadır.¹

- Sıvı zorlama, daha fazla volüm resüsitasyonuna rehberlik etmek için intravenöz volüm artışından fayda sağlayabilecek hastaları tanımlayan bir yöntemdir. YBÜ’de yatan durumu kritik hastalarda İV sıvı tedavisi ile pozitif sıvı dengesinin sağlanması daha kötü sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir.² Dolayısı ile bu hastalarda daha kontrollü ve dikkatli sıvı tedavisi uygulanmalıdır.
 - “Sıvı zorlama” dolaşımın dinamik bir testidir. Volüm duyarlılığını değerlendirmek için az miktarda sıvı ile uygulanan bu ‘test’, çok liberal (gelişigüzel) İV sıvı uygulama stratejisinin risklerini ve olası aşırı sıvı yüklenme sonuçlarını azaltabilir.
 - *Bununla birlikte, sıvıya yanıt veren bir hastanın sıvıya ihtiyaç duymayabileceğini vurgulamak önemlidir; preload bağımlılığı hastanın normal kardiyovasküler durumu olabilir*

- Sağlıklı gönüllülerde, ‘baş aşağı eğimde’ (Şekil 1) (yaklaşık 500 ml volüme eşdeğer «sanal» bir sıvı zorlama yanıtı olarak) atım hacminde önemli artışlar gösterildi.³



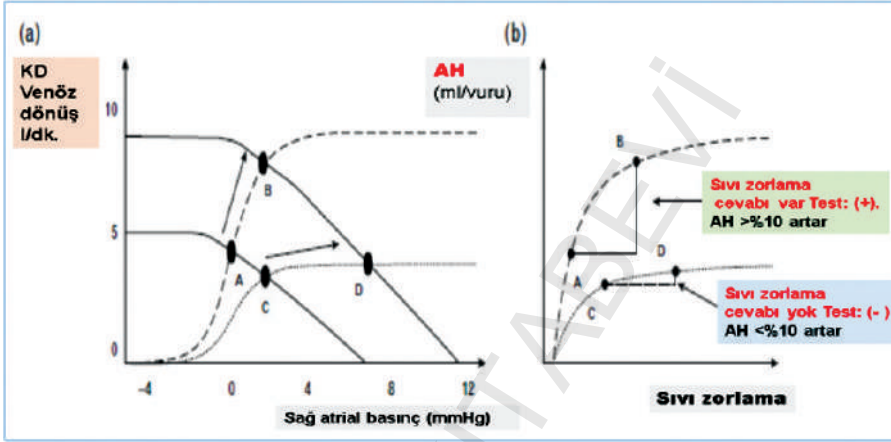
Şekil 1. Sırtüstü Baş Aşağı Eğim Pozisyonları. Yukarıda sağda- Yarı ters duruş tasviri (Hewitt & Shield, 1896). Aşağıda Solda- Trendelenburg duruşunun tasviri (Hewitt & Shield, 1896).
[Eur Surg (2012) DOI 10.1007/s10353-012-0084-9].

Sağlıkta, periferik dolaşım kalp debisinin primer kontrolüdür. Kalp, Frank-Starling mekanizması ile tanımlandığı gibi kendisine geri dönen kanın tamamını otomatik olarak aortaya pompalar. Artan kalp kası gerginliği (gerilme ile sarkomer boyunun uzaması), kasılma gücünün ve neticede atım hacminin artmasına neden olur. Bu özellik, tüm çizgili kaslarda bulunur ve aktin ve miyozin filamanlarının üst üste binme derecesinin ve kalp kasında troponin C'nin kalsiyuma duyarlılığının artması sonucundadır.⁴ Sağ atriyal gerginlik, sinüs düğümü otomatitesitesi ve sempatik stimülasyona sekonder olarak kalp hızı yükselir.

- Preload, kasılmadan hemen önce miyokard sarkomer uzunluğunu belirler. Atım hacmi preload, afterload, kontraktilite ve kalp hızı ile belirlenir (**Bakınız Bölüm 1.1**).
- Venöz dönüş kalp debisinin en önemli belirleyicisidir ve üç hemodinamik parametre ile tanımlanır: Ortalama sistemik dolum basıncı, sağ atriyal basınç ve venöz direnç.

Ortalama sistemik dolum basıncı, dolaşımdaki volüm tarafından meydana getirilir; kanı kalbe doğru sürer (yönlendirir). Sağ atriyum basıncı sağ atriyuma doğru olan kan akımına karşıdır, kontraktilite artarsa düşer; oysa venöz dönüşü direnç

venöz bölmedeki akıma karşı intrinsek dirençtir. Bu parametreler, kardiyak fonksiyon eğrisi ile kombine edildiğinde, sıvı zorlama yanıtını açıklamak için yararlı olan bir venöz dönüş eğrisi ile tanımlanabilir (Şekil 2).



Şekil 2. Farklı Kontraktilite Seviyeleri için Kalp Debisi ve venöz Dönüş ve Atım Hacmi ve Sıvı zorlama Arasındaki İlişkiler.

(a) Normal kalın (kesikli çizgi) olan kalpte denge noktası A noktasıdır, kalp debisi venöz dönüşü eşittir ve sağ atriyal basınç 0 mmHg'dır. Kasılması bozulmuş kalpte (noktalı çizgi) olan bir kalpte denge noktası C'dir. Sıvı zorlama, ortalama sistemik doldurma basıncını artırır. Venöz dönüş eğrisi yukarı ve sağa kayıyor, bu kasılması normal kalp için B noktasındaki kardiyak fonksiyon eğrisini kesiyor ve burada kalp debisi ve sağ atriyal basınçta önemli bir artış görülebilir. Yetersizlik kalbinde basınçta kalp debisine etkisinden çok daha yüksektir (C'den D'ye). (b) İki kalpte atım hacmi/sıvı zorlama ilişkileri. SV ölçülürse, aynı sıvı zorlamaya verilen yanıt, kasılmaya (normal veya başarısız) ve başlangıç noktasının eğrinin hangi kısmında olduğuna bağlı olarak çok farklı olacaktır.

Kısıltmalar: AH- atım hacmi; KD- Kalp debisi. (Curr Opin Crit Care 17:290–295)

- Sıvı zorlama ile hatırlanması gereken temel nokta, verilen sıvı volümünün sağ kalbi germek için yeterli miktarda olması gerektiğidir (sağ ventrikül diyastol-sonu volümünü arttırmak); ancak o zaman, Frank-Starling prensibinin sağ ve sol ventriküler atım hacmini arttıracağı öne sürülebilir.

Frank-Starling eğrisinin farklı konumlarında, farklı kalpler, volüm yüklenmesine farklı şekillerde cevap verecektir; ancak sağ ventrikül diyastol sonu volümü yeterince artmadıysa, yanlış negatif test riskiyle atım hacminin artması mümkün değildir.

Sıvı Zorlama ve Sıvı Yükleme Arasındaki Fark:

Sıvı zorlama tekniğinin öncelikle kalp ve dolaşım sisteminin bir testi olduğunu hatırlamak önemlidir. Klinisyenin, hastanın atım hacmini daha fazla sıvı ile arttırmak için kullanılabileceği preload rezervine sahip olup olmadığını test etmesini sağlar. (Şekil bkz. Bölüm 1.1)

- İlave sıvı tedavisi, sıvı zorlama ile alınan olumlu yanıtın sonra verilebilir veya “pozitif cevap alındığı sürece sıvı zorlama tekrarlanarak kontrollü bir şekilde verilebilir (‘tedavi amaçlı’). Bu kontrollü yaklaşıma ‘*Atım Hacminin Maksimizasyonu*’ denir ve çoğu hedefe yönelik tedavi protokolünün temelini oluşturur.⁵⁻⁷ Bu, sıvıların yanıtını gerçek zamanlı (anında) izleme yapmadan verilen sıvı yüklemesinden çok farklıdır. Sıvı zorlama tekniği ile verilebilecek yegâne ‘fazla’ sıvı, hasta cevap vermediğinde “başlangıçta test amaçlı” kullanılan sıvı miktarıdır. Bu uygulanan protokole göre genellikle *200 ml veya 3 ml/kg’a eşittir*.

Sıvı Zorlama Nasıl ve Ne Zaman Verilir?

Sıvı zorlamanın primer endikasyonu klinisyenin atım hacmi ve kalp debisini artırma niyetidir.^{8,9}

- Kalp debisini artırma kararı verildiğinde, preload’un optimizasyonu (yeterli ve etkin kalp dolumu) genellikle atılan ilk adımdır. Bu nedenle, sıvı zorlamanın primer hedefinin atım hacmi veya kalp debisinde artış olduğunu söylemeye gerek yoktur.¹⁰
- Geleneksel olarak, atım hacmi ve kalp debisi ölçümü sadece pulmoner arter kateteri (Swan-Ganz) ile termodilüsyon tekniği gibi kardiyoloji kliniklerinde, koroner bakım ünitelerinde uygulanan invaziv yöntemle mümkündür.¹¹ Daha az invaziv olan yeni kalp debisi monitörlerinin bulunması, sıvı zorlama mücadelesi sırasında daha az invaziv bir şekilde atım hacmi değişikliklerinin anında, doğru değerlendirilmesini mümkün kılmıştır.¹²⁻¹⁴
- Sıvı zorlamanın primer hedefi atım hacminin artışı ise, primer güvenlik sınırı da atım hacminin artmamasıdır. Sıvı yüklemesi hemodinamikte herhangi bir iyileşme sağlamadığında, aşırı sıvı yüklenme riskini arttırabilir. Veriler, kritik hastaların sadece %50’sinin sıvı zorlamaya yanıt verdiğini göstermektedir.¹⁰ Bu nedenlerden dolayı, sıvı zorlama yanıtını tahmin etmek için kullanılabilecek sıvı duyarlılığı endeksleri aranmalıdır.^{15,16}

Kalp debisi ölçümü için monitörler kullanılmadığında; klinisyenler, atım hacmindeki artışla korele invazif ölçümün yerine geçecek hedefleri ve atım hacmi ye-

tersizliği ile korele kalp debisi ölçümü yerine geçen güvenlik sınırlarını belirlemek için özellikle kardiyoloji kliniklerinde servis hastalarında çoğu yatak başı klinik bulgulara dayanan farklı değişkenler kullanılabilir.

Bu varsayımlara dayanarak, sıvı zorlama uygulamasını gerçekleştirebilmek için; aynı zamanda öngörenler, hedefler ve güvenlik sınırları olarak da hareket edebilen farklı stratejiler önerilmiştir.¹⁷ (Tablo 6) Hedef ve güvenlik sınırı seçimi ayrıca, klinik duruma ve monitörlerin bulunabilirliğine de bağlıdır. Buna karşılık Yoğun bakım ünitesinde ve ameliyathanelerde bulunan gelişmiş kalp debisi monitörleri, klinisyenin hemodinamiği bozulmuş kritik hastalarda atım hacmine doğru bir şekilde odaklanmasını sağlar.

- *Klinik kardiyoloji pratiği ve diğer durumlarda, ortalama arter basıncı (OAB) bir hedef olarak ve santral venöz basıncı (SVB) bir güvenlik limiti olarak seçilebilir.*¹⁷
- *Ortalama arter basıncındaki artış olumlu bir yanıtı gösterebilir (Atım hacmi artmış ve OAB’de bir artış meydana getirmiştir). Santral venöz basınç bir güvenlik sınırı olarak kullanılabilir; eğer OAB önemli ölçüde artmazsa, SVB’deki artış çok belirgindir. Hastanın artmış intravasküler volüme cevap vermediğini ve gerçekte zarar verdiğini gösterecektir; periferik ödemde artış ve/veya dispnenin kötüleşmesi veya ortaya çıkışı ile sonuçlanabilir.*

Sıvı Zorlama ve Santral Venöz Basınç: Santral venöz basınç (SVB), sıvı zorlama için bir gösterge (indikatör) olarak kabul edilir.^{18,19} Bir çalışmada: 8-12 cm H₂O SVB hedef ve <8 cm H₂O SVB ise bir gösterge olarak değerlendirildi.²⁰

- Sağ atriyal basınca eşdeğer olan SVB, sağ ventrikül diyastol-sonu volümü öngörmez; ancak kan volümü ve kalp fonksiyonu arasındaki ilişkiyi gösterir. Transmural sağ atriyal basınç gradyanı “kavite içi” SVB’nin ve ventriküler kompliyansın aksine ventriküler dolumda daha etkilidir. Miyokardiyal iskemi kasılmayı azaltır ve SVB’yi yükseltebilir, geri dönüşlü miyokardiyal iskeminin geri dönüşsüz hasar gelişmeden tedavisi (perkütan girişim) ile düzelen kardiyak fonksiyon ile SVB de düşecektir.

Pulmoner hipertansiyon veya artmış plevral basınç gibi azalmış sağ ventrikül kompliyansının herhangi bir sebebi (örneğin sağ ventrikül enfarktüsü) diyastolik sağ ventrikül doluş volümünü düşüreğinden SVB daha da yükselecektir. Miyokardiyal hipertrofi veya dilatasyon da intraventriküler volüm/basınç ilişkisini değiştirebilir (dilate kardiyomiyopatinin klinikopatolojik progresif evrelerinde).

SVB ve kan volümü arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir; yüksek veya düşük SVB’li hastalar volüme eşit derecede duyarlı olabilir.²⁰

Bununla birlikte spontan solunumda inspirasyon sırasında SVB’deki bir azalma sağ ventrikülün preload rezervine sahip olduğunu gösterir. Kalp fonksiyonu eğ-

rinin (Frank-Starling prensibi ile) çıkan kısmında olduğunu (normal kontraktile) gösterir (**Şekil 1**).

- Spontan solunum sırasında 1 mmHg veya daha az düşüş, sıvı zorlamayı müteakip yanıtı kuvvetle öngörür.²¹
- Santral venöz basıncın, eğer hasta mekanik olarak ventile edilmişse; 8-12 veya 12-15 cm H₂O olması tavsiye edilir.¹⁹
- Bununla birlikte, “15 mmHg’den daha yüksek SVB’li hastalarda sıvı ile kalp debisinde anlamlı artış meydana gelebilir ve düşük SVB’li birçok hastanın da sıvı zorlamaya yanıt veremediğini” hatırlamak önemlidir.²²
- Gerçekten, SVB de DSVB de (ulaşılabilir SVB), volüm duyarlılığının iyi hedefleri (yani preload göstergeleri) olarak kullanılamaz; hastanın klinik durumu semptom ve bulguların anlık ve seri takibi ile, kalbin fonksiyonları da dikkate alınarak, yatak başı laboratuvar analizleri ile birlikte daha global değerlendirilmelidir.

Sıvı Zorlamanın Yeterliliğinin Bir Markeri Olarak DSVB?: DSVB, hangi hastalarda pasif bacak kaldırmının (PBK) ventriküllerin preload’unu yeterli derecede arttırmada başarılı olduğunu belirlemek için test edilebilir.²³

- Bazı hastalar sıvı zorlamaya atım hacminde yanıt vermez; *çünkü hastanın* preload rezervine sahip olabilesine rağmen ventrikülü germek için zorlama ile yetersiz volüm verilmiştir.
 - Bu anlamda, DSVB (zorlama sonucunda ulaşılan SVB) yeterli sıvı zorlamayı tanımlamak için kullanılabilir: *Örneğin*, DSVB’deki 2 cm H₂O değişikliği, sağ ventriküldeki yeterli gerilmenin veya sağ ventrikül diyastol-sonu volümündeki artışın kanıtıdır.¹

Sıvı Zorlama ve Pulmoner Arter Tıkalı Basıncı: Santral ven basıncına benzeyen pulmoner arter tıkalı basıncının (PATB), sol ventrikül diyastol-sonu volümünü (SVDSV) tahmin ettiği kabul edilmektedir.

- PAOP, pulmoner ödem ve pulmoner hipertansiyonun nedenini teşhis etmeye yardımcı olur; ancak sıvı duyarlılığını şaştan daha iyi tahmin edemez.^{25,26}

Sıvı zorlama ve Santral Venöz Oksijen Saturasyonu: Santral venöz oksijen saturasyonu (ScVO₂) doku oksijen arzı ve talebi arasındaki ilişkiyi gösterir. Şokta %70’in altında bir ScVO₂; durumu kritik hastalarda hastane içi mortaliteyi düşüren erken sıvı resüsitasyonunun bir göstergesi ve hedefi olarak tanımlandı.²⁷

- DScVO₂'nin (zorlama ile ulaşılan ScVO₂) daha yararlı bir öngörücü ve hedef olabilir; ScVO₂'deki %4'lük bir değişikliğin sıvı zorlamaya yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁹

Sıvı Zorlama Uygulamadan Önce Sıvı Duyarlılığını Öngörmek:

Kalp- akciğer Etkileşimi- Atım hacmi, sistolik basınç ve nabız basıncının mekanik olarak ventile edilen nefesle uyumlu dalgalanması; volüm duyarlılığının sensitif ve spesifik bir öngöreni olarak gösterilmiş olup, uygulama ile ilgili sağlanması gereken uyarılar şunlardır:

Tablo 6. Sıvı Uygulamasına Rehberlik Etmek için Kullanılan Klinik Parametreler

Parametreler	İndikatör	Prediktör	Hedef	Güvenlik sınırı
Klinik karar	+	+	+	+
Susuzluk, azalmış cilt turgoru, ağız kuruluğu, soğuk ekstremiteler	+	-	-	-
Periop. Tedavi (perhiz, insensibl, idame, buharlaşma, kanama kayıplar)	+	-	-	-
Hiponatremi	+	-	+	-
Vazopressorler	+	-	+	-
KH >100/dk	+	-	+	-
Olgüri <0.5 ml/kg	+	-	+	-
SKB <90 mmHg	+	-	+	-
Ki <25Lkg/dk/m ²	+	-	+	-
SVBS ≤15 mmHg	+	-	+	+
DSVB spontan solunumla	+	+	+	+
PATB < 18 mmHg	+	-	+	+
Serum laktat >2 mmol	+	-	+	-
EcV02 %70	+	+	+	-
AH değişkenliği ≥ %10; Sistolik Basınç değişkenliği >%10; NB değişkenliği ≥13	+	+	+	+
Düz BKye cevap	+	+	-	-

Kısaltmalar: KH- kalp hızı; SKB- Sistolik kan basıncı; Kİ- Kardiyak indeks; SVB- Santral ven basıncı; PATB- Pulmoner arter tıkalı basıncı; aH- Atım hacmi; NB- Nabız basıncı.
(*Curr Opin Crit Care 2011;17: 290- 5*)

- Tidal volüm >8 ml/kg ve spontan solunum aktivitesi veya aritmojenik aktivite olmaması.³⁰

Pasif Bacak Kaldırma Testi: Alt ekstremiteleri kaldırma, hemodinamik olarak dışardan İV verilen sıvı zorlamaya eşdeğer bir oto- transfüzyona neden olur. Pasif bacak kaldırmaya (PBK) yanıt olarak kalp debisi ve nabız basıncı değişiklikleri sıvı duyarlılığını öngörür ve ventilasyon modelinden bağımsızdır.³¹

Hangi Sıvı? Sıvı zorlama kristaloid (izotonik veya hipertonic) veya kolloidlerle gerçekleştirilebilir. Kolloidlerin Kalp debisini idame ettirmesi veya artırması, akciğere sıvı ekstrasvazyonunu azaltacaktır; dolayısı ile artan kapiller permeabilite bu kolloidlerin kalp debisi avantajını olumsuz etkileyebilir.

Kristaloid hücre dışı bölme boyunca hızla dağılır ve hemodinamik etkisi azalır.

Kolloid intravasküler bölmede daha uzun süre kalacaktır ve hiperonkotik sıvı, sıvıyı interstisyel boşluktan intravasküler lümeneye çekerek plazma volümünü uygulanan volümün ötesine çıkaracak, daha fazla arttıracaktır. Bunun sıvı zorlama ile klinik ilgisi olup olmadığı belirsizdir. Kritik hastalara sıvı resüsitasyonu için kristaloid ve kolloid uygulamaları arasında mortalite farkı gösterilemedi.³⁴

- Dolayısı ile Sıvı zorlama için seçilen sıvılar, klinik ihtiyacın yönlendirildiği kolloid, kristaloid veya kan olabilir:

®- *Tercihimiz:* Kanama sonrası kan, akut koroner sendromlarda eritrosit süspansiyonu; yoğun diürece bağlı hipovolemide açığı kapatmak için %0.9 NaCl ile kristaloid ve yerçekiminden bağımsız yaygın ödem ve artmış total vücut sıvı volümüne rağmen intravasküler volümü düşük hastalarda kolloid (%20 Mannitol, hipoalbüminemi varsa Albümin); konjesyonlu, hipoperfüzyon bulguları ile hiponatremik olgularda %3 NaCl.

Uygulama Hızı: Uygulama hızı muhtemelen sıvı miktarından ve sıvı tipinden daha önemlidir.

- Bu çalışmaların çoğunda, küçük miktarlarda sıvı bolusu (250 ml veya 3 ml/kg genellikle kolloid) kısa sürede (5-10 dakika) verilmiştir.^{5-7,9,24}
- Kalp debisi monitörü ile atım hacmi %10-15 arttığında yanıt pozitif olarak kabul edildi.

Bir algoritma, atım hacmi seçilen eşiğin üzerine çıkıncaya kadar klinisyenin bu işlemi tekrarlamasını zorunlu kılar. Bu işleme “*Atım Hacminin Maksimizasyonu*” denir.

Pratikte Sıvı Zorlama Nasıl Verilir?

Yukarıda açıklanan değişkenlerin birçoğu sıvı zorlama uygulanmasını öngörmek ve yönlendirmek için kullanılmıştır; yeni daha az invaziv teknolojilerin ortaya çıkması artık atım hacmine direkt olarak bakmamızı sağladı.

- Sıvı zorlamada verilen sıvı miktarı azdır ve uygulama hızı basitçe, ventrikülü germek ve atım hacminde bir artış meydana getirmek için yeterince hızlı olmalıdır.
- Atım hacmindeki ilk artıştan sonra, bir sıvı cevaplayıcılarda sıvının yeniden dağıtılması atım hacminin sonraki dakikalarda tekrar düşmesine neden olabilir. “Yavaş” sonuç veren kalp debisi ölçen monitörler bu değişiklikleri algılayamaz. Örneğin, PAK'nin termodilüsyonu (aralıklı ve yarı sürekli), çok önemli olmadıkça bu değişiklikleri saptamak için her zaman yeterince hızlı olmayabilir (Monitörlerin değişiklikleri hızlı bir şekilde algılama özelliğine “duyarlılık” denir).

Atım hacmi, SVB (Santral ven basıncı) ve PATB (Pulmoner arter tıkalı basıncı) sıvı zorlama sırasında izlenmelidir. Sıvı zorlamanın esası, bolus kolloid sıvının (200 ml) hızlı infüzyonu ile intravasküler volümü arttırmaktır. 200 ml'den sonra intravasküler volümün artışı ile SVB ve PATB değişikliği; başlangıçtaki dolaşım hacmine bağlıdır.

İntravasküler basıncı düşük olanlarda; kan volümündeki düşük artış ile SVB yükselmeyecektir.

Oysaki başlangıç volümü yüksek görülenlerde SVB'de anlamlı artış görülecektir. SVB ve PATB'de 3 mmHg artış anlamlı artışı gösterir ve yeterli dolaşımın muhtemel göstergesidir; klinik cevabı ve yeterli doku perfüzyonunu değerlendirmek önemlidir. Ek olarak eğer ikisi de yetersiz kalırsa sıvı zorlamadan önce veya ileri dolaşım desteği düşünülürse kalp debisinin izlenmesi uygundur.

Yeterince dolu SV'de sıvı zorlama atım hacmini arttıracaktır. Sıvı zorlama ile atım hacminin artmaması dolaşımın sıvıya duyarlı olmadığını veya yetersiz sıvı zorlamayı gösterir. Eğer SVB ve PKUB anlamlı olarak artmıyorsa (en az 3 mmHg), atım hacmi artmazken dolaşım volümünün artışı boşalmış periferik vasküler boşluğu doldurur; bu durumda sıvı zorlama tekrarlanmalıdır.

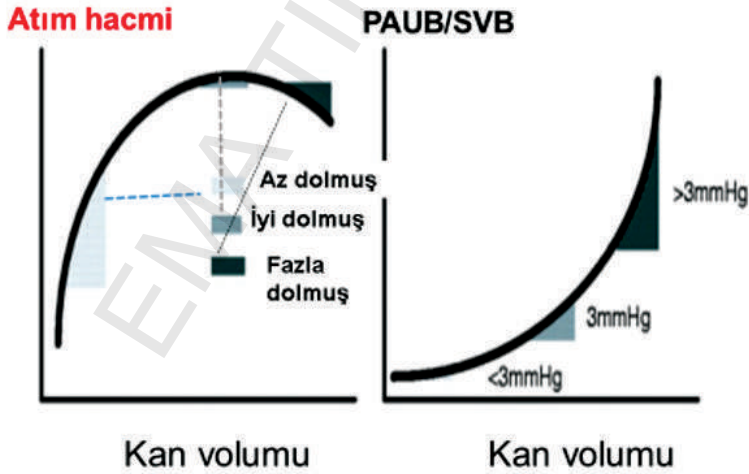
Sıvı zorlama sırasında hipovoleminin devam ettiği (artan atım hacmi ve SVB'de artışı yok) düşünülürse sıvı zorlama tekrarlanmalıdır.

Sıvı zorlama ile atım hacmi $< \%10$ artıyorsa, hasta volüm duyarlı olabilir; atım hacminde daha fazla artış olana kadar sıvı zorlama tekrarlanır. Atım hacmi $> \%10$ düşüyorsa, daha fazla sıvı zorlama verilmez

Kısaca sıvı zorlama, aynı zamanda kardiyovasküler sistemin bir testi olarak sıvıları kontrollü vermenin bir yoludur.

Teste verilen yanıt pozitifse, cevaba ve aranan klinik etkiye bağlı olarak sıvı uygulaması tekrarlanabilir. Bu nedenle, sıvının mümkün olan en küçük miktarda kullanılması mantıklıdır. Verilen sıvı volümü ventriküler duvarı germek için çok küçükse, kardiyak fonksiyon eğrisi 'zorlanmamıştır' ve test yetersizdir. (Şekil 3)

- Yaklaşık 5 dakikada verilen 200 ml veya 3 ml/kg'lık bir hacim standart olarak kabul edilir.
- Yeterli sıvı hacmini belirlemenin makul bir yolu, diyastol-sonu volümündeki artışın bir vekili olarak kullanılacak olan SVB'deki küçük bir artıştır.
- SVB'nin, izole sağ kalp yetersizliği olan pulmoner hipertansiyonlu KOAH hastalarında sol tarafın dolumunu anlamlı yansıtılma ihtimali azalır; çünkü sağlıklı kişilerde kalbin dolumunun bir göstergesi olan SVB, bu durumlarda (örneğin sağ ventrikül enfarktüsünde olduğu gibi) sadece sağ kalbin dolumunun bir göstergesidir. Kalp debisi monitörü ile anında izlenen atım hacmi yanıtı, yatak başı pratik kullanımdan uzak olsa da sıvı zorlamaya verilen yanıtı değerlendirmenin en iyi yoludur.



Şekil 3. Kan Volümünün 200 ml Artışına Atım Hacmi, SVB ve PAUB Cevabı. Hipovolemik hastalarda SVB veya PAUB'de anlamlı artış beklenmez fakat atım hacminde artış beklenebilir. Optimal olarak dolu hastalarda atım hacminde artış olmadan SVB veya PKUB'da artış beklenir.

Kısaltmalar: PAUB- Pulmoner arter tıkalı basıncı; SVB- Santral ven basıncı.

“Doğru Hastaya Doğru İV Sıvı Tedavisi” Uygulamanın Anahtarları:

1. Sıvı zorluğu, doku perfüzyonunu optimize etmek için gerekli volüm boşalımını (tükenmesini) tanımlar ve aynı anda düzeltir.
2. Bir sıvı zorlama protokolü kullanarak sıvının uygulanması, gereksiz sıvı uygulanmasını önler ve hemodinamiği bozulmuş veya stabil olmayan, durumu kritik, ileri KY, düşük kalp debisi sendromu hastalarında sonucu düzeltebilir.
3. Sıvı tedavisini yönlendirmek için; invaziv yöntemler ile saptanan SVB ve PATB yerine SV, PBK ve DScVO₂ gibi volüm duyarlılığının dinamik noninvasiv öngörünleri kullanılmalıdır.
4. Sürekli kalp debisi monitörleri, sıvı zorlamaya verilen yanıtı izlemek için en iyi seçenektir.
5. Hangi sıvının kullanılacağını seçerken sıvının fizyolojik özellikleri ve klinik tablo dikkate alınmalıdır.

®- Hipovolemi Şüphesinde Yatan Hastalarda Uyguladığımız 3 Aşamalı Teşhis ve Tedavi Amaçlı Yaklaşım

Çoğunluğu ayaktan uzun süreden beri oral diüretik veya hastanede İV akut yüksek doz diüretik tedavisinde olan düşük EF’li (<%25) kronik ileri KY’li konjesyonlu hastalarımız; intravasküler volümün azalmasına bağlı düşük preload ve azalmış kalp dolumuna bağlı düşmüş atım hacmi ile düşük kalp debisi sendromundadır.

1. Hipovoleminin Klinik Teşhisi®:

Hastanın klinik muayenesi, geçmişteki hastalık hikayesi dahil sıvı-elektrolit dengesizliğine odaklanılarak dikkatle yapılmalıdır; diüretik kullanımı dozu, kombinasyonları ve sıvı kısıtlaması veya başka bir nedenle sıvı kaybı, son zamanlarda doz değişimi ile vücut ağırlığında oynamalar ile nefes darlığı, halsizlik, bitkinlik güçsüzlük gibi şikayetlerin artışı kılı kırk yararak sorgulanıp ortaya çıkarılmalıdır. Klinik İpuçları:

- Özellikle sabah kontrol edilen vücut ağırlığı, ödem ve konjesyon semptomlarının değişimi
- Bazal değerine göre sistolik kan basıncında düşüş, kalp hızında artış
- Oturup kalkma ve ayakta dik durma ile baş dönmesi, göz kararması veya senkop gibi semptomlar veya asemptomatik ortostatik hipotansiyon (SKB \geq 20 mmHg, DKB \geq 10 mmHg).

- İdrar çıkışının öncesine göre, özellikle yoğun diürez yaşanan birkaç günden sonra konjesyona rağmen diürezin azalması(etkin dolaşım volümünün azalması) ile serum kreatinin, hematokrit konsantrasyonunun ($>[\text{Hb} \times 3] + 3$) yükselişi ve artmış serum sodyum konsantrasyonu.
- Bilinç bulanıklığı; uyku hali, halsizlik, güçsüzlük.
- Cildin turgor- tonusu azalmış, dil kuru, paslı.

2. Sıvı Zorlama, Yükleme®:

Başlangıçta kan basıncı, kalp hızı, akut hipervolemi, dispne ve akut sol kalp yetersizliği bulguları kontrolü ile İV sıvı bolusu tercihen antekubital ven gibi veya SVB kateteri bulunuyorsa geniş bir venöz yoldan verilir.

- %0.9 NaCl, 10 dk: 150 cc
 - 20 dk 350 cc. Tekrarlanır.
- a. Hastanın toplam 500 cc %0.9 NaCl solüsyonu verildikten sonra nefes darlığı ile akut dekompanasyon gelişmemesi veya mevcut instabil hemodinaminin daha fazla kötüleşmeden kan basıncı ve kalp hızının mevcut değerlerini sürdürmesi; KY hastasının sıvıya duyarlılığını, yani düşük/yetersiz preload rezervini gösterir (preload rezervi hiç yok anlamında değil). İntravasküler ve yükleme ile ilave yapılan sağ-atriyum volümünün ventrikülleri gerip rezerv Starling'i devreye sokarak atım hacmini henüz arttıracak düzeyde olmadığını gösterir. Bu hastalarda her bolus sonrası fizik muayenede eksternal juguler ven dolgunluğu ve pulsasyonların yeri dikkatle ve seri olarak takip edilmelidir.
- Fizik muayenede dinlenimde juguler venöz sütun çok şişmemiştir; ancak ortasında zayıf pulsasyonlar izlenebilir. Yükleme sonrası genellikle hepatojuguler reflü pozitifdir ve karaciğer büyüklüğü artmaz; ancak derin palpasyonla yumuşak alt kenarı ve bilhassa sol lobu ağrılıdır. Böylece hastaya ilk saatte kontrollü olarak toplam 1 litre %0.9 NaCl ile İV volüm verilir. Bu sırada kalp hızı ve kan basıncında saatler (2-4 saat aralar ile) içerisinde yavaşça normalleşme gözlenebilir.
 - SKB'nin değişmeden kalması veya hafif yükselmesi ($<5-10$ mmHg) ve kalp hızının bazal değerlere veya taşiaritmide $<100/\text{dk}$, sinüs ritminde $\leq 80-100/\text{dk}$ olan makul değerlere dönüşünden saatler sonra (>6 saat sonra) hipovolemiye bağlı oligüri hiçbir diüretik tedavi katkısı olmadan başlayabilir; bu durumda özellikle kronik renal disfonksiyonu bulunan hastalarda post iskemik renal sendroma bağlı poliüri görülebilir.
 - Burada aşırı sıvı ve elektrolit kaybı günlük izlenmelidir ve hastanın sıvı dengesi, 10-30 mEq/L potasyum ilavesi ve %0.9 NaCl solüsyonu ile idame ettirilmelidir.

lidir; bu hastalarda sıvı dengesi tolere edilebildiği kadar asemptomatik pozitif tutulmalıdır ($> + 500-1000$ ml).

- Diüretiksiz İdrar çıkışı ile hemodinamiğin optimizasyonunu sürdürmek için sıvı dengesi en az $> + 500$ cc, kan basıncı >85 mmHg ve KH sinus ritminde 60-80/dk, atriyal fibrilasyonda 80-100/dk tutulmaya çalışılmalıdır.

3. Hedef Perfüzyon- İV. Farmakolojik Destekler, Etkin Dolaşım®:

- b.** Başlangıçtaki sıvı yüklemeye yanıt alınamıyorsa ve totalde yeterli sıvı volümü yüklenmişse (30 dakikada 500 cc ve 1 saatte 1000 cc; başlangıca göre juguler venler çene açısına doğru yükselmiş, şişmiş ve SVB yerleştirilmişse $+ 3$ cm H₂O ve basınç >14 cm H₂O); zaman kaybetmeden sistolik kan basıncı düşük (<90 mmHg) hastada kan gazı analizlerinde laktik asit yükselmiş, periferik venöz oksijen saturasyonu düşmüş bulunduğu düşük kalp debisi sendromu tanısı konup vazopressör ve inotrop tedaviler sıvı tedavisine ek başlanmalıdır:
- Taşikardik hastalarda Norepinefrin, digoksin ve taşikardik olmayanlarda ve hatta bradikardiklerde Epinefrin, dopamin tercih edilmelidir.
 - Farmakolojik destek tedavinin hedefi: Sıvı tedavisi hipervolemi riski gözetilerek devam ederken SKB, KH ve perfüzyonun kan gazı değerleri (pH, SaO₂, SvO₂, laktik asit), etkin dolaşım volümünün diğer markerleri (albümin, hemoglobin, sodyum) ile optimize edildikten sonra diürezin sağlanmasıdır.

Bu aşamada mekanik destekler düşünülmelidir: (i-) Solunum yetersizliği (sant-ral [serebral hipoperfüzyon, Cheyne-Stokes solunumu] veya periferik [solunum eforu yapacak gücü yok, akciğerde interstisyel ödem]) bulunuyorsa ve noninvaziv mekanik ventilasyona rağmen (14 cm H₂O basıncında 20 dk CıPAP) arteriyel hipoksemi ve asit- baz anormallliği sürüyorsa entübasyon ile invaziv mekanik ventilasyon desteği uygulanmalıdır. (ii-) İdrar debisi düşmüş, yeniden volüm dağıtımı ile intravasküler hipovolemisi olan fakat konjesyonlu KYDEF'li hastada etkin dolaşım volümünü erken düzeltmek için İV sıvı desteği ile vazopressör tedavi hipervolemi riskine rağmen verilmelidir; (iii-) hemodinamik durumu düzelemeyen ve diürez sağlanamayan hastalarda ve özellikle ağır konjesyonlu hastada oligürik akut kardiyorenal sendromdan şüpheleniliyorsa (bazale göre kreatinin düzeyinin %50 artışı, idrar debisinin <50 cc/saat olması, metabolik asidoz ve hiperkalemi gelişimi ile) veya bilinen kronik böbrek yetersizliğinin kötüleşmesinde, renal replasman tedavisine (hemodiyaliz, ultrafiltrasyon) gidilmelidir.

- c.** Hemodinamik, biyokimya, kan gazı değerleri ve preload (doluş volümü) düzeyi optimize edilmesine rağmen volüm dağıtım dengesizliği ile kompanse edilemeyen "ileri KY" hastasında (yetersiz diürez ile ağır konjesyon) ve/veya RRT

uygulanmasına karar verilen, kötüleşen kronik renal yetersizliği veya akut kardiyorenal sendrom hastalarında girişim kullanıma hazır değil ve hemen uygulanması birkaç gün gecikecekse veya temin edilemiyorsa bu koşullarda furosemid ilacının etkinliği ve diüretik aktivitesini değiştiren farmakokinetik olumsuz faktörler (hipotansiyon, hipoalbüminemi, asidoz, hipoksemi, düşük intravasküler volüm) bertaraf edildikten sonra “**Zorlama Diüretik Tedavi**“ İV Furosemid ile uygulanır: (1°) Oligürük kronik böbrek yetersizliğinde 400 mg /30-60 dakikada yavaş-bolus, + 800 mg/10 saatte infüzyon. (2°) Optimum dolum ile etkin dolaşımın sağlanmasına rağmen kullanmakta olduğu diüretik dozu ile öncesine göre diürez azalan hastalarda eğer zeminde kronik renal yetersizlik bulunmuyorsa İV 250 mg furosemid (veya 24 saate aldığı toplam dozun iki katı) /15-30 dakikada bolus, + 800 mg/12-18 saatte yavaş infüzyonla verilir.

- Diürez yanıtı bolus bitiminden 30-60 dakika içinde beklenmeli ve sıvı dengesi bolusun yapıldığı an itibarı ile sıfırlanmalı (dengenin ‘miladı’) ve takip buna göre yapılmalıdır: İdrar çıkışı tercihen idrar sondası ile yapılmalı ve birlikte sistemik arteriyel kan basıncı ölçümü ile saatlik takip edilip 4. saatte sıvı dengesi, özellikle diürez yanıtı yetersiz hastalarda kreatinin, elektrolitler ve kan gazı analizleri ile değerlendirilmelidir
- Bu uygulamanın primer prensibi; başlangıçta bolus ve sonra da infüzyon sırasında başta sistolik kan basıncı ve sıvı dengesi olmak üzere yukarıda belirtilen optimum etkin dolaşım parametrelerini korumaktır. (3°) Eğer bu uygulama ile diürez başlatılamamış ve sistolik kan basıncı ve sodyum konsantrasyonuna bakılarak, sıvı dengesi şu ana kadar +>500 cc ise asidoz, hipoksi, derin anemi (hemoglobün <8 g/L), hipoalbüminemi (<3.0 g/L) dışlandıktan sonra: Hasta oligürük olsa dahi (günlük idrar miktarı <400-500 ml olması oligüri ve <50-100 ml olması anüri olarak tanımlanır) bazal idrar çıkışı varsa; **Osmotik diürez*** uygulanır: 75 ml %20 mannitol hızlı bolus ‘test dozu’ için verilir (tercihen bolus furosemidi takiben ilk 1- 4 saat içinde); eğer hastanın ekstravasküler (interstisyel, intrasölüler) volümü artmış ve yeterli sayıda fonksiyonel nefronu varsa 30 dakikada verilen miktar kadar diürez beklenmelidir (cevap pozitif) ve sonra da furosemid infüzyonu devam ederken 4-6 saat ara ile 75-100 mg hızlı boluslar tekrarlanır, erişkinde 24 saatte 1-2 g/kg (yaklaşık 300 cc) uygulanır.

*POLİFLEKS % 20 Mannitol sudaki İV infüzyon için solüsyon: bir litre solüsyon 200 gram mannitol (100 cc 20 gr) içerir (POLİFLEKS % 20 Mannitol 100, 150, 250, 500 ve 1000 ml’lik PVC torbalarda sunulmuştur).

- Zorlama diüretik tedavi osmotik diürez stratejilerinin faydası etkin dolaşım volümünün korunmasına bağlıdır; dolayısı ile bu hastalarda vazopressör, inotrop ve elektrolit tedavileri sürdürülmelidir. Hipoksemi için mekanik ventilasyon

gerekebilir. Metabolik asidozlu (asit-baz açığı artmış) hastalarda gerek diüretikler gerekse diğer vazoaaktif tedaviler etkisiz olacağından, başlangıçta RRT'ye kadar bikarbonat bolus ve infüzyonları kullanılabilir. Örneğin: arter kan gazında pH'ı <7.1 veya HCO₃ değeri <10 mEq/L olan hastalara Doz 1 mmol/kg (1 mEq/kg), erişkinde 50 mEq/L NaHCO₃ (Sodyum Bikarbonat 10 ml 10 Ampul).

Metabolik Asidozda Standart Yaklaşım Stratejisi:

- HCO₃ (mEq) = 0.5 x ağırlık (kg) x [24 - serum HCO₃ (mEq/L)] veya
 - HCO₃ (mEq) = 0.5 x ağırlık (kg) x [serum HCO₃ (mEq/L)'de arzulanan artış]
 - ½ si hemen,
 - Kalan ½ si 24 saat boyunca pH, serum HCO₃ ve klinik durumuna göre,
 - Bu formüller tahmini dozu verir. Durumun nedeni ve asidoz derecesi daha yüksek ya da düşük dozları gerektirebilir.
 - Çoğu vakada, tedavinin ilk hedefi pH >7,2 ve >10 mEq/L HCO₃.
 - Eğer verilen doz yeterli olmuyorsa: 4-8 saat boyunca 2-5 mEq/kg İV infüzyon.
- Metabolik asidozun düşük debi sendromu ve altta yatan böbrek disfonksiyonunda önemli bir yandaşı da hiperkalemidir, akut yaklaşım: İV 50 mEq NaHCO₃- 5 dk

Kaynaklar

1. Weil MH, Henning RJ. New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock. Thirteenth annual Becton, Dickinson and Company Oscar Schwidetsky Memorial Lecture. Anesth Analg 1979; 58:124-132.
2. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med 2006; 34:344-353.
3. Nixon JV, Murray RG, Leonard PD, et al. Effect of large variations in preload on left ventricular performance characteristics in normal subjects. Circulation 1982; 65:698-703.
4. Hall J. Textbook of medical physiology. 11th ed. Edinburgh/Oxford: Elsevier Saunders/Elsevier Science [distributor]; 2006.
5. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. Anesthesiology 2002; 97:820-826.
6. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, et al. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. Crit Care 2005; 9:R687-R693.
7. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. Br J Surg 2006; 93:1069-1076.
8. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. Intensive Care Med 2007; 33:575-590.

9. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2010. [Epub ahead of print]
10. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002; 121:2000–2008.
11. Harvey SE, Welch CA, Harrison DA, et al. Post hoc insights from PAC-Man: the U.K. pulmonary artery catheter trial. *Crit Care Med* 2008; 36:1714–1721.
12. Hofer CK, Cecconi M, Marx G, Della Rocca G. Minimally invasive haemodynamic monitoring. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26:996–1002.
13. Alhashemi JA, Cecconi M, Della Rocca G, et al. Minimally invasive monitoring of cardiac output in the cardiac surgery intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep* 2010; 7:116–124.
14. Rhodes A, Grounds RM. New technologies for measuring cardiac output: the future? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:224–226.
15. Perel A. Assessing fluid responsiveness by the systolic pressure variation in mechanically ventilated patients. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998;89:1309–1310.
16. Pinsky MR, Teboul JL. Assessment of indices of preload and volume responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:235–239.
17. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006; 34:1333–1337.
18. Weil MH, Shubin H. The ‘VIP’ approach to the bedside management of shock. *JAMA* 1969; 207:337–340.
19. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296–327.
20. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven maids. *Chest* 2008; 134:172–178.
21. Magder S, Lagonidis D, Erice F. The use of respiratory variations in right atrial pressure to predict the cardiac output response to PEEP. *J Crit Care* 2001;16:108–114.
22. Osman D, Ridel C, Ray P, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007;35:64–68.
23. Lakkhal K, Ehrmann S, Runge I, et al. Central venous pressure measurements improve the accuracy of leg raising-induced change in pulse pressure to predict fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 2010; 36:940–948.
24. Venn R, Steele A, Richardson P, et al. Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth* 2002; 88:65–71.
25. Pinsky MR. Clinical significance of pulmonary artery occlusion pressure. *Intensive Care Med* 2003; 29:175–178.
26. Kumar A, Anel R, Bunnell E, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 2004; 32:691–699.
27. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377.
28. Jammer I, Ulvik A, Erichsen C, et al. Does central venous oxygen saturation directed fluid therapy affect postoperative morbidity after colorectal surgery? A randomized assessor-blinded controlled trial. *Anesthesiology* 2010; 113:1072–1080.
29. Giraud R, Siegenthaler N, Gayet-Ageron A, et al. ScVO₂ as a marker to define fluid responsiveness. *J Trauma* 2011; 70:802–807.
30. Cannesson M, Aboy M, Hofer CK, Rehman M. Pulse pressure variation: where are we today? *J Clin Monit Comput* 2010. [Epub ahead of print]
31. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med* 2010; 36:1475–1483.

5.3.D

Yoğun Bakımda Kişiselleştirilmiş Sıvı Resüsitasyonu

Yıllar içinde geliştirilen Yoğun Bakım Ünitelerinin (YBÜ) etkin ve seçilmiş hastalarda doğru kullanıldıklarında belki de gerçek zamanlı kişiselleştirilmiş tıp için “nihai ortam/ en gelişmiş imkanları” sundukları iddia edilebilir.

Modern YBÜ’ler hastaya özgül tedaviye yardımcı olmak için bakım anında kan testleri, invaziv ve non-invaziv hemodinamik ve solunum ölçümleri, başucu ultrasonu ve diğer birçok ölçüm ve değişken gibi yatak başı klinik muayeneye katkısı olan ilave çok sayıda mevcut veriler sağlar. Yoğun Bakım hastaları önemli ölçüde heterojen olduklarından; bunların teşhis ve tedavi stratejilerinde baştan-sona “kişiselleştirilmiş tıp ilkelerine duyulan ihtiyacın altının çizilmesi” gerekir.

Bireyselleştirilmiş Tedavi: Evrensel kabul edilmiş bir tanım olmamakla beraber; doğru kişilere doğru zamanda, tedavi stratejisini biçimlendirmek ve/veya hastalığa yatkınlığı belirlemek ve/veya zamanında hedeflenmiş korunma için bireysel fenotipler ve genotiplerin (moleküler profillemeye, tıbbi görüntüleme, yaşam tarzı verileri gibi) karakterizasyonu için kullanılan tıbbi model olarak tanımlanmıştır.

Bu tanım AB (Avrupa Birliği) Sağlık Bakanları tarafından hastalar için Kişiselleştirilmiş Tıp konulu Konsey sonuçlarında 2015’te kullanıldı.

Kritik derecede ağır hastalara YBÜ’de sıvı verilmesinde uygulanan “kişiselleştirilmiş tıp” prensiplerine tedbirli özen gösterilmelidir; bu bağlamda endikasyon, hedefler, sıvının verilme zamanı, hızı ve süresi, türü ve miktarı ile infüzyon stratejisine dikkat edilmesi gerekir.

- Genel olarak Sıvı bolusları; hipotansiyon, taşikardi, oligüri ve artmış laktat seviyeleri ile sınırlı olmayan anormal fizyolojik parametreleri düzeltmek için uygulanır. Yoğun bakım hastalarında sıvı replasmanı ile volüm replasmanı arasında ayırım yapmak önemlidir.

* Council EU. Council conclusions on personalised medicine for patients (2015/C 421/03). Off J Eur Union. 2015;58 (C 421):2-6).

Sıvı Bolusu: En etkili SBT'nin (sıvı bolus tedavisi) hızı bilinmemektedir. Sıvı bolus uygulama hızı hemodinamik değişkenleri etkilemektedir: 10 dakika (**hızlı**) veya 30 dakika (**yavaş**) üzerinde 20 ml/kg kristaloid verilir.

1. "Hızlı sıvı resüsitasyonu sırasında"; yavaş grupta görülmeyen bir bulgu, kan basıncının daha fazla yükselmesidir; ancak paradoks olarak resüsitasyon fazında çoğu hastada (yavaş- bolus grubunda görülmeyen) kardiyak indeks düşer.
2. Sıvı bolusa hemodinamik yanıt genellikle küçük ve kısa ömürlüdür.
3. SBT sonrası fizyolojik değişiklikler: Ortalama arter basıncı sıvı bolusundan hemen sonra ortalama olarak 7.8 mmHg yükselip, idrar çıkışı artmadan 1 saat sonra taban çizgisine yakın geri düşmüştür.

- *Volüm etkisinin süresi*, tüm hastalarda ve sıvı tedavisine cevap veren alt grubunda dahi kısa bulunmuştur.
- *Kardiyak indeks*, kan basıncı ve kalbin dolum basınçları sıvı bolusundan 30 dakika sonra önemli ölçüde düşer ve sıvı bolusundan 60 dakika sonra ise başlangıç seviyelerine döner.
- Bu sonuçlarla; dolaşım şoku olan hastalarda, ilk sıvı resüsitasyondan sonra kristaloidler ile sağlanan volüm genişlemesinin sınırlı bir başarı olduğu gösterildi, sıvıya duyarlı olan hastalarda bile sıvı bolusu çok sınırlı bir başarı elde etmiştir.

Sıvı boluslarını takiben ortalama santral venöz basınç ve pulmoner arter tıkalı basıncında anlamlı artışlar bulundu; buna karşılık idrar çıkışında anlamlı değişiklik olmadı. Kalp hızı, ortalama arter basıncı ve kardiyak indekste klinik olarak küçük değişiklikler saptandı.

Sıvı Bolus Tedavisinin gözlenen klinik olarak küçük ve kısa ömürlü klinik hemodinamik yanıtları, önceden hâlihazırda sıvı resüsitasyonu yapılmış hastalar ile sınırlı olmayıp tüm hastalarda gözlenmiştir. Sıvı Bolus Tedavisi, özellikle gelişigüzel kullanılırsa, anlamlı zarar potansiyeli taşır. Klinik pratikte klinisyenlerin bu kararı, klinik muayene ve özellikle santral venöz basınç gibi statik hemodinamik indekslere dayandırabilen sıvı bolusu uygulamasından hastanın fayda sağlayıp sağlamayacağını belirlemede yetersiz ve dikkatsiz kalmaktadır (İV sıvı tedavisine cevap verebilirliğin belirlenmesi). Seri fizik muayene ile konjesyon bulgularının titizlikle değerlendirilmesi ve sıvı dengesi çizelgesi, idrar debisi gibi yatak başı parametreler göz ardı edilmektedir. Bu nedenle sıvı resüsitasyonu; özellikle yoğun bakım ünitelerinde, hipervolemi ile konjesyon riski yüksek, hemodinamiği bozuk veya sol ventrikül disfonksiyonu bulunanlarda, ideal olarak atım hacmi veya nabız basıncı değişimi gibi sıvı duyarlılığının daha kompleks

dinamik endekslerine dayanmalıdır. Ancak aritmilerin varlığı, spontan solunum aktivitesi ve akciğer koruyucu ventilasyon kullanımı bu endekslerin kullanılmasını engelleyebilir.

- Sıvıların volüm resüsitasyonu için potansiyel olarak nispeten daha düşük miktarda uygulama ile “normal” salin kullanımı, karşılaşılan bir elektrolit anormallliği olan ‘hiperkloremik asidoz’ gelişimini önleyebilir.
- Ek olarak, %0.9 salin kullanımı, muhtemelen böbreğin kan akımı üzerindeki etkilerine aracılık ettiği için, potansiyel olumsuz böbrek etkileri ile ilişkilendirilmiştir: İntravenöz %0.9 salin infüzyonu, renal kan akım hızında ve renal kortikal doku perfüzyonunda azalmaya neden olur. %0.9 salin ile dengeli bir nişasta çözeltisini (hidroksietil nişasta [HES]) karşılaştıran bir çalışmada %0.9 salin grubuna kıyasla dengeli-HES grubunda renal kortikal doku perfüzyonunda bir artış gösterildi. Üçüncül yoğun bakım ünitelerinde klorür- kısıtlayıcı bir stratejinin uygulanması ile akut böbrek hasarı insidansı ve böbrek replasman tedavisinin kullanımı önemli ölçüde azalmıştır.
- *Plasma Lyte 148 solüsyonu*: konsantrasyonları plazma konsantrasyonlarına uyacak şekilde tasarlanmıştır. Plazma Lyte 148 (pH 7.4) solüsyonunun farmakolojik özellikleri ihtiva ettiği bileşenleridir (su, sodyum, potasyum, magnezyum, klorür, asetat ve glukonat).
 - (Ülkemizde Baxter lisansı ile: [*PLASMA-LYTE 148 Injection*] (Multiple Electrolytes Injection, Type 1, USP) 500 ml VIAFLEX Plastic Container] olarak bulunur).
- Sıvı bolus tedavisi ile neden olunan zarar potansiyeli; sıvı bolus infüzyonunun bağışıklık sistemi, endotelial fonksiyon ve glikokaliks bütünlüğü üzerindeki etkileridir. Vasküler luminal hücre zarı üzerindeki Glikokaliks parçalanmasının septik vasküler endotelial hücre bozukluğunda erken bir adım olduğu belirlenmiştir.

Sıvı tedavisi, özellikle hızlı infüzyonlar kullanıldığında ve sıvı infüzyonu hipervolemiye neden olduğunda, glikokaliks (Glycocalyx)’e daha fazla zarar verme potansiyeline sahiptir.

- *Hipertonik sıvı resüsitasyonu* etkin olabilir ve hızlı intravasküler volüm resüsitasyonu sağlayarak basit intravasküler volüm genişlemesini aşan global dolaşım ve kardiyak fonksiyona faydalı etkileri olabilir.

Endothelial Glikokaliks (Glycocalyx) ve önemi? Vasküler endoteliumun luminal tarafı endotel glikokaliksi ile kaplanır. Glikokaliks, katmanın hacmine katkıda bulunan çeşitli glukozaminoglikanlar ile ilişkili membrana bağlı glikoprotein ve proteoglikanlardan oluşan bir ağdır. Bu membrana bağlı proteoglikanlar ve glikoproteinler, bağlı plazma bileşenleri ile birlikte, 1 mm’den fazla fonksiyonel kalınlığa sahip fizyolojik aktif endotel yüzey tabakasını yapar.

- Glikokaliksin endotel bariyerinde önemli rolü vardır; endotelyumdan büyük makromoleküllerin karşıya geçmesini engeller, lökosit adezyonunu ve trombosit agregasyonunu önler, enflamasyonu azaltır ve doku ödemi sınırlar.

İnsanda dolaşan yaklaşık 700-1.000 ml miktarında bir plazma volümünün ancak dolaşımdaki plazma ile dinamik dengede bir bölümü endotel glikokalikse sabitlenir. Endotel yüzey tabakasının fonksiyonel bütünlüğünü korumak için belirli bir albümin plazma konsantrasyonu gerekli görünmektedir.

Glikokaliks, boyutu ve yapısı tabakaya nüfuz etme yeteneklerini belirleyen albümin ve diğer plazma proteinleri gibi anyonik makromoleküllere yarı geçirgendir. Glikokaliks; diyabet, hiperglisemi, cerrahi, travma ve sepsis gibi sistemik enflamatuvar durumlarında bozulur. Enflamatuvar araçlar arasında C-reaktif protein, A3 adenozin reseptör stimülasyonu, tümör nekroz faktörü, bradikinin ve mast hücre triptaz yer alır.

- Hipervolemi, natriüretik peptidlerin salınması yoluyla glikokalikse zarar verir.

İntravenöz Sıvı Tedavisi ile İlişkili Yaygın Görülen Sorunları Önlemek:

İntravenöz sıvı tedavisi için İdame sıvılar alan tüm hastalarda serum sodyum konsantrasyonu günlük olarak ölçülmelidir.

- Yüksek ADH salgısı döneminde (duruma bağlı olarak 24-96 saat) izotonik sıvılar (örn. %0.9 NaCl çözeltisi) ile sıvı uygulaması “aşamalı bir rejim” olarak kullanılmalı ve sadece daha sonra veya hipernatremi gelişirse hipotonik sıvılar uygulanmalıdır.
- Serum sodyum konsantrasyonu düşük olan veya hızla düşen hastalarda (günde >8 mmol/L) tüm hipotonik sıvıların kullanımından tamamen kaçınılmalıdır.
- Nörolojik semptomlarla birlikte serum sodyum konsantrasyonunun 125 mmol/L'nin altına akut düşüşü, tıbbi bir acil durum olarak düşünülmeli ve tedavi, serum sodyum konsantrasyonunun hızlı ve kontrollü bir şekilde düzeltilmesini içermelidir. Buna karşılık kronik veya asemptomatik hiponatreminin hızlı düzeltilmesi endike değildir.

Volüm Bozuklukları

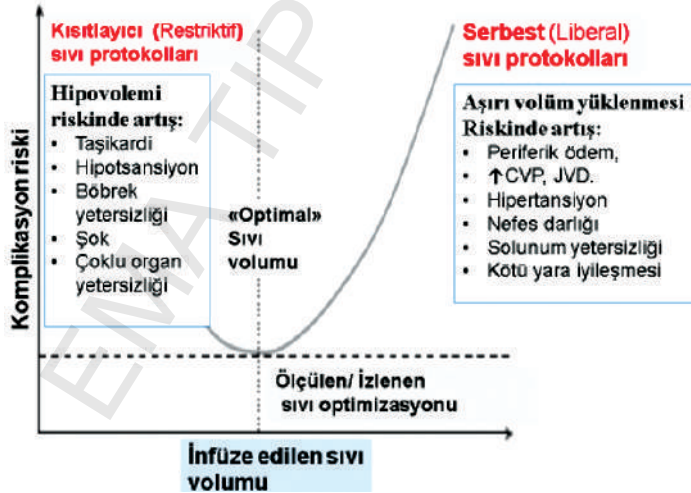
Hem sabit hem de hedefe yönelik sıvı tedavisi rejimlerinde, yetersiz veya aşırı volüm replasmanı riskleri vardır. Bu risk SV disfonksiyonunun tipinden bağımsız olarak KY hastalarında, özellikle diüretikler ile yoğun dekonjesyon uygulanmış kompanse kronik KY hastalarında, daha yüksektir.

- **Unutulmaması gereken:** Sol ventrikülün basınç-volüm ilişki eğrisi dikleşen, kompliyansı bozuk durumlarda, örneğin; yeni gelişen (de novo) akut KY, EF'si korunmuş KY (diyastolik disfonksiyon) hastalarında, akut miyokard enfarktüsünde ve sıvı- elektrolit dengesizliğinin primer sebebi olarak böbrek yetersizliği eşlik eden hastalarda volüme duyarlı olup (risk-fayda aralığı çok dardır), bu riskler (hipo- hiper- volemi) daha yüksektir.[®]

Yetersiz volüm replasmanı, dokularda etkili besin, metabolit ve gaz alışverişi için yeterli olacak intravasküler volümün yeniden onarılamaması (geri kazanılmaması) olarak tanımlanır.

Hipovoleminin sonuçları; volüm kaybının büyüklüğü, volüm replasmanının zamanlaması, yeterliliği ve klinik durum ile ilişkili olabilir. Aşırı hipovolemi, klinik olarak kristaloidler veya kolloidlerle tedavi edilebilen ‘şok’ olarak kendini gösterir (**Şekil 1**). Yoğun bakım hastalarında, sıvı resüsitasyonu için %4 albümin veya %0.9 (izotonik) salin kullanımı 28 günde benzer sonuçlara neden oldu (*N Engl J Med* 2004; 350:2247-2256). Dikkat çeken, albümin hacminin uygulanan saline oranının yaklaşık 1: 1.4 olduğudur.

Aşırı sıvı resüsitasyonu veya “sıvı aşırı yüklenmesi” için evrensel olarak kabul edilmiş bir tanım yoktur; genellikle klinikte aşırı pozitif sıvı dengesine sekonder gelişen solunum veya kalp yetmezliği anlamına gelir.



Şekil 1. İV Sıvı Tedavisinin Riskleri; İnfüze edilen sıvı volümüne karşı sıvı tedavisi tipiyle (serbest veya kısıtlı) ilişkili komplikasyon riskinin varsayımsal eğrisi: Risk hem kalıcı hipovolemi hem de iyatrojenik aşırı sıvı yüklenmesi ile ilişkilidir; ancak bu iki ucun gerçek ve rölatif risklerini hastalarda bireysel olarak ölçmek zor olabilir. Kısıtlayıcı ve liberal sıvı protokolları, aşırı sıvı yükü ve hipovolemi risklerini en aza indirmeyi amaçlar. Bununla birlikte, bireysel hasta farklılıklarını dikkate almamakla, bu protokoller kendi komplikasyonlarını meydana getirebilirler. İzlenen sıvı uygulaması sıvı gereksinimlerini bireyselleştirir; ancak hacim değişimi için ideal bir monitör olmadığı göz önüne alındığında, riski en aza indirmek için en uygun sıvı volümünün belirlenmesi gerekmez.

Kısaltmalar: CVP- santral venöz basınç; JVD- Juguler venöz dolgunluk. (*MJA* 2008; 189: 509–513)

Sıvı yüklenmesine atfedilen semptom ve bulguların; pozitif sıvı dengesinin büyüklüğü, altta yatan kardiyovasküler hastalığın ciddiyeti ve akut hastalığın doğası ve şiddeti ile belirlenmesi muhtemeldir.

Övolemik (euvolaemik) insanlarda 2-3 L'den fazla izotonik salin infüzyonu; hafif burun tıkanıklığına, periorbital rahatsızlığa ve akciğer mekaniği ve gaz değişiminde küçük asemptomatik bir azalmaya neden olabilir.

Volüm yüklemesi arttıkça, pulmoner ödemden korunmada plazma onkotik basıncının idame ettirilmesi önemli hale gelebilir. Akut hastalık ve ileri kronik KY'de kardiyak kaşektik, kötü beslenen ve 'Frail' hastalarda volüm yüklenmesi genellikle hipoalbüminemi ile ilişkilidir ve dolum basıncı arttığında, düşük plazma onkotik basıncının düşük dolum basınçlarında dahi pulmoner ödem gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir (*Circ Res 1959; 7: 649-657*).

Aşırı salin uygulaması, sağlıklı bir hasta tarafından tolere edilebilir; ancak (kronik KY'de eşlik eden renal disfonksiyondaki gibi) değişen perioperatif sodyum ve su metabolizması, artmış kapiller geçirgenlik, hipoalbüminemi gibi ek akut fizyolojik değişiklikler ve bozulmuş pulmoner mekanikler semptomatik solunum yetersizliği riskini artırır.

Tavsiyeler:

1. Açıkça endike olmadıkça idame sıvı uygulamasında, sıklıkla reçete edilen "zorunlu günde 3 L'den" den daha kısıtlayıcı bir yaklaşım uygulanmalıdır.
2. Durumu komplike hastalar, hasta hedefli (bireyselleştirilmiş) sıvı replasman stratejisinden faydalanabilirler.
3. Hastanın volüm durumunu ve yetersiz veya aşırı volüm replasmanının rölatif risklerini değerlendirirken, önceden var olan kalp-solunum, böbrek hastalıkları ve akut hastalığın kendisiyle ilişkili patofizyolojik değişikliklerin ciddiyeti dikkate alınmalıdır.
4. Eğer aşırı sıvı yüklenmesinden şüpheleniliyorsa, sıvı kısıtlaması ve/veya diüretik tedavisi endike olabilir. Bununla birlikte, daha kompleks klinik durumlarda, sağlanan negatif sıvı dengesinin yeterli olması gerekmez; sıvı vücut bölmeleri arasında hatalı dağıtılmış olabileceğinden ve hasta genel olarak aşırı sıvı yüklenmesine sahip olabileceğinden, vasküler bölmede hala sıvı eksikliği olabilir.

Hiponatremi

Hiponatremi (serum sodyum konsantrasyonu <135 mmol/L) hastanede yatan hastalarda en sık görülen elektrolit bozukluğudur. Hiponatremi semptomları arasında baş ağrısı, uyuşukluk (letarji), azalan bilinç düzeyi ve nöbetler bulunur; ölüm se-rebral ödemden kaynaklanabilir.

- Kalıcı nörolojik anormallikler 125 mmol/L'nin altındaki sodyum konsantrasyonuna hızlı düşüşlerde veya bu seviyedeki sodyum konsantrasyonunun tedavi amacı ile çok hızlı bir şekilde düzeltilmesi (osmotik demiyelinizasyon sendromları) ile ortaya çıkabilir.

Ameliyat sonrası YBÜ'de veya akut KY atağı sonrasında veya komplike akut koroner sendromlarda, çoğunlukla hemodinamiği instabil ve özellikle entübe (ECMO ve İABP gibi mekanik dolaşım desteğinde) hastaların koroner bakım üniterlerinde uzamış açlık durumunda hipotonik sıvı uygulaması, yetişkinlerde hiponatreminin ana nedeni olabilir.

Perioperatif hastalarda ve inferior lokalizasyonlu (vagus lifleri ile taşınan parasempatik aktivite) ST-segment yükselmeli AMİ'de stres yanıtı ağrı, bulantı ve kusma; geniş anterior ST-yükselmeli AMİ'de yoğun şiddetli soğuk terleme ile bulantı ve kusmanın tümü ADH (*antidiuretic hormone*) salgılanmasının artışına yol açar ve duyarlı bu olgularda hipotonik sıvıların "rutin" uygulaması 'uygunsuz' serbest su birikimi ile sonuçlanır.

Hiponatremi, ADH salgısını arttırırken hastalara hipotonik sıvılar verilmekten kaçınarak önlenmelidir. Meydana geldiğinde, tedavi; ciddiyeti, nedeni, gelişikten sonra geçen zaman ve nörolojik semptomların varlığı ile belirlenir.

- Nörolojik semptomları olmayan akut hiponatreminin ilk tedavisi, hiponatremiyi şiddetlendirebilecek tüm sıvıların kesilmesini ihtiva eder.
- Hasta övolemik veya hipervolemik ise, hiponatremi uygunsuz ADH (*SIADH [syndrome of inappropriate ADH]*) salgılanmasından veya aşırı serbest su uygulamasından kaynaklanabilir.
- Önemli olarak, SIADH hastaları hipertonic idrar oluşturabilir, dolayısı ile hiponatremiyi şiddetlendireceğinden bu hastalara izotonik (%0.9 NaCl solüsyonu) ve hipotonik sıvılar uygulanmamalıdır.
- Volüm boşalımı ile ilişkili akut hiponatremide (diyare ve yoğun diüretik kullanımı ile), volüm tükenmesi/boşalımı izotonik salin veya kolloidlerle onarıldığında kendiliğinden düzelir.
- *Hipertonik solüsyonlar* sadece asemptomatik akut hiponatremi ve eğer standart yaklaşım hiponatremiyi yeterince düzeltmezse düşünülmelidir. Akut hiponatremili asemptomatik hastalarda serum sodyum konsantrasyonu düzeltme hızı kademeli/yavaşça olmalı ve günde 8 mmol/L'yi geçmemelidir.

Standart tedaviye rağmen nörolojik semptomlar varlığında ve kalıcı veya kötüleşen hiponatremide; hasta akut hiponatremi tedavisinde deneyimli bir doktora yönlendirilmelidir.

Baş ağrısı, uyuşukluk veya nöbet gibi nörolojik semptomlarla ilişkili şiddetli akut hiponatremi (serum sodyum konsantrasyonu <125 mmol/L), serebral ödem ve ölümle sonuçlanabilecek tıbbi acil bir durumdur.

- Başlangıçtaki tedavinin hedefi, genellikle hipertonic salin (örn. %3 NaCl solüsyonu) uygulayarak akut nörolojik semptomlar kontrol edilene kadar serum sodyum konsantrasyonunun hızlı yükseltilmesi olmalıdır.

Bunu, nörolojik semptomları olmayan hiponatremi tedavisine göre daha yavaş düzeltme izler.

Semptomatik hiponatremiyi izleyen osmotik demiyelinizasyona bağlı kalıcı beyin hasarı ve ölüm riskinden dolayı, düzeltilmesi iyi bilinmelidir.

- Kronik hiponatremi genellikle ilaç veya ciddi organ yetmezliği (özellikle kalp veya karaciğer yetmezliği) ile ilişkilidir.
 - Hiponatremi semptomatik veya şiddetli değilse (serum sodyum konsantrasyonu <125 mmol/L), kronik hiponatreminin spesifik tedavisi gerekli değildir.
 - Altta yatan durumun tedavisini optimize etmek ve ilaç nedenlerini ele almak, bu ortamda tedavinin temel dayanağıdır.

Tavsiyeler:

- *İdame* sıvıları alan tüm hastalarda serum sodyum konsantrasyonu *günlük olarak ölçülmelidir.*
- Yüksek ADH sekresyonu dönemi sırasında (duruma bağlı olarak 24-96 saat) verilen izotonik sıvıların (örn. %0.9 NaCl solüsyonu) uygulanması için “*aşamalı bir rejim*” kullanılmalı ve hipotonik sıvılar sadece daha sonra veya hipernatremi gelişirse uygulanmalıdır.
- Serum sodyum konsantrasyonu düşük veya hızla düşen hastalarda (günde >8 mmol/L) tüm hipotonik sıvıların *kullanımdan tamamen kaçınılmalıdır.*
- Nörolojik semptomlarla birlikte serum sodyum konsantrasyonunun 125 mmol/L'nin altına akut düşüşü, tıbbi bir acil durum olarak düşünülmesi ve tedavi, serum sodyum konsantrasyonunun hızlı ve kontrollü bir şekilde düzeltilmesini içermelidir.
- Kronik veya asemptomatik hiponatreminin hızlı düzeltilmesi endike değildir.

Hipernatremi

Hipernatremi (serum sodyum konsantrasyonu >145 mmol/L) hiponatremiden çok daha az yaygındır ve Ekstraselüler sıvıdan (ESS'dan) aşırı su kaybı olduğunda (en yaygın) veya nadiren aşırı sodyum kazancı ve hipervolemi ile ilişkili ortaya çıkar.

Normal böbrek konsantrasyon fonksiyonu ve susuzluk sıklıkla hipernatremi gelişmesini önler; ancak bunlar yaşlılarda ve kronik konjesyonlu ileri KY gibi kritik hastalarda bozularak hipernatremi eğilimini arttırabilir.

Hipernatremi başlangıcı genellikle kademelidir ve idrar, cilt (örn. Ateş, şiddetli egzersiz, yanıklar) veya bağırsaktan (şiddetli ishal) serbest su kaybının yetersiz replasmanı sonucunda gelişir. Bununla birlikte, ya yetersiz ADH salınımı (santral diyabet insipidus) ya da ADH'ye renal distal tübüler yanıtın azalması ile diyabet insipidusta (nefrojenik diyabet insipidus); idrarla büyük serbest su kayıpları, serum sodyum konsantrasyonunda daha hızlı artışlara neden olabilir.

- Su fazlalığında sodyum birikiminden kaynaklanan hipernatremi daha az yaygındır; ancak hipertonic salinle (örn. %3 NaCl çözeltisi) sıvı resüsitasyonu yapılmış travma, yanık ve beyin hasarı olan hastalarda ortaya çıkabilir.
- Direkt olarak Hipernatremiye atfedilebilen semptomlar nörolojiktir ve şiddetli olgularda letarji, halsizlik ve iritabliteden nöbetler, tıkanma ve ölüme kadar değişir.
- Şiddetli veya kalıcı nörolojik disfonksiyonun ortaya çıkma olasılığı serum sodyum konsantrasyonunun 160 mmol/L üzerine keskin artışlarında daha yüksektir.
- Su kaybına sekonder gelişen hipernatremi, devam eden su kaybının spesifik sebebi tedavi edilerek başarılıdır; hipotonik sıvıların uygulanması ile düzeltilir. Bunlar genellikle glikoz içerir (örn. %0.18 NaCl solüsyonunda %5 glikoz veya %4 glikoz) ve diyabetli hastalarda veya aşırı miktarlarda verildiğinde hiperglisemiye neden olabilir.

Hiperglisemi ve hipernatremi şiddetli ise, intravenöz steril su uygulanabilir; ancak periferik ven yolu ile uygulama eritrosit hemolizine yol açtığından santral venöz giriş gerekir.

- Santral diyabet insipidus, idrarla serbest su kaybını kontrol etmek için ADH analogu olan Desmopressin (intravenöz olarak 2-4 µg) verilerek; nefrojenik formda ise böbreğin ADH duyarsızlığının nedenini mümkünse ortadan kaldırarak ve hipotonik sıvıların alımını arttırarak tedavi edilir.
- Aşırı hipertonic sıvı uygulamasına sekonder gelişen hipernatremide, hipertonic sıvı alımı kesilmeli ve eğer gerekirse, diüretik ile idrar sodyum atılımı artırılmalı ve idrar ile volüm kaybı hipotonik sıvı replasmanı ile yerine konulmalıdır.

Tavsiyeler:

- Serum sodyum konsantrasyonunda 150 mmol/L'nin üzerindeki akut artışlarda sebep değerlendirilmeli ve düzeltilmelidir.

- Diyabet insipidusun, hızlı büyük miktarlarda serbest su kaybı ile serum sodyum konsantrasyonunda hızlı bir yükselişe neden olabileceği bilinmelidir.
- Hipernatremide, hiponatremide olduğu gibi, düzeltme hızı nörolojik semptomların varlığı ve şiddeti dikkate alınarak (günde maksimum 10 mmol/L düzeltme hızı), hipernatreminin başlangıç hızıyla orantılı olmalıdır. Aşırı hızlı düzeltme serebral ödem, nöbet ve hatta ölüme neden olabilir.

Sonuçta; İntravenöz sıvı tedavisi yaygın olarak uygulanmakta olup, volüm ve tonisite açısından sık ve önemsiz olmayan komplikasyonları bulunur; volüm ve tonisite bozuklukları bir arada olabilir ve tedavi için yaklaşım formüle ederken her bir durum ayrı ayrı değerlendirilip ele alınmalıdır: Volüm komplikasyonları, volüm replasmanındaki büyük hataları izleme eğiliminde olup, primer olarak kardiyorespiratuvar sistem ve periferik perfüzyon ile ilişkilidir. Tonisite bozuklukları, volüm durumu anormalliklerinden bağımsız olarak ortaya çıkabilir ve komplikasyonlar primer olarak nörolojiktir.

- Bu komplikasyonlardan kaçınmak için: “*İV replasman sıvısının replasman volümü, içeriği ve uygulama hızı klinik olarak dikkatle belirlenmeli ve günlük elektrolit konsantrasyonları ve böbrek fonksiyonu ölçümleri ile desteklenen klinik yanıtın tütüz bir şekilde izlenmesi*” üzerine kurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Andrew K Hilton, Vincent A Pellegrino and Carlos D Scheinkestel. Avoiding common problems associated with intravenous fluid therapy. MJA 2008; 189: 509–513
2. Jan Benes, Mikhail Kirov, Vsevolod Kuzkov, Mişa Lainscak, Zsolt Molnar, Gorazd Voga, and Xavier Monnet. Fluid Therapy: Double-Edged Sword during Critical Care? (BioMed Research International Volume 2015, Article ID 729075, 14 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/729075>).

Durumu Kritik Hastalıklarda YBÜ’de Sıvı Tedavisi

İntravenöz sıvılar etkin kan volümü veya intravasküler dolaşım volümünü düzeltmek ve organ perfüzyonunu korumak için yoğun bakım ünitelerinde ve hastanelerde yaygın olarak rutin kullanılmaktadır.

- Septik şok ve diğer şok hastaları ile ‘dekompanse ileri KY hastaları’ için kg vücut ağırlığına 30 ml başlangıç dozu önerilir.
- **İntravenöz Sıvı Resüsitasyonunun Hedefleri:** Volüm durumunu düzeltmenin ötesinde Santral venöz basınç 8-12 mmHg; ortalama arter basıncı ≥ 65 mmHg;

idrar çıkışı $\geq 0,5$ ml/kg/h; santral venöz (superior vena cava) veya karışık venöz oksijen saturasyonları sırasıyla %70 veya 65 veya serum laktatın normalleşmesidir.

Aşırı Sıvı Yüklenmesi: *Aşırı sıvı yüklenmesi geleneksel olarak kabul veya girişte vücut ağırlığında %10 artış olarak tanımlansa da hasta hikayesi ve fizik muayenesinde bu artışın fikir verici klinik semptom ve bulguların varlığının gösterilmesi, belgelenmesi ile karakterize edilir. (Şekil 1) Aşırı sıvı yüklenmesi; tanımı için kullanılan kriterler ne olursa olsun, daha yüksek mortalite ve morbidite ile anlamlı ilişkilidir. (Tablo 1)*

Tablo 1. Yoğun Bakım Ünitesinde Aşırı Sıvı Yükünün Riskleri

Yan Etkileri	Açıklama
GIPS ve Glikokaliks hasarı	Glikokaliksin onkotik basıncının düşmesi kapiller sızıntıya katkıda bulunur.
IAP/ACS atışı Polikompartman sendromu	Polikompartman sendromu ile ilişkili Akut Böbrek Hasarı, karaciğer hasarı, FRC azalması ve ileus ile sonuçlanır.
Oksijenasyon düzensizliği; pulmoner ve göğüs duvarı ödemi, oranı veya ciddiyeti artmış ARDS	EVLWI artar, Sıvı yükü ARDS'nin bağımsız öngörenidir.
Enteropati	Bağırsak ödemi, bakteri translokasyonu, malabsorbsiyon ve karaciğer konjesyonu.
Beyin ödemi, ICP artışı	Albüm kullanımı risklidir.
Böbrek hasarı	Yükselmiş P_{INT} ve düşmüş GFR ile böbrek parankiminin ödemi
Miyokardiyal hasar	Dilatasyon ANP salımı
Artmış mortalite	Diyastolik disfonksiyon (relaksasyon) ile ilişkili miyokardiyumda ödem.

Kısaltmalar: ACS- Abdominal kompartman sendromu; IAP- İntra-abdominal basınç; ICP- İntra-kranial basınç; EVLWI- Ekstravasküler akciğer su indeksi; GIPS- *Global increased permeability syndrome*; ARDS- *acute respiratory distress syndrome*

Santral Ven Basıncı (SVB) ve Önemi: Yatak başı, perkütan subklavyen veya internal juguler ven yoluyla kolaylıkla yerleştirilebilen santral venöz kateter ile ve YBÜ'lerde basınç-transdüserleri ile otomatik monitörizasyonla sürekli izlenebilir; seri olarak bakıldığında kalbin (yani sağ atriyumun) dolum basıncı hakkında doğru ve değerli bulgular sunabilir.

®- Kardiyoloji kliniklerinde hasta servislerinde yerleştirilen kateter ile deneyimli doktor ve hemşireler tarafından SVB manuel ölçümleri (cetvel ile) aralıklı olarak da yapılabilir. SVB girişiminin pratik kolaylığının yanında esas zorluğu sonuçların klinik bulgular ile birlikte doğru yorumlanarak İV sıvı ve/veya vazodilatör tedaviye pozitif katkısının sağlanabilmesidir.

Şok hastalarında vazopressör desteği gerekenlerde, sıvı resüsitasyonundan 12 saat ve 4 gün sonra büyük pozitif sıvı dengesi olanlarda; İlk 12 saatte SVB ve mortalite arasında direkt ilişki olup, burada en yüksek mortalite SVB >12 mmHg olan olgularda saptanmıştır (*Crit Care Med 2011; 39: 259–265*). (Tablo 2)'de yüksek SVB'nin neden yüksek mortalite riski taşıdığı özetlenmektedir.

Tablo 2. Yükselmiş Santral Venöz Basıncın Riskleri

Sonuçlar:	Açıklama:
Kalbe dönüşün azalması ve kardiyak indeks düşüşü:	CVP Preload'un güvenilir karakteristiği değildir, 8 mmHg'yi aştığında mortalitenin bağımsız öngörünü olabilir. Normal CVP değeri 0'a yakındır. 'Guyton' modeline göre venöz dönüş ve kalp debisinin ikisinde P_{MS} ve CVP arasındaki fark ile belirlenir. CVP artışı eş zamanlı PMS artışı ile ilişkili değilse kalp debisi düşer.
Akut Böbrek Hasarı (AKI- akut kidney injury):	Yüksek CVP artmış renal (subkapsüler, interstisyel) basınç ile ilişkili olup sonuçta renal kan akımı ve GFR düşer ve lenfatik drenajda dengesizlik gelişir. 8 mmHg üzerinde başlayan değerlerde CVP AKI riskini bağımsız öngören tek hemodinamik parametredir
Splanknik konjesyon /ve mikrodolaşım değişiklikleri	Mikro-dolaşım değişiklikleri, dirençli arteriollerde (<i>resistive arterioles</i>) seviyede kan basıncında ani düşüş nedeniyle düşük basınçlı dolaşımın bir parçası olarak tanınmalıdır. Bu nedenle, mikro dolaşımdaki kritik değişiklikler CVP >12 mmHg'da gösterilmiştir. Sağ- kalbe doğru akım basıncında (CVP), herhangi bir artış mikrosirkülasyon sıkıntısına neden olur

Kısaltmalar: P_{MS} - Ortalama dolun basıncı - mean (systemic) filling pressure.

Sıvı Tedavi Protokollerinin Zamanlaması ve Kullanımı

Sıvı uygulamasından faydalanacak veya faydalanamayacak veya aslında fazla sıvının atılması gereken hastalar arasında ayırım yapmak için çeşitli ölçütler gösterildi.

Bu açıdan, kritik hastalardaki daha iyi sonuçlarla ilişkili olması gereken bireysel sıvı dengesinin titrasyonunu mümkün kılan stratejileri kullanmak mantıklı görünmektedir.

Sıvı Girişimlerinin Zamanlaması (ROSD/E Kavramı): Çeşitli hasta senaryolarında sıvı tedavisi zamanlamasının çok önemli olduğu belirlenmiştir: Sıvı resüsitas-

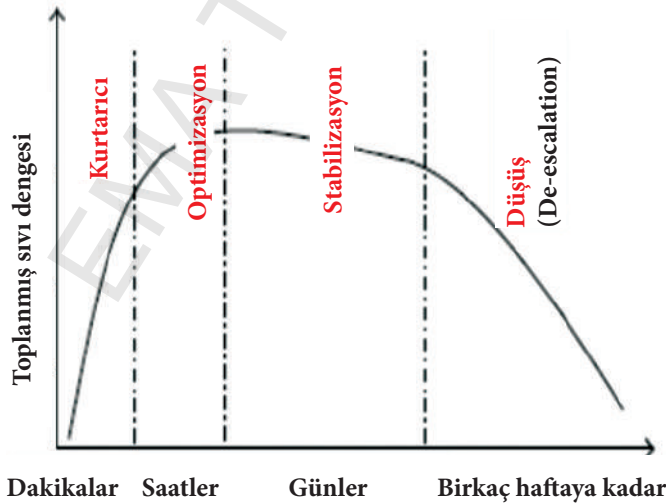
yonu ve ulaşılan hedef, sonlanım noktaları dahilinde zamanı, sıvı tedavisine derhal başlanması, “kritik bakım” tıbbında büyük önem taşımaktadır.

Kritik hastalık döneminde hemodinamik tedavi ve toplanmış sıvı dengesi ile ilişkili dört aşama ayırt edilebilir: Kurtarma, Optimizasyon, İstikrar ve Düşüş/Tahliye (*Rescue- Optimization, Stabilization eescalation/Evacuation[ROSD/E]*) (Şekil 2).

Bu dört aşamanın tedavi yöntemleri, hedefleri ve izleme araçlarının her biri büyük ölçüde farklılık gösterir.

- IV sıvı resüsitasyonu sırasında ADQI’de (*Acute Dialysis Quality Initiative-XII investigators reiterated*) dört ana aşama bildirmiştir: “**Kurtarıcı, optimizasyon, stabilizasyon ve düşüş (de-escalation)**” (Şekil 2).

Kurtarmak (Rescue): Kurtarma aşaması, hastanın yaşamı tehdit eden şok durumunda olduğu ilk dakika ile saat arasındaki başlangıç süresidir. Ana hedef; sıvı açığını düzeltmek, IV vazopressör tedavi ile birlikte olsun/olmasın IV sıvı bolus ile agresif bir sıvı resüsitasyonu vererek hastayı kurtarmaktır. Bu aşamada etki süresi genellikle birkaç dakikadır. Bazı durumlarda aşırı sıvı tedavisi, sıvıların daha yüksek perfüzyon basıncına bağlı aşırı resüsitasyon gibi zararlı olabilir. EGDT / SSC protokolü (*Critical Care Medicine, vol. 41, no. 2, pp. 580–637, 2013.*): Yani ilk bölümde 65 mmHg OAB’ye ulaşmak için 20 ml/kg bolus ve daha fazla sıvı ve vazopressör uygulaması düşünülebilir. Bununla birlikte 20 ml/kg ile 40 ml/kg arasında değişen “önceden tanımlanmış” sıvı bolusu miktarı uygulaması tartışmalıdır. Bununla birlikte, 1000 ml’lik tek bir bolus da bu aşamada kullanılmıştır.



Şekil 2. Kümülatif Sıvı Dengesine göre Hemodinamik Tedavinin Dört Aşaması

(*BioMed Research International Volume 2015, Article ID 729075, 14 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/729075>*)

- Sıvı Resüsitasyonunda ana hedef, daha fazla aşırı volüm yüklenmesini önlerken normal perfüzyonu idame ettirmektir (**Tablo 3**).
- Son aşamada düşüş, tahliye (*de-escalation*), sıvı resüsitasyonu sırasında kullanılan sıvıların vücuttan uzaklaştırılması/ atılması (tahliyesi) üzerinde yoğunlaşılır. Ayrıca, hastaların bireysel premorbid koşulları göz önüne alındığında, yüksek veya düşük OAB değerlerinin ve ilgili tedaviyi yöneten klinisyenin bilgi ve deneyiminin de katkısı ile standart kılavuzlardan daha faydalı olabileceği iddia edilebilir. Bu aşamada etki süresi genellikle birkaç dakikadır.

En duyarlı organların (kalp ve beyin) düşük otoregülasyon eşliğine ulaşmak temel hedef gibi görünmektedir. Bu genellikle önerilen basınç hedeflerinde yansıtılır:

- Gençlerde Sistolik arter basıncı 80 mmHg (OAB 55 mmHg) ve çoğu yaşlı ve komorbiditesi olanda OAB 65 mmHg. Standart basınç ölçümlerinin yanı sıra, ultrasonografi ve ekokardiyografi; ön yük, kasılma ve ventriküler performans da dahil olmak üzere kalp fonksiyonu hakkında değerli ve gelişmiş bilgiler sunabilir.

Optimizasyon: Optimizasyon aşamasında, sıvı tedavisine daha az agresif ve daha mantıklı bir şekilde devam edilmelidir. Terapötik amaç; periferik dokunun optimal perfüzyonuna ulaşmak ve önceki akut hastalık seyrinde ortaya çıkan oksijen borcunu ödemek (?) olmalıdır. Amaç, sıvı zorlama testini kullanarak ve titre edilerek sıvı verilmesi ve yeterli doku perfüzyonunu sağlamaktır. Hastanın durumu hala kritikse vazopressörlerin ve inotropoların destekleyici tedavisi gerekebilir. Bu aşama birkaç saat ile 1-2 gün sürebilir.

Bu aşamanın zaman sınırlı olduğunun vurgulanması gerekir (*Critical Care Medicine, vol. 30, no. 8, pp. 1686–1692, 2002*).

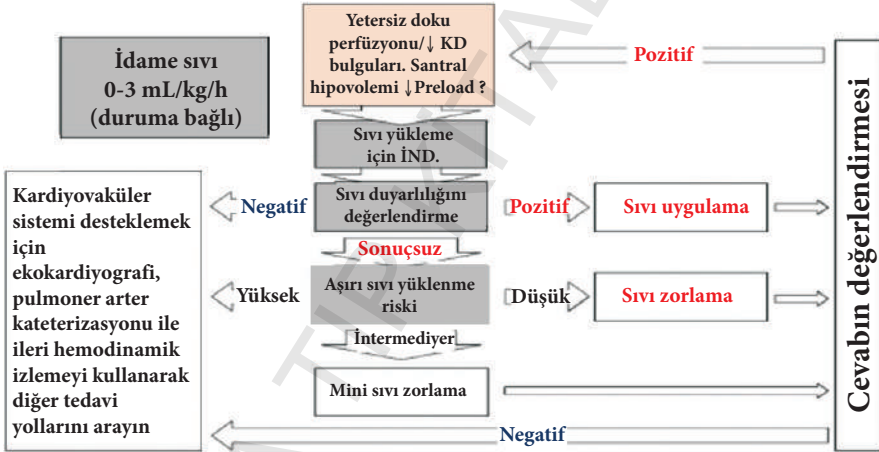
- Doku perfüzyonunun optimizasyonunun, olaydan sonraki 24 saatlik zaman aralığında yapılması gerekir; fakat fizyolojik mantıklı açıklaması oksijen borcunun mümkün olan en kısa sürede sınırlandırılmasını önermiştir.

Bu zaman sınırı, uygun bakımı sağlamak için tavsiye edilen protokollerin kullanılmasına fırsat sağlayabilir. Sıvılar, vazopressör, inotropolar ve vazodilatörler optimizasyon hedeflerine ulaşmak için en yaygın kullanılan önlemlerdir.

- **Sıvılar** tedavinin dayanak noktasıdır; vasküler tonusun azaldığı durumda, kanın patolojik göllenmesini en aza indirmek ve gerilmemiş volümün harekete geçirilmesine yardımcı olmak için vazopressörler mümkün olduğunca erken kullanılmalıdır.

- İnotropik destek sağlanması hem preload'u hem de afterload'u optimize ettikten sonra hala organ hipoperfüzyon belirtileri ile birlikte yetersiz kalp performansı gösteren hastalar için ayrılmalıdır (*Critical Care, vol. 18, no. 5, article 532, 2014*).

İleri hemodinamik monitörizasyonun erken uygulanmasını destekleyen hiçbir kanıt yoktur. Kritik bakımda ekokardiyografinin yaygın kullanımı ile, kalp performansı ile ilgili birçok bilgi bir transtorasik 'prob' kullanılarak ve standart izleme ile (yani arteriyel basınç eğrisi) toplanabilir. Yeterli güvenilirliğe sahip daha invaziv yöntemler zor hastaların değerlendirilmesine ve daha az deneyimli hekimlerin altta yatan fiziyoolojiyi anlamasına ve tedavi hedeflerini takip etmesine yardımcı olabilir. (Şekil 3)



Şekil 3. Optimizasyon Fazında Sıvı Yükleme için Karar Verme Algoritması.

Kısaltmalar: KD-Kalp debisi; İND- Endikasyon;

(<http://dx.doi.org/10.1155/2015/729075>)

Stabilizasyon ve Gerileme/ Tahliye (Stabilisation and De-escalation/Evacuation):

Agresif ilk tedavinin ardından kısıtlayıcı bir yaklaşımın faydalı olduğu gösterilmiştir. Stabilizasyon fazındaki kısıtlayıcı idame (sıvı uygulaması), sonuçlarda düzelme ile ilişkilendirilmiştir. Optimizasyonu durdurmak için doğru zamanı tanımak hayati önem taşımaktadır; ancak bu kritik anı tam olarak net belirlemek için kanıta dayalı bir veri yoktur. Bununla birlikte oligürinin çözülmesi, laktat seviyelerinde düşüş ve ScvO₂'nin düzelmesi gibi geleneksel göstergeler ile özellikle baştaki dü-

şik arteriyel kan basıncının normal değerlere yükselmesi yardımcı olabilir; ancak bunlar her hastada meydana gelmeyebilir. Bu endekslerin hiçbirinin tek başına her hastada hedef olarak kullanılmak üzere yeterince yüksek bir hassasiyete (sensivite) sahip olmadığının bilinmesi önemlidir; bu nedenle, tüm bunları hesaba katmak anlamına gelen “*multimodal*” yaklaşım gerekli olabilir. Her durumda, optimizasyon aşaması ilk olaydan sonra 24 saatten daha uzun sürerse, düzelmiş sonuçlarla ilişkili değildir.

- Bu aşama birkaç gün sürebilir; hasta daha stabildir ve yavaş yavaş destekleyici ilaç tedavisinden uzaklaştırılır. Sıvı tedavisinin olumsuz etkilerinin önlenmesi önceliği ve IV sıvıları minimal idame infüzyonuna kadar kısıtlayarak hastanın sıfır veya negatif sıvı dengesine getirilmesi amaçtır.
- Tahliye fazı intravenöz sıvı tedavisinin son fazıdır; birkaç gün ile hafta sürebilir. GIPS (*global Increased Permeability Syndrome*), SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu, özellikle ARDS (*Acute respiratory distress syndrome*) ve AKI (*Acute Kidney Injury*) gibi aşırı sıvı yükünün yıkıcı olabileceği hastalarda çok önemlidir. “Negatif sıvı dengesi”nin amacının, kendiliğinden veya diüretiklerin kullanımı ile tetiklenebilen birikmiş sıvıyı uzaklaştırmak olduğu kabul edilmiştir.

Sıvı resüsitasyonu gereken hastaların çoğu kurtarma aşamasında bulunur.

- *İlk sıvı bolusundan sonra, amaç daha dikkatli sıvı uygulamasıyla doku perfüzyonunu sürdürmektir; böylece optimizasyon aşamasına ulaşılabacaktır. Hastalar daha sonra klinik durum düzeldikçe Stabilizasyon ve Tahliye aşamasına geçecektir ve şimdi öncelik IV sıvıların olumsuz etkilerini önlemek olmalıdır.*

Optimizasyon ve Stabilizasyon aşamaları arasındaki oldukça belirsiz sınır çizgisine bağlı olarak tahliyenin (*De-escalation*) başlatılması için en uygun an çözülmemiştir. Birçok hastada sıvı tahliyesi (“*De-escalation*”) spontan iyileşmenin bir sonucu olarak doğal olarak oluşan bir süreçtir. Bu sırada sıvı çıkarmaya zorlamak gereksizdir. Bununla birlikte, bazı durumlarda ya pozitif sıvı dengesi çok büyüktür ya da hastalıktan dolayı (böbrek yetersizliği, düşük debi sendromu gibi) ödemin spontan mobilize edilmesi azalır. Bu durumlarda aktif müdahale (dekonjesyon tedavileri) gereklidir.

Bu nedenle yakın zamanda “*diüretik duyarlılık testi*” de kullanıldı (*Critical Care, vol. 17, no.5, article R 207, 2013*). Böylece Diüretik/natriüretik olarak negatif sıvı dengesine erişebilecek hastaların belirlenmesine yardımcı olunabilir. Albümin ve furosemidin birlikte uygulanmasıyla negatif sıvı dengesinin elde edilmesinin sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bazı hastalarda diüretiklere

cevap zayıf kalır. Bu durumlarda, “**Tahliye**” (*Evacuation*) olarak da adlandırılan ekstrakorporeal yollarla aktif bir boşaltım (*De - escalation*) düşünülebilir.

Tablo 3. Hemodinamik Tedavinin 4 Fazı

	Kurtarıcı	Optimizasyon	Stabilizasyon	Tahliye (<i>De-escalation</i>)
Tedavi hedefi:	Şoku geri çevirme, hayat kurtarma	Yeterli doku perfüzyonu	Sıvı ile negatif sıvı dengesi	Sıvı toplanmasını geri çevirme ve ödemin çözülmesi
Zaman	Dakikalar	Saatler	Günler	Birkaç haftaya kadar
Hemodinamik hedefler	Perfüzyon basıncının otoregülatör eşikleri	Mikro/makro dolaşımın kan akımı parametreleri	Stabil hemodinamik durumlarda vazopressörlerin kesilmesi	Basınç ve kan akımının premorbid ve kronik değerlerine dönmesi
Tedavi seçenekleri	Hızlı Sıvı bolusları + VP.	Tekrarlanan SIVI zorlamalar +VP, +İNO	İdame sıvılar. + azaltılan veya kronik VA ajanlar	Sıvı atılımı için Diüretikler ve diğerleri

Kısaltma: VA- vazoaktif ajanlar; İNO- İnotropikler
(*BioMed Research International Volume 2015, Article ID 729075, 14 pages*
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/729075>)

Sıvı Duyarlılığının Belirlenmesi:

Sıvı duyarlılığı (yanıt verebilirliği), hipotansiyon ile giden durumu kritik hastaların tedavisinde giderek daha fazla kabul gören bir kavramdır. “Sıvı duyarlılığı” (yanıt verebilirliği) konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, ‘**Sıvı- zorlama**’ ile **Sıvı- bolusu**’ arasındaki farkları ayırt edebilmek çok önemlidir (*Kidney Dis 2016;2:64–71*):

- ADQI (*Acute Dialysis Quality Initiative* [Akut Diyaliz Kalite Girişimi]) XII uyarınca: İV sıvı bolusu tedavi edici bir müdahaledir ve hipotansif şoku düzeltmek için maksimum 15 dakika boyunca en az 500 ml hızlı sıvı infüzyonu verilmesi gerekir.

- **Sıvı- zorlama** ise tanısıl bir yöntemdir. 500-1000 ml kristaloid ve 300-500 ml koloidin 30 dakikada hızlı infüzyonu doku perfüzyonunun optimizasyonunda verilecek sıvıların etkinliği ile ilgili bilgiler (sıvı duyarlılığı için) sağlar.

Zorlama Sıvı Tedavisi Nedir? Sıvı zorlama sıvı cevabını (sıvı duyarlılığı, cevap-verebilirliği) belirlemek için altın standarttır; bir sıvı zorlama ardından atım hacmindeki değişikliktir. Bu tekniğin dezavantajı, faydası olmayan bir hastaya bol miktarda sıvı verilmesidir. Ancak cevap vermeyen kişi daha fazla sıvı almamalıdır; verilen küçük volümün (100-200 cc gibi) az zarar vermesi umulduğundan “mini-sıvı zorlama” uygulanabilmektedir.

Hetastarch (Hidroksietil Nişasta) daha önce sıvı zorlama için kullanılırken, artık önerilmez (kullanılacaksa %5 albümin iyidir).

Kristaloidler vücutta çok hızlı yeniden dağıtıldığından sıvı bolusu mümkün olduğunca çabuk verilmelidir. Miktarı kısmen infüzyon hızıyla belirlenen 200 ile 300 cm³ arasında bir bolus verilir. 1 dakika boyunca 100 ml kolloid içeren bir “**mini-sıvı zorlama**”, sıvı cevap verebilirliği için oldukça öngörücüdür (*Anesthesiology*. 2011;115:541–7).

- **Sıvı zorlama** bir teşhis aracı olarak kullanılır ve doku perfüzyonunun optimizasyonunda sıvıların etkisi hakkında bilgi sağlamak için 30 dakika boyunca 500-1.000 ml kristaloid veya 300-500 ml koloidin hızlı infüzyonu olarak tanımlanır. ‘**Sıvı zorlama (testi)**’ sırasında, sıvı türü (kolloid ve kristaloid) ve infüzyon hızı dışında hedeflerin ve güvenlik sınırlarının belirlenmesi gerekir.
- **Sıvı zorlamanın amacı;** Genellikle oksijen arz-talep uyumsuzluğunu, hipoperfüzyon durumunu, şok bulgu ve semptomlarını düzeltmektir; dolayısı ile sıvı zorlama testi hastanın İV sıvı tedavisine duyarlılığını tayin eder ve duyarlı hastalarda durumun hızla düzeltilmesi için aynı boluslar tekrarlanabilir (hipervolemi tehlikesi yakından izlenerek birkaç saatte >1 litreye kadar).
- **Güvenlik sınırları:** İV sıvının emniyetli bir şekilde uygulanabilmesi için aşırı volüm yüklenmesine bağlı gelişen pulmoner ödem, hipoksemi ve kalp yetmezliğinin semptom ve bulgularının erkenden tanınması için seri olarak fizik muayene ile izlenmesi gerekir.

İV Sıvı tedavisine cevap verebilirliğini tayin etmek için klinikte çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (**Tablo 4**).

Tablo 4. Sıvı Duyarlılığını Değerlendiren Teknikler**A. Statik basınç ve volüm parametreleri:**

- Santral ven basıncı (CVP)
- Pulmoner arter tıkalı basıncı (PATB)
- İnferyor/superiyor vena kava çapları
- Akım düzelme zamanı
- Sağ ventrikül diyastol-sonu volümü
- Sol ventrikül diyastol sonu volümü
- Mekanik ventilasyon sırasında SCVC/VC değişiklikleri

B. Kalp-akciğer ilişkisine dayanan dinamik teknikler:

- Nabız basıncı değişiklikleri
- Atım hacmi değişiklikleri
- Aortun kan akımı (Doppler ekokardiyografi)

C. Gerçek veya sanal sıvı zorlamaya dayanan teknikler.

- Pasif bacak kaldırma
- Hızlı sıvı zorlama (200-300 cm³)

A. Sıvı Duyarlılığının Statik Ölçütleri:

En sık kullanılan sıvı duyarlılığı ölçütlerinden ikisi; sağ ve sol ventrikülün diyastol-sonu volümlerinin (preload) yerine, sırasıyla SVB ve tıkalı pulmoner arter basıncıdır (kalbin dolmuş basınçları). İntraventriküler volümleri tahmin etmek için basınç ölçümlerinin kullanılmasında, basınç ve hacim arasında doğrusal bir ilişki olduğu varsayılırken, bu ilişki eğriseldir (Bakınız Bölüm -1.1). SVB'lerin, mutlak statik ölçütten ziyade ilave volüme cevap olarak dinamik yükselmesi klinik olarak değerlidir; preload'un önemli bir belirleyicisi olarak düşünülmalıdır.

Bağımsız bir değişken olarak (Frank-Starling eğrisindeki 'X' eksenini) SVB'deki herhangi bir artışın kalp debisinde artışla ilişkili olabileceği varsayılmıştır. Ayrıca; (1) sistemik veya pulmoner hipertansiyonun uzun süreli etkileri, restriktif ventriküler hastalıklar, konstriktif perikardiyal fizyoloji ve kapak bozuklukları nedeniyle bozulmuş, azalmış ventrikül kompliyansı gibi faktörlerin tümü basınç-volüm ilişkisini bozabilir; "daha düşük volüm eklemesine, normal ventrikül kompliyansına göre özellikle diyastol-başı ve izovolemik kontraksiyon sırasında (ventrikül gevşeyerek volümünü arttıramadığından), daha hızlı ve abartılı intraventriküler basınç

yanıtı” vardır (Bölüm 1.1). Bir diğer önemli konu ise, (2) her hastanın farklı miyokard kontraktilitesine sahip olması ve bu nedenle bireyselleştirilmiş Frank-Starling eğrisi şekli ve dikliği olmasıdır. (Şekil 6)

- *KY’den mustarip hastalar ile benzer (birbirine yakın) kardiyak dolum basıncına sahip normal bireyler karşılaştırıldığında; bunlara aynı miktarda sıvı verildiğinde kalp debisinde sadece sınırlı bir artış gösterirler.*

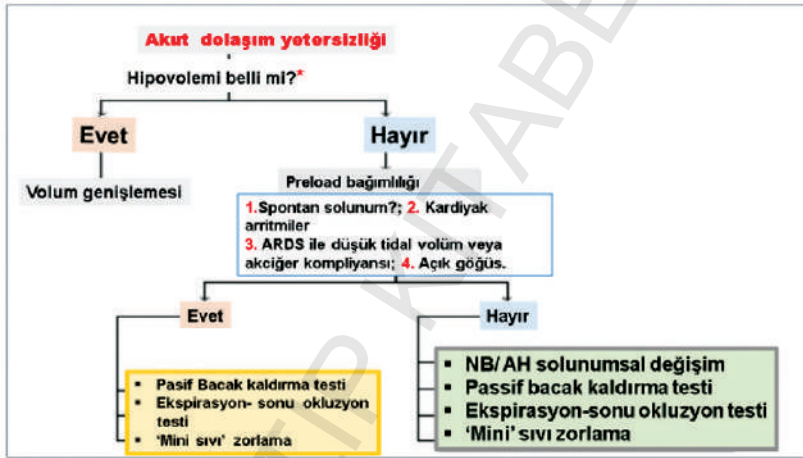
Hipovolemik şoklu hastaların sıvı resüsitasyonu sırasında SVB ile kan volümü değişiklikleri arasında zayıf bir korelasyon (ilişki) bulundu.

Yoğun Bakımda Mekanik Ventilasyon Desteğinde Sistolik Disfonksiyonlu Hastada Volüm Duyarlılığının Tayini ve Zorlukları:

- **Vena Kava Çapının Solunumsal Değişimi:** Mekanik ventilasyon, vena kava çaplarında bazı değişikliklere neden olabilir. Yüksek kompliyansı nedeniyle hipovolemide, normo veya hipervolemi durumuna göre değişikliklerin görülme olasılığı daha yüksektir. İ inferior vena kava çapının toraksa girdiği noktada solunumsal değişiminin, sıvı duyarlılığını güvenilir bir şekilde öngördüğü gösterilmiştir. Vena kava superiorun solunumsal çökebilirliği (collpsibility) için de bu durum böyleydi. Bu yöntemlerin en önemli sınırlaması, esasen homojen olmayan solunum eforları nedeniyle sadece spontan solunum aktivitesi durumunda öngörücü değere sahip olmalarıdır.
- Nabız basıncı-volümü değişimine gelince; düşük akciğer kompliyansı ve düşük tidal volümlü mekanik ventilasyon, teorik olarak ventilasyonun vena kava çapı üzerindeki etkisini en aza indirir ve böylece yöntemi geçersiz kılabilir. Aksine, bu yöntem kardiyak aritmilerde kullanılabilir.
- İ inferior vena kavanın solunum varyasyonunun önemli bir avantajı, transtorasik ekokardiyografi ile elde edilen basit bir ölçüm olmasıdır. Bu, arteriyel kanülasyon (nabız basıncı değişimleri için) henüz yapılmadığında, bakımın erken safhasında özellikle yararlı olabilir.
- Superior vena kavanın çökebilirliğini ölçmek çok daha zordur ve transözofageal ekokardiyografi gerekir. Arteriyel kateter yerleştirilmiş bir hastada nabız basıncı değişimlerini kullanmak, superior vena kava çökebilirliğinden daha kolaydır.
- **Ekspirasyon-sonu oklüzyonu testi** (The End-Expiratory Occlusion (EEO) Test) Hemodinamik etkileri: Yukarıda belirtildiği gibi, mekanik ventilasyon siklusu sırasında inspirasyonda kardiyak preload düşer. Ekspirasyon sonunda mekanik ventilasyonun birkaç saniye durdurulması bu sıklık azalmayı kesintiye uğratar; yani ekspirasyon sonu tıkanıklığı (EEO) kardiyak preload’da geçici bir artışa neden olur. Bu artış, preload bağımlılığının test edilmesini sağlar.

Eğer Sağ ventrikül preload'a bağımlıysa EEO sağ ventrikül debisinde artışa neden olur. EEO süresi, bu artan debinin pulmoner dolaşım yoluyla sol kalp boşluklarına iletilmesi için yeterince uzunsa, SV preload'u artacaktır. Eğer SV de preload'a bağımlıysa, EEO sonunda kalp debisinin artışına neden olacaktır (Şekil 6 bkz. 867). 15 saniyelik bir EEO testi sırasında kalp debisi %5'ten fazla artarsa, volüm duyarlılığı iyi güvenilirlikle öngörülebilir.

Avantajları ve Kısıtlamalar: Basitliğinin ötesinde, EEO testinin bir avantajı, kardiyak aritmilerde kullanılabilmesidir; çünkü etkisini birkaç kardiyak siklus kapsayan bir sürede (15 saniye) gösterir (Şekil 4).



Şekil 4. Sıvı Uygulamasının Karar verme Algoritması. Henüz sıvı verilmemişse, şokun çok başlangıç aşamasında:

Hemorajik şok durumunda veya ishal, kusma veya ketoasidoz nedeniyle hipovolemik şok durumunda

Kısaltmalar: AH- Atım hacmi; NB- Nabız basıncı;

(<http://dx.doi.org/10.1155/2015/729075>)

EEO testi; çok belirgin bir tetikleme aktivitesi EEO'yu 15 saniyelik kesintiye uğratmadıkça, tamamen paralizi olmamış veya derin sedasyona sahip olmayan hastalarda kullanılabilir. EEO testinin bir başka sınırlaması, nabız kontur analizi gibi anında bir kalp debisi ölçümü ile değerlendirmenin (örneğin PİCCO ile) çok daha kolay olmasıdır.

EEO sırasında arteriyel nabız basıncındaki artış aynı zamanda sıvı duyarlılığının bir göstergesi olsa bile, arteriyel basınç eğrisinin kâğıt üzerine bastırılmasını veya arteriyel basınç eğrisinin, birçok standart başucu monitörünün izin vermediği büyük bir ölçekte görüntülenmesini gerektirir. EEO testi, pozitif ekspirasyon sonu basıncı ne olursa olsun (5 veya 13 cm H₂O) geçerliliğini korur.

- **Sıvı zorlama:** Sıvı duyarlılığını test etmenin en sezgisel yolu, küçük miktarda bir sıvı uygulayarak bunun kalp debisi üzerindeki etkilerini gözlemek ve daha sonraki daha büyük miktarlarda sıvı tedavisi ile sağlanan büyük volüm genişlemesine de benzer etkiler göstermesini beklemektir. Sıvı zorlamanın dezavantajı, testin yaygın olarak 300-500 ml sıvı infüzyonu ile yapılmasıdır. Bu volüm özellikle kısa sürede hızla verildiğinde ihmal edilebilir olmaktan çok uzaktır.

Gerçekten de, şokun erken safhasında gerekli olabileceği için günde birkaç kez sıvı zorlama (tedavi amaçlı olarak) gerçekleştirmek, özellikle kardiyak fonksiyonu bozulmuş hastalarda (sistolik disfonksiyon ve normal fonksiyon ile hipodiyastolik [restriktif, konstriktif, hipertrofik ve iskemik etiyolojiler] sendromlarda) kaçınılmaz olarak aşırı sıvı yüklenmesine katkıda bulunan önemli bir toplam sıvı hacmine (pulmoner konjesyon ile nefes darlığına) yol açar.

“**Mini sıvı zorlama**” alternatif olarak tanımlanmıştır. Sadece 100 ml koloidin atım hacmi üzerindeki etkileri, 500 ml volüm genişlemesi ile sağlanan kalp debisi yanıtını öngördü (**Şekil 6**). Atım hacmindeki bu değişiklikler ekokardiyografi ile tahmin edildi. Bununla birlikte, az miktarda sıvı atım hacmi ve kalp debisinde sadece küçük değişikliklere neden olabilir; bu nedenle, bu test için kalp debisinin çok hassas bir teknikle ölçümü gerekir.

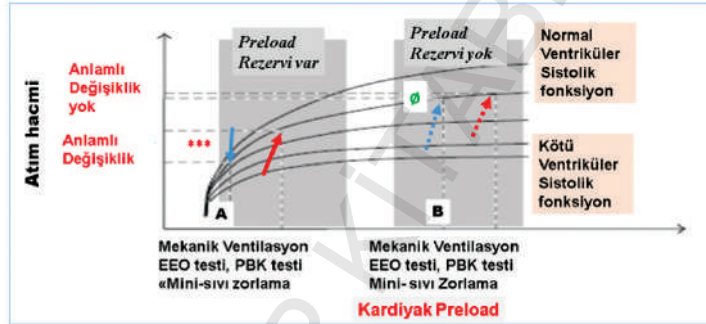
Pasif Bacak kaldırma (PBK) testi: Hemodinamik etkileri. Yarı yaslanmış pozisyonda yatan bir hastada, alt ekstremitelerin 45°’de yükseltilmesi ve gövdenin düşürülmesi (bu sırada bacaklar ve gövde arasında en az 135° açı olmalı), venöz kanın vücudun alt kısmından kalp boşluklarına doğru bir transferine neden olur. PBK; sağ ve sol kalbin preload’unu artırır ve geçici ve geri dönüşümlü bir “öz-hacim zorlama” gibi davranır (**Şekil 6**). PBK, Preload duyarlılığı testi olarak gösterilmiştir (**Şekil 5**). Kalp debisinin yaklaşık %10’un üzerine çıkması, iyi bir duyarlılık ve özgüllük ile sonraki sağlanacak volüm genişlemesi yanıtını öngörür.

- Her birey alt ekstremitelerde yaklaşık 300 ml tam kan depolar. Pasif bacak kaldırma, toplam vücut volümüne ekmeden preload’da hızlı bir artış sağlayacaktır (**Şekil 5**).



Şekil 5. Pasif Bacak Kaldırma Manevrası:

Yarı yatar durumdaki hastanın yatağına sırtını düşürülmesi ve bacaklarının 45° kaldırılması ile (Bacaklar- zemin arası açısı 45°, toraks ile bacaklar arasındaki açı 135°) yapılan sıvı duyarlılık testi



Şekil 6. Ventrikülün Kasılma Durumuna Bağlı Olarak Kalp Fonksiyon Eğrileri

Ventriküller kardiyak fonksiyon eğrisinin (Starling) dik kısmında çalışıyorsa (normal fonksiyon ile kontraktilite); MV, EEO, PLR veya "mini sıvı zorlama" tarafından indüklenen kardiyak preload'da meydana gelen artış ile; atım hacminde önemli değişikliklere ve anlamlı artışa neden olur (mavi ok preload artışı ile kırmızı ok = [Kontraktilite normal ise preload rezervi olanlarda veya zorlama sıvı katkısı ile preload atım hacmi artar [kırmızı***]).

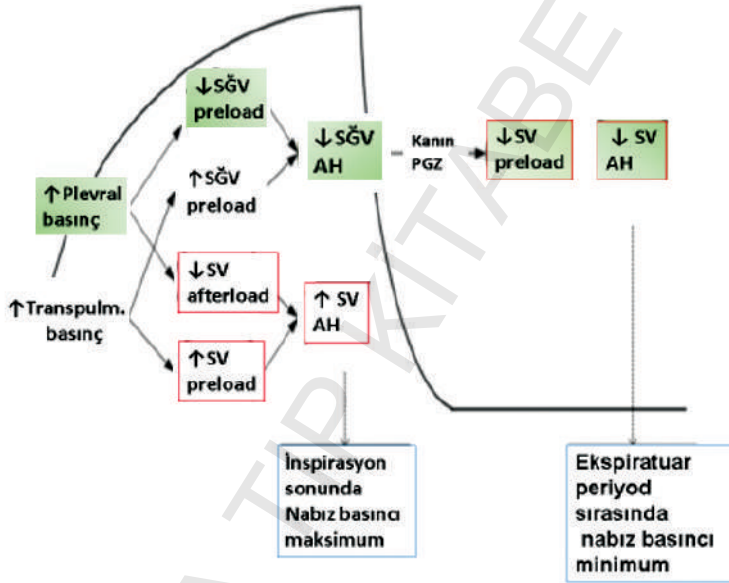
A- Buna karşılık preload indüklenemeyen yani preload rezervi olmayanlarda kontraktilite normal olsa da atım hacminde anlamlı artış olmayacaktır. Noktalı- mavi ok- preload artışı ile noktalı kırmızı ok'a; fakat atım hacminde artış anlamlı değildir [yeşil Ø]. Ventrikül fonksiyonu kötü hastalarda preload rezervi olanlarda zorlama ile atım hacminde hafif fakat anlamsız artış olmuştur; olası "rezerv Starling'in" tetiklenmesi sonucunda.

Kısaltmalar: MV-mekanik ventilasyon; EEO-ekspirasyon sonu oklüzyon; PBK-pasif bacak kaldırma. Sonuçta sıvı zorlama ile hastanın atım hacminin artışı için gerekli olan 2 hemodinamik parametre: normal ventrikül fonksiyonu (kontraktilite) ve mevcut preload rezervi (dolum volümü düşük olmayan kalp). (BioMed Research International Volume 2015, Article ID 729075, 14 pages, değiştirilerek alınmıştır).

B. Sıvı Duyarlılığının Dinamik Ölçütleri:

Mekanik olarak ventile edilenlerde kalp-akciğer etkileşimleri sıvı duyarlılığının değerlendirilmesi için bir fırsat sağlayabilir.

- Her iki ventrikül de sıvıya duyarlı olduğunda, mekanik ventilasyon sırasında atım hacmi her nefeste değişir; kapsamı sıvı duyarlılığının derecesine bağlıdır. İnternal (spontan) solunumu olmayan ve mekanik ventilasyonda olan hastalarda intratorasik basınç teorik olarak ventilatör tarafından belirlenir. (Şekil 7).



Şekil 7. Mekanik Ventilasyon Sırasında Kalp Akciğer Etkileşimi

Kısaltmalar: SV- sol ventrikül; AH- atım hacmi; SĞV- sağ ventrikül; PGZ- Kanın pulmoner transit geçiş süresi; Transpulm- transpulmoner.

(P.E. Marik, Evidence-Based Critical Care, DOI 10.1007/978-3-319-11020-2_9)

Pozitif basınçlı inspirasyon sırasında; toraks içi basınçta artış, preload ve dolayısıyla atım hacminde düşüğe neden olur. Aksine *ekspirasyon* sırasında; intratorasik basınçta hızlı düşüş, venöz dönüş, preload ve atım hacminde artışla ilişkilidir (normalde inspiryumda sağ ventrikül dolumu artarken sol ventrikülünkü düşer, tersine ekspiryumda sağın dolumu düşer solunki ise artar; her iki ventrikülün de atım hacmi doluma paralel seyreder).

- Sıvıya duyarlı olan hastalarda, solunum siklusu sırasında sağ ve sol kalbin atım hacmindeki değişiklikler nabız basıncı değişiklikleri ile koreledir; sıvı duyarlı-

lığının belirlenmesinde kullanılabilirler (**Şekil 7**). Sıvı duyarlılığının ön görünümünde solunum siklusu sırasında nabız basıncının anlamlı değişkenliği geçerli ve anlamlı bir göstergedir.

Aort kan akımı ölçümü için özofagus Doppler (atım hacmi için), inferior vena kava çökebilirlik indeksi (*inferior vena cava collapsibility index*) dahil mekanik ventilasyon sırasında atım hacmi değişkenliğinin diğer göstergeleridir.

Sıvı duyarlılığının öngörülmesinde kalp-akciğer ilişkisinin kullanımında dikkat edilmesi gereken uyarılar:

- Böyle bir ilişkiyi kullanabilmek için, hastaların mekanik ventilatörde iken solunum eforu olmaması gerekir.
- Ek olarak, test sırasında Tidal volüm 8-10 ml/kg'da ayarlanmalıdır.
- Son derece sınırlı akciğer kompliyansı, aritmilere bağlı atımdan atıma değişen nabız basıncı değişkenliği, sağ ventrikül yetmezliği ve açık göğüs yaraları bu testlerin tanısal değerini kısıtlar.

Sıvı Tipleri

Kritik hastalar için resüsitasyon sıvılarının iki primer tipi vardır: Kolloidler ve kristaloidler.

Kolloidler:

Kolloidler, bir taşıyıcı araç içinde süspansiyon halinde tutulan yüksek moleküler ağırlıklı bileşiklerin bir sınıfından oluşur. Normal fizyolojik koşullar altında; damar içinde kalırlar, onkotik basınç verirler ve plazma genişlemesi sağlarlar. Albümin ve nişastalar, etki süreleri ve tolere edilebilirlikleri nedeniyle pratikte en yaygın kullanılan kolloidlerdir; ancak jelatinler ve dekstranlar da kullanılabilir. Bu uygulamaların her biri ile onkotik gradyanın interstisyel sıvıyı intravasküler boşluğa çektiği düşünülür; burada volüm genişletme etkinliği yaklaşık aynı miktarda kristaloide göre daha fazladır. Kolloidlerin volüm tutucu potansiyelinin büyüklüğü, orijinal olarak varsayıldığından daha sınırlıdır; benzer miktarlarda verildiğinde kolloidler ile tutulan volüm miktarı kristaloidler ile tutulan volümün 1.5 katıdır.

- İnsan Albümini, doğal bir kolloiddir; insan plazmasından elde edilir, dolayısı ile kristaloid ve diğer kolloidlere göre kaynağı sınırlıdır. Albümin, endojen olarak karaciğer tarafından sentezlenir ve intravasküler kolloidal onkotik basıncın %80'inden sorumludur. Plazma genişlemesini destekleyen bir onkotik gradyan

potansiyeline ek olarak, laboratuvar ve klinik öncesi modeller; endojen albüminin antioksidan etkiler sergilediğini, serbest radikalleri temizlediğini, birçok molekül ve ilaç için kritik bir taşıma proteini olarak işlev gördüğünü ve enflamatuvar yanıtı modüle edebileceğini bulmuştur (*Boldt J: Use of albumin: an update. Br J Anaesth 2010; 104: 276–284*).

- Ticari olarak temin edilebilen egzojen izo-onkotik (%4-5) veya hiper-onkotik (%20-25)* albümin preparatlarının uygulanmasının bu kolligatif (bağla-şık) olmayan süreçleri yaklaşık aynı etkileyip etkilemediği ve bunun klinik sonuçlarda iyileşmeye dönüşüp dönüşmediği belirsizdir.

*Human Albumin (Octapharma) %20 50 ml, IV infüzyon için çözelti içeren flakon.

- **Nişastalar:** Sorgum (süpürge darısı), mısır veya patateslerden amilopektinin hidroksietillenmesiyle hazırlanan bir grup yarı sentetik kolloiddir. Bu ürünler izo-onkotik (%6) veya hiper-onkotik (%10) olabilir ve moleküler ağırlık (70-670 kD) ve molar ikame derecesi veya başka bir deyişle, glikoz monomeri başına hidroksietil gruplarının sayısına (0.4-0.7) göre Nişastalar iki ana özelliğe göre sınıflandırılır. Birinci ve ikinci nesil nişastalar, daha yüksek moleküler ağırlıkları olduğu ve daha fazla molar ikame [yerine koyma] (0.5-0.7) kullandığı için bu özellikleri intravasküler volüm genişlemesinin uzamasına neden olmuştur. Ancak bu fayda ile toksisitesinde artış da gelişir; ilk nişasta preparatlarının pıhtılaşma parametrelerini değiştirdiği ve cilt, karaciğer ve böbreklerde birikerek kaşıntı ve son organ disfonksiyonuna, özellikle akut böbrek hasarına (AKI), yol açtığı bulunmuştur. Genellikle “Tetrastarch” (kısaca HES de denir) olarak adlandırılan üçüncü nesil nişastaların moleküler ağırlıkları ve ikame derecesi daha düşüktür.

Son HES literatürünün sonuçları; HES uygulaması sırasında ve süresindeki değişkenlik, sıvı kullanımı algoritmalarındaki tutarsızlıklar, hemodinamik instabilitenin varlığı veya yokluğu ve başlangıçtaki böbrek fonksiyon bozukluğu olan bireylerin dahil edilmesi nedeniyle değerlendirilip sorgulanmıştır: Bu faktörlerden bağımsız olarak, hipovolemik kritik hastalarda HES’in diğer sıvı resüsitasyon stratejilerine göre üstünlüğünü öneren ikna edici bir kanıt yoktur (*Shippy CR, Appel PL, Shoemaker WC: Reliability of clinical monitoring to assess blood volume in critically ill patients. Crit Care Med 1984; 12: 107–112.*).

- Özetle HES (hidroksietil nişastalar), salin ile karşılaştırıldığında herhangi bir etkinlik yararı sağlamamış, aksine özellikle RRT (renal replasman tedavisi) ihtiyacı yüksek yan etki riski ile ilişkilendirilmiştir.

Kristaloidler:

'Normal Salin' veya %0.9 NaCl olarak adlandırılan bu solüsyonların temel resüsitasyon solüsyonlarına benzerliği sadece sınırlıdır. "Normal" olarak adlandırılan bu açıklama, 154 mmol/L sodyum ve 154 mmol/L klorür solüsyonunun hiçbir şekilde hücre dışı sıvının kompleks bileşimine benzememesinden dolayı açıkça yanlışır. Aslında bu Suprafizyolojik klorür konsantrasyonudur (normal değer 97-107 mmol/L); pH düşük ve potasyum, bikarbonat, kalsiyum, magnezyum ve fosfor dahil olmak üzere diğer gerekli hücre dışı iyonlar eksiktir; dolayısı ile bu solüsyonlar daha dengeli solüsyonlar ile sıvı resüsitasyonuna kıyasla farklı bir fizyolojik etki ortaya çıkarırlar:

- Aşırı egzojen klorür uygulamasının renal arter vazokonstriksiyonunu, AKI'yi (akut böbrek hasarı), hiperkloremik metabolik asidozu, gastrointestinal disfonksiyonu ve enflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu indüklediği gösterilmiştir.
- Dengeli tuz solüsyonlarının kullanımında Hiperkalemi riski vardır; ancak karşılaştırmalı kanıtlar bu şüpheyi büyük ölçüde geçersiz kılmıştır ve büyük miktarda %0.9 NaCl uygulamasından sonra ortaya çıkan metabolik asidozun, bunun yerine hücre dışı potasyum kaymalarını ve bunun sonucunda hiperkalemiyi tetikleyebileceğini belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Frank van Haren. Personalised fluid resuscitation in the ICU still a fluid concept?. Critical Care 2017, 21(Suppl 3):313 (DOI 10.1186/s13054-017-1909-5).
2. Smita Padhi, Ian Bullock, Lilian Li, Mike Stroud, on behalf of the Guideline Development Group. Intravenous fluid therapy for adults in hospital: summary of NICE guidance. BMJ 2013;347:f7073 (doi: 10.1136/bmj.f7073).
3. Anjum Naz, Arcojit Ghosh. Intravenous fluid therapy in intensive care units. Where do we stand?. Central Journal of ISA 2018;2(1):3-7.
4. Ali Al-Khafaji, Andrew R Web. Fluid Resuscitation.
5. Andrew K Hilton, Vincent A Pellegrino and Carlos D Scheinkestel. Avoiding common problems associated with intravenous fluid therapy. MJA 2008; 189: 509-513
6. Chevront, Robert W Kenefick, Kurt J Sollanek, Brett R Ely, and Michael N Sawka. Water-deficit equation: systematic analysis and improvement. Am J Clin Nutr 2013;97:79-85.
7. Kianoush Kashani. Management for Critically Ill Patients: A Review of the Current State of Fluid Therapy in the Intensive Care Unit. Kidney Dis 2016;2:64-71
8. Paul Frost. Intravenous fluid therapy in adult inpatients. BMJ 2014;350:g7620 (doi: 10.1136/bmj.g7620 (Published 6 January 2015)
9. Fluid Responsiveness and Fluid Resuscitation. P.E. Marik, Evidence-Based Critical Care, © Springer International Publishing Switzerland 2015 (DOI 10.1007/978-3-319-11020-2_9).
10. NICE guideline. Intravenous fluid therapy in adults in hospital. Clinical guideline Published: 10 December 2013 (nice.org.uk/guidance/cg174)

EMA TIP KİTABEVİ

5.3.E

NICE Kılavuzlarında - Hastanede Erişkinlerde İntravenöz Sıvı Tedavisi

Başlarken: 1999'daki Perioperatif Ölümlere İlişkin Ulusal Gizli Sorgulama raporu ('*The National Confidential Enquiry*'), çok fazla veya çok az sıvı infüzyonu sonucunda hastanede yatan önemli sayıda hastanın öldüğünü vurguladı. Her ne kadar yanlış sıvı tedavisinin hastanın zararından sorumlu olduğu nadiren bildirilse de İV sıvı ve elektrolit tedavisindeki her beş hastanın birinden fazlasında uygun olmayan kullanıma bağlı komplikasyon veya morbidite gelişmesi muhtemeldir.

NICE Kılavuzunun Amacı, Klinisyenlerin Aşağıdakileri Anlamalarına Yardımcı Olmaktır:

- Sıvı reçetelemesini destekleyen fizyolojik prensipler
- Hastalık durumlarında sıvı dengesini etkileyen patofizyolojik değişiklikler
- Sıvı tedavisinin endikasyonları
- Mevcut çeşitli sıvıların seçim nedenleri ve sıvı dengesini değerlendirme ilkele-ri.

NICE kılavuzunun Önerileri 16 yaşın altındaki hastalar, hamile kadınlar, ciddi karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar, diyabet veya yanık hastaları için geçerli değildir (vurgulamak önemlidir). Bu kılavuz, intravenöz sıvı tedavisi alan ve hastanede bulunan 16 yaş üstü kişilerin bakımı konusunda en iyi uygulama önerilerini sunmaktadır.

- Bu kılavuzun; hastanede yatan hastalara daha iyi sıvı reçetelenmesine, morbidite ve mortalitenin düşürülmesine ve klinik olarak daha iyi hasta sonuçlarına yol açacağı umulmaktadır.

UYGULAMA İÇİN TEMEL ÖNCELİKLER

Aşağıdaki öneriler uygulama için öncelikler olarak belirlenmiştir.

İntravenöz Sıvı Tedavisinin Prensipleri ve Protokolleri

- *IV Sıvıları Reçete Ederken, 5 R'i Hatırlayın:*

Resüsitasyon, Rutin idame, Yerine koyma, Yeniden Dağıtım ve Yeniden Değerlendirme (*Resuscitation,- Routine maintenance,- Replacement,- Redistribution and- Reassessment*).

- *IV sıvı tedavisine Protokolün bir parçası olarak sunulmalı.*
 - Hastaların sıvı ve elektrolit ihtiyaçlarını değerlendirmek için **Algoritma-1** izlenir: Değerlendirme.
 - Hastaların sıvı resüsitasyonu için IV sıvıya ihtiyacı varsa, **Algoritma-2** izlenir: Sıvı resüsitasyonu.
 - Hastalar rutin idame için IV sıvılara ihtiyaç duyarsa, **Algoritma-3** izlenir: Rutin idame *sıvı* uygulama.
 - Eğer hastalar mevcut eksiklik veya fazlalıklarına, devam eden anormal kayıplarına veya anormal sıvı dağıtımına yönelik ilave IV sıvılara ihtiyaç duyarsa, **Algoritma-4** izlenir: Yerine koyma ve yeniden dağıtım.
- Hastanın değerlendirme ve izleme planı olmalıdır. Bu plan sonraki 24 saatteki sıvı ve elektrolit reçetesinin detaylarını kapsamalıdır.
 - Başlangıçta, İV sıvı tedavi planı günlük olarak bir uzman tarafından gözden geçirilmelidir. Durumu stabil olan ve uzun süreli IV sıvı tedavisi alan hastalar için İV sıvı tedavi planları daha az sıklıkla değerlendirilebilir.

Değerlendirme ve İzleme

Hastanın hikayesi, klinik muayenesi, güncel ilaçları, klinik izleme ve laboratuvar araştırmaları ile muhtemel sıvı ve elektrolit ihtiyaçları değerlendirilir:

- **Hasta Hikayesi:** Hasta hikayesi; geçmişte kısıtlanmış herhangi bir sıvı alımını, susuzluğu, anormal sıvı kayıplarının miktarını ve bileşimini (devam eden kayıpların çizelgesi) ve yetersiz beslenen ve yeniden besleme (Refeeding) sendromu riski taşıyan hastalar da dahil olmak üzere her komorbiditeyi kapsamalıdır.

- **Klinik Muayene:** Hastanın sıvı durumunun aşağıdakileri de ihtiva eden değerlendirilmesi yapılmalıdır:
 - Nabız, kan basıncı, kapiller yeniden dolma süresi ve juguler venöz basınç
 - Pulmoner veya periferik ödem bulunması
 - Postural hipotansiyon bulunması
- **Klinik İzlem:** Şu andaki durumu ve eğilimleri içermelidir:
 - Ulusal Erken Uyarı skoru (NEWS- [*National Early Warning Score*])
 - Günlük sıvı dengesi (vücuda alınan- atılan sıvılar) çizelgeleri
 - Vücut ağırlığı.
- **Laboratuvar İncelemeleri:** Şu andaki durumu ve eğilimleri içermelidir:
 - Tam kan sayımı
 - Üre, kreatinin ve elektrolitler

IV sıvı almaya devam eden tüm hastalar düzenli olarak izlenmelidir. Başlangıçta en azından günlük olarak klinik sıvı durumu, laboratuvar analizleri (üre, kreatinin ve elektrolitler ile) ve sıvı dengesi çizelgeleri ile birlikte, haftada iki kez vücut ağırlığının ölçümü değerlendirilmelidir. Bu hastalarda mevcut veya gelişecek aşağıda belirtilen sıvı dinamikleri ile ilgili durumların farkında olunması için klinisyen hasta yatak başında yakından izlemelidir; bu durumlar:

- Yerine koyma (replasman) veya yeniden dağıtım problemlerine yönelik İV sıvı tedavisi alan hastaların daha sık izlenmesi gerekebilir.
- Yüksek volümlü gastrointestinal kayıpları olan hastalarda ek olarak idrarda sodyumun izlenmesi yararlı olabilir; azalmış idrar sodyum atılımı [30 mmol/L'den az], plazma sodyum seviyeleri normal olsa bile toplam vücut sodyum miktarının azaldığını (boşalmış) gösterebilir. Üriner sodyum miktarı ayrıca hiponatremi nedenini de gösterebilir; ödemli hastalarda negatif sodyum dengesinin sağlanmasına rehberlik edebilir. Bununla birlikte, böbrek yetmezliği veya diüretik tedavisi varlığında idrar sodyum değerleri yanıltıcı olabilir.
- Uzun dönem İV sıvı tedavisi alan ve durumu stabil olan hastalar daha az sıklıkla izlenebilir; ancak izleme sıklığını azaltma kararları İV sıvı tedavi planında ayrıntılı olarak belirtilmelidir.

Resüsitasyon

- Hastaların İV sıvı resüsitasyonuna ihtiyacı varsa; 15 dakikadan daha kısa bir sürede 500 ml bolus olarak 130-154 mmol/L aralığında sodyum içeren kristalloidler verilmesi gerekir.

Rutin İdame

- Eğer hastaların sadece rutin idame (optimum volüm durumunu idame ettirmek) için İV sıvılara ihtiyacı varsa, ilk reçete aşağıdakilerle sınırlandırılır:
 - 25-30 ml/kg/gün su ve
 - Yaklaşık 1 mmol /kg/gün potasyum, sodyum ve klorür ve
 - Açlık ketozisini sınırlamak için yaklaşık 50-100 g/gün glikoz (Bu miktar hastaların beslenme ihtiyaçlarını karşılayamaz).

Kılavuz Tavsiyeleri:

Intravenöz Sıvı Tedavisi için Prensipler ve Protokoller:

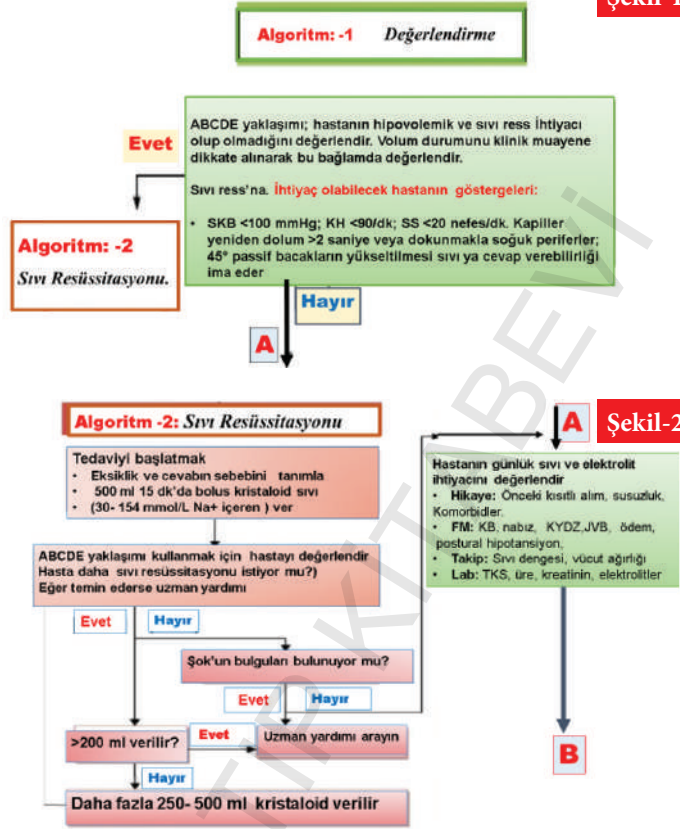
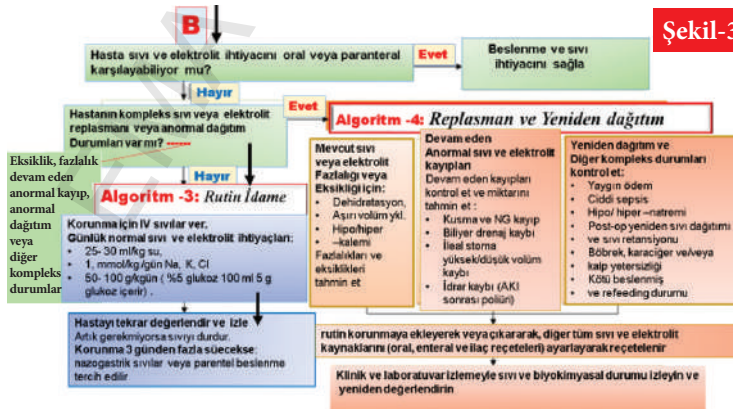
Hastaların sıvı ve elektrolit ihtiyaçlarının değerlendirilmesi ve tedavisi **iyi hasta bakımı** için esastır.

- Hastanede her hasta koğuşı incelemesinin (hastanede yatan hastaların sabah vizitesinin) bir parçası olarak hastaların sıvı ve elektrolit ihtiyaçları değerlendirilerek tedavi edilmelidir.
- İV sıvı tedavisi *sadece ihtiyaçları oral veya enteral yollarla karşılanamayan hastalar için sağlanmalı ve mümkün olan en kısa sürede durdurulmalıdır.*
 - İV sıvıları nitelikli ve uzman klinisyenler reçete etmeli, uygulamalı ve İV sıvı alan hastaları değerlendirmeli ve izlemelidir.
 - İV sıvıları reçete ederken 5 R prensibi unutulmamalıdır (*Resuscitation, Routine maintenance, Replacement, Redistribution and Reassessment*).
 - İV sıvı tedavisi protokolün (İV sıvı tedavisi Algoritmaları) bir parçası olarak sunulmalı:

- Algoritma-1 izlenerek hastanın su ve elektrolit ihtiyacı değerlendirilir [**Değerlendirme**].
- Eğer hastanın su ve elektrolit ihtiyacı varsa Algoritma-2 izlenir [**Sıvı Resüsitasyonu**].
- Eğer hastaya rutin idame için İV sıvı gerekirse Algoritma-3 izlenir [**Rutin idame**].
- Eğer hastalar mevcut eksiklik veya fazlalıklarına, devam eden anormal kayıplarına veya anormal sıvı dağıtımına yönelik IV sıvılara ihtiyaç duyarsa Algoritma-4 izlenir: [**Yerine koyma ve Yeniden dağıtım**].

IV Sıvı Tedavisi için Algoritmalar:

(Sırasıyla Şekiller – 1, 2, 3).

Şekil-1**Şekil-3**

Şekil 1, 2, 3. İntravenöz sıvı tedavisi için Prensipler ve Protokoller - Yetişkinlerde IV sıvı tedavisi için algoritmalar

Kısaltmalar: resss- sıvı resüsitasyon; SS- solunum sayısı; KH-kalp hızı; NG- nazogastrik; AKI- akut böbrek hasarı; yükl- yükleme; KYDZ- kapiller yeniden dolum zamanı; JVB-Juguler venöz basınç

National Institute for Health and Care Excellence 2013. (Mopdifiye edilerek; "aslına sadık kalınarak üç parça halinde" sunulmuştur).

- *IV sıvı reçeteleri Aşağıdaki Bilgileri İçermelidir:*
 - Uygulanacak sıvı türü.
 - Uygulanacak sıvının hızı ve volümü.
 - Hastalar, sonraki 24 saat içindeki sıvı ve elektrolit reçetesi, değerlendirme ve izleme planı ayrıntılarını içeren bir İV sıvı tedavi planına sahip olmalıdır:

Başlangıçta, İV sıvı tedavi planı günlük olarak bir uzman tarafından gözden geçirilmelidir. Durumu stabil olan ve uzun süreli İV sıvı tedavisinde olan hastalar için İV sıvı tedavi planları daha az sıklıkla değerlendirilmelidir.

- IV sıvıları ve elektrolitleri reçete ederken; herhangi bir oral veya enteral alım dahil tüm diğer sıvı ve elektrolit alım kaynaklarını ve ilaçları, İV beslenme, kan ve kan ürünleri dahil tüm alımları dikkate alınmalıdır.
- Hastaların kendi sıvı dengesine değerli katkıları vardır. Bir hastanın İV sıvıya ihtiyacı varsa, karar kendisine açıklanmalıdır; sıvı dengesini ayarlaması gerekiyorsa dikkat etmesi gereken bulgu ve semptomlar tartışılır. Mümkünse veya sorulduğunda, yazılı bilgi verilmelidir (hastanın aile üyeleri veya bakıcıları dahil).

Değerlendirme ve İzleme

İlk Değerlendirme:

Hastanın hipovolemik olup olmadığını değerlendirin.

Bir hastanın acil sıvı resüsitasyonuna ihtiyaç duyabileceğini işaret eden göstergeler:

- Sistolik kan basıncı <100 mmHg.
- Kalp hızı >90/dk.
- Kapiller yeniden dolun zamanı >2 saniye veya perifer dokunmakla soğuk.
- Solunum hızı >20 nefes/dk.
- NEWS (National Early Warning Score) ≥ 5 .
- Pasif bacak kaldırma sıvı duyarlılığını (cevap alına bilirliliği) gösterir

Hastanın olası sıvı ve elektrolit ihtiyaçları; hikayesi, klinik muayenesi, mevcut ilaçları, klinik izlem ve laboratuvar araştırmalarına göre değerlendirilir:

Hasta Hikayesi: Geçmişte sınırlı sıvı alımı, susuzluk, anormal kayıpların miktarı ve bileşimi ile yetersiz beslenen ve yeniden besleme (refeeding) sendromu riski taşıyan hastalar da dahil olmak üzere komorbiditeleri içermelidir.

Klinik Muayene: Hastanın sıvı durumunun değerlendirmesi aşağıdakileri kapsamalıdır:

- Nabız, kan basıncı, kapiller yeniden dolma süresi ve juguler venöz basınç
- Pulmoner veya periferik ödem varlığı
- Postural hipotansiyon bulunması.

Klinik İzleme: Şu andaki durumu ve eğilimleri içermelidir

- NEWS
- Sıvı dengesi çizelgesi
- Vücut ağırlığı.

Laboratuvar İncelemeleri: Şu andaki durumu ve eğilimleri içermelidir:

- Tam kan sayımı
- Üre, kreatinin ve elektrolitler.

Tekrar Değerlendirme:

Eğer hastalar resüsitasyon için İV sıvı alıyorsa, ABCDE yaklaşımını (“Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure” - [Havayolu, Solunum, Dolaşım, Maluliyet, Maruz kalmak]) kullanarak yeniden değerlendirilmeli; solunum hızı, nabız, kan basıncı ve perfüzyon sürekli olarak izlenmeli ve ileri yaşam desteği (Resüsitasyon) kılavuzuna [ACLS] göre venöz laktat seviyeleri ve/veya arteriyel pH ve baz fazlalığı ölçülmeli.

IV sıvı almaya devam eden tüm hastalar düzenli olarak izlenmelidir. Bu strateji, başlangıçta klinik sıvı durumunun, laboratuvar değerlerinin (üre, kreatinin, elektrolitler) ve sıvı denge çizelgelerinin en az günlük olarak yeniden değerlendirilmesini ve haftada iki kez vücut ağırlığı ölçümünü içermelidir. Aşağıdakilere dikkat edilmelidir:

- Yerine koyma (replasman) veya yeniden dağıtım problemleri için İV sıvı tedavisi alan hastaların daha sık izlenmesi gerekebilir.
- Yüksek volümlü gastrointestinal kayıpları olan hastalarda ek olarak idrarda sodyumun izlenmesi yardımcı olabilir; azalan idrar sodyum atılımı [30 mmol/L’den az], plazma sodyum seviyeleri normal olsa bile toplam vücut sodyum miktarının azaldığını (tükenmesini) gösterebilir. Üriner sodyum miktarının ölçülmesi ayrıca hiponatremi nedenini gösterebilir ve ödemli hastalarda negatif sodyum dengesinin sağlanmasına rehberlik edebilir. Bununla birlikte, böbrek fonksiyon bozukluğu veya diüretik tedavisi varlığında idrar sodyum değerleri yanıltıcı olabilir.

- Durumu stabil olan uzun süreli İV sıvı tedavisi gören hastalar daha az sıklıkla izlenebilir; ancak izleme sıklığını azaltma kararları İV sıvı tedavi planlarında ayrıntılı olarak gösterilmelidir.
- Hastalara 120 mmol/L'den daha yüksek klorür konsantrasyonları içeren İV sıvılar verildiyse (örneğin, sodyum klorür %0.9), günlük serum klorür konsantrasyonları izlenir. Eğer hiperkloremi veya asidemi gelişirse, İV sıvı reçetesi yeniden değerlendirilmeli, asit-baz durumu analiz edilmelidir. Stabil hastaların daha az sıklıkta izlenmesi düşünülür.
- Yanlış sıvı tedavisi uygulanan vakalar (örneğin, gereksiz yere uzun süreli dehidrasyon veya İV sıvı tedavisine bağlı olarak yanlışlıkla aşırı sıvı yüklenmesi) bildirilmeli ve dikkate alınmalıdır.
- Eğer hastalar farklı bir yere nakledilirse, yeni ortama vardıklarında sıvı durumları ve İV sıvı tedavi planı yeniden değerlendirilir.

Resüsitasyon

- Eğer Hastaların İV sıvı resüsitasyonuna ihtiyacı varsa, 15 dakikadan daha kısa bir sürede 500 ml bolus ile 130-154 mmol/L aralığında sodyum içeren kristalloidler kullanılır.
- Sıvı resüsitasyonu için '*tetrastarch*' {Nişasta bazlı kolloid solüsyonlar (Mısır/patates); ...[Piyasada 'Voluven']} kullanmayın.
- Sadece ağır sepsisli hastalarda sıvı resüsitasyonu için insan albümin solüsyonu (%4-5) kullanmayı düşünün.

Rutin İdame

Hastaların sadece rutin idame için İV sıvıya ihtiyacı varsa, ilk reçetesi sadece aşağıdakileri ihtiva edecek gibi kısıtlanır:

- 25-30 ml/kg/gün su **ve**
- Yaklaşık 1 mmol/kg/gün potasyum, sodyum ve klorür **ve**
- Açlık ketozunu sınırlamak için yaklaşık 50-100 g/gün glikoz (Bu miktar hastaların beslenme ihtiyaçlarını karşılamayacaktır).

Obez hastalar için İV sıvı reçetesini ideal vücut ağırlığına göre ayarlayın. Kg başına daha düşük aralıkta sıvı volümleri kullanılmalıdır (hastalar günde toplam 3 litreden fazla sıvıya nadiren ihtiyaç duyar) ve VKİ'leri 40 kg/m²'den fazlaysa uzman yardımı istenir.

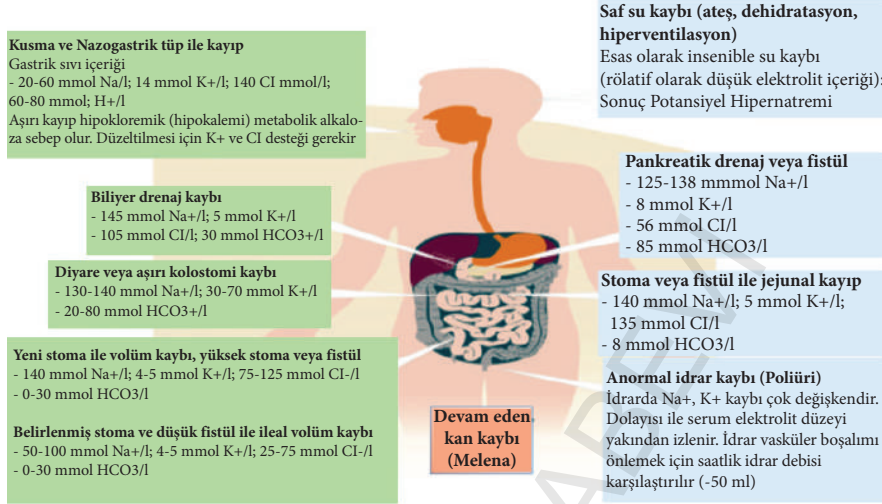
- *Aşağıdaki hastalar için daha az sıvı (örneğin, 20-25 ml/kg/gün) reçete etmeyi düşünmeli:*
 - Daha yaşlı veya 'frail' düşük hastalar,
 - Böbrek fonksiyon bozukluğu veya kalp yetersizliği olan hastalar
 - Yetersiz beslenmiş ve yeniden beslenme sendromu (*refeeding syndrome**) riski vardır.
- Sadece rutin idame için reçetelemede birinci günde; 27 mmol/l potasyum ile 25-30 ml/kg/gün %4 glukoz'da %0.18 sodyum klorür kullanımı ile 25-30 ml/kg/gün sodyum klorid kullanımı düşünülür (bunu başarmak için başka rejimler vardır).
 - Günde 2,5 litreden fazla reçete yazmak hiponatremi riskini artırır.
 - Buradaki reçeteler başlangıçtaki reçeteler olup, diğer reçeteler hasta izlenerek yönlendirilmelidir.
 - Uyku ve refahı arttırmak için İV rutin idame sıvıları gündüz saatlerinde vermek düşünülmelidir.

Yerine Koyma ve Yeniden Dağıtım

İV reçetesi; mevcut sıvı ve/veya elektrolit açığı veya fazlalığı (idame sıvı ihtiyacına ekleyerek veya çıkararak), devam eden kayıpları veya anormal dağılımı hesaba katarak ayarlanır. Eğer Hastalarda kompleks sıvı ve/veya elektrolit yeniden dağıtım sorunu veya dengesizliği veya önemli komorbiditesi varsa uzman yardımına başvurulur; örneğin:

- Yoğun ödem
- Ağır sepsis
- Hiponatremi veya hipernatremi
- Böbrek, karaciğer ve/veya kalp yetersizliği
- Ameliyat sonrası sıvı retansiyonu ve yeniden dağıtım
- Yetersiz beslenmiş ve yeniden besleme (*refeeding issues*) durumları.

Devam eden sıvı kayıpları diyagramı aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. Devamlı sıvı kaybı durumunda kayının kaynağına göre muhtemel içeriği.

İnsensible, terleme, Nazogastrik, stoma ve fistüller ve poliürik idrarla kayıplarda kayının elektrolit içeriği

(National Clinical Guideline Centre)

24 Saatlik Süre Boyunca “Rutin İdame” için IV Sıvı Reçetesi (Vücut Ağırlığına Göre) (Tablo 1, 2)

Tablo 1. 40–48 ve 71–79 kg Erişkinlerde Vücut Ağırlığına Göre İdame Sıvı ve Elektrolit Tedavisi

Vücut ağırlığı	Su	Sodyum, Klorid, Potasyum Yaklaşık 1 mmol/Kg her gün	Vücut ağırlığı	Su	Sodyum, Klorid, Potasyum Yaklaşık 1 mmol/Kg her gün
kg	25-30 ml/kg/day		kg	25-30 ml/kg/day	
40	1000-1200	40	71	1775-2130	71
41	1025-1230	41	72	1800-2160	71
42	1050-1260	42	73	1825-2190	73
43	1075-1290	43	74	1850-2220	74
44	1100-1320	44	75	1875-2250	75
45	1125-1350	45	76	1900-2280	76
46	1150-1380	46	77	1925-2310	77
47	1175-1410	47	78	1950-2340	78
48	1200-1440	48	79	1975-2370	79

Tablo 2. 49-70 ve 80-100 kg Erişkinlerde Rutin Sıvı ve Elektrolit Tedavisi

49	1125-1470	49	80	2000-2400	80
50	1250-1500	50	81	2025-2430	81
51	1275-1530	51	82	2050-2460	82
52	1300-1560	52	83	2075-2490	83
53	1325-1590	53	84	2100-2520	84
54	1350-1620	54	85	2125-2550	85
55	1375-1650	55	86	2150-2580	86
56	1400-1680	56	87	2175-2610	87
57	1425-1710	57	88	2200-2640	88
58	1450-1740	58	89	2225-2670	89
59	1475-1770	59	90	2250-2700	90
60	1500-1800	60	91	2275-2730	91
61	1525-1830	61	92	2300-2760	92
62	1550-1860	62	93	2325-2790	93
63	1575-1890	63	94	2350-2790	94
64	1600-1920	64	95	2375-2820	95
65	1625-1950	65	96	2400-2880	96
66	1650-1980	66	97	2425-2910	97
67	1675-2010	67	98	2450-2970	98
68	1700-2040	68	99	2475-2970	99
69	1725-2070	69	100	2500-3000	100
70	1750-2100	70	>100	2500-3000	100

NICE 2018. (<https://www.nice.org.uk/terms-andconditions>)

Daha Fazla Bilgi

- **Vücut Ağırlığına göre Potasyum Reçetelenmesi için NICE Kılavuzunun Uzaş Kararı**
 - 50-100 gram/gün glikoz ekleyin (örn. %5 glikoz 100 ml’de 5 g glikoz içerir).
 - Özel hususlar için rutin idame önerilerine bakınız.
 - Ağırlığa dayanan potasyum reçeteleri mevcut en bilinen sıvılara yakın yuvarlanmalıdır (örneğin; 67 kg’lık bir kişinin 24 saatlik bir sürede 20 mmol ve 40 mmol potasyum içeren idame sıvıları bulunmalıdır).
 - Tehlikeli olduğu için intravenöz sıvı torbalarına potasyum eklenmemelidir.

Pasif Bacak Kaldırma:

Bir hastada sıvı duyarlılığını değerlendiren bir başucu yöntemidir.

- En iyi uygulama hasta başlangıçta yarı yaslanmış ve daha sonra tüm yatağı 45° eğimli olacak gibi yükseltilecek yapılır.
- Alternatif olarak, hastanın düz yatması ve bacaklarının pasif olarak 45°’den daha yükseğe kaldırılmasıyla da yapılabilir.
 - Eğer 30-90 saniyede, hasta hemodinamik iyileşme belirtileri gösteriyorsa (kan basıncı yükselir, nabız yavaşlar), volüm replasmanının gerekli (‘etkili’) olabileceğini gösterir.
 - Hastanın durumu kötüleşirse (özellikle nefes darlığı oluşması), hastanın aşırı sıvı yüklenmiş olabileceğini gösterir.

*- **Refeeding Sendromu:** Refeeding sendromu; genel olarak açlıktan veya ciddi şekilde yetersiz beslenen ve beslenme rehabilitasyonuna giden veya yeniden beslenen hastaları etkileyen potansiyel olarak ölümcül bir durumdur.

Bu sendrom için risk altında olan insanlar: Kemoterapi gören kanser hastaları, yetersiz beslenen yaşlılar, birkaç gün içinde yemek yemeyen evsiz veya alkolik hastalar, bazı postoperatif hastalar ve anoreksiya nevroza hastalarıdır. Refeeding sendromu; bir hastanın kalori alımı aniden arttığında, besin takviyesinin erken aşamalarında ortaya çıkan şiddetli elektrolit ve sıvı kaymaları olarak tanımlanır. Açlık modunda, vücudun metabolizması; vücudun doku oluşturduğu veya onardığı “Anabolik” bir durumdan, vücut işlevlerini sürdürmek için gereken enerjiyi toplamak amacıyla yağ ve kas da dahil olmak üzere dokuyu parçaladığı anlamına gelen “Katabolik” duruma geçer.

Yeniden besleme başladığında, metabolizma anabolik duruma geri döner ve potasyum, fosfat ve magnezyum gibi elektrolitlerin alımını artırır. Bu elektrolitlerin konsantrasyonlarında ani bir değişiklik kalbin daha fazla çalışmasına (iş yükünün artmasına) neden olur ve kardiyak aritmiler gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir.

Refeeding sendromu hemen hemen vücuttaki her sisteme zarar verebilir ve solunum, kalp, nörolojik, gastrointestinal ve iskelet problemleri dahil olmak üzere çeşitli fiziksel sonuçlara neden olabilir.

- *Refeeding sendromu için en yüksek risk taşıyan hastalar Aşağıdaki göstergelerden birine sahip olanlardır:*

- VKİ <16
- Son üç ile altı ay içinde >%15 kilo kaybı
- >10 gün boyunca az veya hiç besin alımı yok.
- Yeniden beslemeden önce düşük potasyum, fosfat veya magnezyum seviyeleri

veya

- *Aşağıdaki göstergelerin iki veya daha fazlasına sahip hastalar:*

- VKİ <18.5
- Son üç ile altı ay içinde >%10 kilo kaybı
- >5 günden az ya da hiç besin alımı yok
- İnsülin, kemoterapi, antiasitler veya diüretikler dahil, kötü alkol kullanımı veya ilaç hikayesi.

Refeeding Sendromu Nasıl Önlenir: Yeniden beslenme sendromu, bir hastanın beslenme alımını çok yavaş artırarak önlenir. Yeniden besleme, hastanın tipik enerji gereksinimlerinin %50'sinden daha fazlasında başlar ve sonraki dört ile yedi gün içinde kademeli olarak artar. Diğerleri özellikle günde yaklaşık 1.000 kalori-den başlamayı ve oradan artmayı önerir.

EMA TIP KİTABEVİ

BÖLÜM VI

KY'de Yeni Tedaviler

- 6.1. Kronik Düşük EF'li KY'de Yeni Tedavi Ajanları ve Zeminde Olması Gereken Önceki Tedavi Tavsiyeleri ile Modern Tedavi Stratejisi
- 6.2. Kalp Yetersizliği Tedavisinin Baştan-Sona “Mihenk Taşları” Nörohormonal İnhibitörler
- 6.3. Kalp Yetersizliğinde İlaç Tedavisi ile İlişkili Böbrek Fonksiyonu Değişikliği
- 6.4. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kronik Kalp Yetersizliğinin Modern Tedavi Felsefesini Oluşturmak
- 6.5. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kronik Kalp Yetersizliğinde Dörtlü Tedavi
- 6.6. Kalp Yetersizliğinde Glisemik Kontrolün Ötesinde Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri
- 6.7a. 2020-CCS/CHFS KY Kılavuzu ve KY Tedavisinin Optimizasyonu için 2021-ACC Uzlaşma Karar Yolu
- 6.7b. KY Tedavisinin Optimizasyonu İçin 2017-ACC Uzman Uzlaşma Karar Yolunun 2021 Güncellemesi
- 6.8. Ayaktan Hasta Takibinde Klinisyenin Sık Karşılaştığı Zorluklar

EMA TIP KİTABEVİ

6.1.

Kronik Düşük EF'li KY'de Yeni Tedavi Ajanları ve Zeminde Olması Gereken Önceki Tedavi Tavsiyeleri ile Modern Tedavi Stratejisi

BAŞLARKEN

2010'lu yılların ikinci yarısından 2020'lerin hemen başına düşük EF'li kalp yetersizliği (KYdEF) hastalarında yeni farmakolojik tedavi ajanlarının faydaları kanıtlandıktan sonra bu hasta grubunda (KYdEF) kılavuzların yönlendirdiği tıpsal tedavide (KYTT) önemli değişikliklerin olması beklenmektedir. Modern tedavi başlığı altında bu gelişmeler aşağıdaki alt başlıklarda toplanabilir.

1. Gelişmelere düşük EF'li KY hastalarından özellikle hastanede yatanlar dışında, özellikle ayaktan takip edilenler aday gösterilmiştir.
2. KYTT'lerin hedefi konjesyonun tedavi ve korunması yani KY için hastaneye yatış ve kardiyovasküler ölümün ötesinde kalbin yapısal ve fonksiyonel anormallığı ventriküler remodelingin progresyonunu engelleme, yavaşlatma ve dahası tersine remodelinge geri döndürme olmuştur.
3. Yeni ajanların zemininde faydası önceki kılavuzlarda kanıtlanmış tedavilerin ACEİ/ARB/ARNİ, AA ve beta-blokerlerin kullanımına devam edilmesi ve uygun hastalarda elektriksel tedaviler ile beraber verilmelidir (farmakolojik ve elektriksel tıpsal çoklu kombinasyon).
4. Bu 4'lü kombinasyonun KYdEF tanısı ile hemen ve birlikte başlanmalı.

Sonuç olarak Düşük EF'li KY'de yeni ilaçların kullanımı kesinlikle aşağıda özetlenen 2017 kılavuzlarında tavsiye edilen uygun ajanların üstüne eklenmeli ve onlarla kombine verilmelidir.

Dolayısı KYdEF'de yeni tedavi ajanların da katıldığı Modern tedavi stratejisini daha iyi anlamının birinci şartı öncelikle önceki kılavuzun tavsiyelerine tam uyumu başarmak olmalıdır. Hastalığın kronik süreci dikkate alındığında aterosklerotik kalp hastalığı, miyokardiyal remodeling ve komorbidler (kardiyak, nonkardiyak) ile ilgili önceki ve yenilenen korunma önlemleri ve tavsiyelerini titizlikle uygulamalıdır.

Aşağıda KYdEF’de modern tedavi stratejisine giden tedavi yörüngesi sunulmuştur.

“Yorumlarımız ve İlgili Görüşlerimiz”

2017- AHA/ACC/HFSA Son Kılavuz Tavsiyelerinin Bugün de (2021) Geçerli Doğruları

1. Natriüretik Peptidlerin (proBNP ve BNP) Teşhisteki Önemi

Korunmada da BNP kullanımı: Evre A (risk faktörleri var) veya nispeten asemptomatik ise (zaten anormal ventrikülleri var) B hastalarda; fazla pahalı ve elde edilmesi kolay bu küçük laboratuvar testi, kimin sorun yaşayacağını ayırt etmeye yardımcı olabilir.

Hastaneye girişte proBNP veya BNP düzeyleri en az %30 oranında düşürülmeyen hastaların yeniden geliş dahil daha yüksek kötü sonuç oranı olduğu söylenebilir. Günümüz kılavuzunun tavsiyesi çıkış sonrası prognozu bulmak için Hasta eve giderken proBNP düzeyinin elde edilmesi yararlı olabilir (sınıf IIa, B-NR).

- BNP düzeylerinin günlük tayin edilmemeli; bunun yerine bu hastanın hızlı bir şekilde geri hastaneye dönüp dönmeyeceğini öngören taburculuğa yakın BNP düzeyi bakılmalı.

Kronik KY hastalarında miyokardiyal hasar veya fibroz; risk tabakalandırma skoruna bir puan ekleyebilir. Kılavuz tavsiyesine göre: Miyokard hasarı ve fibrozunun klinik olarak sağlanabilen bu biyomarker testleri risk tabakalandırmasına katkı olarak düşünülebilir (sınıf IIb, B-NR).

- Kronik KY’de Troponin sızıntısı (ağır miyozit hasarında) ve mikroenfarktın göstergesi olarak referans üst sınırında yükselen ve dalgalanma gösteren bir seyir izlemi kötüye gidecek geç prognozun anlamlı bir markeridir. Dolayısı ile özellikle evre C kompanse KY’de taburculuk sonrası takipte tekrarlanarak takip edilmesi yararlı olabilir.

2. Düşük EF’li Kalp Yetersizliği

ACE inhibitörleri (ACEİ) ilk seçenektir. Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB’ler) ACEİ intolerant hastalar içindir.

ARNİ için şayet hasta ACEİ veya ARB’yi tolere ediyor ve morbidite ve mortalite daha da düşürülmek isteniyorsa; yerine anjiyotensin Reseptör ve Neprilizin

İnhibitörüne (ARNİ) geçilebilir. Bunlar hala kronik hastalardır, hastanede yatan hasta değildirler.

- *Seçilmiş hastalarda kanıta dayalı beta blokerler ve aldosteron antagonistleri ile beraber ACEİ, veya ARBler veya ARNİ ile Renin anjiyotensin Aldosteron sistemi inhibisyonu klinik stratejisi düşük EF'li kronik KY'li hastalarda tavsiye edilmiştir (sınıf I; sırası ile ACEİ- A, ARB- A, ARNİ- B-R).*

ACEİ ve ARNİ kombinasyonu iyi kombinasyon değildir. ACEİ başlamadan önce hasta 36 saat ACEİ'siz olmalı ve anjiyoödem hikayesi bulunan hastalara ARNİ verilmemelidir.

İvabradin, maksimum tolere edilen dozda kanıta dayalı beta bloker alan (çalışmada kullanılan maksimum doz olmayabilir; ancak sinüs ritmindeki bu hastaya özel maksimum tolere edilen dozdur) hastalara verilebilir. İvabradin atriyal fibrilasyon ilacı değildir. Hastanın kalp hızı ≥ 70 /dk olmalıdır (sınıf IIa,B).

- *İvabradin, semptomatik NYHA II- III, düşük EF'li (\leq) stabil kronik KY, maksimum tolere edilebilen dozda beta bloker alan ve hızı ≥ 70 /dk sinüs ritminde hastalarda KY ile yeniden hastane yatışını azaltmak için faydalı olabilir.*

3. Korunmuş EF'li KY

Bu hastaları nasıl tedavi edeceğimiz konusunda ilk kez net bir tavsiye görüyoruz.

Kan basıncı kontrolünün ne kadar önemli olduğu vurgulanmıştır. Bunlar “nefes darlığı ve KY'nin semptomları olan ve ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonları yüksek bulunan” ve muayenede hipertansif görülen hastalardır.

- *KYkEF'li hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncı kontrol edilmelidir (sınıf I, B).*
- *Volüm yüklenmesine bağlı semptomları rahatlatmak için diüretikler kullanılmalıdır (sınıf I, C). Diüretikler sadece volüm yüklenmesi için kullanılmalıdır (sınıf I, C)*

Revaskülarizasyona aday koroner arter hastalarında bu atriyal fibrilasyon hastalarında KYDEF araştırılmalıdır; AF kılavuzlara uygun tedavi edilmelidir. Yine de kan basıncını düşürmek için ARB, beta bloker veya ACEİ kombinasyonları (çoğunlukla beta blokerler ile) tedaviye eklenebilir. HFpEF'li hastalarda tedaviye spironolakton eklenmesi toplanmış primer sonlanım noktasını (kardiyovasküler ölüm, durdurulmuş kardiyak arrest ve KY ile hastane yatışı) anlamlı düşürmemiştir (TOPCAT). ARB'ler de korunmuş EF'li hastalarda hastane yatışlarını azaltmıştır (CHARM).

- Fakat uzmanların görüşüne göre bu hasta grubunda spironolaktonun kullanımı düşünülebilir. Hastaneye yatışları azaltmak çok makul bir hedef hedefidir; ancak: Potasyum düzeyinin <5 mEq/L veya kreatininin <2.5 mg/dl olması gerekir.
- Bununla birlikte, günümüzde potasyum düzeyini düşürmek için ve diyabetik de olanlarda potasyum bağlayıcı (patiromer), yani sabitleyici kullanılabilir.

Nitratlar veya fosfodiesteraz inhibitörlerinin kullanımı beslenme destekleri gibi etkisizdir (sınıf III tavsiye- faydası yok). Bir hasta vitamin almak isterse, genellikle vitamin almalarına izin verilir (uzman görüşüne göre). Ama besin destekleri ile dikkatli olunmalıdır; hastanın alması gerektiği ilaçların absorpsiyonunu engelleyebilir.

Komorbidler: Anemi, Hipertansiyon ve Uyku Bozukluğu

Anemi: Kronik bir hastalık anemisi; Ferritine ve demir seviyelerine bakmak önemlidir ve intravenöz demir verilmesi oldukça makul olabilir. Epoetin veya darbepoetin gibi eritropoetin uyaran ajanlar faydalı değildir.

- *NYHA sınıf II ve III KY hastaları ve demir eksikliği (ferritin <100 ng/ml veya transferrin saturasyonu <20 ise $100-300$ ng/ml) bulunanlarda; intravenöz demir ile yerine konulması fonksiyonel durum ve yaşam kalitesini düzeltmek için makul olabilir (sınıf IIb, B-R).*
- *KY ve anemili hastalarda eritropoetin uyaran ajanlar morbidite ve mortaliteyi düzeltmek için verilmemelidir (sınıf III: fayda yok, B-R).*
- *Riski artmış, evre A hastalarda, hipertansiyon ile optimal kan basıncı $<130/80$ mmHg olmalıdır (sınıf I, B-R).*

Hipertansiyon: Sistolik KB 120 mmHg'ya getirmek KY gelişimini yaklaşık %50 azaltmıştır (SPRINT). Ancak kan basıncını 140 mmHg değil fakat $<130/80$ mmHg'ya indirmek önemlidir

KYKEF'de kan basıncı için ne kullanılmalı? Kılavuzun yönlendiği tıbbi tedavi için kullanılan aynı ilaçlar kullanılır; hatta spesifik olarak kan basıncı için gerekli test edilmeden (KY'li hastalarda kontrol için) kan basıncını kontrol etme için yine de kullanılabilir. KYKEF hastalarda konuşulan tüm ilaçlar ile KYTT kullanılır.

- *KYdEF ve hipertansiyonlu hastalarda KYTT verilmelidir; sistolik KB (SKB) <130 mmHg ulaşmak için titre edilir (sınıf I, C-EO).*
- *KYKEF ve volüm yüklenmesi tedavi edildikten sonra devam eden SKB'yi <130 mmHg sağlamak için KYTT verilmelidir (sınıf I, C-LD).*

Uyku bozuklukları: Santral uyku apnesi, adaptif servo-ventilasyon zararlı olabilir, günümüzde sınıf III endikasyondur (zararlı). Obstrüktif uyku apnesi olanlarda, devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP- *continuous positive airway pressure*) uygulaması, hastanın uykulu halini düzeltmek için hala daha makul bir tedavidir; ancak hastalar uyku bozukluğu için çok özel bir muayeneye tabi tutulmalıdır. Uyku apnesi olan ve bir şeylerin devam ettiği hastalarda zor tedavi edilen hipertansiyon ve pulmoner hipertansiyon bulunabildiğinden gerçekten uyku apnesi olup olmadığını öğrenmek önemli olabilir. Çoğunlukla yaşam kalitesi ve gündüz uykululuk halini düzeltmede CPAP'tan hala bir miktar fayda vardır.

Evre -A KY: Gelecekte KY geliştirme riski yüksek olan ancak şu anda fonksiyonel veya yapısal kalp hastalığı olmayan hipertansiyon (HTA) hastaları için aşağıdakiler önerilir:

HF gelişme riskini azaltmak için hipertansiyon çağdaş kılavuzlara göre kontrol edilmelidir (IA).

Evre -B KY: HTA olan, kardiyak yapısal anormallikleri veya yeniden şekillenmesi olan ve HF semptomları geliştirmemiş hastalar için aşağıdakiler önerilir:

LV hipertrofisi dahil olmak üzere yapısal kardiyak anormallikleri olan hastalarda, BP semptomatik KY'yi önlemek için HTA'nın klinik uygulama kılavuzlarına göre kontrol edilmelidir(IA).

Evre -C KY: Altta yatan yapısal kalp problemi bağlamında HTA ve önceki veya mevcut HF semptomları olan hastalar için aşağıdakiler önerilir:

1. KYdEF hastaları, diüretikler de dahil olmak üzere kılavuzlara yönelik tıbbi tedavi ile tedavi edilmelidir (IA). ACEİ veya intoleransı olanlarda ARB, beta-bloker ve aldosteron reseptörü antagonistleri KY hastalarının sonuçlarını iyileştirdiği kanıtlanmış ACE inhibitörleri veya ARB'ler, KYdEF'li hipertansif hastalarda kan basıncını düşürebilir.
2. Bir diüretik, bir ACE inhibitörü veya ARB'nin arka plan rejimine hidralazin/ izosorbit dinitrat ve HFrEF ve kalıcı (NYHA) sınıf III veya IV KY semptomları olan kendi kendine tarif edilen siyah hastalarda β -bloker tedavisi eklenir (IB) . KYdEF'li hipertansif hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmada faydalıdır ve kan basıncını düşürebilir (Sınıf I).
3. KY hastalarında HTA'nın tedavisi, sodyum alımının kısıtlanması, egzersiz programı izlenmesi, obez veya aşırı kiloda kilo kaybı, kalp-sağlıklı beslenme ve alkol alımı bağımlı olanlarda ölçülü olma gibi davranışsal modifikasyonunu içermelidir (Sınıf I).

Diyabet

Evre -A KY: Diabetes mellitus'lu (HF gelişme riski yüksek olan) hastalar için kan şekeri çağdaş yönergelere uygun olarak kontrol edilmelidir (IC).

1. ACE inhibitörleri, aterosklerotik kardiyovasküler (CV) hastalığı, DM veya HTA öyküsü olan ve ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri olan HF geliştirme riski yüksek olan hastalarda HF'yi önlemek için yararlı olabilir (IIaA).
2. ARB'ler, aterosklerotik vasküler hastalık öyküsü, ilişkili CV risk faktörleri DM veya HTA olan HF geliştirme riski yüksek olan hastalarda HF'yi önlemek için yararlı olabilir (IIaB,C),

Evreler -B ve -C KY:

- **Hiperglisemi Yönetimi: Diabetes Mellitus ve HF Hastalarında Glisemik Hedefler:**

- Güncel Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kılavuzları ve yoğun glisemik kontrol ve kardiyovasküler olayların önlenmesi hakkındaki AHA/ACC bildirimi şunları sağlar:

Aşağıdaki öneriler ADA Tıbbi Bakım Standartlarından alınmıştır (2015):

- (1) A1c'nin yaklaşık %7'ye düşürülmesinin diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir ve diyabet tanısından kısa süre sonra uygulanırsa, makrovasküler hastalıkta uzun süreli azalma ile ilişkilidir.
Bu nedenle, birçok hamile olmayan yetişkin için makul bir HbA1c hedefi <%7.
- (2) Sağlayıcılar, belirgin hipoglisemi veya tedavinin diğer olumsuz etkileri olmadan gerçekleştirilebiliyorsa, seçilmiş bireysel hastalar için daha sıkı HbA1c hedefleri (<%6,5 gibi) önerebilirler. Uygun hastalar, kısa diyabet süresi, sadece yaşam tarzı veya sadece metformin ile tedavi edilen tip 2 diyabet, uzun yaşam beklentisi olan ve önemli bir KVH olmayanları içerebilir.
- (3) Şiddetli hipoglisemi, sınırlı yaşam beklentisi, ileri mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonlar, geniş komorbid durumlar öyküsü olan hastalar ve de diyabet kendi kendine yönetim eğitimine, uygun glikoz izlemesine ve insülin dahil olmak üzere çoklu glikoz düşürücü ajanların etkili dozlarına rağmen genel amacına ulaşmanın zor olduğu uzun süredir diyabetli olanlar için daha az sıkı HbA1c hedefleri (<%8 gibi) uygun olabilir,

- *Aşağıdaki öneriler “Yoğun Glisemik Kontrol ve Kardiyovasküler Olayların Önlenmesi: ACCORD, ADVANCE ve VA Diyabet Denemelerinin Sonuçları: ADA'nın Pozisyon Beyanı ve ACC Vakfı ve AHA'nın Bilimsel Beyanı:*

1. Mikrovasküler hastalık: HbA1c'nin yaklaşık %7'ye veya altına düşürülmesinin tip 1 ve tip 2 diyabetin mikrovasküler ve nöropatik komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, genel olarak hamile olmayan yetişkinler için HbA1c hedefi <%7'dir
2. Makrovasküler hastalık: Tip 1 ve tip 2 diyabette, standart glisemik kontrole karşı yoğun kontrollü randomize kontrollü çalışmalar denemelerin randomize kısmı sırasında KVH sonuçlarında anlamlı bir azalma göstermediler. Bununla birlikte, DCCT ve UKPDS kohortlarının uzun süreli takibi, diyabet tanısından sonraki yıllarda HbA1c hedeflerine %7'nin altında veya yaklaşık olarak tedavinin, makrovasküler hastalık riskinde uzun süreli azalma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Daha fazla kanıt elde edilene kadar, <%7 genel hedefi mantıklı görünmektedir.

- *Bazı hastalar için bireyselleştirilmiş glisemik hedefler:*

Yukarıdaki genel amaç dışında uygun olabilir: DCCT ve UKPDS gibi klinik çalışmaların alt grup analizleri ve ADVANCE çalışmasından elde edilen mikrovasküler kanıtlar, HbA1c değerleri normale yakın olan mikrovasküler sonuçlarda küçük fakat artımlı bir fayda olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, seçilmiş bireysel hastalar için, sağlayıcılar makul şekilde *önemli hipoglisemi veya tedavinin diğer olumsuz etkileri olmadan başarılabilirse*, HbA1c hedeflerinin <%7 genel hedefinden bile daha düşük olduğunu öne sürün. Bu hastalar, kısa diyabet süresi, uzun yaşam beklentisi olan ve önemli bir KVH olmayanları içerebilir (AHA sınıf IIa)

Bunun tersine, şiddetli hipoglisemi, sınırlı yaşam beklentisi, ileri mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyon öyküsü olan hastalar veya yaygın komorbid durumlar veya diyabet kendi kendine yönetim eğitimine, uygun glikoz izlemesine ve insülin de dahil olmak üzere çoklu glikoz düşürücü ajanların etkili dozlarına rağmen genel hedefin başarılmasının zor olduğu uzun süredir diyabetli olanlar için <%7 genel hedefinden daha az sıkı HbA1c hedefleri uygun olabilir. HF'li hastalarda sıkı glisemik kontrolün sonuçları iyileştirdiğini düşündüren zorlayıcı veriler yoktur. Gözlemsel çalışmalar, daha düşük glisemik HbA1c seviyeleri (<%7) ile ilişkili potansiyel bir tehlikeye işaret etmektedir; ancak bu, başlangıçtaki komorbid koşullarla karıştırılabilir. Olası veriler yalnızca ACCORD'dan edinilebilir. HbA1c hedeflerinin yukarıda açıklanan hedeflerden farklı olması gerektiğini gösteren yeterli kanıt yoktur. Özellikle kontrolü zor olan hastalarda (hipoglisemi, ilaçların yan etkileri, değişken kan şekeri) HF hastaları ile özellikle ilgili olan, HbA1c <%7'nin daha az sıkı hedeflerinin daha uygun olabileceğidir.

Obezite

Evre -A KY:

1. Diğer KVH'lerle birlikte HF gelişimini önlemek için obezite kontrol edilmeli veya bunlardan kaçınılmalıdır (IC).

Evre B ve -C KY:

1. Sağlıklı beslenme müdahalesi veya sağlıklı ilişkili KY'yi iyileştirmek veya DM, HTA veya uyku apnesi gibi komorbiditeleri yönetmek amacıyla sağlıklı diyet müdahalesi veya fiziksel aktivite yoluyla kilo kaybı HF'li obez hastalarda makul olabilir (IIbC).
2. Sibutramin veya efedra kilo kaybı preparatları HF'de kontrendikedir. Efedra kilo kaybı preparatlarının kullanımı, HF gelişimine katkıda bulunabilir ve bundan kaçınılmalıdır (III).

Bariatrik cerrahi veya orlistat gibi kilo verme ilaçları da dahil olmak üzere kilo azaltmanın, HF insidansını veya şiddetini veya HF'de mortaliteyi azalttığı kanıtlanmamıştır.

Hiperlipideminin Tedavisi

Evre -A KY: Lipit bozuklukları çağdaş yönergeler göre kontrol edilmelidir.

Evre -B KY: Yakın zamanda veya uzak MI veya akut koroner sendrom öyküsü olan hastalarda, kardiyovasküler olayları önlemek için statinler kullanılmalıdır (sınıf I).

Evre -C ve -D KY:

1. PUFA takviyesi, NYHA sınıf II ile IV semptomları ve HFpEF veya HFpEF'in, kontrendike olmadıkça, mortaliteyi ve kardiyovasküler hastaneye yatışları azaltmak için yardımcı tedavi olarak kullanılması mantıklıdır.
2. Statinler, sadece diğer endikasyonların yokluğunda HF tanısı için reçete edildiğinde yardımcı tedavi olarak faydalı değildir ve HF tedavisi için statinlerin rutin kullanımı, aterosklerotik vasküler hastalığın primer ve sekonder önlenmesi için mevcut uygulama kılavuzlarının dışında endike değildir.

Kalp Yetersizliğinde Sodyum Kısıtlaması: Yapılanlar ve Bilinenler

KY'de sıvı dengesinin önemi ve diyetdeki sodyumun aşırı sıvı yüklenmesine potansiyel katkısı göz önüne alındığında, sodyum kısıtlaması uzun süredir KY'li hastalar

için öz bakımın temel taşı olmuştur. Sodyum kısıtlamasının KY hastalarının yaşam kalitesi ve prognozu üzerindeki etkileri, bu uygulamayı destekleyecek kaliteli kanıt olmamasından son on yılda sürekli olarak sorgulanmasına rağmen devam etmektedir.

Sodyum kısıtlaması uzun vadede KY hastalarının klinik sonuçlarını değiştirir mi? Cevap mevcut bildiklerimize eklenen hala öğrenmemiz gerekenler hastanın klinik bulguların seyri ve bilimsel kanıtlarının objektif desteği doğrultusunda olmalıdır.

Niçin Sodyum Kısıtlaması?

Kalp Yetersizliği, özellikle KYdEF, artan sodyum ve su tutma yoluyla kardiyak debinin muhafaza edilmesi için telafi edici bir yanıt olarak SSS (sempatik sinir sistemi) ve RAAS'ın (renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi) aktivasyonu ile karakterize edilir. Bununla birlikte, bu nörohormonal aktivasyonun uzun vadeli etkileri, KY'nin ilerlemesine olumsuz katkıda bulunur. Ayrıca, normal olarak SNS ve RAAS aktivasyonunun karşı koyan (önleyen) sistemler de KY durumunda değişerek daha fazla vazokonstriksiyon ve volüm yüklenmesine katkıda bulunur.

Kalp Yetersizliği Kılavuzları Ne Tavsiye Ediyorlar?

ACCF / AHA (*American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Foundation*), CCS (*Canadian Cardiovascular Society*) ve ESC (*European Society of Cardiology*) dahil olmak üzere büyük kuruluşların kılavuzları, sınırlı yüksek kaliteli kanıt nedeniyle KY'de sodyum kısıtlı bir diyeti onaylasalar da önerilen günlük alım miktarı konusunda fikir birliği yoktur (**Tablo 1**)

- ACCF/AHA kılavuzları, semptomatik KY'si olan hastalarda (sınıf IIa, seviye C) orta derecede sodyum kısıtlaması önermektedir. 2012 AHA tavsiyelerine uygun olarak, ACCF/AHA kılavuzları diyetle sodyum alımının genel popülasyon için <1500 mg/gün ile sınırlandırılmasını önermektedir; kılavuzlar ayrıca bu seviyenin Evre A ve B KY hastaları için uygun olduğunu düşünmektedir. Evre C veya D KY hastaları için kesin bir öneri verilmemesine rağmen, ACCF/AHA bu hastaların sodyum alımlarını semptomların düzelmesi için <3.000 mg/gün ile sınırlandırmasını önermektedir.
- ACCF/AHA kılavuzlarının aksine, ESC kılavuzları KY'li hastalar için belirli bir maksimum günlük sodyum alımı sağlamaz; ancak aşırı alımın önüne geçilmesini önerir (2.400 mg/gün sodyuma eşdeğer >6.000 mg/gün tuz olarak tanımlanır).
- 2017 CCS yönergeleri, diyetle sodyum alımının 2.000 mg/gün ile 3.000 mg/gün arasında sınırlandırılmasını önermektedir (zayıf öneri; düşük kaliteli kanıt).

Tablo 1. KY'li Hastalar İçin Günlük Sodyum Alımı Önerileri

Organizasyon	Semptomatik KY	Evre A ve B KY	Evre C ve D KY
ACC Foundation/ AHA	Sodyum alımı <1.500 mg/gün olarak kısıtlanır	1.500 mg/gün	Semptom düzelmesi için bir derece sodyum kısıtlamasını düşün (örn, < 3000 mg/gün)
CCS	Sodyum alımını 2000-3000 mg/gün'e kısıtlanır	Sodyum alımını 2000-3000 mg/gün'e kısıtlanır	Sodyum alımını 2000- 3000 mg/gün'e kısıtlanır
ESC	Belirli bir maksimum günlük alım yok; sodyum alımı <6000 mg/gün tuz'a [2400 mg/gün sodyum'a] kısıtlanması tavsiye edilir.	Belirli bir maksimum günlük alım yok; sodyum alımının <6000 mg/gün tuz; (2400 mg/gün sodyum) ile kısıtlanması tavsiye edilir.	Belirli bir maksimum günlük alım yok; sodyum alımının <6000 mg/gün tuz; (2400 mg/gün sodyum) ile kısıtlanması tavsiye edilir.

Çelişkili Kanıtlar

- KY hastalarında sodyum kısıtlamasının klinik sonuçlar üzerindeki etkilerine dair epidemiyolojik kanıtlar karışık sonuçlar göstermiştir. Ortalama 3 yıllık bir süre boyunca kalp yetersizliği olan ambulatuvar hastaların sodyum alımını değerlendiren gözlemsel bir çalışma, >2.800 mg/gün sodyum alımı olan hastaların daha düşük sodyum alımı olan hastalarla (<2.800 mg/gün) karşılaştırıldığında akut KY olayı için anlamlı daha yüksek risk altında olduğunu göstermektedir (tehlike oranı [HR 2.55]). Bu bulgular yaş, cinsiyet, kalori alımı, SVEF, vücut kitle indeksi, beta bloker kullanımı ve furosemid kullanımına göre ayarlamalar yapıldıktan sonra bile tutarlı kaldı.
- Ayakta 302 KY hastasında 24 saatlik üriner sodyum atılımını ölçen gözlemsel bir çalışma ve KY'li 244 hastanın yemek günlüklerini gözden geçiren prospektif bir çalışma gibi diğer uzunlamasına çalışmalarda: Düşük sodyumlu diyet (<2.000 mg/gün) ile izlenen hafif KY NYHA sınıf I / II olan hastalarda daha kısa olaysız sağkalım ve sodyum alımı >3.000 mg/gün olan orta ile şiddetli KY'li hastalarda (NYHA sınıf III / IV) zarar potansiyeli ve sodyum alımı >3000 mg/gün olan orta ile şiddetli KY'li hastalarda (NYHA sınıf III / IV) zarar potansiyeli ve sodyum alımı >3000 mg/gün olan orta ile şiddetli KY'li hastalarda (NYHA sınıf III / IV) zarar potansiyeli..

- Kalp yetersizliği Uyum ve retansiyon Tutma çalışmasına (*Heart Failure Adherence and Retention Trial*) kayıtlı KY hastalarının (NYHA sınıf II / III) verilerini analiz eden daha yeni bir uzunlamasına çalışmada <2.500 mg/gün sodyum alımında toplanmış sonuç ölüm veya KY için hastane yatışı (**adjusted HR, 1.72; 95% CI, 1.12-2.65; P = .014**) ve KY için hastane yatışı (**adjusted HR, 1.68; 95% CI, 1.02-2.75; P = .04**) anlamlı bulunmuştur.

Birkaç randomize kontrollü çalışmadan (RKÇ) elde edilen kanıtlar da karışık sonuçlar göstermiştir. Örneğin; Meksika'daki bir KY kliniğinde 203 hastayı içeren çalışmada, olağan diyet önerileri alan gruba kıyasla <2400 mg/gün Sodyum kısıtlaması ile daha az yeniden hastaneye yatma eğilimi gösterdi (%11.1'e karşı %15.7 ve daha yüksek 12 aylık sağkalım (hedeflenen sodyum alımı ile diyet müdahalesi alan grupta %93.7'ye karşı %88.1) izlendi. Ek olarak, KY'li 38 hastayı takip eden pilot çalışmada, 6 ayda ≤1.500 mg/gün sodyum alımı sağlanan hastalarda yaşam kalitesinde (KCCQs [*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire scores*]) ve BNP seviyelerinde bir düzelme olduğu öne sürüldü; ancak bu hastalarda klinik sonuçlar değerlendirilmemiştir.

Tersine, Parrinello ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışma ve Paterna ve meslektaşları tarafından yapılan iki çalışma; yüksek doz diüretikler ve katı sıvı kısıtlaması ile kombinasyonunda düşük sodyuma (1.800 mg/gün) karşı orta sodyumlu (2800 mg/gün) diyetin klinik olaylar üzerinde zararlı etki gösterdiğini ima etmiştir.

Dokuz çalışmanın ve 479 benzersiz katılımcının yeni bir sistematik incelemesi; Düşük sodyumlu diyet uygulayan KY'li ayakta tedavi gören hastalarda sınırlı klinik iyileşme kanıtı bulmuştur ve bulgular KY ile yatarak tedavi gören hastalar için yetersizdi. İncelemeye dahil edilen çalışmaların hiçbiri, kardiyovasküler ilişkili veya tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler ilişkili olaylar, hastaneye yatış veya hastanede kalış süresi gibi klinik sonuçlar hakkında yeterli veri sağlamadı.

Bunu takiben, PROHIBIT pilot çalışması, 27 KY hastasını 1.500 mg veya 3.000 mg sodyum içeren günlük öğünler almak üzere rastgele atadı; 12 haftalık bir takipten sonra, 1.500 mg kolundaki hastalar arasında yaşam kalitesi iyileşmiş; ancak 3000 mg kolundaki hastalarda değişmeden kalmıştır. N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid seviyeleri her iki grupta da etkilenmedi.

Öğrenmemiz Gerekenler

Açıkça, KY'de sodyum kısıtlamasının rolü hakkında önemli soruları doğru ve etkin yanıtlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekiyor, örneğin:

- Sodyum kısıtlaması akut KY'ye karşı kronik KY'li hastalarda daha fazla veya daha az etkili midir?

- KY’de sonuçları etkileyen asıl suçlu nedir: Diyetle alınan sodyum, sıvı alımı veya daha geniş diyet bileşimi?
- Sodyum kısıtlaması KY’li hastalarda olumsuz klinik sonuçları azaltırsa, tuz kısıtlaması bu sonuçları azaltmada tüm KY tipleri için mi yoksa yalnızca belirli KY fenotip veya senaryoları için mi etkili?

Sonuçta, mevcut kanıtlara, KY’deki sıvı dengesi ile ilişkili ve diyetle alınan sodyum tüketiminin aşırı sıvı yüklenmesine potansiyel katkısına dayanarak, KY hastalarının (özellikle semptomatik olanların) diyetle sodyum alımını 2.000 mg/gün ile 3.000 mg/gün arasında orta derecede kısıtlamanın makul olduğu düşünülüyor.

SODIUM-HF, düşük sodyumlu diyetin (<1.500 mg/gün), KY hastalarında olağan bakıma kıyasla klinik sonuçlar üzerindeki etkinliğini değerlendirmektedir. İlk hasta 2014 yılında alınmış olup 2021-23 tamamlanması planlanmıştır (*Am Heart J. 2018 Nov;205:87-96. doi: 10.1016/j.ahj.2018.08.005.*).

6.2.

Kalp Yetersizliği Tedavisinin Baştan- Sona “Mihenk Taşları” Nörohormonal İnhibitörler

Tedavide Unutulmaması Gerekenler, “Dün'den Kalanlar”...

Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistem İnhibitörleri

Başlarken- Kronik KY hastalarında RAAS'ın farklı seviyelerde inhibisyonuna odaklanan klinik mortalite çalışmalarının tarihsel incelemesine bakıldığında; ilk çalışma olan CONSENSUS, 1987 yılında yayınlandı ve bir ACE inhibitörü olan Enalapril'in ciddi kalp yetmezliği hastalarında mortaliteyi plaseboya kıyasla açıkça azalttığını gösterdi. Bunu beta-blokerler, anjiyotensin II tip 1 reseptör blokerleri, mineralokortikoid reseptör blokerleri ve direkt renin inhibitörleri ile yapılan çalışmalar takip etti.

Yeni bir çalışma PARADIGM, neprilisin ve anjiyotensin II reseptörünün (LCZ696) çift inhibitörünü (sakubutril ve valsartan bileşiği) enalapril ile karşılaştırdı, neprilisin ve valsartanın inhibe (Anjiyotensin reseptör ve Neprilizin inhibitörü-ARNİ) edilmesinin Enalapri ile kıyasla anlamlı etkilerinden çalışma erken sonlandırılmıştır.

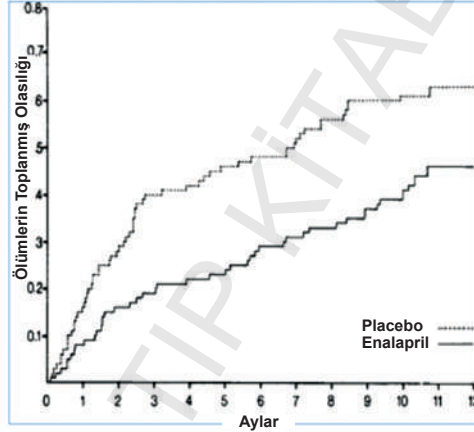
Günümüzde Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) inhibisyonu, kronik kalp yetersizliği tedavisinde (KKY) sağlam bir yere sahiptir.¹

ACE İnhibitörleri

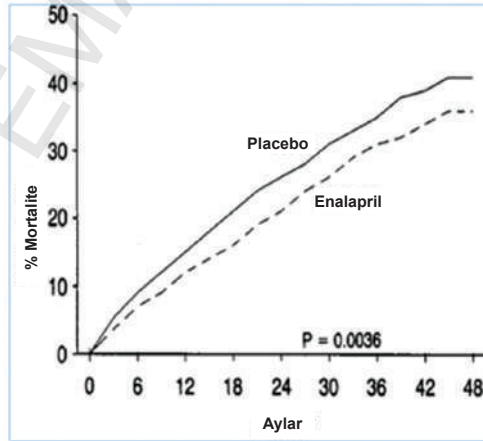
Bir ACE inhibitörü olan enalapril; mortalite çalışmalarında kalp yetersizliğinin tedavisinde kullanıldı ve CONSENSUS çalışmasında (253 hastada), ağır KY hastalarında (NYHA IV) geleneksel tedaviye (digoksin ve diüretik) eklenerek enalaprilin (2 x 20 mg) etkisi değerlendirdi. Enalapril tedavisinden sonra mortalitede tamamen belirgin düşüş olması nedeniyle, çalışma bir yıl sonra erken kesilmiştir.

Ancak düşük hasta sayısına rağmen çalışmanın net sonucu onu, ciddi kalp yetersizliğinde ACE inhibitörü ile yapılmış ilk sıradaki mortalite çalışması durumuna getirmiştir (Şekil -1).² Bunu NEJM'nin aynı sayısında yayınlanan iki çalışma takip etti (SOLVD I ve V-HeFT II).

- SOLVD I (Tedavi) çalışmasında; enalapril tedavisinin sol ventrikül EF <%35, NYHA fonksiyonel sınıfı II-III olan kronik KY hastalarında mortalite ve morbiditeye etkisi araştırıldı. Çalışmaya, tedaviden önce plaseboya karşı minimum 2 x 2.5 mg enalapril dozunu tolere eden ve takriben 2 x 10 mg maksimum dozuna kadar titre edilen hastalar (2569 hasta) alındı; ortalama takip süresi 41 ay olup hem mortalitede hem de tekrarlayan KKY bozulmaları/kötüleşmelerinde enalapril ile net bir azalma elde edildi (Şekil 2). Ancak CONSENSUS çalışmasına benzer şekilde ani ölüm etkilenmedi.³

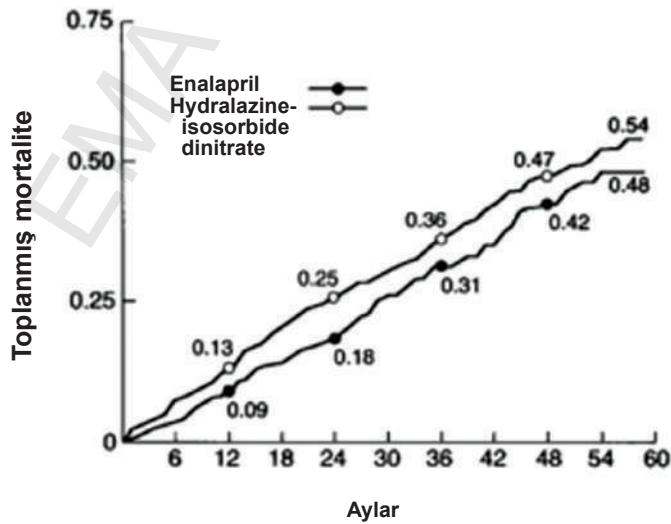


Şekil 1. Consensus

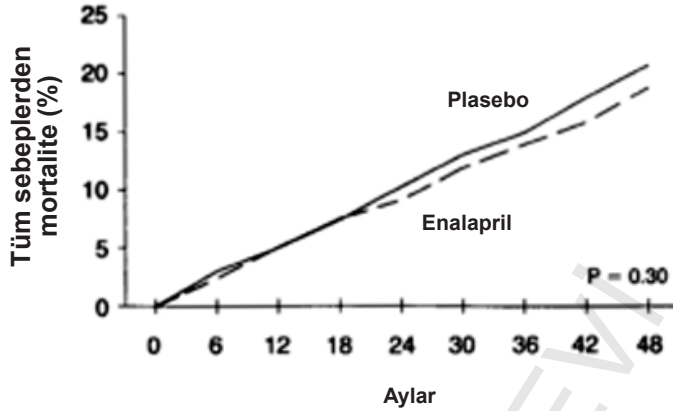


Şekil 2. SOLVD I

- V-Heft II Çalışması, bir vazodilatör olan hidralazin (300 mg) ile izosorbit dinitrat (160 mg) kombinasyonunun etkisini enalapril (2 x 10 mg) ile karşılaştırdı. Bu çalışmada, SV diyastolik çapı >80 cm/m² veya EF <45 olan KKY'li, egzersiz toleransı azalmış, NYHA fonksiyonel sınıfı II-III hastalar; ortalama 30 ay takip edildi. Hidralazin-izosorbitdinitrat kombinasyonu ile karşılaştırıldığında enalapril, sadece ani ölüm insidansını istatistiksel olarak anlamlı düşürdü; ancak terminal yetersizlik mortalitesini azaltmadı. Buna karşılık Hidralazin-izosorbit dinitrat kombinasyonu ile tedavide; hemodinamik göstergeler, EF ve çalışma (fonksiyonel) kapasitesi daha fazla düzeldi (Şekil 3).⁴
- İkinci çalışma SOLVD II (Önleme/koruma) çalışmasında; enalapril'in (2 x 2.5-10 mg) plaseboya karşı, SV fonksiyonu bozulmuş asemptomatik (NYHA I-II) hastalarda, morbidite ve mortaliteye etkisi izlemiştir. Çalışmaya, kronik KY tedavisi görmemiş EF <35 olan hastalar (4.228) alınmıştır. Bununla birlikte, HTA'yi tedavi etmek için diüretiklere ve AF'yi tedavi etmek için digoksin kullanımına izin verilmiştir. Ortalama takip süresi 37 aydır.
 - *Asemptomatik SV fonksiyon bozukluğu olan hastalarda enalapril KY gelişimini geciktirmiş ve hastaneye yatış sayısını azaltmıştır. Hafif KY'ye bağlı fatalitede istatistiksel olarak anlamsız azalma olmuştur (Şekil 4).*⁵

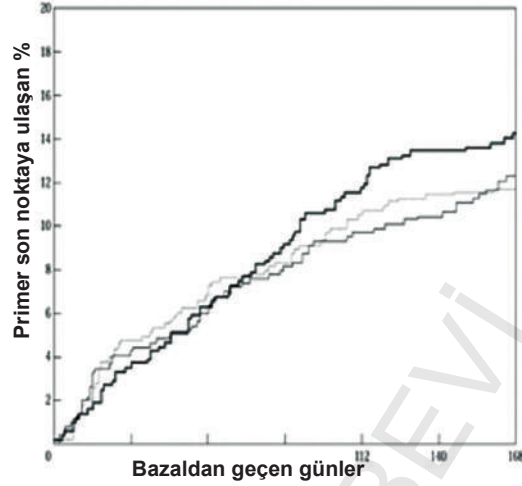


Şekil 3. VeHFT II



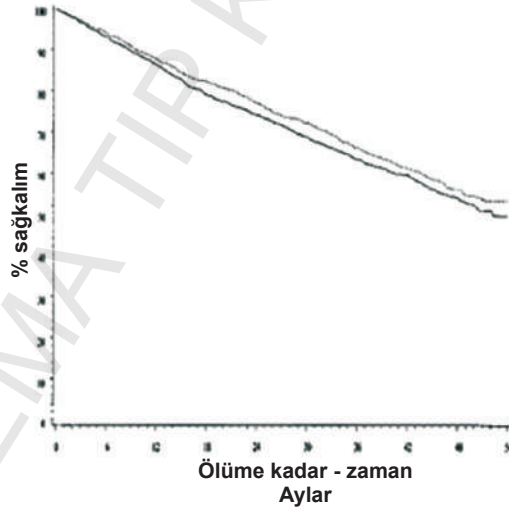
Şekil 4. SOLVD II

- Farklı enalapril dozları ile KY'nin klinik göstergeleri (mortalite, KY'ye bağlı hastanede yatış ve hastalık ilerlemesi) arasındaki ilişkiyi belirleyen ilk çalışma NETWORK çalışmasıdır. Çalışma, semptomatik (NYHA II-IV) KY'li 1532 hastayı kapsamıştır. Takip süresi 6 aydır. Hastalar 3 gruba randomize edilmiştir: enalapril 2.5 mg (grup I), 5 mg (grup II) ve 10 mg (grup III):
 - Çalışmada, enalapril dozunun 2 x 2.5 mg'dan 2 x 10 mg'a çıkarılmasının, önemli mortalite azalmasına ve klinik bulguların iyileşmesine yol açtığı gösterilemedi (Şekil 5).⁶
- Bir başka çalışma olan ATLAS; kronik KY tedavisindeki düşük ve yüksek dozlarda ACE inhibitörünün (lisinopril) toplam kardiyovasküler mortalite, hastaneye yatış sayısı, MI insidansı ve instabil AP için hastane yatışı üzerindeki etkisini karşılaştırdı. 1.596 hastaya düşük dozda (2.5-5 mg/gün) ve 1568 hastaya yüksek dozda (32.5-35 mg/gün) Lisinopril verildi. Ortalama takip süresi 48 aydı; diüretikler, digoksin veya beta-blokerler ile olan diğer tedaviler standart kabul edildi.
 - Çalışmanın sonucu, KY tedavisinde Lisinoprilin daha yüksek dozunun mortalite üzerinde bir etkiye sahip olmadığı; ancak kötüleşen KY için hastaneye yatış insidansının azaltılmasında düşük dozdan daha etkili olduğu yönündedir (Şekil-6).⁷
- **CIBIS III** çalışmasında KY tedavisine ne ile başlanması gerektiği sorusu soruldu. Önce ACE inhibitörünün veya beta blokerin kullanılıp kullanılmayacağı ve ardından buna ikinci diğer ilacın eklenmesi araştırıldı. EF %35'in altında 1.010 hastanın randomizasyonunda, ilk başlanan ilaç hedef dozda (ya bisoprolol 10 mg ya da enapril 2 x 10 mg) başlandı. 6 ay sonra, ikinci ilaç titre edildi ve her iki ajan ile tedaviye devam edildi. Birincil sonlanım noktası ölüm veya hastanede yatma idi.



Primer son-noktaya ulaşan hasta %
Enalapril = 2 x 2,5 mg; = 2 x 5 mg; = 2 x 10 mg

Şekil 5. NETWORK



Lisinopril 1 x 2,5-5 mg; 1 x 32,5-35 mg

Şekil 6. ATLAS

- Araştırmanın sonucu; önce hangi ilaç grubunun başlanıp başlanmayacağından ziyade önemli olan ACE inhibitörü ve beta blokerin aynı anda, klinik durumun izin verdiği kadar erken birlikte uygulanmasıdır.⁸

- Diyastolik fonksiyonu bozulmuş veya EF'si korunmuş hastalarda (KYkEF), ACEİ (perindopril) ile yapılan bir çalışma, **PEP-HF** 70 yaşından büyük 850 hastayı kapsamıştır. KYkEF tanısı ekokardiyografide 0.4 ve 0.5 arasında ölçülen sol ventrikül EF'sine dayanıyordu. Hastalara perindopril 4 mg veya plasebo uygulandı. Birincil son noktası, kronik KY nedeniyle ölüm veya hastanede yatış oldu. 12 ay sonra, perindopril ile tedavi mortaliteyi istatistiksel olarak anlamsız etkiledi ve primer son nokta olan mortalite ve KY için plansız hastane yatışlarını istatistiksel olarak marjinal (çok az) düşürdü. Perindopril bu hastalarda sadece KY için planlanmamış hastaneye yatışları istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttı.⁹

Anjiyotensin II Tip-1 Reseptör Blokerleri

Sartanların KY tedavisinde yerlerinin bakıldığı ilgili çalışmalarda, büyük oranda sartanları ACE inhibitörleri ile karşılaştırmışlardır. Kronik kalp yetersizliğinde ACE-I ile ARB'yi karşılaştıran ilk mortalite denemesi **ELITE II** olarak bilinir. Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası, tüm nedenlere bağlı ölüm ve hastaneye yatış; ikincil sonlanım noktası ise ani ölümlere bağlı mortalitedir. Çalışmaya giriş kriterleri; >60 yaş, NYHA sınıfı II-IV, EF <0.4 idi. Digitalis ve/veya diüretikler önerildi, beta-bloker tedavisi bağımsız randomizasyonun bir parçasıydı ve genellikle hastaların % 25'inden fazlasında beta-blokerlerin uygulanması beklenmiyordu. Tedavi için Kaptopril 3 x 50 mg (1.574 hasta) ile Losartan 1 x 50 mg (1578 hasta için) randomize edildi ve ortalama 555 gün takip edilmesi düşünüldü. Mortalite Kaptopril grubunda %15,9; Losartan grubunda %17,7 idi (p = 0.16). Kaptopril ile tedavi edilen hastaların %45'inde ve losartan ile tedavi edilen %48'inde birleşik bir birincil son nokta oluştu (p = 0.21).

Mortalite ve/veya hastaneye yatış açısından, losartan kaptoprilden daha iyi değildi.¹⁰

- **Val HeFT çalışması** (Valsartan HF) KY'de ARB ile yapılmış şimdye kadar ki en büyük (5010 kayıtlı) hasta çalışmasıydı (Bu çalışma, ACE-I dahil standart bir KY tedavisine eklenen anjiyotensin II reseptör blokleri için valsartanın uzun vadeli etkisini değerlendirdi; ACE-I ile ARB karşılaştırması değil, bunların kombinasyonuydu); ortalama 23 aylık takip süresi vardı. Bununla birlikte, kombine sonlanım morbidite-mortalite insidansı, valsartan grubunda (%13.2), özellikle KY için yatış sayısındaki azalma nedeniyle daha düşüktü. Valsartan eklenmesi plaseboya kıyasla; NYHA sınıfında belirgin iyileşmeye, EF'de artışa, KY semptomlarında hafiflemeye ve yaşam kalitesinde düzelmeye yol açtı. Bununla birlikte, alt grupların (post-hoc) analizinde; ACE İnhibitörü, beta-bloker ve valsartan kombinasyonunun, bu özel üçlünün güvenliği ile ilgili şüpheler

leri artıran, kombine mortalite ve morbidite göstergesinin insidansı üzerinde istenmeyen bir etkisi saptandı.

- *Bu nedenle, KY tedavisi için, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (ACE-I veya ARB) + beta-bloker ile bloke edici kombinasyonu önerilmektedir. Hastanın beta-bloker ve aynı zamanda mineralokortikoid reseptörler blokerin tolerans göstermemesi koşuluyla, dikkatli klinik ve laboratuvar takibi ile bir ACE-I + ARB kombinasyonunu da düşünmek mümkündür.¹¹*
- ARB'li bir başka büyük CHARM adlı çalışmada, KY'li hastalarda 32 mg kandesartanın plaseboya karşı etkisi çalışılmıştır ve kronik KY'li hastalarda kandesartan tedavisinin mortalite ve morbiditeyi azaltıp azaltamayacağını belirlemek için üç yol dahil edilmiştir. İlk alt çalışmanın amacı, ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda kandesartan tedavisinin gelişmiş klinik sonuçlara yol açıp açmayacağını göstermekti. İkinci alt çalışmada, ACE inhibitörüne kandesartan eklenmesinin klinik prognozun düzelmesinde yararlı bir etkisinin olup olmadığını göstermek için takip edildi. Son alt çalışmada, korunmuş EF (KYKEF) ile mevcut KY tedavisine kandesartan eklenmesinin, klinik sonuçların iyileşmesine yol açıp açmayacağını belirlemekti. Üç farklı grup toplam 7601 hastayı içermekteydi: (i) ejeksiyon fraksiyonu <%40 olan ve intoleranstan dolayı ACE inhibitörü verilemeyen (n = 2028), (ii) kandesartan ile eşzamanlı olarak ACE inhibitörü alan (n), (iii) (n= 2028) ejeksiyon fraksiyonu >0.4 hastalar. Ortalama takip süresi en az 2 yıldır (37,7 aydır).

Bireysel çalışmaların sonuçları şöyledir:

1. *Kandesartan, ACE inhibitörlerini tolere edemeyen KKY hastalarında çok iyi tolere edilir; kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi düşürür.*
 2. *ACE inhibitörleri ile mevcut tedaviye kandesartanın eklenmesi, kardiyovasküler olayların görülme sıklığında daha fazla azalmaya yol açar.*
 3. *Kalp yetersizliğinde ejeksiyon fraksiyonu korunmuş, EF>%40 olan hastalarda Kandesartan, kalp yetmezliği için hastaneye yatış sayısı üzerinde önleyici bir etkiye sahiptir.¹²*
- PRESERVE I çalışması, irbesartanın korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KYKEF) olan hastaların prognozu üzerindeki etkisini test etti. Bu çalışma, 60 yaşın üzerinde, NYHA fonksiyonel sınıfı II-IV, EF 0.45 veya daha yüksek olan hastalar alınarak randomize edildi; bu hastalara 300 mg irbesartan veya plasebo verildi. Birincil son nokta, CV nedenlerinden dolayı hastaneye yatış veya toplam mortalite; ikincil son noktalar ölüm, KY için hastaneye yatış ve yaşam kalitesi idi. Ortalama takip süresi 50 ay olup; sonuçta tüm göstergelerde nötrdü, yani KYKEF hastalarda plaseboya kıyasla irbesartan izlenen son noktaları düzeltmedi.¹³

- Sartanlar ile yapılan ölüm vakalarının sonucusu, lisinopril ile yapılan ATLAS çalışmasına benzer şekilde, kalp yetersizliğindeki klinik göstergeleri etkileyen Losartanın (50 mg küçük ile 150 mg büyük) doz büyüklüğünü izleyen HEAAL çalışmasıydı. Çalışmada, NYHA fonksiyonel sınıfı II-IV, EF 0.4 veya daha düşük olan ve ACE-I'ye toleransı olmayan hastalar randomize edildi. Birincil son nokta KY için ölüm ya da hastaneye yatış oldu.
 - Çalışmanın sonucu, 150 mg losartan ile daha yüksek dozun, izlenen tüm göstergelerde 50 mg daha düşük dozdan daha faydalı olmasıydı. Hipotansiyon, hiperkalemi ve bozulmuş böbrek fonksiyonu gibi yan etkilerin daha yüksek dozla anlamlı olarak daha belirgin olmasına rağmen tedaviyi kesmek gerekmedi.¹⁴

Yukarıdaki çalışmaların hiçbiri, ACE inhibitörlerine göre ARB'lerin (sartanlar) mortalite üzerinde anlamlı yararlı bir etkisini göstermedi; dolayısı ile hangi ilaç grubunun (ACE-I ve ARB), miyokardiyal fonksiyon bozukluğu olan hastalar için daha faydalı olduğu sorusuna net cevap veremedi.

- ARB'lerin mortalite ve morbidite üzerine ACEİ'ler gibi benzer fayda göstermelerinden dolayı, KY tedavisine ilişkin tavsiyelere göre, "ARB'ler ACE-I'yi tolere edemeyen (tarihte öksürük, anjiyoödem) hastalarda (sartanlar) endikedir", ve "ARB'nin ACEİ ile kombinasyonu yan etkilerinden (kan basıncında düşme, böbrek fonksiyonunun bozulması) dolayı esasen tavsiye edilmez"; ancak yukarıdaki çalışmaların - Val-HeFT ve 'Charm Added' sonuçları bu kombinasyonun yararlarını doğrulamıştır. Buna göre ARB'nin dozu, hastanın tolere ettiği maksimum doz olmalıdır.

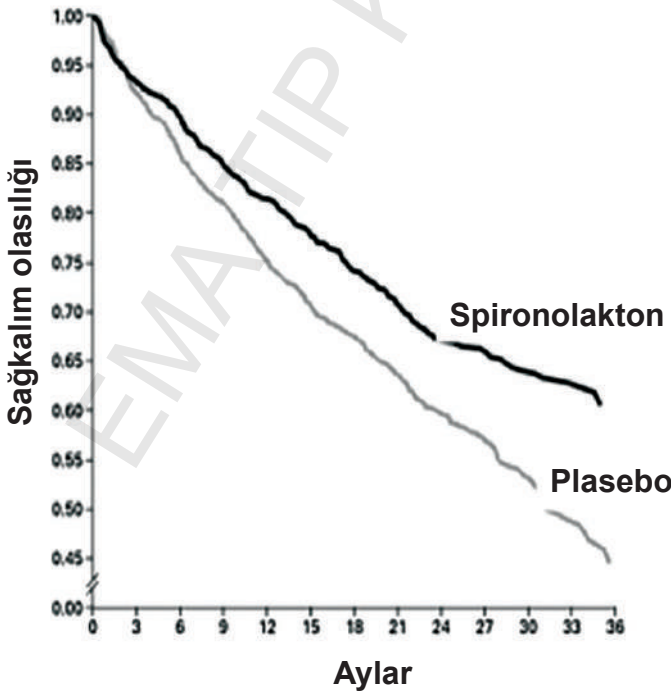
Mineralokortikoid-Reseptör Antagonistleri

Kalp yetersizliğinde kullanılan bir başka ilaç grubu, mineralokortikoid reseptör (aldosteron için) blokerleri; spironolakton ve eplerenondur. Aldosteron, kronik KY'nin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar; sodyum retansiyonunu, magnezyum ve potasyum kaybını artırır, sempatik aktiviteyi artırır ve parasempatik aktiviteyi azaltır, miyokardiyal ve vasküler fibrozisi artırır ve baroreseptör disfonksiyonunu artırır.

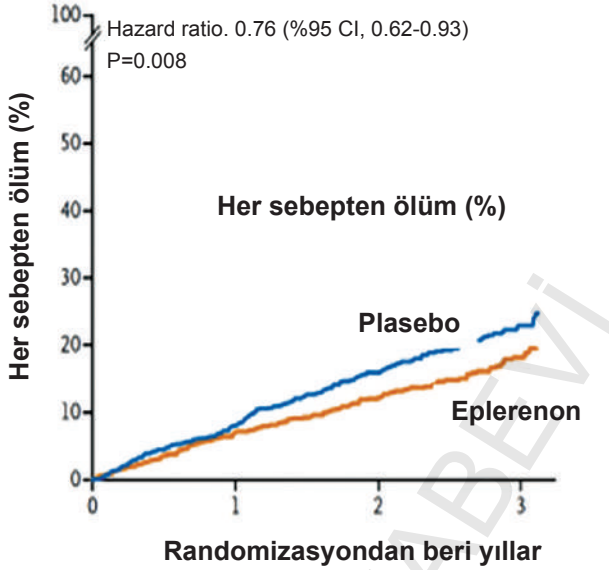
- Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) ile yapılan İlk çalışma olan RALES, 1999'da olduğu gibi yayınlandı; spironolaktonun ağır KY'deki morbidite ve mortalite üzerindeki etkinliğini değerlendirdi. Bu çalışma, yaş ortalaması 65 olan fonksiyonel sınıfı NYHA III-IV ve EF değerleri <0.35'in altında olan hastaları kapsıyordu. Bu sırada hastalar standart tedaviyi (ACE inhibitörleri,

diüretikler ve digoksin) almaktaydı ve rastgele olarak 25-50 mg/gün ilave spironolakton veya plasebo grubuna alındılar (randomize edildi). Çalışma iki yıl sonra erken kesildi; çünkü spironolakton alan hastalar, plaseboya kıyasla daha iyi sağkalım oranına sahipti. Spironolakton grubunda genel mortalite %27 daha düşüktü (Şekil 7). Ek olarak, spironolakton grubunda daha az sayıda hastaneye yatış gözlemlendi. Jinekomasti, spironolakton alan hastaların %8,5'inde, plasebo alan hastaların %1,5'inde ortaya çıktı.

- ACE inhibitörlerine eklenen spironolakton, ciddi kalp yetersizliklerinde mortaliteyi önemli ölçüde azaltmıştır.¹⁵
- EMPHASIS HF çalışmasına, KY'li EF <0.35 ve fonksiyonel sınıfı NYHA II olan hastalar alındı. Bu hastalar standart KKY tedavisine eklenen eplerenon (2-50 mg) veya plasebo grubuna randomize edildi. Birincil son nokta olarak, kardiyovasküler ölüm veya KY için hastane yatışı alındı. Yine çalışmada, primer son noktada eplerenon ile plaseboya kıyasla anlamlı azalma oldu; net pozitif etkisinden 21 ayda erken sonlandırıldı (%18.3'e karşılık %25.9).
 - Çalışma sonuçlarına göre (MRA faydası), hafif kalp yetersizliği hastalarında (NYHA sınıf II, EF <0.35) eplerenon ile mineralokortikoid reseptörlerin blokajı açıkça (tartışmasız) faydalıdır (Şekil 8).¹⁶



Şekil 7. RALES



Şekil 8. EMPHASIS HF

- TOPCAT çalışmasında, EF >%45 (KYkEF) hastalar alındı; hastalar ya spironolakton (15-45 mg) ya da plasebo almak üzere kaydedildi (randomize edildi). Birincil son nokta (toplanmış) kardiyovasküler nedenlerden ölüm, kardiyak arrest veya KY için hastaneye yatıştan oluşuyordu. Ortalama takip süresi 40 aydı ve bu toplanmış son noktanın tüm göstergeleri, spironolakton veya plasebo girişimi sonrasında benzerdi; sadece spironolakton sonrası KY için hastane yatışlarının azalması marjinal (sınırdan) anlamlıydı. Çalışmanın bir sonucu da spironolaktonun primer son noktasını etkilemediği, potasyum seviyelerini artırdığı ve KY nedeniyle hastaneye yatışları azalttığı yönündedir.¹⁷

Direkt Renin İnhibitörü

Direkt Renin İnhibitörü; RAAS aktivasyonunun patofizyolojisine dayanan diğer bir potansiyel tedavi basamağı, Anjiyotensinojeni Anjiyotensin -I'e ayıran Renin'in bloke edilmesi hipotezidir ve böylece Renin inhibisyonu ile anjiyotensin II oluşumu önlenir.

İncelenen tedavi ajanı, EF <0.40 veya natriüretik peptid NP (BNP veya NT-proBNP) düzeyleri yükselmiş ve aşırı artmış sıvı volüm yükünün bulguları bulunan KY hastalarında, *ASTRONAUT* çalışmasında, direkt renin blokleri Kaliskiren (150-300 mg) veya plasebo standart tedaviye eklenerek randomize edildi.

Birincil son nokta (toplanmış), 6 ve 12 ay sonra kardiyovasküler ölümler ve kötüleşen KY için hastaneye yatışlardan oluştu. Çalışmanın sonucu, plaseboya kıyasla kaliskirenlerin primer son nokta veya diğer kardiyovasküler göstergelerini etkilemediğinden, KY tedavisi için tavsiye edilmemiştir; KY'de tedavide yoktur.¹⁸

Klinik Pratiğe Çıkarılacak Dersler

1. ACE inhibitörleri, asemptomatik SV disfonksiyonundan ağır KY'ye (NYHA sınıf II- ile IV) kadar değişen, KKY tedavisinin altın standardı olmaya devam etmektedir ve tedavide beta blokerlerle kombine edilmelidir.
2. ACE-I'ye karşı toleranssızlık durumunda, yerine anjiyotensin 2 (sartanlar) AT1 reseptör blokerleri kullanılmalıdır; ACE-I'den sadece biraz daha az kanıt sağlasalar da KY tedavisinde eşit derecede etkilidirler.
3. Her iki tedavi grubu, ACE inhibitörleri ve Sartanlar, maksimum tolere edilen doza kadar titre edilmeli ve sadece istisnai durumlarda (kontrol edilemeyen hipertansiyon ve MRA ve beta blokerin her ikisini de kullanamayanlar) karşılıklı olarak kombine edilmelidir.
4. Mineralokortikoid reseptör blokerleri, orta ile şiddetli KY (NYHA II-IV) için ACE inhibitörleri veya Sartanlar ve beta blokerler ile birlikte, potasyum seviyelerinin ve böbrek fonksiyonlarının laboratuvar kontrolleri şartı ile net olarak indikedir.
5. Tüm çalışmalar, korunmuş EF'li KY hastalarında plaseboya kıyasla RAAS inhibisyonunun, KKY'li hastaların prognozu için daha faydalı olacağını kanıtlayamamıştır.
6. İlk kez ACEİ/ARB alacak KYDEF hastalarında, ilk doz diüretik dozu optimal düzeye düşünce ve kan basıncı da sınırdaki ise (sistolik kan basıncı 80- 95 mmHg), özellikle yaşlılarda, akşam yatmadan önce verilmelidir; bu sayede ortostatik hipotansiyon gelişimi önlenir.
7. ACEİ'ler için KYDEF'li hastalarda ilaç, mümkün olduğunca indeks olaydan erken verilmeli ve tolere edilebilen en düşük doz da olsa kullanılmalıdır. Faydanın primer prensibi, tedavinin kesintisiz ve yan etkisi olmadıkça ömür boyu kullanılmasıdır; çünkü faydası (SV remodelingini önlemek ve/veya geriye döndürmek, ani kalp ölümünü önlemek, koroner arter hastalığını stabilize etmek) zamanla toplanarak artmaktadır. Faydası en erken ilk yıllarda, maksimum 4 yıl ve sonrasında ortaya çıkar; ancak tedavinin kesilmesi kazanılan tüm faydanın kaybına neden olur.
8. Hemodinamiği stabil olmayanlarda, ilk günlerde kolay kontrol edilebilir, düşük dozlara bölünmüş (kaptopril 6-12,5 x 3/gün; enalapril 2,5 x 2/gün veya eşdeğer dozları gibi) olarak verilir.

KAYNAKLAR

1. J.J.V. McMurray, CONSENSUS to EMPHASIS: the overwhelming evidence which makes blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system the corner-stone of therapy for systolic heart failure, *European Journal of Heart Failure* 13 (2011) 929-936.
2. The CONSENSUS Trial Study Group, Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure, *New England Journal of Medicine* 316 (1987) 1429-1435.
3. The SOLVD investigators, Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure, *New England Journal of Medicine* 325 (1991) 293-302.
4. J.N. Cohn, G. Johnson, S. Zeische, et al., A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure, *New England Journal of Medicine* 325 (1991) 303-310.
5. The SOLVD investigators, Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions, *New England Journal of Medicine* 327 (1992) 685-691.
6. The NETWORK investigators, Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure: a dose comparison, *European Heart Journal* 19 (1998) 481-489.
7. M. Packer, P.A. Poole-Wilson, P.W. Armstrong, et al., on behalf of the ATLAS Study Group, The assessment of treatment with lisinopril and survival. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure, *Circulation* 100 (1999) 2312-2318.
8. R. Willenheimer, D.J. van Veldhuisen, B. Silke, et al., Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III, *Circulation* 112 (2005) 2426-2435.
9. J.G.F. Cleland, M. Tendera, J. Adamus, et al., on behalf of PEP-CHF Investigators, The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study, *European Heart Journal* 27 (2006) 2338-2345.
10. B. Pitt, P.A. Poole-Wilson, R. Segal, et al., on behalf of the ELITE II Investigators, Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II, *Lancet* 355 (2000) 1582-1587.
11. J.N. Cohn, G.A. Tognoni, For Valsartan Heart Failure Trial Investigators, A randomized trial of the angiotensinreceptor blocker valsartan in chronic heart failure, *New England Journal of Medicine* 345 (2001) 1667-1675.
12. M.A. Pfeffer, K. Swedberger, C.B. Granger, et al., for the CHARM Investigators and Committees, Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme, *Lancet* 362 (2003) 759-766.
13. B.M. Massie, P.E. Carson, J.V. McMurray J., et al., for the I-PRESERVE Investigators, Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction, *New England Journal of Medicine* 359 (2008) 2456-2467.
14. M.A. Konstam, J.D. Neaton, K. Dickstein, et al., for the HEAAL Investigators, Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): HEAAL study, *Lancet* 374 (2009) 1840-1848.
15. B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme, et al., For The Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators, The effects of Spirolacton on morbidity and mortality in patients with severe heart failure, *New England Journal of Medicine* 341 (1999) 709-717.
16. F. Zannad, J.J. McMurray, H. Krum, et al., for the EMPHASISHF Study Group, Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms, *New England Journal of Medicine* 364 (2011) 11-21.
17. B. Pitt, M.A. Pfeffer, F.A. Assmann, et al., for the TOPCAT Investigators, Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction, *New England Journal of Medicine* 370 (2014) 1383-1392.
18. M. Gheorghiade, M. Böhm, S.J. Greene, et al., for the ASTRONAUT Investigators and Coordinators, Effect of Aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure, *JAMA* 309 (2013) 1125-1135.

6.3.

Kalp Yetersizliğinde İlaç Tedavisi ile İlişkili Böbrek Fonksiyonu Değişikliği

Önemi: Düşük EF'li KY'de RAAS inhibitörleri tedavinin temel taşıdır; fakat RAAS inhibitörleri özellikle ilacın başlanması ve titrasyonu sırasında, bir başka hastalığın da karışması ile ve kalp yetmezliği kötüleşmesi sırasında renal fonksiyonda düşüşe ve hiperkalemiye sebep olabilir. KY, RAAS inhibitörleri ve renal disfonksiyon arasında etkileşim tanımlanmış (*'The Renal Association' and 'British Society for Heart Failure'*); birlikte KYdEF'li hastalarda RAAS inhibitörlerinin başlanması ve titrasyonu için daha açık ve net bir yönlendirme sağlamıştır.

- RAAS inhibitörlerinin başlatılması ve titrasyonu sırasında böbrek fonksiyonunun test edilmesi zorunludur; böbrek fonksiyon testlerinde %30 veya daha fazla artış böbrek fonksiyonunda azalma olarak kabul edilebilir.
 - Araya giren veya KY'ye karışan hastalıklarda, RAAS inhibitörünü durdurmanın yararlı olduğuna dair kanıt yoktur; ancak potasyum ≥ 6.0 mmol/L olduğunda veya kreatinin $>30\%$ fazla arttığında, RAAS inhibitörleri geçici olarak durdurulmalıdır.
 - Sıvı tutulumu olan aşırı volüm yüklü hastalarda yüksek dozda diüretik kullanımı gerekir; böbrek fonksiyonundaki düşüş, diüretik dozunun azaltılması için bir gösterge değildir:
 - a. Hasta konjeste kalırsa, daha fazla diüretik gerekir.
 - b. Eğer hasta hipovolemik ise diüretikler geçici olarak durdurulmalı veya bırakılmalıdır, yeniden volüm dağılımına bağlı gelişen intravasküler volüm kaybını düşünerek İV volüm desteği de verilebilir.
 - c. Yaşamın sonuna doğru RAAS inhibitörlerini durdurmak da düşünülür.
 - (d) RAAS inhibisyonunun, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde (KYkEF) bilinen bir prognostik faydası yoktur.
 - d. KYdEF'li hastalarda, araya giren hastalıkta veya kötüleşen kalp yetmezliğinde dahi RAAS inhibitörüne başlamaya, titre etmeye ve devam etmeye gayret edilmelidir.

Başlarken- Modern tıbbın en büyük başarılarından biri, son altı dekatın sonuncusunda zirve yapan (*CONSENSUS, SOLVD'dan PARADIGM –HF ve sonunda VICTORIA çalışmasına*) düşük EF'li kronik KY hastalarının tedavisindeki gelişmelerdir.

ACEİ'leri, ARB'leri, sakubitril/valsartan, beta blokerler ve MRA'lar ve en sonunda Dapaglifozin, Vericiguat ve uygun cihaz tedavisi ile birlikte tedavi, yaşam süresini belirgin şekilde artırır (sakubitril/valsartan, beta-bloker ve MRA kombinasyonu tüm nedenlere bağlı ölümleri, plaseboya karşı 0,37 HR değerinde azalma ile yaşam beklentisini önemli ölçüde artırmıştır).¹ Benzer derece fayda aynı hasta grubunda ACEİ/ARB veya sakubitril/valsartan dahi standart tedaviye eklenen, etki mekanizması oldukça farklı Dapaglifozin ve Vericiguat ile de gözlemlenmiştir.

- Bununla birlikte, böbrek fonksiyonu ve KY tedavisi arasında sıklıkla bir uyumsuzluk vardır. Ayrıca kronik KY'li hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu, yaş ve KY'nin kronikliği ile paralel artarak oldukça yaygındır ve kötü prognoz ile ilişkilidir.² Kreatinindeki artışlara ilişkin (ve eGFR'de ilişkili düşümlere) duyulan endişe, ACEİ ve ARB'lerin beklenenden düşük oranlarda reçetelenmesine yol açabilir.
- ACEİ ve ARB'yi geri çekme eğilimi böbrek fonksiyonundaki akut değişiklikleri tanımlamak için kullanılmaya başlanan “akut Böbrek Hasarı” (*Acute Kidney Injury*- ‘AKI’) teriminin uluslararası kabulü ile “Nefrotoksik” olarak adlandırılan; fakat aslında progresif proteinürik böbrek hasarına karşı koruma da sağlayabilen bu ilaçların nefrotoksik ilaçlar listesine dahil edilmesiyle (ve buna bağlı klinikte kullanılmamaları) daha da artmıştır.³

“*The British National Formulary and guidelines on Chronic Kidney Disease*”(CKD) NICE (the National Institute for Health and Care Excellence):⁴

- Başka bir açıklaması bulunmuyorsa; serum kreatinin $>30\%$ artışında, ACEİ veya ARB'nin dozunun düşürülmesi ve hatta durdurulması önerilebilir (NICE KY kılavuzu düzenli biyokimyasal izlemeyi önermekte; ancak biyokimyadaki değişikliklere gereken cevap için de NICE CKD kılavuzlarına atıfta bulunmaktadır).
- Buna karşılık, ESC KY kılavuzları sadece serum kreatinin $>50\%$ yükseldiğinde veya $266 \mu\text{mol/L}$ ($\mu\text{mol/L} \times 0.0113 = \text{mg/dl}$) sınırına ulaştığında (Yuvarlak sayıların mg/dl dönüşümleri oldukları takdir edildiğinde daha az özgün görünürler) dozun azaltılmasını veya tedavinin durdurulmasını önerir.⁶

Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar klinisyenleri KYDEF'de RAAS inhibitörlerinin kullanımı için cesaretlendirmiştir; bunlar böbrek fonksiyonuyla ilgili korkuların yersiz olduğunu göstermektedir. SOLVD çalışmasında enalapril hasta-

larının %16'sında serum kreatinininde >44 $\mu\text{mol/L}$ artış oldu; ancak bu çalışmada plasebo hastalarının da %12'sinde artış bildirilmiştir.⁷ Mortalite riski; böbrek fonksiyonları plasebo ile azalan hastalarda, böbrek fonksiyonları ACEI veya ARB'de azalanlara göre çok daha fazla artmıştır.⁸ Ayrıca, başlangıçta altta yatan majör renal fonksiyon bozukluğu bulunan hastalar genellikle kronik KY çalışmalarından dışlandılarından konu ile ilgili tavsiyelerin tüm hastalara genelleştirilmesi uygun değildir.

- Burada “*the Renal Association and The British Society for Heart Failure on the management of renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) blockers in patients with heart failure*” tarafından kabul edilen tavsiyeler özetlenmiştir.

Kronik KY'nin Tedavisi Sırasında Böbrek Fonksiyonundaki Değişiklikler

Klinik çalışmalardan elde edilen kanıtların yokluğunda, sistemik dolaşımdaki değişikliklerin böbrek fonksiyonlarını nasıl etkileyebileceğini anlamak klinik tavsiyeleri bilgilendirmede önemlidir.

Glomerüler Filtrasyon Hızı Üzerine Sistemik Kan Basıncının Etkileri

Normal böbrek, bozulmamış RAAS fonksiyonunun etkisi nedeniyle geniş bir sistemik tansiyon aralığında GFR'yi stabil tutar.

- Bununla birlikte, kronik böbrek hastalığında ve uzun süredir devam eden hipertansiyonda, otoregülasyon için kan basıncı aralığı daha dardır ve GFR daha yüksek basınca bağımlı hale gelir; böylece sistemik kan basıncındaki düşüş, tübülüs hasarına yol açmadan GFR'de düşüşe neden olur.⁹
- RAAS inhibitörleri GFR'yi sistemik arteriyel basınca daha bağımlı hale getirir.
- Otoregülatör aralığın ötesindeki normal kan basıncındaki sürekli düşüş, düzenlenin haftalar alabileceği ve eksik olabileceği AKI'ye neden olur.¹⁰
- Kronik KY dahil olmak üzere önceden mevcut olan sistemik hipoperfüzyon durumları normotansif AKI (*Acute Kidney Injury* [akut böbrek hasarı]) riskini artırmaktadır.¹¹

Renal Arter Stenozu ve İntrarenal Vasküler Hastalığın Etkileri

Anjiyotensin -II, efferent arteriolar tonusunda tercihli bir artışa neden olarak (renal arter darlığı ve şiddetli generalize intrarenal arteriosklerozdaki gibi afferent arteriolar basınç düşük olduğunda “düşen intraglomerüler basınç ve glomerulo-tübuler gradiyente bağlı”) GFR'nin sürdürülmesi ve korunmasına (efferent arteriolde vazokonstriksiyon ile intraglomerüler basınç artar) yardımcı olur.

- Bu durumlarda, ACEI veya ARB ile anjiyotensin II oluşumunun inhibisyonu (efferent arteriolar vazokonstriksiyon ile üstesinden gelinemeyen afferent arteriolar ve intrarenal basınçta ve sonuçta GFR'de düşüşe sebep olarak) her zaman geri dönüşümlü olmayan akut böbrek yetmezliğine neden olabilir.¹²

Venöz Konjesyon ve Aşırı Sıvı Yüklenmesinin Etkileri

Artan sistemik venöz basınç, renal interstisyel basıncı artırarak (normal renal perfüzyon ve intraglomerüler basınca rağmen yükselen Bowman kapsülü basıncı sonucunda düşen glomerulo-tübüler gradient ile) GFR'de düşüşe neden olabilir. Konjesyon, özellikle kronik KY hastalarında böbrek fonksiyonlarındaki değişimin ana sürücüsüdür.^{13,14} Venöz konjesyon aynı zamanda böbrek parankiminde enflamatuvar bir yanıtı da neden olur.

- Diüretiklerle dekonjesyon GFR'de artışa neden olabilir, stabil kronik KY'li hastalarda diüretiklerin kesilmesi ise tübülüs hasarına neden olabilir.¹⁵ Kontrolsüz diüretik ile aşırı diürez; intravasküler volümü düşürerek, sistemik konjesyon azalsa ve venöz basınç düşse de sistemik perfüzyonun ve böbrek fonksiyonunun daha fazla kötüleşmesine ve GFR'nin düşmesine neden olur.

Artmış İntra-Abdominal Basıncın Etkileri

Yoğun ve gergin asit nedeniyle artmış karın içi basıncı, fonksiyonel üreter obstrüksiyonuna neden olarak kronik KY'li hastalarda GFR'de azalmaya neden olabilir; kesin mekanizması belli değildir.¹⁶ Renal venlerin eksternal kompresyonu bir başka kabul edilen olasılıktır; ayrıca yükselen juguler ven basıncı geriye doğru kompakt bir yapıya sahip böbreklerde intrarenal venöz basıncın hızla yükselmesine de neden olabilir.

GFR Üzerinde Nörohormonal Aktivasyonun Etkisi

Düşen kalp debisi nörohormonal aktivasyona neden olur. Sempatik stimülasyon renal vazokonstriksiyon ve GFR'de düşmeye neden olur. RAAS'ın artan aktivitesi, afferent arteriolden daha belirgin olarak efferent arteriolar vazokonstriksiyon ile glomerüler arteriolar vazokonstriksiyona neden olarak intraglomerüler basıncın düşmesini önler, glomerülo-tübüler gradientin korunması ve sürdürülmesi ile GFR'nin korunmasına yardımcı olur. Osmotik olmayan ADH (*anti-diuretic Hormone*) salınımı, hiponatremiye ve ayrıca böbreğin toplama kanalında üre reabsorpsiyonunun artmasına katkıda bulunur.

Kan üre düzeyinde orantısız artış, akut dekompanse KY hastalarında kötü prognozun bir işaretidir.¹⁷ Diğer nörohormonlar, özellikle natriüretik peptidler, RAAS aktivasyonunun etkilerine karşı koyar.

GFR ayrıca prostaglandinlerin vazodilatör etkilerine de bağlıdır. Steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar, bu nedenle GFR'de belirgin bir düşüşe neden olabilirler; ACEİ alanlarda vazodilatör prostasiklin salınımını inhibe ederek bunların antihipertansif etkilerini düşürürler.

Kronik KY'de GFR Üzerine Diüretiklerin Etkileri

Diüretik tedavisi AKİ'yi önlemez veya düzeltmez.¹⁸ Bununla birlikte, kronik KY'de yüksek diüretik dozu daha kötü sonuçlarla ilişkili olsa da bunun sebebi daha yüksek diüretik dozlarının ciddi KY'nin markeri olmasıdır.^{19,20} İntravenöz diüretikler sempatik sinir sisteminin ve RAAS'ın aktivitesinde artışa neden olur ve sonuçta GFR düşer;²¹ fakat diüretik tedavinin yol açtığı dekonjesyon renal venöz basıncı düşürerek intrarenal öne doğru dolaşımı hızlandırarak ve glomerülo-tübüler gradienti de yükselterek GFR'yi de düzeltir.¹⁸

RAAS Blokajının İlave Ek Etkileri: RAAS blokajının faydalı renal etkileri olabilir; enflamasyonu azaltır, deneysel AKİ'yi düzeltir ve tübüler kan akımını artırır.²²

Düşük ve Korunmuş EF'li KY (KYdEF ve KYkEF):

RAAS Blokajının Kanıtı

Kronik kalp yetersizliği hastası, SV sistolik fonksiyonuna dayanarak düşük ve korunmuş EF olarak iki ana gruba ayrılır⁶ ve bunlara günümüzde (2016 ESC KY

kılavuzuna göre) iki grup arasındaki midrange EF KY hastaları da eklenmiştir: SVEF sırası ile ≤ 0.40 düşük; $\geq 0.50-0.55$ korunmuş ve $0.40-0.50$ mid-range olarak tanımlanmıştır. KYdEF’de primer kardiyak anormallik, SV sistolik fonksiyonundaki önemli bozukluktur. KYkEF’te SV sistolik fonksiyonu mutlak olarak normal değildir; ancak ejeksiyon fraksiyonu normaldir.

- Hem ACEI hem de MRA’lar, plasebo ile karşılaştırıldığında, KYdEF’li hastalarda mortaliteyi ve KY için hastane yatışlarını azaltmıştır.²³
- Nötral endopeptidaz neprilizin inhibitörü kombinasyonu sakubitril ve bir ARB olan valsartan kombinasyonu, önceki “altın standart” tedavi enalapril ile karşılaştırıldığında mortaliteyi ve KY için hastane yatışlarını anlamlı olarak daha fazla azaltmıştır.²⁴ RAAS inhibitörleri yaşam kalitesini de düzeltir.
- Bu ilaçların hepsi de hafif derecede böbrek bozukluğu olan hastalarda, en azından normal böbrek fonksiyonu olanlarda olduğu gibi etkilidir (çalışmaların dahil edilme kriterlerini karşılayanlarda): Örneğin; KYdEF’de enalapril, spironolakton, eplerenon ve sakubitril/valsartanın hepsi de normal böbrek fonksiyonuna sahip olanlar ile karşılaştırıldığında; eGFR’si $60 \text{ ml/dk} / 1.73 \text{ m}^2$ ’nin altında olanlarda mortalite ve KY için hastane yatışında benzer veya daha fazla azalma sağlamıştır.²⁴⁻²⁷
- Başlangıçta ciddi böbrek hastalığı olan hastalar, KYdEF çalışmalarından kesinlikle dışlanmıştır; SOLVD ve RALES (*Treatment and Randomised Aldactone Evaluation Study*) çalışmalarında kreatinin $>221 \text{ } \mu\text{mol} / \text{L}$ olanlar dışlanmıştır.^{7,23} PARADIGM (*Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*) çalışmasında ise $30 \text{ ml/dak} / 1.73 \text{ m}^2$ ’nin altında bir eGFR’ye sahip olanlar dahil edilmemiştir.²⁴
 - Sonuç olarak, ciddi böbrek disfonksiyonu olan hastalarda RAAS blokerlerinden herhangi bir fayda elde edilemeyeceği kesin değildir.
 - KYdEF’de RAAS blokerlerinin yararına dair büyük miktarda kanıtların bulunmasının aksine, KYkEF’de bunların ikna edici bir fayda kanıtı bulunmamaktadır.

RAAS İnhibitörleri Kullanımı için Tavsiyeler

- RAAS inhibitörlerinin KYdEF’li hastalarda sağkalımı artırdığına dair kesin kanıtlar vardır.²⁸
- KYdEF’li tüm hastalara RAAS inhibitörleri önerilmelidir.
- KYkEF’li hastalar için böyle bir kanıt ve genelleştirilmiş tavsiye yoktur.

İlaç Tedavisi Başlandıktan Sonra Böbrek Fonksiyonundaki Değişiklikler

Bir ACEI, ARB veya sakubitri/valsartan başlandığında hastaların böbrek fonksiyonlarında genellikle ılımlı bir düşüş görülür. Düşüş, intraglomerüler filtrasyon basıncını düzenleyen efferent renal arteriyolar vazokonstriksiyonun kaybı ile intraglomerüler basınçta akut azalmaya bağlı GFR düşmesidir.²⁹

- Böbrek fonksiyonu gerçekten düzelebilir: CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study)'da kreatinindeki ortalama artış 2 haftada 44 µmol/L olmasına rağmen, hastaların yaklaşık dörtte birinde kreatinin düşmüştür.³⁰ Bu ilaçlar ile renal fonksiyondaki bozulma hemodinamik olarak anlamlı renal arter stenozu veya intrarenal vasküler hastalığı gösterebilir.
- Hastaların küçük bir bölümünde, özellikle bilateral renovasküler hastalığı olanlarda, ACEI/ARB'nin başlatılması renal fonksiyonda önemli ve geri dönüşü olmayan düşüşlerle veya hayatı tehdit eden hiperkalemi ile sonuçlanabilir.¹²
 - RAAS inhibitörü sonrası GFR'de derin düşüş gözlenen nadir olgularda, hasta bazında bireysel revaskularizasyon kararı ile renal arter darlığı aktif olarak aranmalıdır.
 - Kronik KY'li hastalara tedavi stratejisindeki tehlikelerden biri; ilaçların başlanma ya da artırılarak titrasyonu sırasında böbrek fonksiyonunun düşüşü ile RAAS inhibitörlerinin erken kesilmesidir. Bu durumda hastanın volem durumu kontrol edilip, bazal kan basıncı (yoğun diürezde hipotansiyon olduğunda diüretik azaltılır) ve kalp hızı (düşük hızda hipotansiyon riski olduğundan beta bloker azaltılır) normalleştikten sonra ilk dozu bölünebilir en düşük doz olarak, örneğin; 12,5 mg kaptopril veya 2.5 mg enalapril gece yatmadan önce verilmelidir; daha önemlisi ise hasta tedaviyi sürdürmekte iken artırılarak titrasyona gidilecekse yukarıdaki hemodinamik parametreler kontrol edilerek ilk artırılmış doz akşam yatmadan önce verilmeli, böbrek fonksiyonunda düşüş izlenmesi halinde tamamen kesilmeli ve en kısa zamanda yeniden başlanmalıdır.
- ACEI ve ARB ile tedavi edilen hastalarda kötüleşen böbrek fonksiyonu daha sık görülür.
- KYdEF'li hastalarda, başlangıçta böbrek fonksiyonu kötü olanlar ve RAAS inhibitörlerinin başlatılması ile böbrek fonksiyonlarında daha büyük düşüş gösterenlerde prognoz, göstermeyenlere göre daha kötüdür; buna karşılık RAAS inhibitörlerinden daha fazla rölatif fayda elde ederler.^{8,26,31,32}
- KYKEF'li hastalarda, kötü böbrek fonksiyonu, daha yüksek mortalite ile ilişkilidir; ancak KYdEF'li hastaların aksine RAAS inhibitörleri ile kötüleşen renal fonksiyon mortalite artışı ile ilişkilidir.⁸

Akut Böbrek Hasarı (AKI-Acute Kidney Injury) Hakkında Bir Not

'Akut böbrek hasarı' terimi (AKI), kısa bir süre içinde böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikleri tanımlamak için kullanılır.

- Kreatinindeki değişikliklerin otomatik olarak tanınmasına dayalı "AKI e-uyarılarının" tanıtımı (Serum kreatininde başlangıca göre \geq %50'lik bir artış veya 48 saat içinde 26 μ mol/L'lik mutlak artış, "evre 1 AKI" olarak tanımlanır) klinisyenleri sepsis veya obstrüktif nefropati gibi geri dönüşümlü nedenleri hemen araştırmaya ve tedavi etmeye yöneltilir; bu durumlarda e-uyaruların yararlı olduğu kanıtlanmıştır.³³

Bununla birlikte KY hastalarında kreatinindeki ilk artış genellikle intrinsek böbrek hasarı nedeniyle değil, hemodinamikteki bir değişikliktir. KY'li hastalarda genellikle böbrek fonksiyonu azaldığından, böbrek fonksiyonundaki küçük bir düşüş bile ilerde büyük bir artışı tetikleyecek prognostik hayati öneme sahip ilaçların 'gereksiz' durdurulmasına neden olabilir.

- KYdEF'li bir hastada RAAS inhibitörleri başlandığında laboratuvar bulgularına dayanan "AKI" uyarısı gelişmesi, RAAS inhibitörünün durdurulması gerektiği anlamına gelmez; ancak renal fonksiyonu düşüren potansiyel geri dönüşlü nedenlerin dikkate alınarak araştırılması teşvik edilmelidir.
 - eGFR'deki düşüş (ve kreatinindeki artış) RAAS inhibitörlerinin başlatılmasından sonra çok yaygındır; ancak genellikle stabilize olur.
 - RAAS inhibisyonunda GFR'de progresif bir düşüş, ekstrarenal ve intrarenal vasküler hastalık dahil primer böbrek hastalığını işaret eder.
 - KYdEF'li hastalarda RAAS inhibitörlerinin yararı, RAAS inhibisyonu sırasında renal fonksiyonu kötüleşen hastalarda kötü prognoza rağmen, renal fonksiyonda düşüşü olmayanlara göre daha fazladır.
 - Böbrek fonksiyonunda orta derecede, asemptomatik bir düşüş, RAAS inhibitörlerini durdurmanın bir göstergesi değildir.

RAAS inhibisyonu sırasında KY'de böbrek fonksiyonlarındaki ve serum potasyumundaki değişikliklerin tedavisi (**Tablo 1**)'de verilmiştir.

Araya Giren Hastalıklar Sırasında Böbrek Fonksiyonlarında Değişiklikler

RAAS inhibitörleri ile tedavi olsun olmasın, araya giren akut hastalıklarda renal fonksiyonda görülen değişiklikler sıklıkla; hastaneye yatırılan hastalarda AKI insi-

Tablo 1. Renal Fonksiyondaki Değişikliğe Yanıt Olarak RAAS İnhibitörlerinin Tedavisi**KLİNİK DEĞERLENDİRME:**

- Bazal böbrek fonksiyonu ile kıyaslama
- Sıvı durumunu değerlendir: İntravasküler olarak boşalmışsa (juguler venöz nabız/vuru görünmez, kan basıncında postural düşme, ödem yoktur). İntravenöz sıvıları gözden geçirilir
- Kan basıncını normal değerler bağlamında değerlendirilir (düşük kan basıncı hastaya sıvı gerekiyor anlamına gelmez).
- Semptomatik hipotansiyonda RAAS inhibitörü kesilir veya dozu azaltılır.
- Tekrarlanan klinik ve biyokimyasal değerlendirme hayatidir.
- Orta veya şiddetli hiperkalemi varlığında böbrek fonksiyonlarındaki değişime bağlı önerileri geçersiz kılabilir.
- Ciddi renal disfonksiyonda semptomlar ve üremi değerlendirilir.

RAAS İNHİBİTÖRLERİ İÇİN TAVSİYELER:

Bazal ile karşılaştırıldığında böbrek fonksiyonunda değişiklik	KYkEF (başka prognostik endikasyon olmadığı var-sayarak)	KYdEF
Serum kreatininde <%30 artış	ACEİ/ARB/ARNİ'yi kesmeyi düşün Sıvı durumuna göre MRA'yı gözden geçir	Semptomatik hipotansiyona kadar devam edilir
Serum kreatininde %30-50 artış	RAAS inhibitörü durdurulur	Geçici olarak dozu düşürmeyi veya kesmeyi düşün*
Serum kreatininde >%50 artış	RAAS inhibitörü durdurulur	Geçici olarak RAAS inhibitörü durdurulur*
Ciddi renal disfonksiyon, eGFR <%20	RAAS inhibitörü durdurulur	Bazal fonksiyondan bağımsız üremi semptomatikse RAAS inhibitörü durdurulur

* Böbrek fonksiyonu düzeldiğinde yeniden verilir veya titre edilmeye başlanır.

densi %7-18 bulunmuştur. AKI kötü sonucun önemli bir markeridir ve daha sonraki KY için yüksek tekrar hastaneye yatış riski ile ilişkilidir.³⁴

- Renal fonksiyon AKI'den kurtulanlarda, özellikle önceden kronik böbrek hastalığı olanlarda, bazal düzeyine dönmez.³⁵ Artan hastane ve klinisyen farkındalığı ve pratik kılavuz tavsiyeleri ile basitçe tanımlanan AKI'nin insidansı hastane kayıtlarında hızla artmakta olup, bu daha gerçek bir artışı veya farkındalığı yansıtabilir.

- AKI'nin gelişimi ile ilişkili durumlar (diyabet ve kronik böbrek hastalığı gibi) RAAS inhibitörleri için yaygın birer endikasyondur; bu nedenle RAAS blokajı ile ilişkili AKI sık klinik bir senaryodur. Bununla birlikte, yalnızca ACEI/ARB tedavisi ile AKI riskinin önemli ölçüde artışı arasındaki ilişki açık değildir.³⁶
- AKI; belirgin hipovolemi, hipotansiyon veya sepsis ile ilişkili olduğunda, bu anormalliklerin derhal düzeltilmesinin sonucu iyileştireceği açıktır. Ancak, KYdEF'li hastaların AKI için tedavi algoritmalarına RAAS inhibitörlerinin eklenmesi (düşük renal perfüzyon, konjesyona rağmen yeniden volüm dağılımı ve intravasküler hipovolemi sonucunda) tehlikelidir. Kristaloitlerin halihazırda aşırı sıvı yükü olan hastalara uygulanması klinik deneyime ve KYdEF'li bu hastalarda 'paradoks' olsa dahi tecrübeye dayandırılmalıdır (sağduyuya meydan okurcasına); bu hastalarda artmış total vücut sıvı volümünün ötesinde daha çok intravasküler etkin dolaşım volümü önemlidir.
 - *Aşırı diürez ile kontrolsüz diüretik kullanımında plazmanın düşük yeniden dolum hızı ve volüm dağılımındaki anormalliklerden dolayı etkin dolaşım volümü düşeceğinden, bunlarda intravasküler dolumu optimum düzeyde sürdürmek için günde 100-1500 ml kristaloid infüzyonu ile intravasküler volüm desteklenmelidir.*
- Hastaneye yatış sırasında ya da perioperatif olarak KYdEF'de RAAS tedavisinin geçici olarak kesilmesinin AKI oranlarını düşürdüğünün kanıtı yoktur.³⁷ AKI ile hastaneye yatırılan hastalar arasında ACEI veya ARB ile tedavi, düşük ölüm riskiyle ilişkilidir.³⁸ Bir RAAS inhibitörü tedavisindeki hastalarda, araya giren (eş zamanlı) hastalık sıklıkla AKI'ye neden olur; ancak bu durumda RAAS inhibitörünü durdurmanın yararlı olduğuna dair kanıt yoktur.
- Eğer KYdEF'li bir hastada hiperkalemi gelişirse (**Tablo 2**):
 - Potasyum ≥ 5.5 mmol/L ise; yakından izlenir, ilaçlar gözden geçirilir ve RAAS inhibitörlerin durdurulması en son olarak düşünülür.
 - Potasyum ≥ 6 mmol/L ise, RAAS inhibitörleri kesilir.
- *Eğer KYdEF'li hastada araya giren hastalık sırasında kreatinin yükselmişse:*
 - Kreatininde $< \%30$ artışta, RAAS inhibitörü yakından izlenerek devam edilir.
 - Böbrek fonksiyonunu kötüleştirebilen diğer tüm ilaçlar durdurulur; eğer klinik olarak uygunsuz diüretikler bile.
 - Kreatininde $\geq \%30$ artışta, RAAS inhibitörleri durdurulmalıdır.
- *KYdEF'de durdurulan veya azaltılan RAAS inhibitörlerinin, araya giren hastalık tamamlanınca yeniden kullanılması ve/veya artırılarak titrasyonu için doğru ve sağlam düzenlemeler yapılmalıdır.*
 - *AKI nedeni ile kesilen veya azaltılan RAAS inhibitörlerinin yeniden başlanıp titre edilmesi için araya giren hastalığın düzeldiğinden emin olunmalıdır. Kreatinin ve serum potasyum düzeyinin en az düşme eğiliminde veya başlangıç düzeylerine gerilediği ve özellikle kronik KYdEF hastalarında sistolik kan basıncının > 95 mmHg, hastanın övolemik olması veya kronik kalp boşlukları dilate hastalarda tolere edilebilir hafif hipervolemik ve makul diüretik dozu ile*

Tablo 2. Hiperkalemi Gelişen ve Kalp Yetersizliği olan Bir Hastanın Tedavisinde Dikkat Edilmesi Gerekenler

K^+ >5.4 MMOL/L- Tüm Hastalar İçin Tavsiyeler:
<ul style="list-style-type: none"> • Aşırı diürez/hipovolemi kontrol edilir. • Selektif-olmayan beta blokerler potasyumu yükseltebilir. KYkEF/KYdEF'de Endikasyonu gözden geçirilir; KYdEF'de prognostik faydası var fakat KYkEF'de yoktur: KYdEF'de kullanmaya devam etmeye çalışılır. • Potasyum destekleri durdurulur. <ul style="list-style-type: none"> ○ Amilorid ve Triamteren durdurulur. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar; Trimethoprim; sodyum yerine geçen maddeler durdurulur. ○ Digoksin toksisitesi kontrol edilir. ○ Düşük potasyum diyeti tavsiye edilir.

Serum K^+	Hafif hiperkalemi 85-5.9 mmol/L)	Orta hiperkalemi (6.0-6.4 mmol/L)	Ciddi hiperkalemi (<6.5 mmol/L)
Hasta klinik olarak iyi AKİ yok	Biyokimyasal izlem sıklığı artırılır fakat RAASİ durulmaz. Dozun düşürülmesi düşünülür.	RAASİ durdurulur, test tekrarında K^+ <5.5 olunca şayet hasta önceden ACEI/ARB/ARNİ +AA kombinasyonda ise biyoşimik takip ile bir ilaç bir seferde düşük dozda yeniden başlanır.	K^+ düşürmek için acilen hastaneye alınır. RAASİ kesilir. 24 saat sonra kan testi tekrarlanır. Öncesinde ACEI/ARB/ARNİ+AA alanlarda K^+ <5.5 olunca biyoşimik izlem ile bir ilaç bir defada tekrar başlanır.
Hasta klinik olarak iyi değil: sepsis veya AKİ/hipovolemi ile	RAASİ sepsis/hipovolemi düzeltilinceye kadar verilmez ve sonra yeniden başlanır.	Sepsis/hipovolemi düzeltilinceye kadar RAASİ durdurulur ve sonra K^+ <5.5 olunca yeniden başlanır.	Sepsis/hipovolemi düzeltilinceye kadar RAASİ durdurulur, sonra K^+ <5.5 olunca yeniden başlanır. Hasta daha önce ACEI/ARB/ARNİ+MRA kombinasyonundaysa; biyokimyasal izlemeyle bir kerede bir ilacı yeniden başlanır.
Hasta klinik olarak iyi değil AKİ olsun/olmasın dekompanse KY ile	RAASİ kesilme, dozun azaltılması düşünülür. Konjesyon kulp-diüretigi ve kulp-diüretigi ile Tiyazid kombinasyonu ile tedavi edilir.	RAASİ'ler durdurulur ve sıklıkla takip edilir. Konjesyon kulp-diüretigi ve kulp diüretigi ile Tiyazid kombinasyonu ile tedavi edilir.	RAAS inhibitörlerini durdurun ve serum K^+ <6.0 olduğunda düşük dozda tekrar başlatın. Hasta daha önce ACEI/ARB/ARNİ+AA kombinasyonundaysa biyokimyasal izlemeyle bir kerede bir ilacı yeniden başlatın.

Kısaltmalar: RAASİ- Renin anjiyotensin aldosteron inhibitörü; ARNİ- anjiyotensin reseptör neprilizin inhibitörü; AA-Aldosteron antagonisti. DİÜ- Diüretik

24 saatlik sıvı dengesinin ≤ 500 ml ve idrar çıkışının > 1.500 ml olması indirekt olarak etkin sistemik dolaşımın korunduğunun işaretidir. Bu durumda düşük dozlarda RAAS inhibitörleri yeniden başlanarak ve doz artırılarak yavaşça titre edilir (aşırı diürez ve eşzamanlı yüksek diüretik dozundan kaçınılarak; özellikle yaşlılarda tercihen kısa etkili ve direkt, renal birikimi olmayan RAAS inhibitörleri tercih edilir; örneğin: en kısa etkili ACEİ kaptopril veya ARB Losartan veya fosinopril ve benazapril gibi karaciğer veya böbrekten [birinin disfonksiyonunda diğerinden atılan] dual elimasyonlu ACEİ'leri gibi).

Kötüleşen KY Sırasında Böbrek Fonksiyonundaki Değişiklikler

Kalp yetersizliği olan hastada, böbrek fonksiyonlarında düşüşün sonuçları hastanın klinik durumuna bağlıdır.³⁹

Hipotansiyonu veya şoku olan övolemik hastalar, sıvı retansiyonu olan (de-kompansasyon ile konjesyon) progresif semptomlu hastalardan farklı davranırlar.

Konjesyon

Kronik böbrek hastalığı ve AKİ, KY hastalarında kötü prognoz ile ilişkilidir.⁴⁰ Kötüleşen böbrek fonksiyonu, konjesyon belirtileri hastaneden çıkışta devam eden hastalarda bir tek kötü prognoz ile ilişkilidir.^{41,42} eGFR'deki bir iyileşmenin daha iyi sonuçlarla ilgili olması düşünülebilse de kötüleşen böbrek fonksiyonunun ilişkiyi yönlendirdiği net değildir. eGFR'deki bir iyileşmenin daha iyi sonuçla ilişkili olması gerektiği sezgisel olarak açıktır; ancak iyileşen böbrek fonksiyonu aslında daha kötü sonuçla ilişkilidir.⁴³

Konjesyon ile hastaneye yatırılan hastaların yüksek ve düşük dozlu intravenöz diüretik rejimine randomize edildiği DOSE (*Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure*) çalışmasında; eGFR'de 72 saatteki düzelme, toplanmış sonlanım noktası (ölüm, KY ile hastane yatışı veya acil servise gitme) riskinin artması ile bağımsız olarak ilişkiliydi.⁴⁴ İlişki, sıvı dengesinin yetersiz optimizasyonunu yansıtabilir.

Semptomları ve prognozu düzeltmek için klinik olarak övoleminin sağlanması temel hedeftir. Konjesyonlu hastalar (diüretik- 'nayif' olmadıkları sürece) sıklıkla diürez ile sıvı kaybına ve dekonjesyonu sağlamak için yüksek doz intravenöz diüretiklere ihtiyaç duyarlar.⁴⁵ Aşırı sıvı yükü olan hastalarda, böbrek fonksiyonları bozuk olsun olmasın, diüretikler artırmalı ve durdurulmamalıdır; temel prensip: Etkin dolaşım parametrelerini (optimal periferik perfüzyon, sistolik ve ortalama kan basıncı, intravasküler volüm, PaO₂ gibi) sürdürmek ve korumaktır.

- CARESS çalışmasının farmakolojik tedavi kolu zor konjesyonu tedavi etmek için yararlı bir protokol sağlamıştır: Tiazid ile birlikte 30 mg/saat furosemid kadar yüksek dozlar başarıyla kullanılmıştır.⁴⁶ Klinik pratikte, reçete edilen ilk diüretik dozları böbrek fonksiyonu üzerinde olumsuz etkilerinden korkularak genellikle çok düşüktür.
 - Pratik kullanımında hastanın klinik değerlendirmesi (konjesyon ve perfüzyonun bulguları ile) “diüretiğin/dekonjesyonun tipi ve dozunun seçimi dahil uygulama şeklinin” tercihi anahtardır.
 - Hasta klinik olarak düzeliyorsa, böbrek fonksiyonundaki düşüşler ikincil öneme sahiptir.
 - Mevcut böbrek fonksiyonu, başlangıç değerler bağlamında değerlendirilmelidir (ideal olarak uzun dönemde seri ölçümler ile).

Yaşam Sonu Bakım

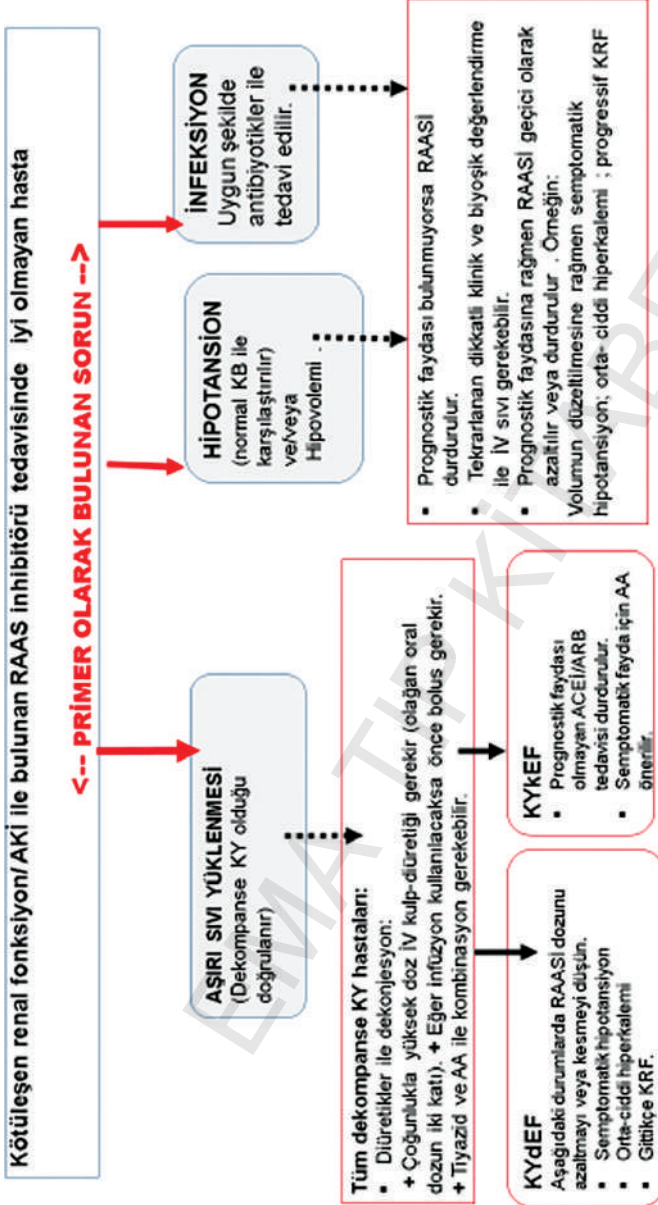
KY'li bir hasta yaşamın sonuna yaklaştığında, semptomların kontrolü potansiyel prognostik etkiyle tedaviyi geçersiz kılar. Kötüleşen renal fonksiyon yaygındır.

- Diüretikler, renal fonksiyondan bağımsız aşırı sıvı yüklenmesine bağlı sıkıntıyı önlemek için titre edilmelidir.
- Eğer semptomatik hipotansiyon varsa RAAS blokajının kesilmesi uygundur.
 1. Aşırı sıvı yüklü hastalarda konjesyonu tedavi etmek için, yaygın olarak kullanılanlardan daha yüksek diüretik dozlarına ihtiyaç vardır.
 2. Böbrek fonksiyonundaki düşüş, eğer hasta konjestif kalmaya devam ediyorsa, diüretik dozunu azaltmanın bir göstergesi değildir.
 3. RAAS inhibitörlerini yaşamın sonuna doğru durdurmayı düşünün.

KISADAN HİSSELER

- KY tedavisi ile böbrek fonksiyonlarındaki düşüş arasındaki etkileşim sıklıkla yanlış anlaşılabilir ve yaşam boyu devam edilmesi gereken tedavilerin durdurulmasında yaygın olarak yanlış kullanılmaktadır. Bu yanlış anlamaya, RAAS inhibitörlerine “Nefrotoksik” ilaçlar diye atıfta bulunarak yardımcı olunamaz, aksine bu sınıf ilaçlar kesinlikle nefrotoksik değildir.

‘Hastalık günü kuralları’ (“sick day rule”- hastalık sırasında, AKİ’ye neden olabilecek hangi ilaçları geçici olarak almayı bırakmaları gerekir) iyi niyetli; ancak kanıtlanmamış önerilerdir. Hastaların tedavileri buna göre verildiğinde, yani küçük hastalıklar için (asemptomatik Evre B KY veya kompanse veya asemptomatik



Şekil 1. RAAS İnhibitörü Alan AKI veya Kötüleşen Böbrek Fonksiyonu Olan Hastaların tedavisi, Hastanın bireysel ve klinik olarak değerlendirilmesi anahtardır. Her durumda, RAAS inhibitörü için orijinal endikasyon düşünülür. Başlıca prognostik yararının olduğu durumlar: Düşük efüksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KYDEF), miyokard enfarktüsü (MI) sonrası ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (SVSD), kronik böbrek hastalığı (KBH) ve albüminüri. Prognostik faydasının yok/az olduğu durumlar: Hipertansiyon (diğer ilaç seçenekleri mevcut) ve korunmuş efüksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KYKEF). Orta-şiddetli hiperkalemi veya ilerleyici, kötüleşen renal fonksiyonunun (KRF) tedavisi için lütfen tablo/metin kutusuna bakın.

Kısaltmalar: RAASI- RAAS inhibitörü; AKI-Akut böbrek hasarı (*acute kidney injury*); AA-Aldosteron antagonisti; KRF- Kötüleşen renal fonksiyon; KBH- Kronik böbrek hastalığı; KB-Kan basıncı.

(Clark AL, et al. Heart 2019;105:904-910. doi:10.1136/heartjnl-2018-314158).

KYmrEF gibi hastalıklarda) ilaçlar durdurulduğunda (veya hastalık geçtikten sonra bunlar yeniden başlatılmadığında), hastalar zarar görme potansiyeline sahiptir.^{3,47} Bundan daha da büyük endişe kaynağı ise, sağlıkla ilgili kuruluşlar ve yetkililer tarafından verilen (ACEi veya ARB ile birlikte spironolakton kullanımının rutin olarak tavsiye edilmediği) yanlış ilaç tavsiyeleridir.⁴⁸

- Olmazsa olmaz (mutlak kontrendikasyonu bulunmuyorsa) alınması gereken ACEİ/ARB, Beta-bloker ve Aldosteron antagonistini içeren farmakolojik kombinasyon tedavileri, semptomatik KydEF'li hastalar için hayati öneme sahiptir. Ancak, MRA ve diğer RAAS inhibitörlerini birlikte kullanırken, renal fonksiyon ve potasyumun yakından daha dikkatli izlenmesi önemlidir.⁴⁹
- Hastaların böbrek fonksiyonuyla ilgili endişeleri, “böbreğime zarar verecek korkusu” KYdEF'nin uzun dönem (mortalite, kötüleşen KY ile yeniden hastane yatışı ve yüksek maliyet gibi) sonuçlarında faydalı olan bu ilaçları almalarını bilinçsizce engelleyebileceği tehlikesidir.
 - *Böbrek fonksiyonundaki düşüş önemli ve ilaçların durdurulmasını gerektirebilse de bu sadece bireysel olarak hasta için risklerin ve faydaların çok dikkatli bir şekilde ele alınmasından sonra (fayda >risk= İlaç klinik olarak 'etkindir', alternatifi yok ise etkili olduğu en düşük dozda devam edilir; tersi risk>fayda klinik olarak 'Zararlıdır' ve ilaç kesilir, yakın takip ile risk kalkınca, tedavi kontrollü olarak yeniden başlanır...) uygulanmalıdır (Şekil 1).*

KAYNAKLAR

1. Burnett H, Earley A, Voors AA, et al. Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network metaanalysis. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003529.
2. de Silva R, Nikitin NP, Witte KK, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J* 2006;27:569–81.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Acute kidney injury: prevention, detection and management. Clinical guideline [CG169]. London, 2013.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. Clinical guideline [CG182]. London, 2014.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG106]. London, 2018.
6. Ponikowski P, Voors AA. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.
7. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
8. Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, et al. Renin-angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003588.

9. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:1256–61.
10. Liu YL, Prowle J, Licari E, et al. Changes in blood pressure before the development of nosocomial acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:504–11.
11. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med Overseas Ed* 2007;357:797–805.
12. Devoy MA, Tomson CR, Edmunds ME, et al. Deterioration in renal function associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy is not always reversible. *J Intern Med* 1992;232:493–8.
13. Damman K, Navis G, Smilde TD, et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007;9:872–8.
14. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:589–96.
15. Damman K, Ng Kam Chuen MJ, MacFadyen RJ, et al. Volume status and diuretic therapy in systolic heart failure and the detection of early abnormalities in renal and tubular function. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2233–41.
16. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol* 2008;51:300–6.
17. Testani JM, Cappola TP, Brensinger CM, et al. Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:375–82.
18. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, et al. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc* 2007;9:60–8.
19. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1064–9.
20. Pellicori P, Cleland JG, Zhang J, et al. Cardiac dysfunction, congestion and loop diuretics: their relationship to prognosis in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:599–609.
21. Francis GS. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1985;103:1–6.
22. Perazella MA, Coca SG. Three feasible strategies to minimize kidney injury in 'incipient AKI'. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:484–90.
23. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–17.
24. McMurray JJV. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med Overseas Ed* 2014:371–993.
25. Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: insights from the SOLVD Treatment trial. *Int J Cardiol* 2013;167:151–6.
26. Vardeny O, Wu DH, Desai A, et al. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients with severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2082–9.
27. Eschaliel R, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1585–93.
28. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015;131:34–42.
29. Björck S, Mulec H, Johnsen SA, et al. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992;304:339–43.
30. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol* 1992;70:479–87.

31. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, et al. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail* 2011;4:685–91.
32. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensinaldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2014;16:41–8.
33. Sawhney S, Fluck N, Marks A, et al. Acute kidney injury—how does automated detection perform? *Nephrol Dial Transplantation* 2015;30:1853–61.
34. Go AS, Hsu CY, Yang J, et al. Acute kidney injury and risk of heart failure and atherosclerotic events. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13.
35. Sawhney S, Mitchell M, Marks A, et al. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ Open* 2015;5:e006497.
36. Mansfield KE, Nitsch D, Smeeth L, et al. Prescription of renin-angiotensin system blockers and risk of acute kidney injury: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2016;6:e012690.
37. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Srivali N, et al. Preoperative renin– angiotensin system inhibitors use linked to reduced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015;30:978–88.
38. Brar S, Ye F, James MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with outcomes after acute kidney injury. *JAMA Intern Med* 2018;178:1681.
39. Testani JM, Coca SG, Shannon RP, et al. Influence of renal dysfunction phenotype on mortality in the setting of cardiac dysfunction: analysis of three randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1224–30.
40. Damman K, Valente MA, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35.
41. Metra M, Davison B, Bettari L, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail* 2012;5:54–62.
42. Greene SJ, Gheorghiu M, Vaduganathan M, et al. Haemoconcentration, renal function, and post-discharge outcomes among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1401–11.
43. Testani JM, McCauley BD, Chen J, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with improvement in renal function during the treatment of decompensated heart failure. *J Card Fail* 2011;17:993–1000.
44. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, et al. Relevance of changes in serum creatinine during a heart failure trial of decongestive strategies: insights from the DOSE trial. *J Card Fail* 2016;22:753–60.
45. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med Overseas Ed* 2017;377:1964–75.
46. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardio-renal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296–304.
47. Think Kidneys. “Sick day” guidance in patients at risk of Acute Kidney Injury: a Position Statement from the Think Kidneys Board. <https://www.thinkkidneys.nhs.uk/aki/wp-content/uploads/sites/2/2018/01/Think-Kidneys-Sick-Day-Guidance-2018.pdf>.
48. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Drug Safety Update. 2016.
49. Sinnott SJ, Mansfield KE, Schmidt M, et al. Biochemical monitoring after initiation of aldosterone antagonist therapy in users of renin-angiotensin system blockers: a UK primary care cohort study. *BMJ Open* 2017;7:e018153.
50. Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:547–54.

EMA TIP KİTABEVİ

6.4.

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kronik Kalp Yetersizliğinin Modern Tedavi Felsefesini Oluşturmak

Tedavisi Zor, Yüksek Riskli KY'de 'Vericiguat' Sacubutril & Valsartan ve Dapagliflozin'in Ardından Yeni Başarı Olarak Görüldü

VİCTORIA, DAPA- HF PARADIGM- HF

KY için hastaneye yatış, yeniden hastaneye yatış ve ölüm riskinde belirgin bir değişiklik; bu durumun doğal hikayesinde önemli bir bükülme, eğrilme noktası oluşturur. Şimdiye kadar, önceki tedaviler daha yoğun uygulama süreçleri ve bakım düzeltme stratejileri hariç bu riski azaltmamıştır. Hastalığı ileri, geç evrede olan bu hastalar; KY'nin en son tedavileri özellikle KYDEF'de sağ kalımı uzattıklarından sıklığı gittikçe artmakta, klinikte daha yaygın bulunmaktadırlar.

Yeni çalışmada ilginç bir şekilde, birincil son nokta azalması; oldukça kısa bir takip süresi içinde bile, KY için hastaneye yatışlarda önemli bir düşüşten kaynaklanmıştır. Büyüleyici olan, gerekli sayıda olayın 12 aydan daha kısa bir sürede gerçekleşmiş olmasıdır.

- Etki büyüklüğü, DAPA-HF'de dapagliflozin ve PARADIGM-HF'de sakubitril/valsartan için gözlemlenenle benzer olsa da VICTORIA'nın popülasyonu çok daha hastaydı ve agresif arka plan HF tedavisi alırken bile olsa “şaşırtıcı derecede yüksek” bir olay oranına sahipti.
- “Hastaların %60'ı RAAS inhibitörleri, β -blokerler ve MRA'lar ile üçlü tedavi ve %90'ı da en az ikili tedavi” alıyordu. Ayrıca hasta popülasyonunun %30'unun defibrilatörler ve biventriküler kalp pili gibi implante edilebilir cihazları vardı.

“VİCTORIA çalışmasının; daha uzun hastalık süresi, daha şiddetli hastalık ve dar seçeneklerle benzersiz bir hasta popülasyonu bulunuyordu”. Yine de VICTORIA çalışmasındakilere benzer hastalar “ *fayda gösteren tüm çalışmalardan*” aktif

olarak çıkarıldı. VICTORIA nihayet bu dekompanse hasta popülasyonuna hitap ediyor; sonuçta Vericiguat bu yüksek riskli KYDEF hastalarının bazılarında yardımcı olabilir. Bu rölatif risk azalması “küçük fakat anlamlı” idi; ancak aynı zamanda bu çalışmaya alınma ve dışlanma kriterlerini yansıtan kontrol grubunun olay oranı da “çok yüksek” idi.

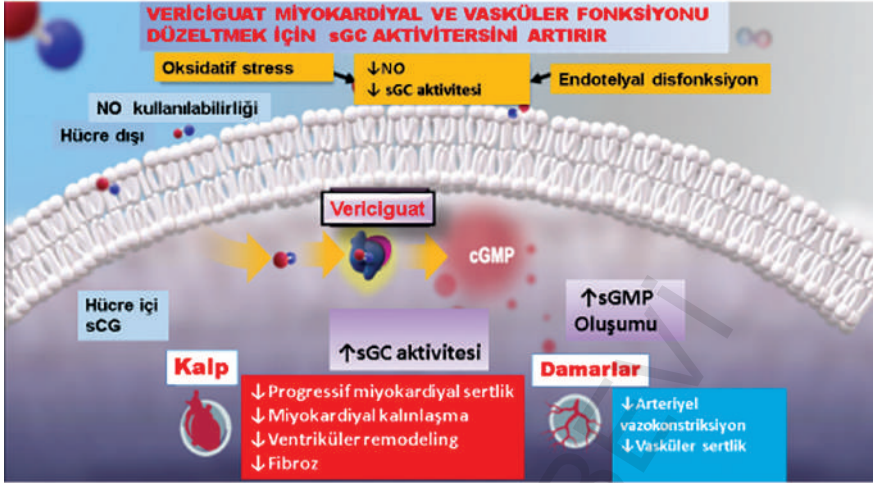
- Sonuç olarak; tedavi için oldukça büyük bir mutlak risk azalması ve az sayıda tedavi edilmesi gereken hasta sayısına ihtiyaç vardı. Ayrıca olumlu tarafta endişe edilen yan etkilerin (örneğin hipotansiyon) önemli bir fazlalığı yoktu.
- Vericiguat, en sonunda KYDEF’de onaylanırsa, “ilk sırada veya yaygın olarak kullanılmayacak; ancak ek bir tedavidir”.
- Kalp yetmezliğine yardımcı olan her şey değerlidir, faydalı etkisi sınırlıdır.

Her zaman tedavileri tolere edemeyen hastalar ve her zaman daha fazlasına ihtiyaç duyanlar vardır. İlaç doğrudan RAAS ile çok az ilgisi olan bir mekanizma ile çalışır, bu KYDEF’li hastaların diğer “olmazsa olmaz” tedavilerinden en önemli farkıdır. Vericiguat, günde bir kez alınır, “hedef doza titre etmek nispeten kolaydır, oldukça iyi tolere edilir ve çok güvenli bir ilaçtır”. Vericiguat, çeşitli yollar boyunca sıklık guanozin monofosfat aktivitesini arttıran “çözünür bir guanilat siklaz stimülatörüdür”. Nitrik oksidin pulmoner arterdeki faydalı vazodilatör etkilerini güçlendirir (**Şekil 1**). Natriüretik peptid seviyelerini düzelttiği gösterilmiştir (SOC-RATES- REDUCED).

Kalp Yetersizliği ve Düşük EF Hastalarında Vericiguat

Yeni bir oral “çözünür guanilat siklaz stimülatörü” olan Vericiguat’ın, yakın zamanda hastaneye yatırılmış veya intravenöz diüretik tedavisi alan KYDEF hastalarındaki etkisi belirsizdir. Kılavuz tabanlı tıbbi tedaviye ek olarak kronik KY (NYHA sınıf II, III veya IV) ve \leq %45 EF’li 5050 hastaya vericiguat (hedef doz, günde bir kez 10 mg) veya plasebo verildi. Birincil sonuç, kardiyovasküler nedenlerden ölüm veya KY için ilk hastaneye yatışın bir bileşimidir (**Şekil 2**).

Birincil sonuç, toplanmış KV nedenlerden kaynaklanan ölüm veya KY için ilk hastaneye yatışı. Ortanca 10.8 ay boyunca, primer- sonuç vericiguat grubundaki 2.526 hastanın 897’sinde (%35.5) ve plasebo grubundaki 2.524 hastanın 972’sinde (%38.5) bulundu (HR, 0.90; %95 güven aralığı [CI], 0.82 ila 0.98; P = 0.02). Vericiguat grubunda 691 hasta (%27.4), plasebo grubunda 747 hasta (%29.6) KY nedeniyle hastaneye yatırıldı (risk oranı, 0.90; %95 Kİ, 0.81-1.00). Vericiguat grubunda 414 hastada (%16.4), plasebo grubunda 441 hastada (%17.5) KV nedenlere bağlı ölüm meydana geldi (risk oranı, 0.93; %95 Kİ, 0.81-1.06). KY için herhangi bir nedenden ölüm veya KY için hastaneye yatışın bileşimi; vericiguat grubunda 957 has-



Şekil 1. Vericiguat (soluble guanylate cyclase stimulator) Aracılı Miyokardiyal ve Endotelial Fonksiyonu Düzeltlen Mekanizmalar.

(Heart Fail Rev. 2013;18:123-34.; Braunwald's Heart Disease2015; Handb Exp Pharmacol. 2009;191:485-506; Handb Exp Pharmacol. 2017;243:225-47; Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease2020).

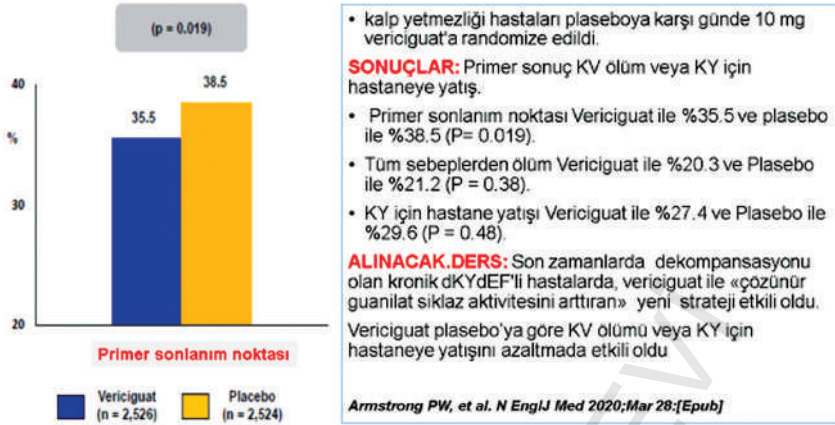
tada (%37.9), plasebo grubunda 1032 hastada (%40.9) meydana geldi (HR, 0.90; %95 Kİ, 0.83-0.98; P = 0.02). Vericiguat grubundaki hastaların %9.1'inde, plasebo grubundaki hastaların (P = 0.12) %7.9'unda semptomatik hipotansiyon; vericiguat grubundaki hastaların % 4.0'ında ve plasebo grubundaki hastaların %3.5'inde senkop olur. (P = 0.30).

Sonuçta, yüksek riskli KY olan hastalar arasında, KV nedenlerden ölüm veya KY nedeniyle hastaneye yatma insidansı, vericiguat alanlarda plasebo alanlara göre daha düşüktü.

- *Yüksek riskli KY hastalarında; kardiyovasküler nedenlerden ölüm veya KY için hastaneye yatıştan ölüm insidansı, vericiguat alanlarda plasebo alanlara göre daha düşüktü (Tablo 1).*

FDA Onayı- Vericiguat'ı (Verquvo) KY Tedavi Seçeneklerine Ekliyor (Şubat 20, 2021)

KY'li hastalar için farmakolojik seçenekler listesi özellikle ejeksiyon fraksiyonu %45 veya daha az olanlar ve KY hastaneye yatış öyküsü olanlar veya ayakta İV



Şekil 2. VICTORIA Çalışmasında KYdEF Hastalarında Standart Tedaviye Eklenen Plaseboya göre Vericiguat.

Tablo 1. 100 Hasta-Yılına Olay ve Düzeltilmiş HR, Plaseboya Karşı Vericiguat

Son noktalar:	Vericiguat (n = 2526)	Plasebo (n = 2524)	Hazard Ratio (95% CI); P Değeri
Primer son nokta*	33.6	37.8	0.90 (0.82 - 0.98); .019
KV ölüm	12.9	13.9	0.93 (0.81 - 1.06); .269
KY için ilk hastane yatışı	25.9	29.1	0.90 (0.81 - 1.00); .048
KY için total hastane yatışı	38.3	42.4	0.91 (0.84 - 0.99); .023
Her sebepten ölüm	16.0	16.9	0.95 (0.84 - 1.07); .377

CI = confidence interval.

*KV ölüm veya KY için ilk hastane yatışı

diüretik ihtiyacı olan yüksek riskli KY popülasyonunda diğer standart HF ilaçlarına ek olarak ABD FDA'nın vericiguat onayı ile tekrar uzatıldı.

Nitrik oksit sinyalleme enzim yolunun uyarılmasıyla vazodilasyonu teşvik eden Vericiguat, birincil (primer) sonlanım noktası, kardiyovasküler ölüm veya ilk KY için ayarlanmış riskte %10'luk bir düşüş görülen ilacı alanlarla plaseboyu karşılaştıran VICTORIA çalışmasına dayalı olarak onaylanmıştır. Çalışmaya alınan 5050 hasta, önceki 6 ayda ağırlıklı olarak NYHA sınıf 2 veya 3 KY ile hastaneye yatırılan veya son 3 ayda ayakta İV diüretik alan hastalardı; takip süresi ortalama 11 aydır.

- Araştırmada bir olayın önlenmesi için tedavi edilmesi gereken sayı 24 idi; bu, ilacın VICTORIA'daki oldukça mütevazı birincil sonlanım noktası faydasına rağmen, deneyiciler ve bazı gözlemciler etkileyici şekilde düşük olarak değerlendirdi.

İlaç günde bir kez 2.5 mg ile başlatılmış ve 2 hafta sonra 5 mg/güne ve daha sonra tolere edildiği şekilde 10 mg/güne yükseltilmiştir; Merck'in basın açıklamasında, hastaların %90'ının 1 yılda 10 mg/gün'de olduğu belirtilmiştir.

- Yakın tarihli bir VICTORIA analizi, ilacın faydalarının başlangıçta standart tıbbi tedavilere uyum derecesinden etkilenmediğini, belki de klinik etkisinin diğer ilaçlardan bağımsız olmayabileceği endişelerini hafiflettiğini ileri sürdü. Merck, toplamda yaklaşık %93'ünün beta bloker,%73'ünün ACE inhibitörü veya ARB, %15'inin ARNI ve %70'inin MRA (mineralocorticoid receptor antagonist) kullandığını söyledi.

Kalp Yetersizliği ve Düşük EF Hastalarında Dapagliflozin

SGLT2 inhibitörleri, sonuçta elde edilen glukozüri ile renal tübüler glikoz reabsorpsiyonunu inhibe ederek plazma glikozunda bir azalmaya yol açar. Bu glisemi ile ilişkili değişiklikler aynı zamanda natriürezis, osmotik bir diürez, hafif kilo kaybı, hematokritte artış ve kan basıncında düşüş ile de ilişkilidir. Tüm bu etkiler, başlangıçta dönüm noktası olan EMPA-REGOUTCOME [*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients - Removing Excess Glucose*] çalışmasında gösterildiği gibi, tip 2 diyabetli hastalarda KY gelişiminde bir azalmaya yol açabilecek potansiyel olarak olumlu değişiklikler göstermişti.

GLT-2 inhibitörleri, kendi başına bir diüretik olarak sınıflandırılmasalar da proksimal tübüldeki glikoz ile birlikte sodyumun yeniden emilimini azaltırlar ve idrarda glikoz ile birlikte sodyum ve su kaybına yol açarlar. SGLT-1/2 bloke edilerek Sodyum ve Glikoz aşağı yönde geçirilir. SGLT-2'lerin diüretik etkileri:

(a) Sodyum reabsorpsiyonunun azalması ve osmotik diüretik etkileri, (b) 1.5-6 kg kilo kaybı, kısmen sodyum ve su kaybı nedeniyle (c) SGLT-2 ile tedavi edilen hastalarda SKB'de 4.45 mmHg azalma ile ima edilir.

Tip 2 diyabetli hastalarda SGLT2 (*sodium-glucose cotransporter 2*) inhibitörleri, muhtemelen glukozdan bağımsız mekanizmalar yoluyla, KY için ilk yatış riskini azaltır. Düşük EF'li KY hastalarında, tip 2 diyabetin varlığından veya yokluğundan bağımsız olarak SGLT2 inhibitörlerinin etkileri hakkında daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Plasebo kontrollü bir çalışmada; rasgele NYHA sınıf II, III veya IV KY ve EF \leq %40 olan 4744 hastaya dapagliflozin (günde bir kez 10 mg'lık bir dozda) veya plasebo önerilen tedaviye eklenmiştir.

Birincil sonuç, kötüleşen KY'nin (hastaneye yatış veya KY için intravenöz tedaviye neden olan acil bir ziyaret) veya CV ölümün toplanmış bileşimidir.

Ortalama 18.2 ay boyunca, birincil sonuç dapagliflozin grubunda %16.3 ve plasebo grubunda %21.2 ortaya çıkmıştır (HR, 0.74; %95 CI, 0.65 ile 0.85; P<0.001).

İlk KY kötüleşme olayı dapagliflozin grubunda %10.0 ve plasebo grubunda %13.7 (HR, 0.70; %95 CI, 0.59 ile 0.83) meydana gelmiştir.

Kardiyovasküler nedenlerden kaynaklanan ölüm, dapagliflozin grubunda %9.6 ve plasebo grubunda %11.5 (HR, 0.82; %95 CI, 0.69 ile 0.98); sırasıyla hastaların %11.6'sı ve %13.9'u herhangi bir nedenden ölmüştür (HR, 0.83; 95 % CI, 0.71 ile 0.97). Diyabetli hastalardaki bulgular diyabetli olmayan hastalardaki bulgulara benzerdi.

Volüm kaybı, böbrek fonksiyon bozukluğu ve hipoglisemi ile ilişkili advers olayların sıklığı tedavi grupları arasında farklılık göstermemiştir.

- *KY'li düşük EF'li hastalarda; KY'de kötüleşme veya kardiyovasküler nedenlerden ölüm riski, diyabetin varlığı veya yokluğuna bakılmaksızın, dapagliflozin alanlarda plasebo alanlardan daha düşüktü.*

DAPA-HF Dapagliflozinin Diüretik Dozundan Bağımsız Düşük EF'li KY'de Yararları

2020 ESC Kalp Yetersizliği kongresinde sunuldu (*From the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. Presented June 5, 2020*).

DAPA-HF çalışması, diyabetli olsun ya da olmasın, KY hastalarına **yeni bir ilaç sınıfı** açılımı ile kardiyolojide özellikle KY ile ilgili başta tedavi hedefleri olmak üzere tüm görüşleri değiştirdi.

KYdEF hastalarında Dapagliflozinin faydası klinik olay riskini azaltmak için kulp-diüretiklerinin yardımı olmaksızın, glikozillenmiş hemoglobin düzeylerinin tüm spektrumunda ve böbrek fonksiyonunda bozulma olmadan görüldü.

Bundan başka , dapagliflozin kullanımı ve klinik etkileri, kulp-diüretik dozajındaki değişikliklerle ilişkili değildi. Bu bulgular ve diğerleri ilacın KYdEF'de en azından kısmen kendi diüretik etkilerinden başka bir mekanizma ile yardımcı olduğunu düşündürmektedir.

Bulgular dapagliflozin tedavisinin diüretik kullanımı veya diüretik dozu ne olursa olsun etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, dapagliflozinin, diüretik ile tedavi edilen hastalarda böbrek yan etkilerinde bir artışa veya tedavinin kesilmesine yol açmamıştır. Diüretik kategorilerinde, dapagliflozin ile tedavi edilen hastalarda böbrek yan etkileri genellikle daha az yaygındı.

- DAPA- HF çalışmasında klinisyenlere “diüretik dozlarının ayarlanması hakkında özel tavsiyeler verilmekten” ziyade, volüm durumunun klinik muayene ile değerlendirilmesi ve buna dayalı tıbbi tedavide değişiklikler yapılması istenmiştir.
 - Çoğu hastada, Dapagliflozin başlamakla diüretik dozunda bir değişiklik gerekmemiştir. Kulp-diüretiği reçete edilmeyen nispeten az sayıda hastada olay oranı düşük oldu. Dapagliflozinden sağlanan yararın büyüklüğü, diüretik ile tedavi edilmeyen hastalarda daha büyük görünüyordu.
 - Dapagliflozin tedavisinde, diüretik kullanımı ile klinik sonuçlar arasında diüretik doz-yanıt etkisi veya istatistiksel etkileşim bulgusu yoktur.
 - Hematokrit düzeyleri hastalar aktif tedaviye başladıktan kısa süre sonra yükseldi; ancak plasebo grubunda fazla yükselmedi. Dapagliflozin tedavisinde tüm diüretik dozları ile görülen sürekli hematokrit yüksekliği, 6. ayda dozaj azalmasından sonra bile devam etti.
 - Dapagliflozin tedavisinin sürekli hematokrit yüksekliği etkisi muhtemelen dapagliflozin tedavisine sekonder gelişen plazma volümündeki hafif azalma ile ilgili olabilirken, hematokritteki artışın diüretik dozundaki herhangi bir değişiklikten bağımsız olduğu belirtilmiştir. Hematokritte yükselmeler, 6. ve 12. aylarda diüretik doz azaltımlarında bile devam etti. Bu yükseklik, eğer volüm kontraksiyonundan kaynaklanıyorsa hemokonsantrasyonda bir azalmaya yol açmış olmalıydı.
 - Diüretik almayan hastalar arasında, volüm azalması dapagliflozin grubunda plasebo grubuna göre daha az meydana geldi, ama hematokritte dapagliflozin ile hala benzer bir artış olmuştur.
 - İlaç tedavisinde hematokritin sürekli yükselmesi büyük bir tehlike oluşturmaz. Hematokritin artması periferik kan akımını azaltabilir, iskemi ve trombozu daha olası hale getirebilir.
- Dapagliflozin, arka plan diüretik tedavisine bakılmaksızın KYdEF’de etkilidir; bu nedenle, neredeyse kesinlikle bir diüretik gibi davranmaz. Sonuçta bu veriler dapagliflozinin KY’de güvenle kullanılabilceği konusunda daha fazla destek verdi, dapagliflozin birlikte diüretik ilaçların kullanımından bağımsız olarak faydalı bir etkiye sahiptir.

Diüretik tedavisindeki hastalarda, dapagliflozin kullananlarda plasebodakin-den biraz daha fazla volüm boşalmasına eğilimi vardı; ancak fazlalık azdı ve 40 mg furosemid eşdeğeri diüretik alanlarda yaklaşık %3'ten fazla değildi. Fakat bu böbrek yan etkileri sıklığında artışa veya ilacının kesilmesine neden olmamıştır. Böbrek yan etkilerin prevalansı iki tedavi grubunda da benzer şekilde yaygındı; ancak dapagliflozin grubunda ciddi böbrek olayları daha az yaygındı (%1.6'ya karşı %2.7; P = .009; bildirilen [ciddi akut böbrek hasarı %1.0 vs %1.9; P = .007]).

Klinik Çalışmalarda Yeni Tedavilerin Avantajlarının Karşılaştırılması

VICTORIA Çalışması Öngörülleri

Aşağıdaki makale tümüyle (*Javed Butler, MD, MPH, MBA; Kevin J. Anstrom, PhD; Paul W. Armstrong, MD; for the VICTORIA Study Group*) tarafından sunulan “*Comparing the Benefit Of Novel Therapies Across Clinical Trials: Insights from the VICTORIA Trial*”. [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047086] makalesinden aktarılmıştır. Amacımız; aynı hasta grubunu işaret eden, etki mekanizmaları farklı, ancak faydaları benzer üç ilacın referans çalışmalarının, ilgili firmaların güdümünden bağımsız yorumlayıp doğru anlaşılmasını sağlamaktır.

Ejeksiyon fraksiyonu düşük kalp yetersizliği (KYdEF) hastalarının prognozu, etkili tedavilerin gelişmesiyle düzelmiştir. Vazodilatörler ile (isosorbid dinitrat ve hidralazin gibi) yapılan ilk çalışmaları ACEİ’leri, beta blokerler ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) ile yapılan çalışmalarla pozitif sonuçlar izlemiştir.

PARADIGM-HF (*Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Enalapril on Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*) çalışmasında, anjiyotensin reseptörü-neprilisin inhibitörü sakubitril/valsartan bileşiği enalaprilden üstündü.¹

- Bu dönüm noktası çalışmalar sırayla yapıldı ve her yeni çalışma ilacı, çağdaş kılavuzların yönlendirdiği tedavinin arka planında değerlendirilerek artımlı değerlerinin (standart tedavi faydasına eklenen) açık bir şekilde yorumlanmasını sağladı.

DAPA-HF (*Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure*) ve **VICTORIA** (*Vericiguat in Patients With Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*) çalışmalarında, kardiyovasküler ölüm veya kötüleşen KY’nin toplanmış primer son noktasında klinik olarak önemli düzelmeler bildirilmiştir.^{2,3} Her iki çalışmada da arka planda sakubitril/valsartan tedavisi alan hastalar çoğunlukta değildi.

- ‘Tehlike Oranı’ (HR), Tehlike (risk) oranlarının bir fonksiyonudur; klinik çalışmada girişimi olay sonlanım noktası alınan olaylara kadar geçen zamanda değerlendiren en yaygın kullanılan standart ölçümdür. Risklerin veya olasılıkların aksine, tehlike oranları 0 ile 1 arasında bağlı değildir.⁴

Tanım olarak, bir oran üst sınır olmaksızın pozitifdir. Olay verilerine kadarki zaman değerlendirildiğinde, HR’ler girişim ve kontrol gruplarındaki olay oranlarının nasıl farklı olduğunu ölçer.

- HR’ler yaygın olarak Cox orantısız tehlike modelleri (*Cox proportional hazards models*) kullanılarak tahmin edilir; burada herhangi bir zamandaki tehlikenin değeri, temel tehlike ve ortak değişkenlerin bir fonksiyonudur. Klinik çalışmalarda HR, kontrol koluna karşı girişim kolunun tehlike fonksiyonlarının oranıdır. HR’ler, bazal riske bakılmaksızın hasta popülasyonlarında oldukça güçlüdür.
 - Klinisyenler tedavilerin rölatif etkisini belirlemek için HR’leri çalışmalar arasında karşılaştırma eğilimindedir; ancak bu yetersizdir/suboptimaldir, potansiyel olarak yanıltıcı ve önerilmez. 1.0’den küçük bir HR tipik olarak rölatif riskin (RR) büyüklüğü veya mutlak risk farkı hakkında bilgi sağlamaz. Bununla birlikte bu HR, risk farkının yönünü gösterir. Rölatif oran sabit olsa bile (örn. HR 0.50), RR her zaman sabit olmayacaktır.⁴

Bir olayın belirli (spesifik) bir ‘t’ zamana göre deneyimlenmesinin RR’si, ‘t’ zamanındaki risk fonksiyonlarının oranıdır. Örneğin, HR değeri 0.50 ve kontrol grubu riski (olay olasılığı) 0.10’da sabit bir olay oranı ile girişim grubu riski 0.0513 ve RR 0.513’tür. Daha sonra kontrol grubu riskinin 0.50 olduğu durumlarda, girişim grubunun olay riski 0.293 ve RR $0.293/0.50 = 0.586$ olur. Bu nedenle, sabit bir rölatif oranla bile, RR zamanla değişecektir.

- HR’ler ne bir çalışmadaki riskin büyüklüğünü belirleyebilir ne de çalışmalar arasında basitçe karşılaştırılan farklı tedavileri karşılaştırabilir.
- Çeşitli hasta çalışmalarını ve analitik özelliklerini göz önünde bulunduran çalışmalarda her tedavinin detaylı değerlendirmesi için; “olay oranları, takip süresi, mutlak risk ve RR azalmaları dahil” kapsamlı ve incelikli bir değerlendirme tercih edilir.
- Buna ek olarak karşılaştırmalar en iyi, her çalışma için sabit zaman noktalarına standardize edilen Kaplan Meir eğrisi farklılıklarının altındaki RR, mutlak risk veya alan olarak gösterilir.

PARADIGM-HF, DAPA-HF ve VICTORIA çalışmalarında; KV ölüm veya KY için ilk hastane yatışı gibi benzer birincil sonlanım noktaları kullanmıştır.

- DAPA-HF, ayakta kötüleşen KY olaylarını da kapsıyordu. Bununla birlikte, bazı temel özellikler bu çalışmalar arasında değişiklik göstermiştir (**Tablo 2**).
- Her üç çalışma da müdahale lehine istatistiksel olarak anlamlı primer sonlanım nokta farkları elde etmiştir; bununla birlikte, sayısal HR’ler farklıydı (PARADIGM: 0.80 [0.73-0.87]; DAPA-HF: 0.74 [0.65-0.85]; ve VICTORIA: 0.90 [0.82-0.98]).
- Birincil sonlanım noktası için başlangıç risk profili ve müteakip yıllık olay oranı da yaklaşık üç kat değişmiştir.

- VICTORIA'daki çok daha yüksek olay oranı, gereken toplam olay sayısını elde etmek için daha kısa bir medyan takip ile ilişkiliydi (11'e karşı PARADIGM-HF ve DAPA-HF'de 27 ve 18 ay). Bu kısmen, çalışmayı düzenleyici kurumlarla birlikte, gerekli sayıda etkinliği verimli bir şekilde toplamak için VICTORIA'ya çok yüksek riskli hasta popülasyonu alma kararı ile ilgiliydi.
- Toplanmış primer son nokta bileşenlerindeki farklılıklar, KY nedeniyle hastane yatışlarının tüm çalışmalarda neden azaldığını açıklayabilir; ancak KV mortalite önemli ölçüde azalmamıştır. VICTORIA'da kardiyovasküler ölüm birincil sonuç yönelimli idi; bununla birlikte, biraz sınırlı medyan maruz kalma süresi göz önüne alındığında, kardiyovasküler mortalitenin son eğilimi hakkında yorum yapmak zordur.
- Sonuçların mutlak risk farklılıkları kullanılarak karşılaştırılması, tedavi faydasının alternatif bir resmini sunar. HR, DAPA-HF'deki en büyük tedavi etkisini gösterebilirken; ardından PARADIGM-HF'de ve sonra da VICTORIA'da, birincil son nokta için yıllık veya 12 aylık etkinlik oranlarının karşılaştırılması, sonuç faydalarının çalışmaları arasında karşılaştırılabilir (birbirine yakın) olduğunu göstermektedir.

Tablo 2. Sakubitril/Valsartan, Dapagliflozin ve Vericiguat Arasındaki Çalışma Karakteristiklerinin ve Sonuçlarının Karşılaştırılması

	PARADIGM-HF	DAPA-HF	VICTORIA
Medyan Takip	27 ay	18 ay	11 ay
	KRŞ. - Sakubitril/Valsartan	KRŞ. - Dapagliflozin	Krş. - Vericiguat
Çalışma Karakteristikleri			
Karşılaştırıcı	Aktif (Enalapril)	Plasebo	Plasebo
Alıştırma fazı	Evet	Hayır	Hayır
SV EF (ortalama %)	29	31	29
eGFR (ort. ml/dk/1.73 m ²)	68	66	61
AF (%)	37	40	45
NT-proBNP (median pg/ml)	1615	1437	2821
NYHA sınıfı III-IV (%)	25	33	41

Tablo 2. Sakubitril/Valsartan, Dapagliflozin ve Vericiguat Arasındaki Çalışma Karakteristiklerinin ve Sonuçlarının Karşılaştırılması (Devamı)

12 Ay KAPLAN MEİR olay oranları	PARADIGM-HF	DAPA-HF	VICTORIA
	KRŞ. - Sakubitril/Val.	KRŞ. - Dapa	Krş. - Vericiguat
Primer Son nokta	%13.8* %11.0*	%15.1* %11.5*	%34.4 %30.7
Mutlak risk azalması	%2.8	%3.6	%3.7
KV Ölüm	%7.1 %5.6*	%7.5* %6.2*	%13.3 %12.2
Mutlak risk azalması	%1.5	%1.3	%1.1
İlk KY için hastane yatışı	%8.5* %7.0*	%9.8* %7.3*	%28.2 %25.5
Mutlak risk azalması	%1.5	%2.6	%2.7

* Digitizelt software kullanılarak tahmin edilmiştir (<https://www.digitizeit.de>)

HR (%95 CI) Anahtar sonuçlar için	PARADIGM-HF	DAPA-HF	VICTORIA
Primer Son nokta	0.80 (0.73-0.87)	0.74 (0.65-0.85)	0.90 (0.82-0.98)
KV Ölüm	0.80 (0.71-0.89)	0.82 (0.69-0.98)	0.93 (0.81-1.06)
İlk KY için hastane yatışı	0.79 (0.71-0.89)	0.70 (0.59-0.83)	0.90 (81-0.81.00)
Yıllık olay oranı (risk altında 100 hasta-yılı)			
	KRŞ. Sakubitri/Val.	KRŞ.- Dapa.	KRŞ-vericiguat
Primer Son nokta	13.2 10.5	15.6 11.6	37.8 33.6
Mutlak risk azalması	2.7	4.0	4.2
KV Ölüm	7.5 6.0	7.9 6.5	13.9 12.9
Mutlak risk azalması	1.5	1.4	1.0

Kısaltmalar: KV- Kardiyovasküler ölüm; KRŞ- karşılaştırıcı; Val- Valsartan; Dapa- Dapagliflozin.; AF- atriyal fibrilasyon; SV EF- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

- Mutlak risk azaltımı, popülasyonun temel riski bağlamında yorumlama gerektirdiğinden, mutlak risk farklılıklarını RR azaltımlarıyla birlikte yorumlamak önemlidir. Bu nedenle, çeşitli deney sonuçlarında görülen mutlak risk azalması; farklı risk profillerine sahip hastaların çalışmaya alınmış olmaları durumunda farklı olabilir. Farklı tedavilerin karşılaştırmalı etkinliği en iyi kafa kafaya randomize çalışmalarla değerlendirilirken, bu veriler genellikle mevcut değildir.

- Alternatif ve bilgilendirici bir yaklaşım; sonuçların genelleştirilebilirliğini, olay hızını, takip süresini ve tahmini rölatif ve mutlak risklerin azaltımlarını yansıtan hasta uygunluk kriterleri ve temel riski göz önünde bulundurur.
- HR'lerin basit bir çapraz çalışma karşılaştırması yetersizdir ve yanıltıcı olabilir.
 - Kanıtın toplamını değerlendirmek için daha bütünsel bir yaklaşım, belirli bir klinik durumda belirli bir tedavinin yararlarını değerlendirmek için en iyi seçenektir.

Aynı hasta grubunu hedefleyen, farklı etki mekanizmaları bulunan ve benzer fayda gösteren 3 yeni ilacın hangisinin standart tedaviye girmesi gerektiği tamamen klinisyenin tercihine kalmıştır.

- Kullanmakta olan ve iyi tolere eden hastalarda tedavinin mihenk taşlarını (ACEİ/ARB, beta blokerler ve MRA kombinasyonu) kesip, akıbeti meçhul (tolere edip sürekli kullanabileceği?) sacubutril/valsartan bileşiğine geçilmesi bir risktir. Bunun yerine bu yüksek-riskli grupta daha fazla yarar sağlamak için, mevcut kombinasyonun değiştirilmeden kullanıma Vericiguat veya Dapaglifozin eklenmesi düşünülmelidir; tip II diyabetiklerde tercih tartışmasız dapaglifozindir.
 - *Fakat KYdEF'li yüksek riskli hastalarda standart bir tedaviye yeni bir ajan eklerken en başta düşünülmesi gereken ilacın fiyatıdır. Çok pahalı tedavilerin sürekli kullanımındaki ekonomik sorunlar mevcut standartların da kullanımını bozabilir. Bu hastalarda kılavuzların yönlendirdiği tedaviler mutlak bir komplikasyon ve yan etki oluşmadan ömür boyu ve tekrarlayan doz titrasyonları ile devamlı kullanılmalıdır. Bunların kısa süre kesilmesi bile hem olay riskinde “geri tepme”ye hem de o güne kadar “zamanla toplanan” kazanılmış (miyokardiyal remodeling ve RAA inhibitörleri, beta bloker ile ani kalp ölümü riski) faydanın kaybedilmesine, bu risklerin en başa düşmesine neden olur.*

Yaklaşan ESC 2021 Kongresinde:

Kılavuzun “Başrolünde”: KY İlaçları Bereketi

Ön izlem

Yeni onaylanan ilaçlar temel ilaç tedavileriyle nasıl birleştirilecek? Dörtlü kombine tedaviyi uygulamak

Günümüzde KYdEF için o kadar çok kanıta dayalı ilaç tedavisi var ki, kalp yetmezliği hastalarını tedavi eden doktorlar (ilaç firmalarının kafa karıştırıcı baskıya varan prezentasyonlarının katkısı ile de) neredeyse ne yapacaklarını bilemiyorlar.

Bu şekilde heyecan verici bu yeni dönemde; parlak yeni seçeneklerin, eski renin-anjiyotensin (RAS) inhibitörleri ve beta blokerlere dayalı temel rejimlerle en iyi nasıl kombine edileceği gibi bu gelişmelerin birçoğu son derecede belirsizdir.

Biraz açıklık kazandırmak için, yeni KY kılavuz belgesinin yazarları, KY farmakolojik tedavilerinin yeni çağı için son büyük çalışmalara dayanan yeni kararlar ile “güncellenmiş tavsiyelerini” önizlemek amacıyla yakın zamanda ESC-HFA (Association of the European Society of Cardiology) yıllık toplantısının merkezinde yer aldı.

Kılavuz komitesi, “bu yılın Mart ayının sonuna kadar” var olan kanıtları değerlendirdi. Belge şimdi sonuçlandırıldı ve yayıncılarla birlikte, 27 Ağustos'ta başlayacak olan ESC toplantısında eş zamanlı yayımla eksiksiz olarak sunulacaktır.

Bu yeni tavsiyeler, bazı klinisyenler tarafından resmi kılavuz olmaksızın pratikte halihazırda takip edilen bir oyun planını, KYdEF'li tüm hastalara neredeyse dört sınıfın her birinden ilaç başlatmak için açıklamaktadır.

Yeni Endikasyonlu İlaçlar ve KYdEF İçin Yeni Perspektif

İlaç kategorilerinin üçü eski tanıdıklardır.

- Bunlar arasında, anjiyotensin-reseptör/neprilisin inhibitörleri (ARNI), beta blokerler ve mineralokortikoid reseptör antagonistlerini (MRA) içeren RAS inhibitörleri bulunmaktadır (Kitabımızın 6.1 ve 6.2 Bölümlerindeki gibi).

İkinci ilaçlar, uzun süredir etkililik kanıtlarına rağmen, KY reçetelemesinde yeterince gösterilmediklerinden bu yeni tavsiyeler ile yeni bir saygı kazanıyor.

- Birinci basamak KYdEF ilaç sınıflarının dördlüsünü tamamlamak için KY arenasına yeni bir giriş; SGLT2 inhibitörleri (sodium-glucose cotransporter 2)'dir (Kitabımızın 6.4 Bölümündeki gibi).

“Artık KYdEF için dört ana ilaç sınıfının erken uygulamasına dayanan yeni verilerimiz ve basitleştirilmiş bir tedavi algoritmamız vardır” (Kitabımızın 6.5 Bölümünde bahsedilmiştir).

Yeni Tedavi planı, bir zamanlar yaygın olan; ancak karmaşık bir soruya basit bir yanıt sunuyor:

HFREF'li hastalarda farklı ilaç sınıfları nasıl ve hangi sırayla başlatılır?

- Yeni belgede belirtilen amaç, “mümkün olan her şekilde hepsini, hızlı ve güvenli bir şekilde” hastanın almasıdır.
- Kılavuz yazarları bir sıralama belirtmemiş, bu kararı hekimlere bırakmayı tercih etmiştir. Öncelik, hastanın benzersiz koşullarını dikkate almaktır. İlaçların

verilme sırası, örneğin hastanın düşük veya yüksek kan basıncına veya böbrek fonksiyon bozukluğuna sahip olmasına bağlı olarak değişebilir. İkincisi, “dört sınıf ilacı da hastaya mümkün olan en kısa sürede vermeye çalışmamız çok önemli; çünkü bu hayat kurtarıyor”.

- İlaçların sıralanması konusunda herhangi bir tavsiye olmaması, bazılarında “her şeye bir kerede başlanması gerektiği” şeklinde yanlış yorumlara yol açtı.
 - Doktor, hastayı önünüzde tutarak en doğru kararı verebilir. Buradaki fikir, “tüm tedavileri mümkün olan en kısa sürede, en güvenli şekilde” almaktır. “Başlama sırası gerçekten önemli değil. Önemli olan şey, dört ilacın en azından bir dozunun ilk 4 ile 6 hafta içinde verilmesi ve ardından yükseltilmesi gerektiğidir.”
- Konjesyonlu hastalar için kulp-diüretikleri, demir eksikliği olanlar için demir ve örneğin atriyal fibrilasyon veya koroner arter hastalığı olup olmadığına bağlı olarak diğer ilaçlar gibi diğer tıbbi tedaviler daha uygun hale getirilebilir; kişiselleştirilebilir.

KYdEF’de Gelişen Yeni Tanımların Kabulü

- Belgede, %40’a kadar bir sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ortaya çıkan KYdEF karakterizasyonu benimsendi.
- Bir zamanlar KYkEF’ye sahip olduğu söylenen ve bu nedenle spesifik, kılavuza yönelik tıbbi tedavilerden yoksun olan bir hasta segmentinde ilaçlar için genişleyen bir kanıt tabanından yararlandı.
- Şimdi, SVEF’si %41 ile %49 olan hastaların, hafif derecede azaltılmış ejeksiyon fraksiyonuna (HFmrEF [mildly reduced ejection fraction]) sahip KY’ye sahip oldukları söylenecektir; bu, doğasını tedavi etmek için tasarlanmış “orta aralık” (“mid-range”) SVEF ile yakın zamanda tanımlanan KY’ye bir düzeltmedir.

Bu, KYkEF’nin, LV diyastolik disfonksiyonu veya yükselmiş natriüretik peptid seviyeleri dahil olmak üzere artmış LV dolum basınçları ile bağlantılı yapısal veya fonksiyonel anormallikler ile kombinasyon halinde %50’lik bir SVEF ile karakterize edilmesini sağlar. Tanımlar, Mart ayında yayınlanan bir bildiriye ESC-HFA, HFSA ve diğer gruplar tarafından uluslararası olarak önerilenlerle tutarlıdır (Kitabımızda Bölüm 1.1’de bahsedilmiştir).

Genişletilmiş KYdEF İlaç Düzenlemesi

- KY tedavisine ilişkin 2016 ESC kılavuzundan bu yana, “KY’de kullandığımız klasik ilaçların çoğuna ilişkin kanıtlarda önemli bir değişiklik olmadı” (Kitabımızda Bölüm 6.1 ve 6.2’de bahsedildi).

- Bununla birlikte, özellikle KYdEF'deki temel ilaçlardan biri olarak SGLT2 inhibitörlerini desteklemek için dikkate almamız gereken birçok yeni ve heyecan verici kanıt vardı (Kitabımızda Bölüm 6..6).

Yeni veriler özellikle iki kontrollü denemeden geldi. DAPA-HF'de, başlangıçta diyabeti olmayan ve dapagliflozin (Farxiga, AstraZeneca) alan HFrEF'li hastalar, medyan 18 ay boyunca takip edildi; KV ölüm veya kötüleşen KY olaylarında %27'lik bir düşüş gösterdi. Bu, EMPEROR-Reduced çalışmasında HFrEF'de empagliflozin [Jardiance, Boehringer Ingelheim/Eli Lilly] ile çok uyumlu sonuçlarla takip edildi.” Bu çalışmada, empagliflozin alan benzer hastalar, medyan 16 aylık takipte DAPA-HF'dekine benzer bir birincil sonlanım noktasında %25'lik bir düşüş gösterdi.

Dört İlaç sınıfının Erken Uygulanmasına Dayalı KYdEF Tedavi Algoritması, Tüm hastalar

Tüm KYdEF'ler	Bir ACEI, beta bloker, MRA ve bir SGLT2 inhibitörü (dapagliflozin veya empagliflozin), KY için hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için önerilir (sınıf I, kanıt düzeyi A)
	KY için hastaneye yatış veya ölüm riskini azaltmak için ACEI yerine Sakubitril/valsartan önerilir (sınıf I, kanıt düzeyi B)
Seçilmiş HFrEF hastaları	ACE-I veya ARNI, bir beta bloker ve bir MRA ile tedaviye rağmen KY kötüleşen NYHA sınıf II ile IV arasındaki hastalarda, KV ölüm veya KY nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltmak için Vericiguat düşünülebilir (sınıf IIb, kanıt düzeyi B)

- Diğer KYdEF önerileri seçilmiş hastalar içindir. Bunlar, herhangi bir nedenle beta bloker alamayan, istirahat kalp hızı yüksek sinüs ritmindeki hastalar için kılavuzlarda zaten bulunan İvabradin'i içerir.
 - Özellikle, oral çözünür guanilat-siklaz reseptör stimülatörü vericiguat (Verquvo), VICTORIA çalışmasından yaklaşık bir yıl önce, daha önce kalp yetmezliği yatışı olan KYdEF hastalar için mütevazı bir başarı olarak ortaya çıktı. 5000'den fazla hasta ile yapılan çalışmada, standart ilaç ve cihaz tedavisinin üzerine vericiguat ile tedaviyle, KV ölüm veya KY nedeniyle hastaneye yatış riskinde %10'luk önemli bir düşüş izlendi.

Şu anda Vericiguat mevcut olup; Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa Birliği, Japonya ve diğer ülkelerde bulunması muhtemeldir:

- Vericiguat, belirtilen diğer ilaçlara yeterli yanıt vermeyen, VICTORIA çalışmasındaki benzer hastalar için yeni kılavuzda önerilmektedir.

Yeni Olarak Tanımlanan KYkef İçin Tanımlanan Çok Az:

”Yeni bir şey yok”

KYkef kılavuzlarında “Neredeyse hiçbir şey yeni değil”. Belge, altta yatan herhangi bir bozukluk ve komorbiditenin taranmasını, tedavisini ve ayrıca herhangi bir konjesyon için diüretik tedaviyi önermektedir”.

Yeni KYkef tavsiyeleri, muhtemelen 27 Ağustos’ta EMPEROR-Preserved’in planlanan sunumuyla ESC oturumlarında sahnelenebilir. Çalışma, kronik kalp yetmezliği olan ve LVEF’si %40’ın üzerinde olan hastaları içeriyordu. Çalışmada SGLT2 inhibitörünün, KV ölüm veya HF nedeniyle hastaneye yatışın birincil son noktası üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu öne süren sonuçlar bildirildi. Ancak, yararın derecesi ve alt gruplar arasında değişip değişmediği ve özellikle sonuçların HFmrEF için HFpEF’den farklı olup olmadığı da dahil olmak üzere birçok bilinmeyen kaldı.

Tanıdık Ajanlar için Yükseltmeler

Yine de belgede, KYmrEF dikkate değer bir ilgi görüyor. “İlk kez, bu hastalar için önerilerimiz var” “Düretiklerin tıkanıklık tedavisi için endike olduğunu zaten biliyorduk. Ancak şimdi, ACE inhibitörleri, ARB’ler, beta blokerler, mineralokortikoid antagonistleri ve ayrıca Sakubitril/valsartan’ın bu hastalarda sonuçları iyileştirdiği düşünülebilir.” Yeni kılavuzlardaki güncellemeler, diğerlerinin yanı sıra CHARM programındaki, TOPCAT ve PARAGON-HF’deki denemelerin gözden geçirilmesine dayanıyordu.

NYHA II- IV KYmrEF’nin Tedavisi için Tavsiyeler

KYmrEF	Semptomları ve bulguları hafifletmek amacıyla konjesyonlu KYmrEF hastalarda diüretikler tavsiye edildi (Sınıf I, kanıt düzeyi C)
	KY için hastane yatışını ve ölümü azaltmak için ACEİ, ARB, Beta-bloker, MRA veya Sakubitril/Valsartan düşünülebilir (Hepsi için Sınıf IIb, Kanıt düzeyi C).

Yeni belge “fenotiplere dayanan” Tedavi Algoritmalarını da içermektedir; bunlar komorbidler ve daha az yaygın görülen KY presipitanlarıdır. Örneğin; “Tüm KY hastalarında şimdi demir durumunun değerlendirilmesi zorunludur”

Bu alanda AFFIRM-HF anahtar çalışmadır; yakın zamanda KY için hastaneye yatırılan SVEF < %50, >1100 demir eksikliği hastasında: ferric carboxymaltose ile bir yıl tedavi mortaliteyi etkilemeden KY için yatış riskini %26 düşürdü.

- Demir eksikliği olanlar için “ferric carboxymaltose” intravenöz olarak sadece düşük EF’li ve ayaktan hastalarda, ve de yakın zamanda akut KY için yatırılanlarda düşünülmelidir.
- SGLT2 inhibitörleri KYdEF’li Tip 2 diyabet hastalarında tavsiye edildi. Genetik veya doğal-tip (wild-type) transthyretin (TTR) kardiyak Amiloidozda Tafamids (Vyndagel, Pfizer) ile tedavi ATTR-ACT çalışmasında görülen kazanıma dayanarak Sınıf I tavsiye almıştır.
- Ayrıca kardiyotoksik ajan alan veya kemoterapinin kardiyotoksite riski olabilen kanserli hastalarda tam KV değerlendirme önerilmiştir. “Beta-bloker ve ACEİ’leri antikanser tedaviden sonra SV sistolik disfonksiyonu gelişenlerde düşünülmelidir”.

Fenotiplere Dayanan Tedavi Algoritmaları

Diyabet	SGLT2 inhibitör tedavisi KY için hastane yatışı, majör KV olaylar, son-evre renal hastalığı ve KV mortaliteyi azaltmak için KV riski artmış Tip 2 diyabetiklerde ve KYdEF’de hastane yatışı ve mortaliteyi azaltmak için tavsiye edildi (Sınıf I, kanıt düzeyi A).
Demir eksikliği	KY’li tüm hastaların anemi ve demir eksikliği için periyodik olarak taranması tavsiye edildi (Sınıf I, kanıt düzeyi C).
	FCM (ferric carboxymaltose) ile İV demir desteği; semptomatik SVEF \leq %45 ve demir eksikliği bulunan hastalarda semptomlar ve egzersiz kapasitesini düzeltmek için (Sınıf IIa, kanıt düzeyi A) ve yakın zamanda demir eksikliği ve SVEF < %50 ile yatırılan hastalarda hastaneye yatış riskini düşürmek için düşünülmelidir (Sınıf IIa, kanıt düzeyi B).
Kanser	Kardiyotoksite riski artmış hastalarda kanser tedavisi programına başlamadan önce kardiyovasküler değerlendirme tavsiye edilir (Sınıf I, Kanıt düzeyi C)
	SV sistolik disfonksiyonu gelişen hastalarda ACE inhibitörü ve Beta-bloker ile tedavi düşünülmelidir (Antrasiklin tedavisi sırasında SVEF’de %50’nin altına \geq %10 düşüş; Sınıf IIa, Kanıt düzeyi B).
Amiloidoz	Hereditör veya ‘Wild-type’ TTR kardiyak amiloidoz ve NYHA sınıf I- II KY’de; semptomları, KV nedenli hastane yatışını ve mortaliteyi düşürmek için Tafamidis ile tedavi tavsiye edilir (Sınıf I, Kanıt düzeyi B).

KAYNAKLAR

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
2. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
3. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz JA, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM. Vericiguat in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2020;In press. doi: 10.1056/NEJMoa1915928.
4. Sutradhar R, Austin PC. Relative rates not relative risks: addressing a widespread misinterpretation of hazard ratios. *Ann Epidemiol*. 2018;28:54-57. doi: 10.1016/j.annepidem.2017.10.014.
5. Zhao L, Claggett B, Tian L, Uno H, Pfeffer MA, Solomon SD, Trippa L, Wei LJ. On the restricted mean survival time curve in survival analysis. *Biometrics*. 2016;72: 215–221.

6.5.

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kronik Kalp Yetersizliğinde Dörtlü Tedavi

Yeni Dörtlü Tedavi Çağının Temelini Oluşturmak...

Kardiyovasküler tedavilerinin büyük başarı öykülerinden biri kronik KYdEF'li hastalarda morbidite ve mortaliteyi düzelteren tedavilerin seri olarak geliştirilmesidir.

- Yakın zamana kadar β -blokerler, renin-anjyotensin sistem inhibitörleri (ACEİ'ler veya ARB'ler) ve MRA'ların (*mineralocorticoid receptor antagonists*) kombinasyonu **KY** için üçlü tedavinin temelini oluşturuyordu. Her biri KYdEF'li hastalarda mortalite ve morbidite üzerinde açık yararlar sağlayan bu ajanlar, topluca kılavuzların yönlendirdiği tıbbi, tedavi (KYTT) olarak adlandırılmıştır.
- Kalp yetersizliği tedavilerinin bu stabil temeli, 2014 yılında PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*) çalışmasının çarpıcı sonuçlarıyla güçlendirildi ve **ARNİ** (*angiotensin receptor-nepriylisin inhibitor*) sakubitril-valsartan ile ACEİ enalapril tarafından sağlanan faydaların ötesinde sonuçlarda önemli düzelmeler olduğunu gösterdi.¹
- Bu çalışmadan sadece birkaç yıl sonra, bugün KY'de sodyum-glukoz ortak taşıyıcı-2 inhibitörleri (*SGLT2 [sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors]*) ile dikkate değer bir veri grubu ortaya çıktı. Başlangıçta, bunlarla yapılan diyabet kardiyovasküler sonuç çalışmaları, bu ajanların tip 2 diyabetli hastalarda kalp yetersizliğinin önlenmesindeki rolüne dair çok önemli kanıtlar sağlamıştır. Son olarak, DAPA-HF (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcomes in Heart Failure*) çalışmasının primer sonuçlarının yakın zamanda yayınlanması, SGLT-2 inhibitörünün kronik KYdEF'li hastalar için üçlü tedavinin yanı sıra sonuçlarda önemli faydaları olduğunu gösterdi; faydalar diyabeti olan ve olmayan hastalarda oldukça benzerdir.²

Bu sonuçların ışığında ilk akla gelen “artık KYdEF'li hastalarda üçlü tedavinin dörtlü tedaviye evrilmesinin zamanı geldi mi?”

Kalp Yetersizliği alanında uğraşan uzmanlar, yerleşmiş KYdEF’li hastalarda bu yeni verilerin ışığında artık bir dizi soruyla boğuşmalıdır: (a) Bu SGLT2 inhibitörlerinin genel bir sınıf etkisi mi yoksa dapagliflozine özgü mü? (b) Morbidite ve mortalitenin ötesinde diğer faydaları ne olacak? (c) Gözlenen etkilerin altında yatan spesifik mekanizmalar nelerdir? (d) ve son olarak, bu yeni ilaç sınıfı özellikle üçlü tedavinin agresif artırılarak titrasyonunun zor olduğu hasta gruplarında (örneğin yaşlılar) nasıl uygulanmalıdır?

KY’nin klinik hikayesinde dapagliflozinin yukarıdaki kritik sorulardan bazılarının daha iyi kavranması, KY’de dapagliflozin kullanımını genişletmek için daha fazla kanıt sağlayan bulgular aşağıda sunulmuştur (*Felker GM, Circulation. 2020;141(2):112-114*).⁴

DAPA-HF çalışması Dapagliflozinin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin ayrıntılı bir analizini sunmaktadır.³

- Bu veriler özellikle son derece semptomatik hastalar tarafından bildirilen düzelen sonuçlardan kritik öneme sahiptir, bu ilaç geliştirmede önemli bir hedeftir. DAPA-HF’den bildirilen analiz, plasebo ile karşılaştırıldığında dapagliflozin ile sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde (iyi- doğrulanmış Kansas şehri Kardiyomiyopati Anket skoru [*well-validated Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire score*] ile ölçüldüğü üzere) 8 aydan uzun süren klinik olarak önemli bir fayda gösterdi.
- Bir yanıt veren analizinde, rastgele dapagliflozine atanan hastaların, plasebo alanla kıyasla KCQS’de (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire score*) 5, 10 veya ≥ 15 puanlık bir düzelme (sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde küçük, orta ve büyük gelişmelerle tutarlı) deneyimleme olasılığı daha yüksektir. Bunun, sakubitril-valsartan, ivabradin ve CRT dahil diğer etkili HF tedavileriyle KCQS değişiklikleri ile karşılaştırıldığında benzer veya daha büyük bir iyileşme olduğu unutulmamalıdır.
- Dapagliflozinin KY’deki potansiyel rolüyle ilgili oldukça ilgili bir başka soru, KYdEF’li hasta spektrumunda, özellikle yaşlılar gibi KYTT’yi optimize etmenin genellikle zor olduğu hasta gruplarında ne kadar iyi çalıştığıdır. Daha yaşlı hastalar, KY’deki klinik çalışmalarda yeterince temsil edilmemiştir ve yaşlı hastalarda KYTT’nin agresif yukarı titrasyonu genellikle komorbiditeler, frailite ve polifarmasiden dolayı sınırlıdır. Yaş grubuna göre tabakalandırılmış dapagliflozinin etkinliği ve tolere edilebilirliği de bildirildi.⁴ Beklendiği gibi, primer son nokta (kardiyovasküler ölüm veya HKY olayı) için olay oranı yaşla birlikte arttı, bu primer olarak daha yüksek KY olay riskinden kaynaklanıyordu. DAPA-HF’de dapagliflozinin tedavi etkisinin 75 yaşın üzerindeki hastalar dahil tüm yaş gruplarında benzer olması güven vericidir. Bu sonuçlar, DEFINE-HF çalışmasından (KYdEF’li hastalarda dapagliflozin; takip süresi daha uzun olan daha büyük bir popülasyonda biyomarkerler, semptomlar ve fonksiyonel durum üzerindeki etkileri) önceki sonuçları doğrulamakta ve genişletmektedir.⁵

- Bu nedenle Dapagliflozin, KYDEF'li hastalarda: KY tedavisinin 3 kritik hedefi (1) mortaliteyi düzelter, (2) hastane yatışlarını azaltan ve (3) sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini düzelter seçkin bir HF müdahaleleri grubuna katılır.

Aslında, dapagliflozinin 75 yaş üzeri 1149 hastada tedavi etkisine ilişkin nokta tahmini sayısal olarak tüm yaş kategorilerinin en büyüğüdür (*tehlike oranı, Hazard Ratio, 0.68*), ve yaşlı hastalarda mutlak risk azalması daha yüksekti (daha genç hastalara göre daha yüksek başlangıç riski nedeniyle); DAPA-HF'de, diğer çalışmalarla uyumlu olarak, yaşlı hastaların KYTT ile agresif bir şekilde tedavi edilme olasılığı daha düşüktü. Beklendiği gibi, yaşlı hastaların olumsuz olaylara ve ilaç intoleransına sahip olma olasılığı daha yüksekti; ancak bu hem dapagliflozin hem de plasebo gruplarında benzerdi.

- Bu veriler, SGLT2 inhibitörlerinin KY tedavisi olarak potansiyel olarak çekici bir başka özelliğini vurgulamaktadır: Genel olarak, KYTT'nin optimizasyonunu genellikle (gerçekte veya algıda) sınırlayan örtüşen intoleransların söz konusu olduğunda bu ilaçlar diğer KY tedavileri ile iyi geçinir (hareket eder). (a) SGLT2 inhibitörü tedavisi volüm azalmasına yol açabilir ve diüretiklerin ayarlanmasını gerektirebilir, (b) SGLT2 inhibitörleri genellikle, özellikle yaşlı hastalarda veya daha ilerlemiş hastalığı olanlarda KYTT'nin agresif artırılarak doz titrasyonunu sorunlu hale getirebilen diğer doz sınırlayıcı yan etkilerin (böbrek fonksiyon bozukluğu, hiperkalemi ve hipotansiyon gibi) bazılarında yoksundur.

Buradan nereye gidilir? İyi yürütülmüş ve ikna edici olmasına rağmen, DAPA-HF'nin yalnızca tek bir deneme olduğunu kabul etmek önemlidir. Gelecekteki verilerin KY'deki SGLT2 inhibitörlerinin faydalarını doğruladığı ve desteklediğini varsayarsak, sonraki kritik adım, çoğu tedavinin düşük maliyetli jenerik ilaçları mevcut olmasına rağmen KYTT'nin diğer yönlerinde iyi belgelenmiş zorluk uygulamadır.⁶ Sakubitril-valsartan ile son deneyimlere dayanarak, yeni etkili tedavilerin alınması için tek başına kanıt oluşturmanın “ibreyi hareket geçirmek” için yetersiz olduğu açıktır üzerinde ölçülebilir bir etkiye sahip olmadığı açıktır.⁷ Uygulamadaki boşluklar, bilgi açıkları, klinik atalet, hastanın ek ilaç alma konusundaki isteksizliği ve ödeme yapanlardan erişim engellerinin bir kombinasyonundan kaynaklanabilir.

- B-blokerleri, ARNİ (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, mineralocorticoid receptor antagonists*), MRSA'lar (*mineralocorticoid receptor antagonists*) ve SGLT2 inhibitörleri ile KYDEF için yeni bir dördü tedavi çağının başlangıcında dururken, klinisyen yeni görevi ve asıl işinin

“Doğru ilacı doğru hastaya doğru zamanda ve sahada ulaştırmak” olduğunu anlamaya başlamalıdır.

KAYNAKLAR

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-nep-
rilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004. doi: 10.1056/
NEJMoa1409077
2. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P,
Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced
ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
3. Kosiborod MN, Jhund P, Docherty K, Diez M, Petrie M, Verma S, Nicolau J, Merkely B, Kitakaze
M, DeMets D, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function and quality of life in patients
with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF Trial. *Circulation.*
2020;141:90–99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138
4. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, Petrie MC, Chiang CE, Tereshchenko S, Solomon SD, In-
zucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in HFrEF according
to age: insights from DAPA-HF. *Circulation.* 2020;141:100–111. doi: 10.1161/CIRCULATIONA-
HA.119.044133
5. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, Mc-Guire DK, Pitt B, Sci-
rica BM, Austin B, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status
in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF Trial. *Circulation.*
2019;140:1463–1476. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042929
6. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, Sharma PP, Vaduganathan M, Albert NM, Duffy CI, Hill CL,
McCague K, Patterson JH, et al. Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection
fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2365–2383. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.015
7. Luo N, Fonarow GC, Lippmann SJ, Mi X, Heidenreich PA, Yancy CW, Greiner MA, Hammill BG,
Hardy NC, Turner SJ, et al. Early adoption of sacubitril/valsartan for patients with heart failure with
reduced ejection fraction: insights from Get With the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF). *JACC
Heart Fail.* 2017;5:305–309. doi: 10.1016/j.jchf.2016.12.018

Amerika Kalp Yetersizliği Derneği (HFSA) Sanal Yıllık Bilimsel Toplantısı Eylül 30- Ekim 06, 2020-

Uzmanlar KYdEF Hastaları İçin Acil Dörtlü Tedavi Önerdi

Heart Failure Society of America (HFSA) Virtual Annual Scientific Meeting 2020September 30 - October 06, 2020

- *Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KYdEF) teşhisi yeni konan hastaların çoğuna, hastalığın “dört temel ilaç rejiminin aynı anda, teşhisin konulduğu gün başlanması” tavsiye edilir.*

HFSA'nın (Heart Failure Society of America) sanal yıllık toplantısında araştırmacıların bu çarpıcı açıklamayı yapmasından 2 aydan daha kısa bir süre önce, ilk olarak ESC'nin (European Society of Cardiology's) sanal yıllık toplantısında EMPEROR-Reduced çalışmasının sonuçlarının sunumunda bildirerek sodyum (SGLT2) inhibitörü **Empagliflozin**, KYdEF'li hastalarda olayları başarıyla azalttığını bildirdi. Benzer bir çalışma (DAPA-HF) sonuçları bir yıl sonra, aynı sınıftan farklı bir ilaç olan **Dapagliflozin** ile aynı sonuçlar gösterildi.

Böylece SGLT2 inhibitörü ilaç sınıfı; KYdEF tedavisine “**Anjiyotensin Reseptörü Neprilisin İnhibitörü (ARNI) sınıfı (sakubitril/valsartan), beta-blokerler (karvedilol gibi) ve mineralokortikoid reseptör antagonistlerine (spironolakton gibi) katılan**” dördüncü grup olarak pekiştirildi.

EMPEROR-Reduced: Empagliflozin'in KYdEF Yararı, Sınıf Etkilerini Pekiştirmek

KYdEF tedavisinin uzman uzlaşısı yaklaşımının bu yeniden canlandırılması, kardiologların bu dörtlü tedaviye başlarken hangi sırayı kullanacaklarını merak etmelerine neden oldu. Haftalar içinde, kalp yetmezliği kanaat önderlerinin açık ve net cevabı geldi: Uzmanların uzlaşısına vardığı tavsiye dört ilaç grubunun tümünün aynı anda başlatılmasıdır. Çoğu hastalar aynı anda başlamayı tolere edebilir ve bundan faydalanabilir.

Bu görüşün Gerekçesi nedir? Hastalar bu ilaç sınıflarının her birinden şaşırtıcı bir şekilde erken fayda sağlar”; klinik çalışmalarda kontrol kollarındaki hastalara kıyasla birkaç hafta içinde sonuçlarda düzelme ortaya çıkar. Tedaviye başlamadaki herhangi bir gecikmenin sonucu hastaların düzelmiş sağlık durumu, fonksiyon zamanını ve sağkalımını engellemesidir.

- Çalışma sonuçları, dört temel ilaç sınıfının hastanın sağlık durumu, SV boyutu ve şeklinde hızlı düzelmeler sağlayabildiğini ve KY için hem ilk hem de tekrarlayan hastaneye yatışları ve mortalitede klinik olarak anlamlı kesintiler yapabildiğini belgelemiştir.
 - Dörtlü tedavide 30 gün geçtikten sonra, hastanın rölatif ölüm riski, bu ilaçları almayan hastalara kıyasla dörtte üçten fazla azalır.

Dörtlü tedavide dört ilaç sınıfın her birinden elde edilen faydalar, farklı fizyolojik yolları içerir; bu nedenle faydalar eşzamanlı tedavi ile azalmazlar. Dört ilaç grubunu anında başlatma, klinik atalet riskini ve dört önemli ilaç sınıfından birini veya daha fazlasını reçete etme ihmali önler.

Önemli not: Dört sınıfın ardışık bir şekilde uygulanması, dördünü de tedaviye almak ve optimal tedavi edici seviyelere yükseltmek için bir yıl kadar uzun bir süre harcama anlamına gelebilir.

- Teşhis anında “dört ilaç sınıfının tümünü” reçete ederek ihmalin üstesinden gelinmelidir.

Ataleti Reçeteye yazmanın Zorluğu

KY ilaçlarının reçetelenmesinde atalet (durağanlık- reçeteye alınmama) riski gerçektir. CHAMP-HF (*Change the Management of Patients with Heart Failure*) kayıtlarında 2015’in sonlarından başlayıp 2017’ye kadar devam eden 150 BD birinci basamak bakım ve kardiyoloji uygulamasından herhangi birinde tedavi edilen 3.500’den fazla KYdEF hastasından toplanan veriler, tedaviye uygun hastalar arasında RAS inhibisyonu (ARNI veya tek RAS inhibe edici ilaç), bir beta-bloker ve bir MRA’dan tedaviden ibaret bu üç ilaç sınıfının tümünü hastaların %22’si aldı. Her üç ilaç sınıfının da hedef dozlarının %1’i yetersizdi.

- Günümüzde ARNI sınıfındaki tek formülasyon, sakubitritil/valsartan (Entresto), son yıllarda ABD pazarına rutin kullanım için geldikten sonra KYdEF hastalarında “atalet reçetesi yazmanın örnek çocuğu” olmuştur.

En az 65 yaşında olan ve Ekim 2015 - Eylül 2017 tarihleri arasında “*Get With the Guidelines- Heart Failure*” kayıtlarına katılan bir hastaneden taburcu edilen 9.000’den fazla KYdEF’li uygun hastaların %8’inin sakubitritil/valsartan reçetesi aldığını gösterdi. Aynı dönemden KYdEF’li ayaktan tedavi gören hastaların ayrı bir değerlendirmesi %13 alım gösterdi. KYdEF hastalarına kanıta dayalı tedavilerin reçetelenmesinde son birkaç on yıldır önemli boşluklar mevcuttur. Sakubitritil/valsartan gibi gişe rekorları kıran (çok etkili) bir ilacı bile uygulamak bile yavaş oldu.

Dörtlü Tedavi sağkalıma Ortalama 6 Yıl Yaşam Ekler

“*Tek seferde dördünü birden başlat*” yaklaşımını destekleyen en güçlü delillerden biri, bir araştırmacılar ekibi tarafından Temmuz 2020’de önemli üç temel denemeden elde edilen verileri kullanarak yayınlanan ve hızla yaygın olarak alıntı yapılan bir analizde detaylandırıldı.

- Üç önemli temel çalışmadan elde edilen verileri kullanarak, dört ilaç sınıfının tamamıyla zamanında tedavinin, 55 yaşındaki KYdEF hastasında daha az kapsamlı tedaviye kıyasla ortalama olarak fazladan 6 yıllık bir genel sağkalmı sağlayacağını ve kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliği için ilk hastaneye yatışı olmayan 8 yıl ekler.

Analiz ayrıca, incelenen üç denemede kontrol hastalarında kullanılan “gele-
neksel tıbbi tedavi” ile karşılaştırıldığında dörtlü tedavi kullanırken 80 yaşındaki
KYdEF hastalarında genel sağkalmı anlamlı 3 yıllık ortalama artış gösterdi.

(Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0•trials).

- **“Kayda değer bu olağanüstü bulgular, klinik pratikte unutulmamalıdır”.**
- Bu “Dört ilaç”, 6 yıl daha fazla hayatta kalabilmek için beş mekanik yol kullanıyor: Hastaların yaşamları üzerinde anlamlı bir etki için bu önemli potansiyele ek olarak farmakolojik tedavi kombinasyonunun erken reçete edilmesine eklenen diğer faktörler:
- (a) Daha yavaş, adım- adım ilaç uygulamasıyla ortaya çıkan kaçırılan tedavi fırsatlarını önlemek; (b) bakım eşitsizliklerini önlemeye yardımcı olan ve ilaçların atalet (reçetelenmemesi) potansiyelini bozan bakım yolunu basitleştirmek, düzene sokmak ve standartlaştırmak; (c) kapsamlı tedavi daha erken başladığında faydayı büyütme ve ilaç-ilaç etkileşimleri olmadan ek faydalar sağlamak. KYdEF teşhisi veya hastaneye yatış anında ön tedavi, tedavinin atılığını (kullanılmama olasılığı) bozan bir yaklaşımdır.

(Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0•trials)

EMA TIP KİTABEVİ

6.6.

Kalp Yetersizliğinde Glisemik Kontrolün Ötesinde Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri

ESC Kalp Yetersizliği Birliğinin Pozisyon Raporu

(The position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology)

European Journal of Heart Failure (2020)

doi:10.1002/ejhf.1954

Kalp yetersizliği (KY) ve Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) sıklıkla ilişkili olarak yüksek olumsuz sonuçlar riski ile meydana gelir. Kalp Yetersizliği, T2DM'li hastalarda en yaygın kardiyovasküler durumlarından biridir, bunlarda mortalitenin başlıca nedenlerindedir.^{1,2} Ayrıca, KY hastalarında T2DM siktir; KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %40'ında ve kronik KY hastalarının %30'unda T2DM görülür.³ KY için mevcut çok sayıda tedaviye rağmen, son on yılda sağkalamda küçük bir artış ile prognoz kötü kaldı.⁴ Eşzamanlı T2DM, diğer faktörlerden bağımsız olarak kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm risklerini anlamlı arttırdığından KY'de daha kötü prognoz sağlar.^{5,6}

Son on yılda, kardiyovasküler sonuç çalışmalarında, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) ve sodyum-glukoz ko- taşıyıcı 2 inhibitörleri (*sodium-glucose co-transporter 2 [SGLT2] inhibitors*) dahil olmak üzere birkaç yeni glikoz düşürücü ajan sınıfı araştırıldı; hepsinde T2DM'li hastalarda kardiyovasküler güvenlik göstermiştir.

- Dahası, bu ajanlardan bazılarının hem majör olumsuz kardiyovasküler olayları (*major adverse cardiovascular events [MACE]*) hem de KY için hastaneye yatmayı azaltmada faydalı etkileri olduğu kanıtlanmıştır ve bu ilaçlardan birkaçı ayrıca kardiyovasküler (CV) mortaliteyi de azaltmıştır (Örn. *EMPA-REG OUT-COME* 'da *Empagliflozin* ve *LEADER*'da *Liraglutid*).^{7,8}

- T2DM’li hastalarda SGLT2 inhibitörleri (*empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozin*) ile yapılan çalışmalarda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlarda azalma olduğuna dair tutarlı bir bulgu özellikle önemlidir.⁹

- Genel olarak T2DM’deki yeni glikoz düşürücü ajanların güvenlik profili ve konumu, “*diyabet, pre-diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar hakkında ki 2019 ESC kılavuzlarında*” ve “*yeni glikoz düşürmenin rolü ve güvenliği üzerine 2019 HFA (Heart Failure Association) pozisyon belgesinde*” ilaçlar ve KY ile ilgili HFA klinik uygulama güncellemesinde” açıklanmıştır.¹³⁻¹⁵
- Bu belgeler, SGLT2 inhibitörleri, empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozinin, T2DM’li hastalarda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışı önlemek için kullanılabileceğini ima etmiştir.

- Son zamanlarda, DAPA-HF çalışması, dapagliflozinin, T2DM olan ve olmayan KY’li hastalarda kötüleşen KY veya kardiyovasküler nedeni ölüm riskini azalttığını bildirdi.¹⁶ Bu çalışmanın sonuçları, KY tedavisinde SGLT2 inhibitörleri rolünün daha fazla güncellemesi ihtiyacını ortaya koymaktadır.
- Bu nedenle, bu mevcut durum belgesi (*The position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*), son çalışmalardan elde edilen kanıtların bir özetini sunarak 2019 belgelerini genişletiyor ve SGLT2 inhibitörlerinin KY tedavisinde rolünü tartışıyor.

Sodyum-Glukoz ko-Transporter 2 (GLT2) İnhibitörleri ile Yeni Klinik Çalışmalar

T2DM’li hastalarda, SGLT2 inhibitörlerinin ilk kez Empagliflozin ve ardından Kanagliflozin ve Dapagliflozin için gösterildiği gibi KY için hastaneye yatış riskini azalttığı belgelenmiştir.⁹

EMPA-REG OUTCOM çalışmasının nihai sonuçları DECLARE-TIMI 58’in yürütme komitesi, çalışma son noktasını başlangıçta MACE’in (kardiyovasküler ölüm[fatal inme ve fatal Mİ] ve non-fatal Mİ ve non-fatal inme) primer güvenlik sonucuna sahip olduğundan değiştirdi; bu, iki primer etkinlik sonucuna sahip olacak şekilde değiştirildi (MACE ve kardiyovasküler ölüm veya KY için hastaneye yatış).¹⁷ MACE ko-primer sonucu önemli ölçüde azalmadı; ancak sekonder ko-primer sonucu azalttı, bu kardiyovasküler ölüm üzerinde hiçbir etkisi olmaksızın tamamen azalan KY için hastaneye yatıştan kaynaklandı.¹⁷

Son zamanlarda DAPA-HF, T2DM varlığına bakılmaksızın KYDEF’li hastalarda dapagliflozinin etkinliğini araştıran ilk çalışma olmuştur. Bu çalışma, KY’li

SVEF \leq %40 olan semptomatik hastalarda, büyük ölçüde KY için KYTT (kılavuzların yönlendirdiği tıbbi tedavi) alanlarda, günde bir kez 10 mg dapagliflozinin plaseboya kıyasla morbidite, mortalite ve yaşam kalitesini düzeltip düzeltmediğini araştırdı.¹⁶

DAPA-HF'ye kayıtlı 4744 hastada, kardiyovasküler ölümün veya kötüleşen KY'nin primer sonlanım noktası (KY tedavisi için HF hastaneye yatış veya ayakta acil hasta viziti olarak tanımlanır) (HR 0.74), önemli ölçüde azaldı [%95 güven aralığı (CI) 0.65-0.85, P <0.001].¹⁶

Bir olayı önlemek için tedavi edilmesi gereken sayı (number needed to treat in order to prevent one event), 18,2 aylık medyan takip süresinin üzerinde 21 idi. Kardiyovasküler mortalite (HR 0.82; %95 CI 0.69-0.98) dahil diğer sonuçların riskinde de azalmalar gözlemlendi. Çoğunlukla optimal KYTT alan hastalarda faydalı etkiler belirgindi; yani, %94'ü bir ACEi veya ARB veya sakubitril/valsartan ile tedavi edildi (not, %11 sonrakini başlangıçta almıştır), %96'sı bir beta bloker ile ve %71'i MRA ile tedavi edilmiştir. Ayrıca, dapagliflozin alan hastaların KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) ile ölçüldüğü üzere 8 aylık tedaviden sonra yaşam kalitelerinde klinik olarak anlamlı bir iyileşme gösterme olasılığı daha yüksekti. Önemlisi, dapagliflozin ve plasebo grupları arasında önceden belirlenmiş ciddi ters olaylarda bir fark yoktu.

Önceden belirlenmiş alt grupların herhangi birinde, NYHA sınıf III-IV hastalarının NYHA sınıf II hastalarına kıyasla daha az fayda sağladığı göz önüne alındığında, muhtemelen NYHA fonksiyonel sınıfı hariç dapagliflozinin etkinliğinde heterojenite kanıtı yoktur.

Bununla birlikte, diğer hasta alt gruplarında heterojenite yoktu; bu dapagliflozinin düşük SVEF yüksek NT-proBNP düzeylerine sahip olanlar veya ileri böbrek yetmezliği bulunan hastalar dahil daha şiddetli KY'si olan hastalarda benzer şekilde etkili olabileceğini düşündürüyor.¹⁶

En önemlisi, T2DM'si olan ve olmayan hastalarda dapagliflozinin etkililiğinden bir fark yoktu. DAPA-HF'nin açıklayıcı bir analizi, dapagliflozinin etkinliğinin glikosile hemoglobinin (HbA1C) değerlerinin tüm spektrumunda benzer olduğunu göstermiştir.¹⁸

Bu bulgular, SGLT2 inhibitörü dapagliflozinin, T2DM durumundan bağımsız olarak KYDEF'de faydalı etkiler gösterdiğini ve KYDEF'de dapagliflozinin etki mekanizmasının basit bir glikoz düşürücü etkinin ötesine uzandığını göstermektedir.

DAPA-HF çalışmasına ek olarak, KY gelişiminin nasıl önleneceğine dair dersleri öğrenmek için ilgi çekici bir başka çalışma CREDENCE'dir. T2DM ve 30 ile <90 ml/dak / 1.73 m² eGFR'li 4401 hasta ve albüminüri [albüminin (mg) kreatinin (g) oranı, >300-5000] kanagliflozin veya plaseboya randomize edilmiştir.¹² Dahil edilen hastaların %15'inde başlangıçta KY öyküsü vardı; ancak bu hastalar iyi karakterize edilmedi.

Kanagliflozin, son dönem böbrek hastalığının primer bileşik sonlanma noktası riskini önemli ölçüde azaltmıştır; serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkması, böbrek veya kardiyovasküler ölüm (HR 0.70; %95 CI 0.59-0.82; P <0.001).¹²

KY için hastaneye yatışların sekonder sonuçlarında da önemli bir azalma vardı (HR 0.61; %95 CI 0.47-0.80; P <0.001), bu da KY'nin önlenmesinin T2DM ve eşlik eden kronik böbrek hastalığı olan yüksek riskli hastalarda da mümkün olduğunu göstermektedir; T2DM ve eşlik eden kronik böbrek hastalıklı yüksek riskli hastalarda da KY'nin korunmasının mümkün olduğunu göstermektedir (endikedir).¹²

KY için SGLT2 inhibitörlerinin koruyucu rolü, kardiyovasküler sonuç çalışmalarının sürekli olarak SGLT2 inhibitörleri ile kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış için daha düşük risk gösterdiği T2DM ve saptanmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanlar gibi diğer yüksek riskli hastalarla da ilgilidir.⁹

- Klinik sonuçlara ek olarak, yakın zamanda SGLT2 inhibitörleri ile fonksiyonel durumda bir düzelmeye potansiyeli araştırılmıştır.

DEFINE-HF çalışması, dapagliflozinin ortalama NT-proBNP seviyeleri üzerinde anlamlı bir etki göstermediğinden, SGLT2 inhibitörlerinin T2DM'li ve T2DM olmayan KYdEF'li hastalarda egzersiz toleransı üzerindeki etkisi halen tartışılmaktadır, ancak düzelmiş fonksiyonel durum (KCCQ [*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*] ile ölçülen), veya NT-proBNP düzeyinde \geq 20 düşüşten oluşan kombine sonlanım noktasına ulaşan hastaların oranını artırdı.¹⁹

DEFINE-HF denemesinin sonuçları hipotez üretme olarak düşünülebilir. Son basın açıklamasına göre, bu sonuçların aksine EMPERIAL -Düşük ve -Korunmuş (*Reduced and Preserved*) çalışmaları; 3 aylık bir süre boyunca T2DM'li ve T2DM olmayan KYdEF ve KYkEF'li hastalarda empagliflozinin fonksiyonel durum üzerindeki etkisini göstermede başarısız oldu.²⁰ Bu hayal kırıklığı yaratan başlık sonuçları bilindikten sonra, DETERMINE -Reduced ve Korunmuş -preserved çalışmaları (dapagliflozin ile plasebonun 3 ay boyunca yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasite üzerindeki etkisini test etme) primer son noktasını yaşam kalitesi odaklı olacak şekilde değiştirdi (başlangıçta planlandığı gibi 6 dakikalık yürüme testi mesafesine güvenmek yerine) ve gücünü düzeltmek için çalışmanın boyutları biraz artırıldı. Bununla birlikte, yaşam kalitesinin düzelmesi ve belirgin hale gelmesi için daha uzun sürelere ihtiyaç duyabilir (yani DAPA-HF'de 8 ay); ancak bu başarırsa SGLT2 inhibitörü KY semptomlarının yükünü azaltma olasılığına destek verir.

Kalp Yetersizliğinde Sodyum-Glukoz ko-Transporter 2 (SGLT-2) İnhibitörlerinin Biyolojik Mekanizmaları ve Etkileri

Günümüzde, T2DM'li ve T2DM'siz hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin koruyucu kardiyovasküler ve renal etkilerinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşıl-

mamıştır ve (Tablo 1)'de özetlendiği gibi, birbirini dışlamayan birkaç mekanizma önerilmiştir.^{21,22}

- Sodyum-glukoz beraber-taşıyıcı (ko-transporter)-2 inhibitörleri, glukoz geri emilimi için maksimum renal taşıma kapasitesini düşürerek glikozüri eşiğini (60-90 g/gün) düşürür.²³

Bu etki, düşük glukoz seviyelerinde azalır; bu özellikle SGLT2 inhibitörleri ile hipoglisemi riskinin düşük olmasını açıklar, SGLT2 inhibitörleri natriürez ve ürikozüriyi teşvik eder.^{7,17, 24-26}

- Olumlu metabolik etkileri arasında kas hücrelerinde insülin duyarlılığı artışı ve glikoz alımı, azalmış glukoneogenez ve artmış ketogenezdir.^{27- 29}
- Bu ilaçlar ayrıca glikozüride renal kalori kaybına bağlı olarak kilo kaybını uyarır, vücut yağ dağılımı üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir ve vücut yağ dağılımı üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir.^{7,17,24,30,31} Son bulgular ayrıca karaciğer steatozunda ve buna eşlik eden hepatoselüler hasarda bir azalma olduğunu göstermektedir.³²⁻³⁵
- SGLT2 inhibitörleri, büyük olasılıkla afferent arteriyolün tübülo-glomerüler geribildirim aracılı vazokonstriksiyonu ve intra-glomerüler basınçta azalma yoluyla nefron koruması sağlar.^{11,36-38} Bu etki, T2DM'de glomerüler hiperfiltrasyonu azaltmak için önemlidir, bu sonraki nefropati riskini azaltabilir.^{11,12} Bu olumlu metabolik ve reno-koruyucu etkiler, sonuçlar için uzun vadeli faydalar sağlayabilir; bununla birlikte, DAPA-HF'de görülen kötüleşen kalp yetersizliği veya kardiyovasküler mortalite için tedavi eğrilerinin nispeten erken ayrılması, daha hızlı mekanizmaların (örneğin, hemodinamik durumda iyileşme, direkt metabolik veya vasküler etkiler) bunlara dahil edilebileceğini düşündürür.³⁹
- Olumlu hemodinamik etkilere osmotik diürez, natriürez ve plazma ve interstisyel sıvı hacmi azalması dahil olmak üzere bir dizi mekanizma aracılık eder, bu da ventriküler preload ve afterload'da bir azalmaya yol açar.^{23,40,41}

Ayrıca, su ve elektrolit atılımı ile ilgili klinik verilerle birlikte kullanılan bir matematiksel modelde diüretiklerin aksine, SGLT2 inhibitörlerinin, plazma hacmine kıyasla interstisyel sıvıda (osmotik olarak inaktif sodyumun periferik sekestrasyonunun [ayırması] aracılık ettiği) daha büyük bir azalma sergilediklerini gösterir, bu etki ile plazma hacmi volümünün boşalımı ve ardından diüretiklerle zaman zaman gözlenen hipoperfüzyonu önleyebilir.⁴²

Artan kanıtlar, SGLT2 inhibitörlerinin, elektrolit bozukluklarına, nörohormonal aktivasyona ve diüretiklerle ortaya çıkabilecek böbrek fonksiyonunda düşüşe daha az neden olabileceği izlenimini uyandırmaktadır.^{43,44} Esasen, böbrek fonksiyonlarında düşüşü önlerler, bu kalp yetersizliğinin korunmasında olumlu bir etkiye sahip olabilir.^{12,44}

İlginç bir şekilde, EMPA-REG OUTCOME çalışmasında empagliflozin ile görülen kardiyovasküler mortalite azalmasına farklı faktörlerin katkısını araştıran bir aracılık analizi (*mediation analysis*), yukarıda açıklanan hemodinamik hipotezi destekleyen en büyük katkıda bulunan hemoglobin ve hematokrit düzeylerinde (yani muhtemelen plazma hacmindeki azalmaya bağlı olarak) bir artış tespit etti.^{45,46} Bu, empagliflozinin kardiyovasküler etkilerinin glisemik kontrolden bağımsız olduğunu gösteren EMPA-REG OUTCOME çalışmasından elde edilen diğer gözlemlerle tutarlıdır.⁴⁷

- Hemodinamik etkilere ek olarak, hematokrit artışına başka mekanizmalar da dahil olabilir. Hematokritteki artışın, SGLT2 inhibitörü başlatıldıktan sonra idrar çıkışındaki artışa kıyasla daha uzun sürdüğü göz önüne alındığında, böbrek eritropoietin üretimindeki bir artışın, hemoglobin ve hematokrit düzeylerindeki değişim için potansiyel bir mekanizma olabileceği öne sürülmüştür.^{48,49}

SGLT2 inhibitörlerinin faydalı etkisi için önerilen bir başka mekanizma, hem T2DM hem de KY'de artırılarak regüle edilen NHE1 (*sodium-hydrogen exchanger*) aktivitesinin inhibisyonudur.⁵⁰ İnhibe edilen NHE1 reseptörleri ile SGLT2 inhibitörleri, kalbi toksik hücre içi Ca^{2+} aşırı yüklenmesinden koruyabilir.^{51,52} SGLT2 inhibitörleri ayrıca miyokardiyal metabolizma üzerinde doğrudan etkiler gösterebilir ve miyokardiyal oksidatif stresi azaltabilir.^{40,53,54} T2DM'ye benzer şekilde, KY insülin direnci durumu ile karakterizedir.⁵⁵ İnsüline dirençli kalpte serbest yağ asitleri (SYA), enerji kaynağı olarak glikoza tercih edilir.⁵⁶ Bu metabolik değişim, kardiyak metabolik etkinliğin azalmasına neden olur (yani, yetersiz ATP üretimi ile). Deneysel bir modelde empagliflozin, genel metabolik etkinliği değiştirmeden kardiyak fonksiyonda bir azalmayı önledi ve kardiyak ATP üretimini artırdı.⁵⁷ Kardiyak enerji üretimindeki bu artış, keton cismi oksidasyonunda değişiklik olmaksızın, artan glikoz oksidasyonu ve daha düşük FFA oksidasyonunun sonucuydu.

Ek olarak, genel keton cismi oksidasyon oranları azalmış ve empagliflozin tedavisi ile değişmeden kalmıştır; ancak kalbe keton cismi sunumu artmıştır. Bu, empagliflozinin domuzlarda keton cisimcikleri, FFA ve dallı zincirli amino asitlerin daha fazla alınımının aracılık ettiği etki ile SV remodelingini iyileştirdiğini gösteren başka bir deneysel çalışma ile desteklenmiştir.⁵³

EMPA-HEART CardioLink-6 çalışmasında T2DM ve koroner arter hastalığı olan hastalarda ventriküler remodelingde de bir fayda gösterilmiştir; Empagliflozin ile 6 aylık tedaviden sonra SV sistolik fonksiyonunda değişme olmadan SV kitle indeksinde bir azalma (kardiyak magnetik rezonans ile ölçüldüğü üzere) ve diyastolik fonksiyonda bir düzelleme göstermiştir.⁵⁸

Ayrıca, DAPA-LVH çalışmasında dapagliflozin ile T2DM'li hastalarda SV kütlesinde önemli bir azalma gözlenmiştir.⁵⁹ Buna karşılık, bu etki dapagliflozinin 12 aylık tedavide SV remodelinginin herhangi bir parametresi üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını gösteren son REFORM çalışmasında desteklenmemiştir.⁶⁰

SGLT2 inhibitörlerinin kardiyovasküler etkisi hakkında şu anda kanıtlanmamış başka bir hipotez olası kardiyak anti-fibrotik etkileri ve adipokin sekresyonunda düzelmiş dengeyi içerir.⁶²

Endotel fonksiyonu, kan basıncı, santral nabız basıncı, arteriyel sertlik ve vasküler direnç parametreleri üzerindeki faydalı etkiler ve de sempatik sinir sistemi aktivitesinde bir azalma da KY’nin korunmasında önemli bir rol oynayabilir.^{7,17,24,63-65}

Tablo 1. SGLT2 İnhibitörlerinin Önerilen Biyolojik Mekanizmaları ve Etkileri

Vasküler ve Hemodinamik Etkiler	<ul style="list-style-type: none"> • Düşmüş kan basıncı • Düşmüş arteriyel sertlik • Düzelmiş endotelial fonksiyon • İntravaskülere karşı düşmüş intersrisiyel volüm • Düşmüş preload ve afterload • Artmış hematokrit • Düşmüş sempatik sinir sistemi aktivitesi
Renal Etkiler	<ul style="list-style-type: none"> • Düşmüş Tenin-Anjiyotensin sistem aktivasyonu • Düşmüş intraglomerüler basınç • Artmış natriurez, diürez ve ürikozüri • Artmış albuminüri • Düşmüşrenal oksidatif stres • Renal fonksiyonun korunması • Artmış eritropoetin
Kardiyak Etkiler	<ul style="list-style-type: none"> • Azalmış hipertrofi ve miyokardiyal fibroz • Tersine Kardiyak Remodeling • Kardiyak enerjetiklerin düzelmesi • Azalmış miyokardiyal oksidatif stres • Na⁺/H⁺ değiştirici inhibisyonu • Azalmış epikardiyal yağ birikimi
Metabolik Etkiler	<p>Zayıflama</p> <p>Gövde ve Viseral yağ dokusunun azalması</p> <p>Artmış insülin duyarlılığı</p> <p>Adale serbest yağ asidi geri alımının artması</p> <p>Ürik asit düzeylerinin düşmesi</p> <p>Karaciğer steatozisi ve hepatosellüler hasarın azalması</p>

Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology European Journal of Heart Failure (2020) doi:10.1002/ejhf.1954’ten uyarlanıp derlendi.

Kalp Yetersizliğinin Koruma ve Tedavisinde Sodyum-Glukoz Beraber-Taşıyıcı 2 (SGLT -2) İnhibitörlerinin Rolü

Günümüzde DAPA-HF, T2DM ile ve T2DM olmaksızın KYdEF’li hastalarda, bir SGLT2 inhibitörü olan dapagliflozin ile klinik sonuçları düşüş gösteren

ren yayınlanmış tek çalışmadır.¹⁶ Bu nedenle, SGLT2 inhibitörlerinin KYdEF tedavisinde rolü, diğer SGLT2 inhibitörleri ile devam eden çalışmaların sonuçlarına kadar sadece dapagliflozin için belgelenebildi (29 haziran 2020).

KydEF tedavisinde dapagliflozinin yeri tartışılırken iki noktaya dikkat edilmiştir:

- (1) Öncelikle, dapagliflozinin önemli klinik olayları azaltmadaki yararı, tedavinin başlamasından sonraki haftalar içinde görülmüştür.¹⁶ KY ciddi şekilde bozulmuş sağkalım ile ilişkili olduğu dikkate alındığında, sonuçlar üzerinde kanıtlanmış yararı olan bir ajanın zamanında başlanması çok anlamlı klinik öneme sahiptir.
- (2) İkinci olarak, DAPA-HF çalışmasının bir alt analizi, dapagliflozinin KYdEF'li hastalarda KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) tarafından değerlendirildiği üzere yaşam kalitesinde yüksek klinik değere sahip önemli bir iyileşme sağlayabileceğini göstermiştir.^{19,67}

- Ayrıca dapagliflozin hassas yaşlı hastalar ve KYTT titrasyonunun zor olabileceği böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda (eGFR <30 ml/dak/ 1.73 m² olan hastalar hariç) güvenli ve etkili görünmektedir.^{68,69} DAPA-HF çalışmasının bir post-hoc analizi, ACEi/ARB, beta blokerleri, MRA'lar, ivabradin, sakubitril/valsartan, CRT ve İCD dahil olmak üzere arka plandaki KY tedavisine bakılmaksızın, dapagliflozin ile KY için hastaneye yatış ve mortalitede benzer risk azalmaları olduğunu göstermiştir.⁷⁰
- Ayrıca, hastaların kılavuzun yönlendirdiği hedef ACEi/ARB, beta bloker veya MRA dozlarının %50 veya <%50'sini alıp almadığına bakılmaksızın sonuçlar tutarlıydı.⁷⁰ Bu gözlemler, KY için belirlenmiş KYTT'ye ek olarak dapagliflozinin tamamlayıcı bir değerine işaret etmekte ve klinik sonuçları düzeltmek için semptomatik KYdEF'li ayaktan hastalarda kullanımını desteklemektedir.

Bundan başka, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve albüminürlü T2DM hastalarının CREDENCE çalışmasında (T2DM hastalarının genel popülasyonunda diğer SGLT2 inhibitörleriyle yapılan sonuç çalışmalarında da belirtilmiştir) Canagliflozin ile gözlenen önemli renal koruma, SGLT2 inhibitörlerinin rolü tartışılırken KY'de dikkate alınmalıdır.¹² KBH yaygın olduğundan ve KY'de yüksek mortalite ile ilişkili olduğundan, KBH'nin ilerlemesinin ve/veya kötüleşmesinin önlenmesi KY'de düzelmiş sonuçlara dönüşebilecek önemli bir hedef olarak düşünülmelidir. EMPA-RESPONSE-AHF'de ortaya çıkan veriler, T2DM olan ve olmayan akut KY hastalarında bir SGLT2 inhibitörü olan empagliflozinin erken uygulanmasının potansiyel güvenliğini ima etmektedir.⁷⁴

Sonuçlar

- Mevcut kanıtlara göre, SGLT2 inhibitörleri (Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin), belirlenmiş kardiyovasküler (KV) hastalığı veya yüksek KV riski olan T2DM hastalarında KY için hastaneye yatma riskini azaltmak için önerilebilir.
- Halihazırda mevcut veriler, Dapagliflozinin T2DM olan ve olmayan HFrEF hastalarının tedavisinde düşünülebileceğini göstermektedir.

Daha ileri mekanistik çalışmalar ve devam eden büyük ölçekli klinik araştırmalar, KY'nin diğer SGLT2 inhibitörleri ile tedavisindeki rolüne daha kapsamlı bir genel bakış sağlayacak ve ayrıca bunların akut KY ve KYkEF tedavisi için potansiyelleri hakkındaki bilgilerimizi genişletecektir.

KAYNAKLAR

SGLT2 inhibitörleri ile ilgili tavsiye ve faydalara yeni kanıt oluşturan çalışmalar ilişkili "Pozisyon Raporundaki" gibi aşağıda sunulmuştur.

1. Koudstaal S, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S, Gho J, Shah AD, Yu N, Patel RS, Gale CP, Hoes AW, Cleland JG, Asselbergs FW, Hemingway H. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1119–1127.
2. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, Deanfield J, Smeeth L, Timmis A, Hemingway H. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:105–113.
3. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, Paulus WJ, Komajda M, Cosentino F, de Boer RA, Farmakis D, Doehner W, Lambrinou E, Lopatin Y, Piepoli MF, Theodorakis MJ, Wiggers H, Lekakis J, Mebazaa A, Mamas MA, Tschope C, Hoes AW, Seferovic JP, Logue J, McDonagh T, Riley JP, Milinkovic I, Polovina M, van Veldhuisen DJ, Lainscak M, Maggioni AP, Ruschitzka F, McMurray JJ. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853–872.
4. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1306–1325.
5. Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, Coats A, Filippatos G, Crespo-Leiro M, Mebazaa A, Piepoli MF, Maggioni AP, Tavazzi L; ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. Association between diabetes and 1-year adverse clinical outcomes in a multinational cohort of ambulatory patients with chronic heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care* 2017;40:671–678.
6. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, Drozd J, Ferrari R, Anker S, Coats A, Filippatos G, Crespo-Leiro MG, Mebazaa A, Piepoli MF, Maggioni AP, Tavazzi L; ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:54–65.
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empaglif-

- lozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.
 9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzón O, Kato ET, Cahn A, Furtado RH, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JP, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31–39.
 10. Mosenzón O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, Murphy SA, Heerspink HJ, Zelniker TA, Dwyer JP, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JP, Kato ET, Gause-Nilsson IA, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, Raz I. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7: 606–617.
 11. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–334.
 12. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJ, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
 13. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255–323.
 14. Seferovic PM, Coats AJ, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, Polovina MM, Komajda M, Seferović J, Sari I, Cosentino F, Ambrosio G, Metra M, Piepoli M, Chioncel O, Lund LH, Thum T, De Boer RA, Mullens W, Lopatin Y, Volterrani M, Hill L, Bauersachs J, Lyon A, Petrie MC, Anker S, Rosano GM. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:196–213.
 15. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JG, de Boer RA, Drexler H, Ben Gal T, Hill L, Jaarsma T, Jankowska EA, Anker MS, Lainscak M, Lewis BS, McDonagh T, Metra M, Milicic D, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Ruschitzka F, Volterrani M, Voors AA, Filippatos G, Coats AJ. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21:1169–1186.
 16. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CE, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
 17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzón O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire D, Wilding JP, Ruff CT, Gause-Nilsson IA, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
 18. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett J, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CE, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Sjostrand M, Solomon SD, Johanson

- P, Greasley PJ, Boulton D, Bengtsson O, Jhund PS, McMurray JJ. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA* 2020;**323**:1353–1368.
19. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, McGuire DK, Pitt B, Scirica BM, Austin B, Drazner MH, Fong MW, Givertz MM, Gordon RA, Jermyn R, Katz SD, Lamba S, Lanfear DE, LaRue SJ, Lindenfeld JA, Malone M, Margulies K, Mentz RJ, Mutharasan RK, Pursley M, Umpierrez G, Kosiborod M; DEFINE-HF Investigators. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF trial. *Circulation* 2019;**140**:1463–1476.
 20. Abraham WT, Ponikowski P, Brueckmann M, Zeller C, Macese H, Peil B, Brun M, Ustyugova A, Jamal W, Salsali A, Lindenfeld JA, Anker SD; EMPERIAL Investigators and National Coordinators. Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:932–942.
 21. de Leeuw AE, de Boer RA. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: cardioprotection by treating diabetes – a translational viewpoint explaining its potential salutary effects. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016;**2**:244–255.
 22. Verma S, McMurray JJ. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018;**61**:2108–2117.
 23. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;**15**:853–862.
 24. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:644–657.
 25. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, Chen L. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:458–462.
 26. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, Tamai I. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014;**35**:391–404.
 27. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, Mari A, Pieber TR, Muscelli E. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2016;**65**:1190–1195.
 28. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol* 2012;**8**:495–502.
 29. Waseda N, Satoh H, Yoshida C, Ikeda F, Kanazawa A, Watada H. Effects of SGLT2 inhibitors on insulin secretion and insulin resistance – results from a cross-sectional study. *Diabetes* 2018;**67**(Suppl 1):1187-P (abstr).
 30. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sugg J, Parikh S. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:1020–1031.
 31. Yamamoto C, Miyoshi H, Ono K, Sugawara H, Kameda R, Ichiyama M, Yamamoto K, Nomoto H, Nakamura A, Atsumi T. Ipragliflozin effectively reduced visceral fat in Japanese patients with type 2 diabetes under adequate diet therapy. *Endocr J* 2016;**63**:589–596.
 32. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, Johansson L, Kvarnstrom M, Moris L, Miliotis T, Forsberg GB, Riserus U, Lind L, Oscarsson J. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia* 2018;**61**:1923–1934.
 33. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, Bansal B, Kaur P, Jevalikar G, Gill HK, Choudhary NS, Mithal A. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT trial). *Diabetes Care* 2018;**41**:1801–1808.
 34. Sattar N, Fitchett D, Hantel S, George JT, Zinman B. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOMER trial. *Diabetologia* 2018;**61**:2155–2163.

35. Leiter LA, Forst T, Polidori D, Balis DA, Xie J, Sha S. Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2016;42:25–32.
36. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, Lee EM, Yoo YH, Kim JW, Ahn YB, Kim ES, Moon SD, Kim MJ, Ko SH. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, dapagliflozin on renal renin-angiotensin system in an animal model of type 2 diabetes. *PLoS One* 2016;11:e0165703.
37. Yoshimoto T, Furuki T, Kobori H, Miyakawa M, Imachi H, Murao K, Nishiyama A. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on urinary excretion of intact and total angiotensinogen in patients with type 2 diabetes. *J Invest Med* 2017;65:1057–1061.
38. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, Fagan NM, Woerle HJ, Johansen OE, Broedl UC, von Eynatten M. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129:587–597.
39. Butler J, Handelsman Y, Bakris G, Verma S. Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with and without type 2 diabetes: implications for incident and prevalent heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:604–617.
40. Yurista SR, Sillje HH, Oberdorf-Maass SU, Schouten EM, Pavez Giani MG, Hillebrands JL, van Goor H, van Veldhuisen DJ, de Boer RA, Westenbrink BD. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2019;21:862–873.
41. Sha S, Polidori D, Heise T, Natarajan J, Farrell K, Wang SS, Sica D, Rothenberg P, Plum-Morschel L. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1087–1095.
42. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJ, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:479–487.
43. Tang H, Zhang X, Zhang J, Li Y, Del Gobbo LC, Zhai S, Song Y. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 2016;59:2546–2551.
44. Yurista SR, Sillje HH, van Goor H, Hillebrands JL, Heerspink HJL, de Menezes Montenegro L, Oberdorf-Maass SU, de Boer RA, Westenbrink BD. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on renal structure and function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020;34:311–321.
45. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, Schmoor C, Ohneberg K, Johansen OE, George JT, Hantel S, Bluhmki E, Lachin JM. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2018;41:356–363.
46. Martens P, Nijst P, Dupont M, Mullens W. The optimal plasma volume status in heart failure in relation to clinical outcome. *J Card Fail* 2019;25:240–248.
47. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, Wanner C, Hehnke U, Kaspers S, George JT, Zinman B. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. *Circulation* 2018;138:1904–1907.
48. Sano M, Goto S. Possible mechanism of hematocrit elevation by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and associated beneficial renal and cardiovascular effects. *Circulation* 2019;139:1985–1987.
49. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. *J Clin Med Res* 2016;8:844–847.
50. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017;2:1025–1029.
51. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JW, Koeman A, Jancev M, Hollmann MW, Weber NC, Coronel R, Zuurbier CJ. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia* 2018;61:722–726.
52. Iborra-Egea O, Santiago-Vacas E, Yurista SR, Lupon J, Packer M, Heymans S, Zannad F, Butler J, Pascual-Figal D, Lax A, Nunez J, de Boer RA, Bayes-Genis A. Unraveling the molecular me-

- chanism of action of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction with or without diabetes. *JACC Basic Transl Sci* 2019;4:831–840.
53. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, Ishikawa K, Watanabe S, Picatoste B, Flores E, Garcia-Ropero A, Sanz J, Hajjar RJ, Fuster V, Badimon JJ. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1931–1944.
 54. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, Xu L, Lu Y, Cheng Y, Li T, Yu X, Sun B, Chen L. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:15.
 55. Paolisso G, De Riu S, Marrazzo G, Verza M, Varricchio M, D'Onofrio F. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic congestive heart failure. *Metabolism* 1991;40:972–977.
 56. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:207–258.
 57. Verma S, Rawat S, Ho KL, Wagg CS, Zhang L, Teoh H, Dyck JE, Uddin GM, Oudit GY, Mayoux E, Lehrke M, Marx N, Lopaschuk GD. Empagliflozin increases cardiac energy production in diabetes: novel translational insights into the heart failure benefits of SGLT2 inhibitors. *JACC Basic Transl Sci* 2018;3:575–587.
 58. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, Zuo F, Quan A, Farkouh ME, Fitchett DH, Goodman SG, Goldenberg RM, al-Omran M, Gilbert RE, Bhatt DL, Leiter LA, Juni P, Zinman B, Connelly KA; EMPA-HEART CardioLink-6 Investigators. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation* 2019;140:1693–1702.
 59. Brown A, Gandy S, McCrimmon R, Struthers A, Lang CC. A randomised controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in patients with type two diabetes. The DAPA-LVH trial. *Circulation* 2019;140(Suppl 1):A10643 (abstr).
 60. Singh JS, Mordi IR, Vickneson K, Fathi A, Donnan PT, Mohan M, Choy AM, Gandy S, George J, Khan F, Pearson ER, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. Dapagliflozin versus placebo on left ventricular remodeling in patients with diabetes and heart failure: the REFORM trial. *Diabetes Care* 2020;43:1356–1359.
 61. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, Bengel P, Kovacs A, Schach C, Tirilomis P, Mustrup J, Renner A, Gummert J, Fischer T, Van Linthout S, Tschöpe C, Streckfuss-Bomeke K, Hasenfuss G, Maier LS, Hamdani N, Sossalla S. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1690–1700.
 62. Packer M. Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1361–1366.
 63. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Ikehara K, Kanda E, Uchino H, Hirose T. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:84.
 64. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1180–1193.
 65. Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, Hricova J, Carnagarin R, Ward NC, Arcambal A, Kiuchi MG, Head GA, Schlaich MP, Matthews VB. SGLT2 inhibitor-induced sympathoinhibition: a novel mechanism for cardiorenal protection. *JACC Basic Transl Sci* 2020;5:169–179.
 66. Avogaro A, Fadini GP, Del Prato S. Reinterpreting cardiorenal protection of renal sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors via cellular life history programming. *Diabetes Care* 2020;43:501–507.
 67. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, Nicolau JC, Merkely B, Kitakaze M, DeMets DL, Inzucchi SE, Kober L, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Solomon SD, Bengtsson O, Lindholm D, Niklasson A, Sjostrand M, Langkilde AM, McMurray JJ. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation* 2020;141:90–99.
 68. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, Petrie MC, Chiang CE, Tereshchenko S, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Ponikowski P, Sabatine MS, DeMets DL, Dutkiewicz-Piasiecka M, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM, Jhund PS, McMurray JJ. Efficacy and safety

- of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: insights from DAPA-HF. *Circulation* 2020;141:100–111.
69. Lainscak M, Milinkovic I, Polovina M, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Anker SD, Laroche C, Ferrari R, Coats AJ, McDonagh T, Filippatos G, Maggioni AP, Piepoli MF, Rosano MC, Ruschitzka F, Simi'c D, Ašanin M, Eicher JC, Yilmaz MB, Seferović PM; European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group. Sex- and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2020;22:92–102.
 70. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, DeMets DL, Sabatine MS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM, Desai AS, Diez M, Howlett JG, Katova T, Ljungman CE, O'Meara E, Petrie MC, Schou M, Verma S, Vinh PN, Solomon SD, McMurray JJ. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J* 2020;41:2379–2392.
 71. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, Lindberg M, McMurray J, Rossing P, Toto R, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Investigators. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35: 274–282.
 72. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455–469.
 73. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, Tang WH, Skouri H, Verbrugge FH, Orso F, Hill L, Ural D, Lainscak M, Rossignol P, Metra M, Mebazaa A, Seferovic P, Ruschitzka F, Coats A. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:584–603.
 74. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TD, Elvan A, Eck JW, Heerspink HJ, Voors AA. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 2020;22:713–722.

6.7.A

2020-CCS/CHFS KY Kılavuzu ve KY Tedavisinin Optimizasyonu için 2021-ACC Uzlaş Karar Yolu

2020-CCS (Canadian Cardiovascular Society) ve CHFS (Canadian Heart Failure Society) Kalp Yetersizliği Klinik Pratik Kılavuz

(CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. Canadian Journal of Cardiology; 36: (2020)159- 169).

SGLT-2 inhibitörleri, kendi başına bir diüretik olarak sınıflandırılmaları da, proksimal tübüldeki glikoz ile birlikte sodyumun yeniden emilimini azaltırlar ve idrarda glikoz ile birlikte sodyum ve su kaybına yol açarlar. SGLT-1/2 bloke edilerek sodyum ve glikoz aşağı yönde geçirilir.

SGLT-2 inhibitörleri, sonuçta elde edilen glukozüri ile renal tübüler glikoz re-absorbsiyonunu inhibe ederek plazma glikozunda bir azalmaya yol açar. Bu glisemi ile ilişkili değişiklikler aynı zamanda natriürezis, osmotik bir diürez, hafif kilo kaybı, hematokritte artış ve kan basıncında düşüş ile de ilişkilidir. Tüm bu etkiler, başlangıçta dönüm noktası (EMPA-REGOUTCOME [*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients - Removing Excess Glucose*]) çalışmasında gösterildiği gibi, tip 2 diyabetli hastalarda KY gelişiminde bir azalmaya yol açabilecek potansiyel olarak olumlu değişiklikler göstermiştir.

SGLT2 inhibitörleri ve KY için Yeni Kanıt

CCS/CHFS, KY için hastanede yatış ve ölüm riskini azaltmak için tip 2 diyabet ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık bulunan hastaların tedavisi için SGLT2 inhibitörlerinin (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) kullanılmasını önermektedir (güçlü öneri).

Dapagliflozin gibi SGLT2 inhibitörlerinin, aşağıdaki özelliklere sahip hastalarda kullanılması önerilir:

- HF hastanede yatış riskini azaltmak için aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için ek risk faktörleriyle birlikte 50 yaşından büyük Tip 2 diyabet (güçlü öneri).
- Semptomları ve yaşam kalitesini düzeltmek ve hastaneye yatış ve kardiyovasküler mortalite riskini azaltmak için tip 2 diyabetin eşlik ettiği düşük LVEF (\leq %40) bağlı hafif ile orta derecede KY hastalarında (güçlü öneri)
- Eşlik eden diyabeti olmayan ve düşük SVEF (\leq %40) nedeniyle hafif ile orta derecede KY'de, semptomları ve yaşam kalitesini düzeltmek ve hastaneye yatış ve kardiyovasküler mortalite riskini azaltmak için (koşullu öneri).
- CCS/CHFS, canagliflozin gibi SGLT2 inhibitörlerini, KY için hastanede yatış ve böbrek hastalığının ilerlemesi riskini azaltmak için tip 2 diyabet ve makroalbuminik böbrek hastalığı olan 30 yaş üstü hastalarda kullanılabilir (güçlü öneri).

Klinik İpuçları

- SGLT2 inhibitörlerinin şu anda tip 1 diyabetli hastalar için kontrendikedir.
- SGLT2 inhibitörlerinin en yaygın olumsuz etkileri genital mantar enfeksiyonları (GMI) olup; kadınlarda en yüksek riski (%10-%15), daha önce GMI olanlar ve sünnetsiz erkeklerdir. GMI'lar genellikle antifungal ilaçlarla tedavi edilebilir ve tedavinin kesilmesini gerektirmez.
- SGLT2 inhibitörleri eGFR'nin 15'e kadar geçici olarak azalmasına neden olabilir (genellikle 1-3 ay içinde düzelir). Bu ilaçlar aynı zamanda akut böbrek hasarı ile de ilişkilendirilmiştir ve risk altındaki kişilerde daha fazla izleme yapılması gerekmektedir.
- SGLT2 inhibitörleri, eşzamanlı insülin ve/veya sekretagog tedavisi bulunmadan hipoglisemiye neden olmaz. Arka plan tedavilerinin hipoglisemiyi önlemek için yeniden düzenlenmesi gerekebilir.
- SGLT2 inhibitörleri, "hasta günü" tedavisinin bir parçası olarak, eşlik eden dehidratasyon hastalığı durumunda durdurulmalıdır. Hastalar "hasta günü" tedavisi konusunda eğitilmelidir.
- Bu ajanlar diyabetik ketoasidoz (insidansı %0.1) ile ilişkilendirilmiştir. Hastalar normal veya sadece orta derecede yüksek kan şekeri seviyesi ($<$ 14 mmol/L) ile bulunabilirler. Nadiren, SGLT2 inhibitörleri normal anyon açığı asidozu ile ilişkili olabilir (en iyi serum ketonların ölçümü ile tespit edilir).
- Diyabetik ketoasidoz ile ilişkili spesifik olmayan semptomlar arasında dispne, bulantı/kusma, karın ağrısı, konfüzyon, anoreksi, aşırı susama ve uyuşukluk bulunur.
- Diürezi teşvik etmek için eşlik eden olumlu etkileri nedeniyle SGLT2 inhibitörleri, ARNI'ler ve diüretikleri birleştirirken dikkatli olunmalı...

6.7.B

KY Tedavisinin Optimizasyonu İçin 2017-ACC Uzman Uzlaşısı Karar Yolunun 2021 Güncellemesi

Düşük EF/li KY'de 10 Önemli Sorunun Cevapları

(2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction)

Özetle; KY Tedavisinin Optimizasyonu için 2017 ACC Uzman Uzlaşısı Karar Yolu KYDEF'li hastaları tedaviden yöneten klinisyenler için pratik, modern bir kaynak sağlamak için yaratıldı.² 2017 ECDP, 2013 ACCF/AHA KY tedavi Kılavuzuna ve 2013 Kılavuzunun 2017 ACC/AHA/HFSA Odaklı Güncellemesine dayanmaktadır.^{3,4} 2017 ECDP, çok sayıda kanıta dayalı tedaviyi tanıtmak için rehberlik, uyumu artırmak, tedavi engellerini aşmak, kontrendikasyonları ve çok az veri bulunan durumları kabul etmek, pahalı tedaviler sağlamak, özel grupları tedavi etmek ve palyatif bakıma geçiş yapma sağladı. Belge, kapsamlı metne odaklanmak yerine, hastayı başarılı ve hızlı bir şekilde HFrEF ile tedavi etmek için gereken adımları, araçları ve koşulları açıklığa kavuşturmak için pratik ipuçları, tablolar ve şekiller sağladı. ECDP'de ele alınan temel konuların çoğu, klinik araştırmaların özü değildi; bunlar daha ziyade klinik uygulamanın zorluğunu temsil eder.

2017'den beri, KYDEF'li hastaların tedavisi için donanımı genişleten yeni KYDEF tedavileri ortaya çıkmıştır.

- Özellikle, ARNI'lerin (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitors*), SGLT2 (*sodium-glucose cotransporter-2*) inhibitörlerinin ve MR için perkütan tedavinin ortaya çıkışı, KYDEF tedavisinde önemli ilerlemeleri temsil etmektedir. Bu

*Maddox et al. 2021 Update to 2017 ECDP for Optimization of Heart Failure Treatment. JaCC 2021)

nedenle, 2017 ECDP’de bu ilerlemeleri tavsiyelere dahil eden odaklanmış bir güncelleme garanti edilmektedir. Bu güncelleme, biz ACC tarafından geliştirilmekte olan kapsamlı ve kesin HF kılavuz güncellemesini beklerken, klinisyenlere geçici rehberlik görevi görebilir.

- KYdEF tedavisi bunalıcı olabilir, kontrol edilemez ve hasta sonuçlarını düzeltmek için pek çok fırsat gözden kaçmaktadır; bu ECDP’nin, KY’de mümkün olan en iyi hasta sonuçlarını gerçekleştirmek için bakımı düzene sokacağı umulmaktadır.

Başlarken; KY prevelansı hızla artıyor.⁵ Bununla birlikte, KY sağlık bakım kaynaklarını önemli ölçüde tüketen, dikkate eğer morbidite ve mortaliteye yol açan ve yaşam kalitesini çokça etkileyen bir hastalıktır.

Önemli atılımlar ve buluşlar, hastalığın doğal seyri için çok çeşitli tıbbi tedaviler, cihazlar ve bakım stratejileri ile değiştirmek için fırsatları yeniden tanımlamıştır.

Odaklanmış bu ECDP güncellemesinin amacı, 2017 ECDP’yi (*Expert consensus decision pathways*- uzman mutabakat karar yolları) ortaya çıkan çalışmalardan elde edilen verilerle desteklemek ve KYdEF’li hastaların tedavisi için özlü, pratik rehberlik sağlamaya devam etmektir.

2017 ECDP’deki 10 Önemli Sorunun formatı korunmuş ve ilişkili tedavi algoritmaları ve tabloları bu yeni, gelişen kanıtları barındıracak şekilde güncellenmiştir.

KYdEF’de On Önemli Konu

1. KYdEF için yeni kanıta dayalı, kılavuza yönelik tedaviler nasıl başlatılmalı, eklenmeli veya değiştirilmeli.
2. Kılavuza yönelik tedavide ek değişiklikleri tetikleyebilen artırılmış klinik değerlendirme (ör. görüntüleme verileri, biyomarkerler ve dolmuş basınçları) dahil olmak üzere KY için birden fazla ilaç verilen optimal tedavi nasıl sağlanmalı.
3. Bir KY uzmanına ne zaman başvurulmalı?
4. Bakım koordinasyonundaki zorlukların nasıl ele alınmalı.
5. İlaç uyumu nasıl artırılmalı.
6. Belirli hasta gruplarında ne gerekiyor: Afrikalı Amerikalılar, yaşlı yetişkinler ve zayıf (frail) olanlar.
7. Hastalarınızın maliyetleri ve KY ilaçlarının temin edilmesi nasıl yönetilmeli, başarılmalı.
8. KY’nin artan kompleksliği, karmaşıklığı nasıl yönetilmeli.
9. Yaygın komorbiditelerin nasıl yönetilmesi.
10. Palyatif bakım ve Darülaceze bakımına geçiş nasıl entegre edilmeli.

VARSAYIMLAR ve TANIMLAR

Yorumlamadaki tutarsızlıkları sınırlamak için, spesifik varsayımlar (örneğin, çeşitli popülasyonlarda tedavi etkileri) ECDP'nin geliştirilmesinde yazı grubu tarafından değerlendirildi. Referanslar, temin edilebilir veya uygun olduğunda sağlandı.

Genel Klinik Varsayımlar

1. Birçok konu KY'li tüm hastalara genellenebilir olsa da bu gayretin odağı ECDP yol önerileri de dahil olmak üzere KYDEF'li hastalar üzerindedir.
2. Önerilerin bazıları akut KY ile hastaneye yatırılan veya SVEF'si %40'ın üzerinde olan hastalar için geçerli olabilse de bu belge esas olarak SVEF'si \leq %40 olan kronik ambulatuvar KYDEF'li hastaların tedavisine odaklanmaktadır.
3. Uzman fikir birliği yazım komitesi, 2013 ACC/AHA KY kılavuzunda ve sonraki 2016 ve 2017 ACC/AHA/HFSA odaklı güncellemelerde sıralanan KY tedavilerine yönelik kanıta dayalı yaklaşımları onaylamaktadır.^{3,4,6}
4. Bu algoritmalar, gerektiğinde klinisyenin bir eczacıdan, kardiyologdan, KY uzmanından ve/veya hastalık tedavi programı ve/veya klinik tedaviyi yönlendirmek için diğer ilgili tıbbi uzmanlardan (örneğin, endokrinologlar veya nefrologlar) katkı sağlayacağını varsayar.
5. Her durumda, hasta tercihleri ve değerleri, kanıta dayalı klinik yargı ile iş birliği içinde klinik karar vermeye yol göstermelidir.
6. Herhangi bir zamanda, bu öneriler ve algoritmaların yerini yeni veriler alabilir.

Tanımlar

ACC/AHA KY Aşamaları (evreleri):

- Evre A: KY için yüksek risk altında; ancak yapısal kalp hastalığı veya KY semptomları yok.
- Evre B: Yapısal kalp hastalığı var; ancak KY bulguları veya semptomları yok.
- Evre C: Yapısal kalp hastalığı ile önceden veya mevcut KY semptomları olan.
- Evre D: Özel müdahaleler gerektiren refrakter KY.
- **KYTT:** Kılavuzun yönlendirdiği tıbbi tedavi; klinik pratik kılavuzlar ile kullanımı desteklenen tedavi seçeneklerini gösterir.
- **KYDEF:** KY ve SVEF \leq %40'ın klinik tanısı.

New York Kalp Derneği (NYHA) Fonksiyonel Sınıflama

- Sınıf I: Fiziksel aktivitenin kısıtlanması yoktur. Sıradan fiziksel aktivite, KY semptomlarına neden olmaz.
- Sınıf II: Fiziksel aktivitenin hafif kısıtlanması. Dinlenimde rahat, ancak normal fiziksel aktivite KY semptomları ile sonuçlanır.
- Sınıf III: Fiziksel aktivitenin belirgin kısıtlanması. Dinlenme sırasında rahat, ancak normal aktiviteden daha az aktivite KY semptomlarına neden olur.
- Sınıf IV: KY semptomları veya dinlenimde KY semptomları olmaksızın hasta herhangi bir fiziksel aktivite gerçekleştirememeye.
- **Optimal tedavi:** Belirli bir hasta için hedef veya en yüksek tolere edilen dozda sağlanan tedavi.
- **Hedef doz:** Klinik çalışmalarda hedeflenen dozlar.

Özet Grafiği Yolu

(Şekil 1), KYdEF ile ilgili 10 temel sorunu özetleyen 2017 ACC ECDP Özet Grafiğinin bir güncellemesidir.

KYTT NASIL UYGULANIR	ZORLUKLAR NASIL ELE ALINIR	NASIL TEDAVİ EDİLİR
<p>Adım 1. Başlanırlar Eklenebilir veya Değiştirilir: Yeni tedaviler dahil KYTT için tedavi algoritması (Şekil 2, 3).</p> <p>Adım 2. Titrasyon: Hedef dozlar, indikasyonlar, kontraindikasyonlar ve KYdEF’de KYTT seçiminde diğer düşünceler (Tablolar 1,5). İzleme için düşünceler.</p>	<p>Adım 3. Sevk: KY uzmanlarına sevk etmek için tetikleyiciler (Tablo 6).</p> <p>Adım 4. Bakım koordinasyonu: KY ekibinin gerekli becerileri (Tablo 7). Ekip tabanlı KY bakımı için altyapı (Tablo 8).</p> <p>Adım 5. Bağlılık/uyum: Uyumsuzluk sebepleri (Tablo 9). Uyumu düzeltmek için düşünceler (Tablo 10).</p> <p>Adım 6. Spesifik hasta topluluğu: Kanıtla dayalı tavsiyeler ve riskin değerlendirilmesi. Yaşlı erişkinler ve Frail. (Tablo 11).</p> <p>Adım 7. İlaçların maliyeti ve temini: Hastanın bakım maliyetini düşüren stratejiler (Tablo 12). On yetkilendirmenin tamamlanmadaki yardımcı bilgilendirme (Tablo 13).</p>	<p>Adım 8. Artan Karmaşıklık: KYdEF’nin oniki patofizyolojik hedefi ve tedavi (Tablo 14). Optimal tedaviyi yönlendirmek için 10 Prensiplere ve Eyleme.</p> <p>Adım 9. Komorbidler: Yaygın kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan komorbidler ve düşünülen eylemleri (Tablo 15).</p> <p>Adım 10. Paliyatif Darülaceze Bakımı Paliyatif bakım ile düşünülen yedi prensip ve bakım</p>

Şekil 1. Ejeksiyon Fraksiyonu Düşük Azaltılmış KY ile İlgili 10 Önemli Sorun

Açıklama ve Gerekçe: KY'de 10 Temel Konuya Cevaplar

KYdEF için yeni kanıta dayalı kılavuzun yönlendirdiği tedavi nasıl başlanır, eklenir veya geçiş yapılır?

Kronik KYdEF için yerleşik tedaviler arasında ARNI'ler, ACEİ'ler (ARB'ler), beta-blokerleri, kulp-diüretikleri, aldosteron antagonistleri HYD/ISDN (hydalazine/ isosorbide) ve sinoatriyal düğüm pacemaker akımı için yüksek seçiciliğe sahip If kanal blokeri İvabradin'i ihtiva eder, Kulp-diüretikler haricinde, tüm bu tedavilerin semptomları düzelttiği, hastaneye yatışları azalttığı ve/veya sağkalımı uzattığı randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.³

Digoksinin KYdEF'de tedavi olarak kullanımı yeni verilerden yoksundur; Modern KYdEF tedavisinde kullanımının çoğu, kan basıncı düşük AF'deki hız kontrol ajanı rolüne odaklanmaktadır.

- KYdEF için tedaviyi optimize etmeye odaklanan 2017 ECDP'nin yayınlanmasının ardından, KYdEF'li hastalarda ARNI'lerin ACEİ'ler veya ARB tedavileri almamış (nayif) bazı hastalarda 'de novo' tedavi kullanımları dahil genişletilmiş rolünü desteklemek için daha fazla veri ortaya çıktı.⁷⁻¹⁰ Bu kanıtlar ACEİ'ler/ARB'ler ile arka plan tedavisinden bağımsız olarak, hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütlerinde (örn. semptomlar, fiziksel fonksiyonlar ve yaşam kalitesi) hızlı düzelme kanıtı ve kronik KYdEF'de ARNI'lerin remodelingi tersine çevirme etkisinin gösterilmesidir.¹¹
 - KYdEF'li tüm hastalar için (hipotansiyonu veya çok ileri KY olanlar gibi) ARNI'leri de novo başlatmanın en iyi strateji olduğu henüz net değildir; klinisyen bazı hastalar için ödeme kapsamı ve ARNI'ler ile ilişkili maliyetler açısından ilaca erişim (temin etme) zorluklarının farkında olunmalıdır.
- 2017 ECDP'nin yayınlanmasından bu yana bir diğer önemli gelişme, FDA'nın (*Food and Drug Administration*) SGLT2 inhibitörü onayı ve KYdEF'li hastaların tedavisi için mevcut ilaçlara eklenmesidir.

DAPA-HF (*Study Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening HF or CV Death in Patients with Chronic HF*) çalışmasında, dapagliflozin, tip 2 diyabetli (T2D) ve T2D olmayan yatan hastalarda kardiyovasküler ölüm ve KY için hastaneye yatışta azalma olduğunu göstermiştir.¹² Ek olarak, EMPEROR-Reduced (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic HFrEF*) çalışması, diyabetli olan ve olmayan KYdEF'li hastalarda empagliflozin tedavisine bağlı KY nedeniyle hastaneye yatış / kardiyovasküler (KV) ölümden azalma olduğunu göstermiştir.¹³ Bu nedenle, SGLT2 inhibitörlerinin KYdEF'li hastalarda yararlı bir "sınıf etkisi" sergilediği açıktır.

Bu gelişmeler ışığında, tüm KYdEF tedavilerinin maksimum tolere edilecek ve ideal olarak hedef dozlara şekilde ne zaman ve nasıl ekleneceği, değiştirileceği ve titre edileceğine dair bir güncelleme önemli görüldü (**Şekil 1, Tablo 1**).

Kalp yetersiziği, tipik olarak birden çok komorbidite ile ilişkili kompleks bir sendromdur; çoğu hasta birden fazla ilaç kullanıyor. Hiçbir klinik çalışma, çoklu morbiditesi olan hastalarda endike tedavilerin daha fazla faydalarını veya aşırı risk potansiyellerini spesifik olarak değerlendirmemiştir. İlaçların tolere edilebilirliğini değerlendirmek ve KY'nin gidişatını en iyi şekilde değerlendirmek için, hastaların özellikle tedavinin başlatılması veya titrasyonundan sonra daha sık takip edilmesi gerekir.

Tablo 1. KY için Seçilmiş KYTT ve Yeni Tedavilerin Başlangıç ve Hedef Dozları (her bir tedavinin seçimi ve zamanlaması ve bunların kime ekleneceği metinde tartışılmıştır)*

İLAÇLAR	BAŞLAMA DOZU	HEDEF DOZ
Beta-blokerler:		
Bisoprolol	1 x 1.25/gün	10 mg x 1/gün
Carvedilol	2 x 1.25 gün	2 x 25 mg/gün <85kg ≥85 mg 2 x 50 mg/gün
Metoprolol süksinat	12.5-25 mg/gün	200 mg/gün
ARNİ: (Sakubutril/ Valsartan)	2 x 24/26-49/51/gün	2 x 97/103 mg/gün
ACEİ'ler:		
Kaptopril	3 x 6.25mg/gün	3 x 50 mg/gün
Enalapril	x 2.5 mg/gün	2 x 10-20 mg/gün
Lisinopril	2.5-5 mg/gün	20-40 mg/gün
Ramipril	1.25 mg/gün	10 mg/gün
ARB'ler		
Candesartan	4-8 mg/gün	32/gün
Losartan	25-50 mg/gün	150/gün
Valsartan	2 x 40 mg/gün	2 x 160 mg/gün
AA'lar:		
Eplerenone	25 mg/gün	50 mg/gün
Spirolakton	12.5-25 mg/gün	25-50 mg/gün
SGLT2		
İnhibitörleri:		
Dapaglifozin	10 mg/gün	10 mg/gün
Empaglifozin	10 mg/gün	10 mg/gün
Vazodilatörler:		
Hidralazin	3 x 25 mg/gün	3 x 75 mg/gün
Isosorbid dinitrat	3 x 20 mg/gün	3 x 40 mg/gün
Hidralazin/Isosorbid dinitrat kombinasyonu sabit doz	3 x 20/37.5 mg - tablet/gün	3 x 2 tablet/gün
İvabradin: (İvabradin)	2 x 2.-5 mg/gün	KH 50-60/dk'ya kadar maksimum doz 2 x 7.5mg/gün titr et

*. Digoksin, HFReF için endike olmaya devam etmektedir; ancak bu belgede ek yorumu gerektirecek güncel veriler bulunmamaktadır. Okuyucu, halihazırda mevcut olan kılavuz değerlendirmelerine (3) atıfta bulunmaktadır.

Kılavuzların Yönlendirdiği Tıbbi Tedaviye Başlamak

Yeni bir semptomatik KYdEF tanısı almış bir hastada KYTT'ye başlama önerileri (Şekil 2)'de detaylandırılmıştır.



*- ACEİ/ARB sadece ARNİ intoleransı, kontrendikasyon olduğunda ve temin edilemediğinde düşünülmelidir.

Şekil 2. Yeni Tedaviler İçeren Kılavuzların Yönlendirdiği Tıbbi Tedavi için Tedavi Algoritması

- Yeni başlangıçlı evre C KYdEF'li bir hastada, ilk olarak bir Beta-bloker veya bir renin-anjyiotensin sistemi inhibitörünün (ARNİ/ACEİ/ARB) başlatılıp başlatılmayacağı yaygın sorulan bir sorudur.
 - Yazım komitesi, ya bir ARNİ/ACEİ/ARB ya da Beta-bloker başlatılmasını tavsiye ediyor. Bazı durumlarda, bir ARNİ/ACEİ/ARB ve bir Beta-bloker aynı anda başlatılabilir.
 - Başlangıç sırasına bakılmaksızın, her iki ajan sınıfı da zamanında (örneğin her 2 haftada bir) maksimum tolere edilen veya hedef dozlara yükseltilmelidir.
 - Bir ARNİ/ACEİ/ARB'nin başlatılması (Tablo 1, Şekil 2 ve 3), hasta hala konjestif olduğunda ("ıslak") genellikle daha iyi tolere edilirken;
 - Beta-blokerler ise, hasta daha az konjestif ("kuru") dinlenimde yeterli kalp hızı ile olduğunda daha iyi tolere edilir; dekompanse belirti veya semptomları olan hastalarda beta-blokerler başlatılmamalıdır.
 - KYdEF'li hastalarda sadece kanıta dayalı Beta-bloker kullanılmalıdır (Tablo 1, Şekil 2 ve 3).

ARNİ'lerin, ACEİ'lerin, ARB'lerin ve beta blokerlerin titrasyonu aşağıdaki bölümde tartışılmaktadır.

- SGLT2 inhibitörlerinin oldukça geniş bir KYDEF şiddet spektrumunda kullanımını destekleyen son klinik araştırma verileri ile bu tedavi sınıfının KYDEF'li hastaların tedavi rejimlerine eklenmesi klinik sonuçlarda ve hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütlerinde düzelmeler sağladı.

A ARNİ	B ACEİ/ARB	C Kanıt dayalı Beta-blokerler*
<p>Daha Önce ACE'de, Başlamadan 36 saat önce kesilmesi sağlanmışsa</p> <p>Başlangıç dozunun seçimi: Doz bilgilendirmesi için Tablo -1, -3'ü gör. ARNİ kullanım indikasyonu için Tablo 2'yi gör.</p> <p>a) Eğer hasta günde iki defa ≤ 10 mg Enalapril veya eşdeğer ≤ 160 mg Valsartan alıyorsa: 24/26 mg günde iki defa.</p> <p>b) Eğer günde iki defa >10 mg Enalapril veya eşdeğeri >160 mg Valsartan alıyorsa 49/51 mg günde iki kez</p> <p>2 haftada tolere edilebilirliği değerlendir: Eğer mümkünse yavaş yavaş hedef doz günde iki kez 97/103 mg'a yükselt Başlandıktan sonra ve titrasyon sırasında Kan basıncı, elektrolitler, böbrek fonksiyonu izlenir</p>	<p>ARNİ kullanımının mümkün olmadığı hastalarda düşünülür.</p> <p>ACEİ/ARB'nin Başlangıç dozunun seçimi: Doz bilgilendirmesi için Tablo 1'i gör Maksimum tolere edilebilir veya hedef doza ulaşmaya kadar ACEİ/ARB'nin dozunu her iki haftada artırmayı düşün.</p> <p>Başlandıktan sonra ve titrasyon sırasında KB, renal fonksiyon ve Potasyum izlenir</p>	<p>Beta-blokerin başlama dozunun seç: Doz bilgilendirmesi için Tablo 1'i gör</p> <p>Maksimum tolere edilen veya hedef doz sağlanmaya kadar Beta-bloker dozu her iki haftada bir yükseltilir Başlandıktan sonra ve titrasyon sırasında KH, KB ve konjesyon bulguları izlenir.</p>

Şekil 3. KYTT, Kronik KY için Uzman Uzlaş Karar Yolunda dahil edilen Yeni Tedaviler

D DIÜRETİKLER	E ALDASTERON ANTAGONİSTLER:	F SGLT2 İNHİBİTÖRLE- Rİ:
<p>Kulp-diüretiğinin ilk dozunun seç: Böbrek fonksiyonu ve önceki diüretik kullanımı gibi çoklu faktörlere bağlı.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjesyonun rahatlamasına bağlı günlerden haftalara doz titre edilir. • Artan ACEİ/ARB/ARNİ dozlarında diüretik dozunun düşürülmesi gerekir. • Başladıktan sonra ve titrasyon sırasında KB, elektrolitler ve renal fonksiyon izlenir • Eğer yüksek kulp-diüretiği dozuna ulaşılmışsa (yani günde iki defa 80 mg Furosemid'e eşdeğer), Düşün: <ul style="list-style-type: none"> a. Farklı kulp-diüretiğine değiştirme veya b. Tiyazid diüretik eklenir ve kulp-diüretiği ile beraber kullanılır. <p>Başlandıktan sonra ve titrasyon sırasında KB, elektrolit verenal fonksiyon izlenir</p>	<p>Aldasteron antagonistinin ilk dozunun seç: Bilgilendirme için Tablo 1'i gör.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maksimum tolere edilen veya hedef doza ulaşmaya kadar en az her iki haftada bir AA dozu artırmayı düşün. • AA Başlamayı takiben 3 gün içinde ve sonra da başlama/titrasyondan 7 gün sonra özellikle potasyum elektrolitler ve renal fonksiyon izlenir. • Sonra 3 ay her ay daha sonrada 3 ayda kontrol edilir. • Yakın izleme klinik durumu garanti edebilir. 	<p>Dapaglifoazin veya Empaglifozini seç. Doz bilgilendirme için Tablo 1'i gör. SGLT2 inhibitörü kullanımı için indikasyonlar Tablo 2'yi gör.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Başlamadan önce Dapaglifoazin için eGFR ≥ 30 ml/dk/1.73 m² empaglifozin için eGFR ≥ 20 ml/dk/1.73 m² sağlanır

Şekil 3. KYTT, Kronik KY için Uzman Uzlaş Karar Yolunda dahil edilen Yeni Tedaviler (devamı)

G HİDRALAZİN + ISOSORBİD DİNİTRAT	H İVABRADİN
<ul style="list-style-type: none"> Hidralazin ve İsosorbid dinitratın gerek bireysel ilaç gerekse sabit kombinasyonda ilk dozunu seçin: Doz bilgilendirme için Tablo 1'i gör. Maksimum tolere edilen veya hedef doza ulaşmaya kadar Hidralazin ve/veya Isosorbid dinitratın dozunu her 2 haftada bir yükseltmeyi düşün. <p>Başlandıktan sonra ve titrasyon sırasında KB izlenir</p>	<ul style="list-style-type: none"> Beta blokerlerin Hedef ve/veya maksimal tolere edilen dozlara ayarlandığı yeniden değerlendirilir. Hastanın sinüs ritminde olduğu doğrulanır. Beta-bloker hedef dozları için Tablo 1'i gör. İvabradin kullanım indikasyonu için Tablo 2'yi gör. İvabradinin başlama dozunu seç Doz bilgilendirme için Tablo 1 ve 4'ü gör. <ul style="list-style-type: none"> i. ≥ 75 yaş: 2 x 2.5 mg/gün, yiyeceklerle. ii. 75 yaş: 2 x 5 mg/gün, yiyeceklerle 2-4 haftada kalp hızını yeniden değerlendir: <ul style="list-style-type: none"> a. KH < 50/dk bradikardinin semptomları: Günde iki defa dozu 2.5 mg azalt. Eğer zaten yiyeceklerle 2 x 2.5 mg/gün'de ise kesilir. KH izlenir. b. KH 50-60/dk. Mevcut dozu sürdür ve KH izle. c. KH > 60/dk: Yiyeceklerle 2 x 7.5 mg maksimum doza ulaşmaya kadar günde iki defa 2.5 mg artırılır. KH izlenir

*- Carvedilol, metoprolol süksinat, Bisoprolol.

ARNİ tercih edilen ilaçtır. ARNİ alımı mümkün olmayan hastalarda ACEİ/ARB tavsiye edilir.

Şekil 3. KYTT, Kronik KY için Uzman Uzlaş Karar Yolunda dahil edilen Yeni Tedaviler (devamı)

Anjiyotensin Reseptör-Neprilizin İnhibitörü

Nötr endopeptidaz olarak da bilinen neprilisin, her biri KY'nin patogenezi ve progresyonunda önemli bir role sahip natriüretik peptidler, adrenomedullin, bradikinin ve P maddesi (*substance P*) dahil çeşitli vazodilatör peptidi inaktive eden çinkoya bağlı bir metaloproteazdır.¹⁴ Anjiyotensin II aynı zamanda neprilisin için bir substrat olduğundan neprilisin inhibitörleri, anjiyotensin seviyelerini yükseltir; bu da neprilizin inhibitörleri ile bir ARB'nin birlikte uygulanmasının gerekçesini açıklar. Neprilisin inhibitörleri, daha yüksek anjiyoödem riski nedeniyle bir ACEİ ile birleştirilmez.¹⁵

- Sacubitril/valsartan, randomize kontrollü bir çalışma olan PARADIGM HF'de (*Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in HF*) kronik KYdEF'li hastalarda test edilmiştir.^{16,17} Bu çalışmaya, NYHA sınıfı II-IV semptomlu, EF ≤ 40 (çalışmada 1 yıl içinde ≤ 35 olarak değiştirilmiş), ACEİ/ARB dozlarında stabil olan ve arka planda

diğer KYTT alan hastaları kaydedilmiştir. Anjiyoödem öyküsü, eGFR <30 ml/dak / 1.73 m², semptomatik hipotansiyon veya sistolik kan basıncı <100 mmHg veya halihazırda dekompanse KY olan hastalar ise çalışma dışı bırakıldı. Çalışma, randomize edilen her hastanın hem Sakubitritil/Valsartan hem de karşılaştırılan Enalaprilin hedef dozlarını tolere edebilmesini sağlamak için ardışık bir alıştırma ('run-in') dönemi ile başladı. Taranan 10.513 adayın 2.079'u, enalapril veya sakubitritil/valsartan ile hedef doz tedavisine ulaşamaması nedeniyle randomize edilmemiştir. PARADIGM-HF'ye kayıtlı çoğu hastada NYHA sınıf II- III semptomları vardı (NYHA sınıf- IV semptomları olan sadece <100 hasta vardı).

PARADIGM-HF, kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışın primer sonlanım noktası enalapriile karşı sakubitritil/valsartan ile tedavi edilen hastalarda %4,7'lik mutlak bir azalma gösterdi (tehlike oranı [HR]: 0,80; %95 güven aralığı [KI]: 0.73 to 0.87; p < 0.001).

- 27 ay boyunca 1 primer sonlanım noktasını önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 21 idi. Sonuçlarda bu farklılık, ani kardiyak ölümden %20'lik bir azalmayı kapsıyordu. Semptomatik hipotansiyon sakubitritil/valsartan ile anlamlı daha yaygındı (%14'e karşı %9.2); ancak böbrek fonksiyonunda kötüleşme ile ilişkili değildi. Sakubitritil/valsartan grubunda anjiyoödem sayısal olarak daha yüksekti; ancak enalapriliden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildi.
- Kılavuzlarının 2016 güncellemesi, kronik KYDEF'li hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için bir ARNI, ACEI veya ARB önermektedir ve NYHA sınıf II ile III semptomları olan ve bir ACEI veya ARB'yi tolere edebilen hastaların morbidite ve mortaliteyi daha da azaltmak için bir ARNI'ye geçilmesi gerektiğini önermektedir (Sınıf I, Kanıt düzeyi B-R).^{3,4,6,7,8} ARNI'ler diyastolik fonksiyonda, sol ventrikül fonksiyonunda, yaşam kalitesinde ve ventriküler aritmi yükünde düzelme ile ilişkilendirilmiştir.^{8,10,11,18,19}
- PROVE-HF (*Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for HF*) çalışmasında, sakubitritil/valsartan ile 12 aylık tedaviden sonra, medyan SVEF %28.2'den %37.8'e yükseldi (fark: %9.4; p < 0,001), medyan SV diyastol sonu volüm indeksi 86,93'ten 74,15 ml/m²'ye düşerken (p < 0.001) medyan SV sistolik sonu volüm indeksi 61.68'den 45.46 ml/m²'ye düştü (p < 0.001). Vücut yüzey alanına göre indekslenmiş sol atriyal volüm hacim ve E/e oranı da önemli ölçüde azaldı.¹¹
- Bu sonuçlar PARADIGM-HF çalışmasında temsil edilmeyen önemli alt gruplarda gösterildi; örneğin de novo (yeni) KY'si olanlar veya ACEI / ARB'lere karşı nayif (hiç kullanmamış), daha düşük NT-proBNP konsantrasyonlarına sahip olanlar veya çalışma sırasında hedef doza ulaşamayanlar.

- PROVE-HF’den elde edilen sonuçlar, enalapril ile karşılaştırıldığında sakubitril/valsartan tedavisi ile 12 hafta kadar erken bir zamanda tersine remodelingin ekokardiyografik parametrelerinde bir düzelme gösteren randomize EVALUATE-HF (*Effects of Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Mild to Moderate HF With Reduced Ejection Fraction*) çalışmasından elde edilen kanıtlarla daha da doğrulanmıştır.²⁰
 - ARNI başlatılmadan önce aldosteron antagonistinin yerleşik kullanımının zorunlu olup olmadığı sıklıkla sorulan bir sorudur. ARNI’den önce bir aldosteron antagonistinin zorunlu olduğunu düşündüren mevcut bir tahmin verisi olmadığından tedavi, aldosteron antagonisti tedavisinin eksikliği, hastada ARNI’ye başlatmayı veya değiştirmeyi geciktirmemelidir. Bir ACEI veya ARB’den bir ARNI’ye geçiş için rehberlik **Şekil 2** ve **3**’te ve **Tablo 1** ile **3, 4**’te ayrıntılı olarak verilmiştir.
 - ACEI’den ARNI’ye geçiş yapılırken, anjiyoödemden kaçınmak için 36 saatlik bir arınma süresine kesinlikle uyulmalıdır. ARB’den ARNI’ye geçerken gecikme gerekmez.

Yakın tarihli bir çalışmada, sakubitril/valsartanın başlatılmasına yönelik yoğunlaştırılmış ve konservatif yaklaşımlar karşılaştırılarak araştırılmıştır.²¹ Araştırmacılar 3 ve 6 hafta arasında hedef doza titrasyonu karşılaştırdı. Her iki yaklaşım da benzer şekilde tolere edildi; ancak kademeli titrasyon yaklaşımı, daha önce düşük dozlarda ACEI/ARB alan hastalarda hedef sakubitril/valsartan dozuna ulaşmayı en üst düzeye çıkardı.

- Tedavi optimizasyonunu düşünmek için ideal bir zaman, KYDEF için hastaneye yatış sırasındadır ve okuyucular “KY ile hastaneye Yatırılan Hastaların Risk Değerlendirmesi, Tedavisi ve Klinik Yöntemi Konusunda 2019 ACC Uzman uzlaşısı Karar Yolu” (*2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With HF*) ile yönlendirilir.²²

Sakubitril/valsartanın hastaneye dayalı başlatılması tartışması bu belgenin kapsamı dışında olsa da hastaneden eve geçiş sırasında hastalar için devam eden KYTT titrasyonuna öncelik vermek önemlidir.

- PIONEER-HF (*Comparison of Sacubitril–Valsartan versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized from an Acute HF Episode*) çalışması, akut dekompanse KY için hastaneye yatış sırasında ARNI’nin başlatılmasının mümkün olduğunu tespit etti; hasta hemodinamik olarak stabilize edildikten sonra; PIONEER-HF’de hastaların %25’ine kadar sakubitril/valsartan ile tedavi edildiğinde hipotansiyon gelişti.²³ Bu nedenle, hastalarda ARNI’nin başlanması sırasında sıvı volümün boşalmaması bu sorunun önlenmesine yardımcı olabilir.

- Önemli olarak TRANSITION (*Comparison of Pre- and Post-discharge Initiation of LCZ696 Therapy in HFrEF Patients After an Acute Decompensation Event*) çalışması, hastaların yaklaşık yarısının tedaviye hastanede başlatıldıktan sonra 10 hafta içinde veya taburcu olduktan hemen sonra hedef doza ulaşabileceğini gösterdi.²⁴
Buna göre, hastanın hastaneden taburcu edilmesinin ardından KYTT optimizasyonuna yönelik devam eden çabalar (mümkün olduğunda hedef dozlara kadar titrasyon dahil) sürdürülmelidir.
- Klinisyenlere, sakubitritil/valsartanın, ACEİ / ARB'lere kıyasla kan basıncı üzerinde daha dikkate değer, önemli bir etki yapabileceği söylenmelidir. Bu nedenle, sınırdaki kan basıncı olan hastalarda (örneğin, sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg) dikkatli uygulama ve takip önerilir.

Klinik profilleri stabil, konjesyon olmayan hastalarda kulp-diüretiklerin ampirik ılımlı bir şekilde azaltılmasının sakubitritil/valsartanın hipotansif etkilerini hafiflettiği bulunmuştur.

Son olarak, kronik KYDEF ve NYHA sınıf IV semptomları olan ARNI çalışmalarındaki hasta sayısı sınırlı olmasına rağmen, sakubitritil/valsartan bu yüksek riskli popülasyonda endike kalmıştır; daha ileri KDEF formlarında sakubitritil/valsartanın rolü araştırılmaya devam ediyor.²⁵

Tablo 2. Spesifik Hasta Gruplarında Skubutritil/Valsartanın Doz Ayarlaması

Populasyon	İlk Doz
Yüksek doz ACEİ >10 mg Enalapril/gün veya eşdeğer tedavi edici dozunda diğer bir diğer ACEİ	2 x 49/51 mg/gün
Yüksek doz ARB Valsartan >160 mg/gün veya eşdeğer tedavi edici dozda bir başka ARB	
ARNİ'yide novo başlama Düşük veya orta doz ACEİ Enalapril ≤ 10 mg veya eşdeğer tedavi edici dozda bir başka ACEİ	2 x 24/26 mg/gün
Düşük veya orta doz ARB Günlük total doz ≤ 160 mg Valsartan veya eşdeğer tedavi edici dozda başka bir ARB.	
ACEİ/ARB naive	
Ciddi renal bozulma * (eGFR < 30 ml /dk / 1.73 m ²)	
Orta derecede karaciğer bozukluğu (Child-Pugh Class B)	
Yaşlı ≥ 75	

Tablo 3. Sakubitril/Valsartan, Ivabradine ve SGLT2 İnhibitörleri İçin Kontrendikasyonlar ve Dikkat Edilecek Noktalar

KONTRİNDİKASYONLAR	UYARILAR
<p>Sacubutril Valsartan</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACET kullanımının 36 saati içinde • ACEIARB ile olsun/olmasın anjiyoödem • Gebelik • Laktasyon (veri yok) • Ciddi karaciğer bozukluğu (Child-Pugh C) • Diyabetli hastalarda beraber Aliskrein kullanımı • ARB'ler veya ARNt'lere bilinen hipersensivite 	<ul style="list-style-type: none"> • Böbrek bozukluğu <ul style="list-style-type: none"> ○ Hafif Orta (eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m²): Başlama dozu ayarlaması gerekmez ○ Ciddi (eGFR <30 ml/ dk /1.73 m²): İlk doz 2 x 24/26 mg/gün; tolere edildikçe hedef idame doz 2 x 97/103 mg/ gün'e ulaşıncaya kadar doz her 2-4 haftada iki katına çıkarılır. • Karaciğer bozukluğu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hafif (Child-Pugh A): Başlama dozu ayarlaması gerekmez. ○ Orta (Child-Pugh B): Başlama dozu 2 x 24/26 mg/gün, tolere edildikçe hedefidame doz 2 x 97/103 mg/gün'e ulaşıncaya kadar doz her 2-4 haftada iki katına çıkarılır. • Renal arter stenozu • Sistolik KB <100 mg • Volum boşalması
<p>İvabradin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KYKEF <p>Normal EF ile angına bulunması</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aşırı duyarlık • Ciddi karaciğer bozukluğu (Child-Pugh C) • Akut dekompanse KY Kan basıncı <90/50 mmHg • Kalp pili olmayan HSS. Sino-atriyal düğüm bloğu • Kalp pili olmayan 2'ci veya 3'cü derece bloklar • Dinlenimde KH <60 / dk. • Persistan AF veya AFLT. Atriyal kalp piline bağımlı 	<ul style="list-style-type: none"> • Sinüs düğümü hastalığı • Kardiyak iletim defektleri • Uzun QT intervali

Tablo 3. Sakubitritil/Valsartan, Ivabradine ve SGLT2 İnhibitörleri İçin Kontrendikasyonlar ve Dikkat Edilecek Noktalar (devamı)

KONTRİNDİKASYONLAR	UYARILAR
SGLT2 İnhibitörleri: Diyabetik ketoasidoz riskinin artmasına bağlı Tip I diyabette kullanımı onaylanmadı İlaça bilinen aşırı duyarlılık Laktasyon (veri yok) Diyalizde	<ul style="list-style-type: none"> • KY bakımı için, Dapaglifozin eGFR <30 ml / dk/ 1.73 m² • KY bakımı için, Empa glifpzin eGFR <20 ml/ dk/1.73 m² • Gebelik • Artmış mikotik genital enfeksiyon riski • Volumun boşalmasına katkı sağlayabilir. Uygunsa diüretik dozunu değiştirmeyi düşün. • Diyabetli hastalarda ketoasidoz: <ul style="list-style-type: none"> ○ Potansiyel KA riskini önlemek için cerrahi zamanından önce kesilmesi önerilir. ○ Kan glikoz düzeyinden bağımsız KA için metabolik asidozun semtom ve bulguları ile bulunan hastalar değerlendirilir. • Akut böbrek hasarı ve böbrek fonksiyonunda bozulma: Oral alım veya sıvı kaybı azaltılması durumunda geçici kesmeyi düşün. • Ürosepsis ve Piyelonefrit: İdrar yolları enfeksiyonlarının semptom ve bulguları değerlendirilir ve indike ise acilen tedavi edilir. • Perinyumun nekrotizan fasiyitisi (Fournier's gangrene): nadir ve ağır ve hayati tehlikeli olan olgular (kadın ve erkeklerde hastalık hali ve ateş ile birlikte genital ve perineal bölgede ağrı veya hassasiyet, eritem veya ödem bulunur).

Önceden ACEI veya ARB Kullanmayanda ARNI'nin De Novo (Yeni, İlk Kez) Başlatılması

Bir ARNI'nin başlatılması için tüm kriterleri karşılayan ancak henüz bir ACEI veya ARB ile tedavi edilmemiş bir hastanın tanımlanması mümkündür. Klinik çalışmalarından elde edilen son veriler, toplu klinik deneyimlerle birlikte, tedavi öncesi dönemi ACEI veya ARB'den ziyade doğrudan bir ARNI başlatmanın güvenli ve etkili bir strateji olduğunu göstermektedir.⁷⁻⁹

Farklı sakubitritil/valsartan başlangıç stratejilerinin tolere edilebilirliğini karşılaştıran prospektif bir çalışmada, de novo KYdEF'li hastalar veya ACEI/ARB'leri almamış olanlar, halihazırda bir ACEI/ARB alanlara kıyasla beklenmedik bir yan etki göstermedi.²¹

Benzer bir şekilde, ARNI tedavisi için uygun olan hastaların açık etiketli prospektif bir çalışma PROVE-HF çalışmasında, 1 yılda SVEF’de ortalama %12’lik bir artışın kaydedildiği de novo KYDEF’li veya ACEI/ARB’leri kullanmayan (naif) hastalar arasında tolere edilebilirliğini ve anlamlı tersine kardiyak remodelingi göstermiştir. Bu sonuçlar, daha önce bir ACEI/ARB ile tedavi edilmeyenler için etkinlik ve tolerabiliteyi gösteren akut KYDEF çalışmalarından elde edilen verilerle desteklenmektedir.^{9,26}

PIONEER-HF’den önceden belirlenmiş bir alt analizde, hastanede Enalapril’e göre ARNI başlatılan de novo KY’li hastalarda natriüretik peptid konsantrasyonlarında daha büyük bir azalma, benzer bir güvenlik profili ve erken klinik sonuçlarda anlamlı bir düzelme görüldü.²³ Erken klinik sonuçlarda bu tür bir düzelme ACEI / ARB ön tedavi senaryosunda kaybolacaktır.

- Bu verilerin toplamı nedeniyle, artık doğrudan ARNI’ye bir yaklaşım önerilmektedir. ARNI’nin de novo başlatılması gerçekleştirildiğinde, yakın takip ve seri değerlendirmeler (kan basıncı, böbrek fonksiyonu, elektrolitler) düşünülmeli ve böyle kullanımlarda anjiyödem veya hipotansiyon riski ile ilgili endişeler dikkate alınmalıdır (**Şekil 2 ve 3, Tablo 1-4**).

ARNI başlatmak için tavsiyede bulunurken (değiştirmek veya ‘de novo’ tedavi olarak), Yazım Komitesi, kararın ortak bir karar alma süreci çerçevesinde alınmasını tavsiye eder ([https://www. cardiosmart.org/topics/heart-failure/assets/decision-aid/drug-options-for-patients-with-heart-failure](https://www.cardiosmart.org/topics/heart-failure/assets/decision-aid/drug-options-for-patients-with-heart-failure)). Yazım komitesi, bir ARNI’nin, ödeme kapsamı ve uygun fiyatlı kopyalar ile ilgili zorluklar nedeniyle KYDEF’li tüm hastalar tarafından kolayca erişilebilir olamayabileceğinin farkındadır.

- ARNI, KYDEF’de tercih edilen renin-anjiyotensin antagonisti olmasına rağmen, ARNI kullanmama kararı alınan bu gibi durumlarda KYDEF’li hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için bir ACEI/ARB kullanılmalıdır.

İvabradin

Kalp hızı, KYDEF’deki sonuçları bağımsız olarak öngörür.

Beta-bloker çalışmalarının metaanalizi, kalp hızını düşürmenin düzelmiş sonuçlarla direkt olarak ilişkili olduğunu göstermektedir.²⁷ KYDEF’de kullanılan kanıta dayalı Beta-blokerlerin doz/cevap ilişkisi gösterilmiştir (yani, doz ne kadar yüksekse sonuç o kadar iyi).²⁷

- İvabradine başlamadan önce, aşırı bradikardi bir sorun olmadığı sürece kanıta dayalı Beta-blokerin dozu optimize edilmeli ve hedef doza yükseltilmelidir.

Görünüşte optimal Beta-bloker tedavide iyi kompanse olmuş bazı hastalar 70dk'nın üzerinde kalıcı bir dinlenme KH'ya sahip olmaya devam eder ve bazı hastalar beta blokajın hedef doza yükseltilmesini tolere etmez ve bun63+lar yüksek bir KH'ye sahiptir.

- Kalp hızı 70 / dk'nın altında olabilen düşük doz Beta-bloker kullanan hastalar asemptomatik kaldığı sürece bir Beta-bloker, maksimum tolere edilen veya hedef doza yükseltilmeye devam etmelidir.

Tablo 4. Ivabradine'nin Önerilen Başlangıç Dozu

Topluluk	Başlangıç Dozu
Maksimal tolere edilen dozda Beta-bloker ile dinlenimde persistan kalp hızı ≥ 70 /dk.	Yemeklerle 2 x 5 mg/gün
İletim defektleri hikayesi Yaş ≥ 75 yaş	Yemeklerle 2 x 5 mg/gün

Ivabradin, sinüs ritminde olan kronik KYdEF'li hastalarda kalp hızını düşürmek için farmakolojik yardımcı bir ajandır. Ivabradin, sinoatriyal nodal aktivitede yer alan If akımının spesifik bir inhibitörüdür ve kan basıncını düşürmeden normal sinüs ritmindeki hastaların kalp hızını düşürür. Stabil, ağırlıklı olarak NYHA sınıf -II ve -III kronik KYdEF'li 6.505 olgunun katıldığı SHIFT (*Systolic HF Treatment with the If Inhibitor Ivabradine*) çalışmasında, ivabradin tedavisi, KYTT'ye eklendiğinde, KY ile hastaneye yatışlarda önemli bir azalma ile sonuçlandı.²⁸

- Faydalar özellikle Beta-blokerlere kontrendikasyonları, KYTT'nin hedeflerinin ≤ 50 'sinde Beta-bloker dozları alanlar ile çalışma girişinde dinlenme kalp hızı ≥ 77 /dk olan hastalarda kaydedildi.^{29,30}
 - İvabradinin persistan veya kronik AF'si olanlarda, %100 atriyal pacing ritminde veya stabil olmayan hastalarda değil; yalnızca esas olarak sinüs ritmindeki hastalar için endike olduğunu vurgulamak önemlidir. SHIFT çalışmasında, hastaların yaklaşık %10'unda paroksizmal AF öyküsü vardı. Bu çalışmada, zamanın en az %40'ında sinüs ritmine ihtiyaç vardı. Güvenlik açısından, ivabradin ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek bradikardi oranları ve geçici görme bulanıklığı görülmüştür.²⁸

- 2016 ACC / AHA / HFSA HF kılavuz güncellemesinde, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatma riskini azaltmak için, KYDEF’li (SVEF \leq %35) halihazırda maksimum tolere edilen dozda bir beta bloker dahil KYTT alan ve istirahatte 70 / dakikadan daha yüksek kalp hızı ile sinüs ritminde olan hastalarda (Şekil 2 ve 3, Tablo 1, 2 ve 5) tedavi olarak ivabradin önerilmiştir (sınıf IIa, kanıt düzeyi B-R).^{3,4,6}
- Ivabradine karşı kontrendikasyonlar (Tablo 4)’te sıralanmıştır.

Tablo 5. ARNI, Ivabradine ve SGLT2 İnhibitör Kullanımı Endikasyonları

<p>ARNİ KULLANIMI İÇİN İNDİKASYONLAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KYDEF (\leq% 40) • NYHA sınıf II- IV KY • KY için zeminde KYTT’de ACEİ veya ARB’nin yerine eklenir.
<p>İVABRADİN KULLANIMI İÇİN İNDİKASYONLAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KYDEF (\leq% 35) • Maksimum tolere edilebilir Beta-blokerde • Sinüs ritminde dinlenimde KH \geq70 /dk. • NYHA sınıfı II veya III KY. • NYHA sınıfı II- IV KY
<p>SGLT2 İNHİBİTÖRÜ KULLANIMI İÇİN İNDİKASYONLAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KYDEF (EF \leq%40), diyabet ile olsun olmasın. • KY için zeminde KYTT ile uygulanır.

Sodyum-Glikoz Ortak- Taşıyıcı-2 İnhibitörleri (Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors)

Genel kardiyovasküler risk azaltımı için SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter-2) inhibitörlerinin kullanımı, kısa süre önce “ACC’nin Tip 2 Diyabetli Hastalarda Kardiyovasküler Risk Azalımı için Yeni Tedaviler Üzerine 2020 Uzman Uzlaşma Karar Yolu’nda” ele alınmıştır.³¹

Bununla birlikte, bu belge özellikle KYDEF hastalarının bakımı için SGLT2 inhibitörlerinin ortaya çıkan spesifik rolüne odaklanmamıştır.

Yaygın olarak KYDEF’li hastalarda veriler, diyabetin varlığından bağımsız olarak önemli olaylarda (hastaneye yatma veya ölüm gibi) riskin azalmasını gösteren kanıtlarla değerli bir tedavi olarak SGLT2 inhibitörünü desteklemektedir.

KYDEF’de bu ajanlardan yararlanma mekanizması belirsiz kalsa da SGLT2 inhibitörleri ile tedavi, osmotik diürez ve natriürece, arteriyel basınç ve sertlikte azalmaya ve miyokardiyumun keton bazlı metabolizmaya kaymasına neden olur.³²

Daha fazla fayda, miyokardiyal remodeling üzerinde olacak olumlu etkileri körelen kardiyak stres/hasar ile daha az hipertrofi ve fibroz, preload ve afterload azalmasına bağlı olabilir.

- KYdEF bakımı için SGLT2 inhibitörlerinin yararını gösteren ilk çalışmada, KYdEF'li hastalarda dapagliflozinin rolü incelenmiştir.

DAPA-HF çalışmasında, KYdEF'li 4.744 hastada Tip 2 Diabetes mellitus (T2D)'nin varlığına veya yokluğuna bakılmaksızın, Dapagliflozin alanlarda, kalp yetersizliğinin kötüleşmesi veya kardiyovasküler nedenlerden ölüm riski, plasebo alanlara göre daha düşük görüldü (Dapagliflozin grubunda %16,3'e karşılık plasebo grubunda %21,2; HR: 0,74; %95 CI: 0,65 ile 0,85). Ek olarak, dapagliflozin, birleşik sonlanım noktasının her bir bileşeninde önemli bir azalma ile ilk kötüleşen KY epizodunu yaşama riskinde %30 (KY için hastaneye yatış / acil hastane viziti) ve kardiyovasküler ölüm riskinde %18 azalma gösterdi.¹²

DEFINE-HF (*Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Patients with HF*) çalışması, Dapagliflozinin, diyabetin varlığından bağımsız olarak KYdEF'li hastalarda KY ile ilişkili sağlık durumunda veya natriüretik peptid konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı düzelmeler yaşayan hastaların oranını artırdığını göstermiştir.³³

Kronik KYdEF'li 3.730 hastanın plaseboya karşı Empagliflozin olarak randomize edildiği EMPEROR-Reduced çalışmada, empagliflozinin, diyabeti olan ve olmayan erişkinlerde kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliği ile hastaneye yatışının bileşik son noktasını önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (Empagliflozin grubunda %19,4'e karşılık plasebo grubunda %24,7; HR: 0,75; %95 CI: 0,65 ile 0,86). Çalışma ayrıca, empagliflozin ile tedavinin zamanla eGFR'deki düşüşü yavaşlattığını gösterdi.¹³

DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced'in müteakip bir meta-analizi, empagliflozin ve dapagliflozinin KY nedeniyle hastaneye yatış üzerindeki etkilerinin tutarlı olduğu ve bu ajanların tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler ölümü azalttığı ve hastalarda böbrek sonuçlarını düzelttiği ileri sürüldü.³⁴

SGLT2 inhibitörleri için dozajlama **Tablo 1**'de detaylandırılmış, SGLT2 inhibitörleri için uyarılar ve kontrendikasyonlar **Tablo 4**'te sıralanmıştır.

DAPA-HF çalışması, eGFR <30 ml/dak / 1.73 m² olan hastaları kaydetmemiştir; ancak dapagliflozin, böbrek fonksiyonu kötü olan hastalarda KYdEF bakımı için onaylanmıştır.

EMPEROR-Reduced çalışmasına alım için eGFR'nin alt sınırı 20 ml/dak/ 1.73 m² idi.

- Yazım komitesi, SGLT2 inhibitörlerinin glukozürik etkilerinin eGFR'leri beşik değerlerin altında olanlarda zayıflayabileceğini kabul etmektedir. SGLT2

inhibitörlerinin KYdeF tedavisinde faydaları bu son çalışmalardaki hastalara göre daha ileri böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda daha az nettir.

Pivotal çalışmalardaki dahil etme kriterlerinin altında eGFR'li hastalarda SGLT2 inhibitörleri kullanılırken dikkatli olunması önerilir; özellikle SGLT2 inhibitörleri, kullanımın ilk yılında böbrek fonksiyonunun hafif kötüleşmesi ile ilişkilendirilmiştir.

KYdeEF Tedavilerinin Başlaması ve Titrasyonu için Uzlaşma Yolu Algoritması

Şekil 2 ve **3**, KYdeF'li hastalar için kanıta dayalı tedavilerin başlatılması ve titre edilmesi için bir stratejiyi tasvir etmektedir.

- Yukarıda belirtildiği gibi, KY teşhisi konulduktan sonra, tedavilerin düzenlenmesi her 2 haftada bir yapılmalıdır ve bazı hastalar KYTT'nin daha hızlı titrasyonunu tolere edebilir.
- Klinisyenler, KY'nin ilk teşhisinin ardından 3 ile 6 ay içinde optimal KYTT'ye ulaşmayı hedeflemelidir (ancak, bu hızlı zaman çizelgesi bazı hastalar için lojistik olarak uygun olmayabilir).
- KYTT, bu tedavilerin maksimum tolere edilen veya hedeflenen dozlarını elde etmek için yükselterek titre etmeye devam etmelidir.
- Takip sırasında hastanın klinik durumu, kan basıncı ve böbrek fonksiyonu (ve elektrolitler) sık sık yeniden değerlendirilmelidir.

İlaç başlatmaya yönelik ve takip için stratejiler belirleyen hastalık tedavi programlarına gömülü yapılandırılmış ilaç titrasyon planları, hastaneden taburcu olduktan sonraki 6 ay içinde hedef GDMT dozlarının elde edilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir.³⁵

- ICD (*as implantable cardioverter-defibrillators*) ve CRT (*Cardiac Resynchronization Therapy*) gibi cihaz tedavilerine olan ihtiyacı belirlemek için hedef (veya maksimum tolere edilen) KYTT dozlarına ulaşıldıktan 3 ile 6 ay sonra ventriküler fonksiyonun yeniden değerlendirilmesi yapılmalıdır.
- Ani ölüm riski yüksek olanlar için (örn. İskemik kardiyomiyopati, LVEF <30%, ventriküler ektopi kanıtı), takip görüntüleme zamanı daha kısa olabilir (örn., 3 ay); düşük riskte olanlar için, takip süresi daha uzun olabilir (örneğin, 6 ay).³ Halihazırda bu tür cihazlara sahip hastalarda yeniden görüntüleme daha da ertelenebilir.

Şiddetli Mitral Regürjitasyonu ve Transkateter Mitral Kapak Onarımı Kullanımı

- KYdEF ile sonuçlanan ciddi primer kronik MR olgularında cerrahi tedavi önerilir.³⁶
- Şiddetli ciddi fonksiyonel kronik MR'nin tedavisi biraz tartışmalıdır; ilk adımlar perkütan transkateter onarımının kullanımından önce ekibin tedavi kararlarına katılımı ve KYTT'nin optimizasyonunu içermelidir.

2018 yılında, perkütan mitral kapak onarımı için 2 büyük randomize klinik çalışma yayınlandı.

MITRA-FR (*Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary MR*) ve COAPT (*CV Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for HF Patients with Functional MR*) çalışmaları farklı sonuçlar bildirdi. MITRA-FR'de mitral kapağın perkütan klipslenmesinden fayda görülmezken, COAPT çalışması araştırmacıları, maksimum tolere edilen KYTT alan ve cihaz tedavisinde olan bir popülasyonda, evre 3+ ile 4 + MR olan semptomatik KY hastalarında KY için hastaneye yatış ve mortalitede azalma olduğunu bildirdi.^{37,38} MITRA-FR ve COAPT arasında önemli farklılıklar vardır; ancak birincil farklılık, perkütan mitral kapak uçtan uca yeniden konumlandırma kullanılmadan önce optimize edilmiş KYTT için COAPT'daki gereksinimle ilgilidir. COAPT'de, çalışma katılımcılarının %90'ı bir Beta-bloker, %70'i bir ARNI/ACEI/ARB ve %50'si işlemden önce bir aldosteron antagonisti alıyordu.

Optimal KYTT, hastada kardiyak remodeingin tersine çevrilmesine, SV volümlerinin azalmasına yol açar.^{7,39}

- Bu nedenle, perkütan mitral kapak onarımı, optimize edilmiş KYTT ve şiddetli MR ile kalıcı semptomları olan hastalarda faydalı olmasına rağmen, hastaların mitral kapağın (yaprakçıklarının) uçtan uca onarımı ile birlikte optimal KYTT'nin birleşik faydalarından yararlanma olasılığının en yüksek olmasını sağlamak için, KYT'nin optimize edilmesi sevk edilmeden önce yapılması esastır.

Yeni Tedavilerin Endike Olmadığı Hastalar

Kontrendikasyonlar bazı hastalarda bazı ajanların başlanmasına engel olabilir. Ek olarak, bu tedavilerin lehine ve aleyhine tüm kanıtlar sunulduktan sonra, iyi bilgilendirilmiş bir hasta, yararları ve riskleri açısından kişisel bir yargıya varabilir ve yeni tedavilerin başlanmasına karşı karar verebilir.

- Diğer komorbiditeler nedeniyle yaşam beklentisi kısa olan (<1 yıl) bir hastada, bazı tedaviler (implante edilebilir cihazlar gibi) uygun olmayabilir.

Benzer şekilde, NYHA sınıf -IV ve Evre D KY'si olan hastalarda ileri tedaviler (yani, transplant veya SV destek cihazı, evde inotropolar, darülaceze (bakım evi) düşünülmüştür veya yeni ilaç tedavilerinin başlatılması, özellikle bu tür hastalarda bunların etkililiğini ele alan kanıtların yokluğu göz önüne alındığında uygun olmayabilir.

KYTT'de Ek Değişiklikleri Tetikleyebilecek Artırılmış Klinik Değerlendirme Dahil, KY İçin Optimal çoklu Tedavi Nasıl Sağlanır (ör. Görüntüleme Verileri, Biyomarkerler ve Dolum Basınçları)

Hedef Dozlar

Kronik KYdEF'li hastalarda KYTT'nin maksimum faydalarını elde etmek için, tedaviler başlatılmalı ve maksimum tolere edilebilen dozlara titre edilmelidir.^{16,40-42}

- Randomize klinik çalışmalarda çalışılardan daha yüksek olan KYTT dozlarının tolere edilse bile, artımlı faydalar sağladığı bilinmemektedir ve genellikle önerilmemektedir.
- Titrasyon stratejileri **Şekil 2 ve 3**'te detaylandırılmıştır. Hedef veya maksimum tolere edilen KYTT dozlarına ulaşmak titrasyonun amacıdır.
- Dekompanse KY kanıtı olmayan ve yüksek dozlarla kontrendikasyonu olmayan bir hastada Beta-bloker dozları 2 haftada bir düzenlenmelidir.⁴³ Frail hastalar veya sınırda hemodinamiği olanlar için titrasyonda daha uzun süreler gerekebilir, oysa hipotansiyonu olmayan klinik olarak stabil hastalarda daha hızlı titrasyon mantıklı olabilir. Ayarlamadan ardından hastalar, nefes darlığı, yorgunluk, erektil disfonksiyon veya baş dönmesi gibi KY semptomlarında geçici kötüleşme olabileceği konusunda uyarılmalıdır.
- ARNI; hipotansiyon, elektrolit/renal instabilite veya bir ACEI veya ARB'de önceden anjiyoödem yokluğunda tercih edilen renin-anjiyotensin inhibitörüdür.
- ARNI uygulaması mümkün değilse, kontrendikasyon dışında bir ACEI veya ARB kullanılmalıdır. Bir ARNI/ACEI/ARB; böbrek fonksiyonu, potasyum ve kan basıncının takibi ile Beta-blokerlere benzer şekilde titre edilebilir; klinik olarak stabil hastalarda daha hızlı titrasyon da mantıklıdır. ARNI alan kişiler için, anjiyotensin reseptörü ve neprilisinin birleşik inhibisyonunun vazodilatör etkilerinin ayarlanmasına zaman sağlamak için ayrıca böbrek fonksiyonu, potasyum ve özellikle kan basıncını da izlerken dozlar her 2

haftada bir artırılabilir. Bir ARNI/ACEI/ARB'nin optimal titrasyonu için, titrasyona izin vermek için daha düşük kulp-diüretik dozları gerekebilir. Bu durumda, kulp-diüretiklerinin kaliüretik etkileri artık mevcut olmayabileceğinden destek ve/veya diyet potasyumunun kısıtlanması gerekli olabileceğinden potasyum konsantrasyonlarına titizlikle dikkat edilmelidir.

- Aldosteron antagonistleri, halihazırda beta-bloker ve ARNI/ACEI/ARB alan ve bu tedaviye kontrendikasyonları olmayan semptomatik kronik KYdEF'li hastalarda tedavinin bir parçası olarak eklenir.³
- Aldosteron antagonistleri eklemeyen önce diğer ilaçların hedeflenen veya maksimum tolere edilen dozlarına ulaşması gerekli değildir. Klinik çalışmalarda kullanılan aldosteron antagonistlerinin tipik olarak kan basıncını etkileyebilecek dozların altında olan dozları, klinik etkinlik için yeterlidir. Böbrek fonksiyonunun ve potasyumun izlenmesi için kılavuz önerilerine uyulması gereklidir.⁴
- SGLT2 inhibitörleri, halihazırda bir Beta-blokerler, bir ARNI/ACEI/ARB ve kontrendike değilse aldosteron antagonistleri alan kronik KYdEF'li hastalar için tedavinin bir parçası olarak eklenir.
- ARNI ve bir SGLT2 inhibitörünün kombinasyonunu ele alan çok az veri vardır. Bununla birlikte, hem DAPA-HF hem de EMPEROR-Reduced'da, SGLT2 inhibisyonunun yararı, halihazırda bir ARNI ile tedavi edilen hastalarda tutarlıydı ve 2 çalışmanın meta analizi de bu bulguyu doğrulamaktadır.^{12,34,44} DAPA-HF çalışmasında, ARNI alan az sayıdaki hasta arasında, dapagliflozin eklenmesiyle her zaman noktasında ilave fayda görülmüştür.⁴⁵
- SGLT2 inhibitörleri eklemeyen önce diğer ilaçların hedef veya maksimum tolere edilen dozlarına ulaşmak gerekli değildir. Kulp-diüretik dozunun vücut ağırlığı ve semptomların yakından izlenmesine bağlı olarak düzenlenmesi gerekebilir.⁴⁶ İnsülin veya insülin salgılayıcı ilaçlar (sülfonilüreler gibi) kullanan diyabetli hastalarda hipoglisemi riskini en aza indirmek için endokrinologlar ve birinci basamak sağlıkçıların dahil edilmesi bakımın koordine edilmesine yardımcı olabilir.
- Birkaç nedenden dolayı, KY için HYD/ISDN-endike tedavi, uygun hastalarda genellikle ihmal edilmektedir. Bununla birlikte, bu kombinasyonun faydaları (mortalitede %43 ve KY için hastaneye yatışta %33 rölatif azalma) ve sağlık durumu üzerindeki olumlu etkisi göz önüne alındığında⁴⁷ Afrikalı-Amerikalı hastalar bu ilaçları Beta-bloker, ARNI/ACEI/ARB ve aldosteron antagonistlerin hedeflenen veya maksimum tolere edilen dozları elde edildiğinde almalıdır.³ Bu ilaç kombinasyonu, NYHA sınıf -III ile -IV semptomları olan hastalarda özellikle önemlidir.
- Son olarak, maksimum tolere edilen dozlarda Beta-bloker alan ve kalp hızı ≥ 70 /dakika kalan hastalarda, kalp hızını daha da düşürmek için İvabradin eklenebilir ve 2 haftada titre edilebilir.⁶

İlaç Titrasyonunun Önündeki Engeller

Bazı durumlarda, KYTT'yi klinik çalışmalardaki hedef dozlara titre etmek mümkün olmayabilir. Klinik pratikte görülen hastalar, araştırmalara kayıtlı olanlardan önemli ölçüde farklı olabilir. Örneğin, klinik uygulamada görülen hastalar tipik olarak daha yaşlıdır, hipotansiyon dahil daha fazla yan etki yaşayabilir ve titrasyonu sınırlayacak daha fazla komorbiditeye sahip olma olasılığı yüksektir.

- Veriler eksik olsa da çoklu KYTT sınıfının hedefin altında dozlarının riski azaltmada 1 veya 2 ajanın yüksek dozlarına göre muhtemelen daha etkili olduğunu varsaymak mantıklıdır.

Anormal böbrek fonksiyonu ve/veya hiperkalemi, KYTT'nin başlaması ve titrasyonunun önündeki yaygın engellerdir. Hiperkalemi hastalarda düşük potasyumlu diyet konusunda eğitim verilmelidir. Ek olarak, daha yeni potasyum bağlayıcılar (patiromer ve sodyum zirkonyum siklosilikat) FDA (*the Food and Drug Administration*) tarafından onaylanmış olup kullanımı düşünülebilir; bununla birlikte, kullanımlarının KYTT kullanımını artırdığı veya hastalardaki sonuçları etkilemediği gösterildiğinden, KYDEF'li hastalarda bu tür ajanların kullanımına ilişkin daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Ayrıca, bu ajanlar maliyet/erişim ve polifarmasiye katkıları açısından endişeler uyandırmaktadır.

Belirlenmiş böbrek hastalığı olan hastalar için KYTT'ye başlarken dikkatli olunması gerekebilir.

- Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (eGFR \geq 30 ml/dak/ 1.73 m² ve $<$ 60 ml/dak/ 1.73 m²), ARNI sakubitril/valsartan başlangıç dozuna karar verirken herhangi bir ayarlamaya gerek yoktur. Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda (eGFR $<$ 30 ml/dak/ 1.73 m²), sakubitril/valsartanın başlangıç dozu günde iki kez 24/26 mg'a düşürülmelidir (**Tablo 4**).
- Kesin veriler eksik olmasına rağmen, ACEI'ler/ARB'ler genellikle şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenli kabul edilir.
- Aldosteron antagonistleri şiddetli böbrek yetmezliği (erkeklerde eGFR $<$ 30 ml/dak / 1.73 m² veya kreatinin $>$ 2.5 mg/dl veya kadınlarda kreatinin $>$ 2 mg/dl) veya potasyum $>$ 5.0 mEq/L olan hastalarda kontrendikedir (**Şekil 2**).
- Böbrek fonksiyonu ve potasyum, bir ARNI/ACEI/ARB'nin başlatılmasından veya doz artışından sonraki 1-2 hafta içinde değerlendirilmelidir.
- Renal fonksiyonu korunmuş veya hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, aldosteron antagonistlerinin başlaması ve titrasyonundan sonra böbrek fonksiyonu ve potasyum 2-3 gün içinde ve 7 günde tekrar değerlendirilmelidir. Sonraki izleme programı böbrek fonksiyonunun klinik stabilitesi ve volüm durumu tarafından belirlenmeli; ancak ilk 3 ay boyunca en az ayda bir ve daha sonra

her 3 ayda bir yapılmalıdır.³ Etkileyen ajanların başlaması ve titrasyonu sırasında böbrek fonksiyonu, eGFR'de >%30'luk bir azalma veya hiperkalemi gelişimi, klinisyeni bir azalma konusunda uyarmalıdır; yoğun diüretik tedavisi sırasında veya bir ACEI veya ARB'nin başlatılmasıyla eGFR'deki kısa vadeli değişiklikler uzun vadeli olumsuz sonuçları öngörmese de, SGLT2 inhibitörünün başlamasından sonra böbrek fonksiyonunun başlangıçta hafif kötüleşmesi, ajanın uzun süreli böbrek fonksiyonunu korumasından önce de ortaya çıkabilir.^{13,48} Hipovolemi kanıtı olan hastalarda, diüretik ajanların dozu azaltılmalıdır. ARNI dozunun da böbrek yetmezliği veya hipotansiyon durumunda azaltılması gerekebilir.

Kronik KYDEF'li hastalar için SGLT2 inhibitörleri arasında, eGFR <30 ml/dak/1.73 m² olanlarda Dapagliflozin ile klinik çalışma deneyimi eksikken, Empagliflozin için, eGFR <20 ml/dak/ 1.73 m² olanlar için benzer bir klinik çalışma verisi eksikliği vardır.

Intravasküler volüm kasılması kulp-diüretik dozlamasında bir azalmayı gerektirebileceğinden, volüm durumu yakından izlenmelidir. Her hastada klinik değerlendirme ve renal stabilite, klinisyenlerin belirli hastaları diğerlerinden daha yakından izlemesi gerekip gerekmediğini belirler.

- Bakımın önündeki sosyoekonomik engeller KYTT'ye ulaşma yeteneğini zayıflatabilir. Örneğin, tedavilerin maliyeti, özellikle bir ARNI, SGLT2 inhibitörü ve İvabradin için bakımın önünde önemli bir engel oluşturmaktadır. Bu gibi durumlarda, tüm çözümler tükendiye, mali açıdan en yönetilebilir programla bakımın optimize edilmesi önerilir.

Benzer şekilde, bazı hastaların KYTT optimizasyonu için sık sık muayenehane ziyaretlerine katılma olanakları sınırlıdır. Örneğin, eve bağlı hastalar veya sınırlı seyahat kabiliyetine sahip olanlarda, kan basıncı, kalp hızı veya böbrek fonksiyonlarını zamanında değerlendiremeyebilir.

Bu durumlarda, sanal bakım ve evde hemşire hizmetleri gibi seçenekler, KYTT'nin uzaktan optimizasyonuna yardımcı olabilir.⁴⁹ Özellikle sanal bakım, COVID-19 salgını nedeniyle kullanımındaki son artışlarla birlikte daha uygulanabilir bir strateji olabilir. Tıbbi erişime, semptomların / işaretlerin izlenmesine ve KYTT ayarlamalarını sağlamak için sanal ziyaretlerin kullanımına ilişkin faydalı kılavuz mevcuttur.⁵⁰

Klinik Değerlendirme

(Şekil 4), KYDEF teşhisini takiben hastanın değerlendirmesi ve tedavisi için mantıklı bir stratejiyi detaylandırmaktadır.

KYTT başlatıldıktan ve klinik araştırma dozlarına veya maksimum tolere edilen dozlara ulaşmak amacıyla titre edildikten sonra, kronik KYdEF'li hastalar düzenli ve planlanmış bir şekilde değerlendirilmelidir.

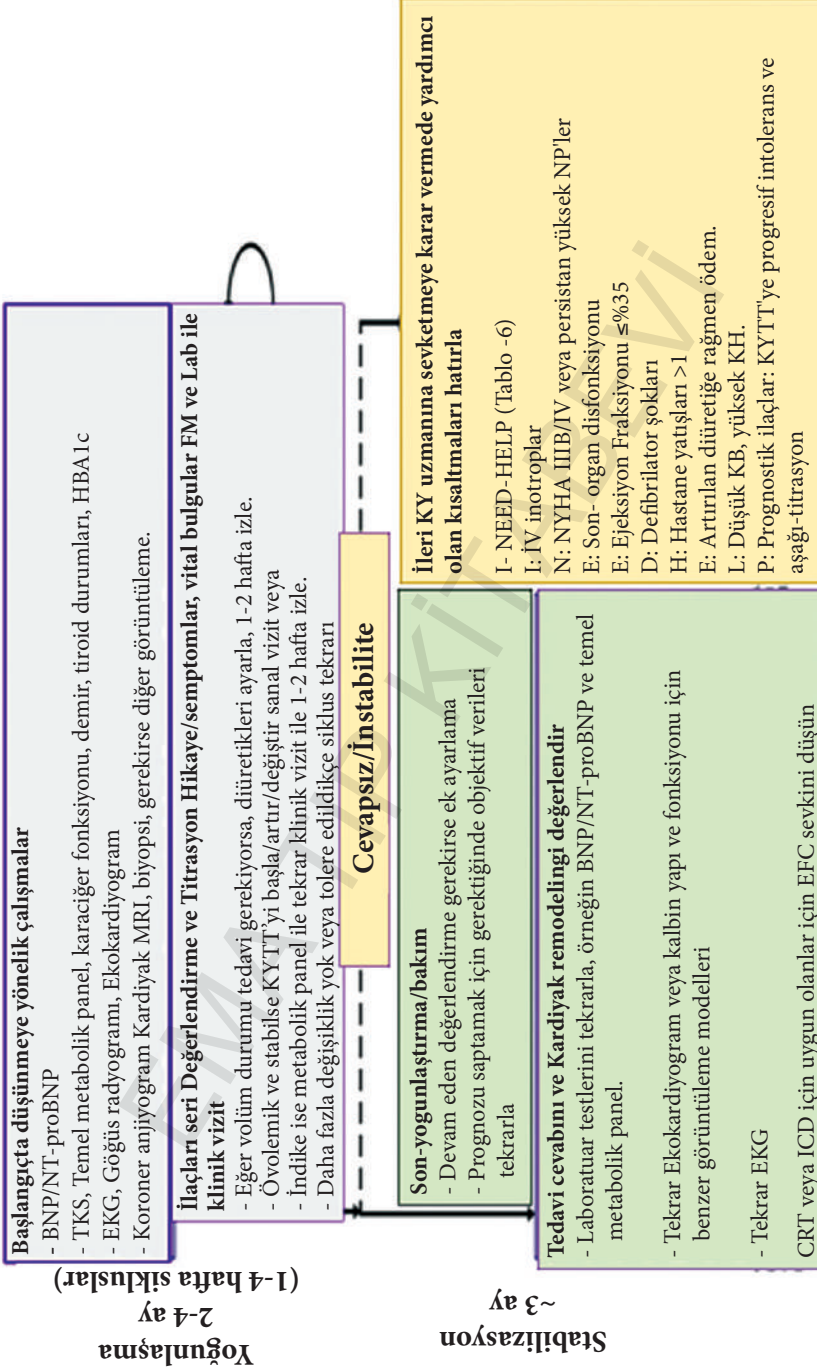
- Çoğu hasta için makul bir takip aralığı her 3 ile 6 ayda bir; ancak çoğunda klinik stabiliteyi izlemek ve daha sık takip ve daha fazla KYTT titrasyonu için yeniden ziyaret olanakları gerekebilir. Kardiyak rehabilitasyon, ilaç titrasyonu desteklemek, semptomları izlemek, sağlık durumunu düzeltmek ve egzersiz toleransını artırmak için yararlıdır; fakat hem reçete hem de erişim açısından yeterince kullanılmamaktadır.⁵¹ COVID-19 salgını sırasında, bazı hastalarda ayaktan KYTT titrasyonuna izin veren sanal bakım yararlı olmuştur.⁵² Bu post-pandemik KYdEF bakımında muhtemelen daha büyük bir rol üstlenecektir. Yüksek riskli özellikler (**Şekil 4** ve **Tablo 6**'da "**I NEED HELP**" kısaltması ile uygun bir şekilde özetlenen), ileri KY konsültasyonu amacıyla sevk için değerlendirmeyi tetiklemelidir.⁵³

Görüntüleme - Ne Zaman Ekokardiyogram İstenmeli

Mümkün olduğunda 'gerilme' ('strain') görüntüleme ile ekokardiyogram ('strain' – lokal kısalan, kalınlaşan ve uzayan miyokardiyumu tanımlamak için kullanılmıştır); SVEF, diyastolik fonksiyon, boşluk boyutu, ventriküler duvar kalınlığı, kapak anormallikleri ve tahmini sağ ventrikül sistolik basıncı, santral venöz basınç ve SV dolum basınçları dahil hemodinamik parametreleri değerlendirmek için olay KY vakası olan hastanın değerlendirilmesinde tavsiye edilir.

- 3 ile 6 ay boyunca optimal KYTT dozlarına ulaşıldığında, cihaz tedavileri (ICD, CRT veya transkateter mitral kapak onarımı) veya ileri tedaviler için sevk (ventriküler destek cihazı veya transplant) ile ilgili kararlar vermede, tekrar görüntüleme faydalı olabilir.
- Bazı hastalarda, SV remodelinginin daha da ilerleyebileceğine dair bir beklenti varsa, bu tür kararlar için daha uzun süre beklemek mantıklı olabilir. Örneğin PROVE-HF çalışmasında, bazı hastalarda SVEF'de artışlar ve SV volümünde azalma 12 aydan fazla sürmüştür.¹¹ Klinik durumda önemli değişiklikler olduğunda tekrar görüntüleme de düşünülebilir.³ Klinik durumda değişiklik veya başka bir risk sinyalinin olmadığı durumlarda rutin izleme ekokardiyogramları (örneğin yıllık olarak) garanti edilmez.

Ekokardiyografi SVEF'nin değerlendirmesini sağlayamazsa, kılavuzlar, radyonüklid ventrikülografi veya manyetik rezonans görüntüleme (CMRI) dahil olmak üzere başka yöntemler önermektedir.³



Şekil 4. KY'de Teşhisinin Ardından Test ve İlaç Titrasyonu.

Önceki KYDEF ortamında SVEF'nin $>40\%$ 'a kadar geri kazanımı kaydedildiğinde, sonuçlar düzelir.⁵⁴ Klinisyenler genellikle tam SVEF düzelmesi olan hastalarda KYTT'ye devam edip etmeme veya azaltma/ortadan kaldırma sorusuyla karşı karşıya kalırlar. Yakın zamanda yapılan TRED-HF (*Withdrawal of Pharmacological Treatment for Heart Failure in Patients with Recovered Dilated Cardiomyopathy*) çalışması bu soruyu inceledi ve KYTT kesilen deneklerin yaklaşık 50% 'sinin 6 ay içinde bir KY olayı geçirdiğini buldu.⁵⁵

- Bu nedenle, KYDEF için tanımlanmış, geri döndürülebilir bir neden yokluğunda (örn. Taşikardi aracılı kardiyomiyopati), mevcut KYTT'ye devam edilmelidir.⁵⁶

Biyomarkerler - Natriüretik Peptidler Ne Zaman İstenmeli

B-tipi natriüretik peptid (BNP) ve NT-proBNP, KY'de en çok çalışılan biyomarkerlerdir.

Tanı ve prognostikasyonda rol oynarlar: KYDEF'li ambulatuvar bir hastada daha yüksek BNP veya NT-proBNP konsantrasyonları, özellikle konsantrasyonlar yükseldiğinde yüksek riski bildirir.

- Mevcut klinik uygulama kılavuzları, KY'nin klinik teşhisini desteklemek, hastalık şiddetini değerlendirmek veya prognozu belirlemek için BNP veya NT-proBNP'yi ölçmek için Sınıf I tavsiyede bulunmaktadır.³

Daha yakın zamanlarda, biyomarkerler KYTT'ye klinik cevap verme markerleri olarak rolleri açısından incelenmiştir. Bunun nedeni, kısmen, geniş bir KYTT yelpazesinin, bu tedavilerin faydalarına paralel olarak BNP ve NT-proBNP konsantrasyonlarını azaltabilmesidir. Natriüretik peptid konsantrasyonları KYTT ile düşmeyen hastalar ("yanıt vermeyenler") daha kötü prognoza ve daha zararlı SV remodelingine sahiptir.^{7,57,58}

- GUIDE-IT (*Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in HF*) çalışmasında, KYDEF'li hastalar arasında NT-proBNP'nin $<1,000$ pg/ml'ye düşürülmesi, önemli ölçüde tersine remodeling ve daha iyi sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁹ Benzer şekilde PROVE-HF çalışmasında, ARNI başlangıcından sonra NT-proBNP düşüşünün hızı ve büyüklüğü, daha yüksek derecelerde ters kardiyak remodeling ve daha iyi sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir.^{7,54}

Bu nedenle, BNP veya NT-proBNP ölçümü, riski izlemek, SV remodelingini değerlendirmek için görüntüleme çalışmalarının istenmesine ilişkin karar vermeye

ve gelişmiş KY tedavilerine sevk için karar verme ile ilgili yararlı objektif veriler sağlamaya (**Şekil 4 ve Tablo 6**) yardımcı olmak için yararlıdır.

BNP veya NT-proBNP konsantrasyonları, prognozu belirlemek için Sınıf -I kılavuz tavsiyesi ile desteklenir. Kötüleşen semptomların kötüleşmesi durumunda, BNP veya NT-proBNP'nin yeniden değerlendirilmesi bilgilendirici olabilir.⁶⁰ Şiddetli böbrek disfonksiyonu, natriüretik peptid konsantrasyonlarının yorumlanmasına karışabilir.

- Önemli olarak, mevcut kanıtlar tedavinin spesifik BNP veya NT-proBNP seviyelerine hedeflenmesini önermemektedir.
- Natriüretik peptid konsantrasyonlarının yükselmesi, olumsuz sonuçlarla korele olmasına rağmen, bu ilişki sakubitritil/valsartan kullanımıyla karıştırılabilir. Nefrilisin inhibisyonuna bağlı olarak, sakubitritil/valsartan ile tedavi edilen hastalarda BNP konsantrasyonları bazen orta düzeyde yükselir ve kronik tedaviye rağmen başlangıç düzeylerine hızla dönmeme eğilimindedir. Buna karşılık, NT-proBNP nefrilisin için bir substrat olmadığından, NT-proBNP konsantrasyonları tipik olarak BNP konsantrasyonlarından çok daha tutarlı bir şekilde düşer.⁶¹
- Klinisyenler natriüretik peptidleri KYTT bağlamında yorumlamalıdır; ARNI tedavisi bağlamında BNP değerlerini yorumlamaya çalışırken dikkatli olunması önerilir ve bu durumda BNP yerine NT-proBNP ölçümü tercih edilebilir. Bununla birlikte, tedavi sırasında, her bir biyomarker, sakubitritil/valsartan ile tedavi edilen hastalarda önemli olumsuz sonuçların riskini öngörür.⁸

Dolum Basıncının Değerlendirmesi - Dolum Basınçları Ne Zaman ve Nasıl Ölçülür?

Konjesyonu tedavi etmek için pulmoner arter kateterizasyonu (PAK) rutin önerilmemesine rağmen, bazen hemodinamiklerin ve dolum basıncının invaziv değerlendirilmesi karar vermeyi desteklemek için yararlı olabilir. Örneğin, diüretik ajanların yeterli kullanımının algılanmasına rağmen refrakter semptomları olan hastalarda, diüretik ajan dozlarını artırma girişimleri ile böbrek fonksiyonlarında kötüleşme gelişenler veya konjesyon nedeniyle tekrar tekrar hastaneye yatanlarda dolum basınçları ve hemodinamiğin daha iyi anlaşılması, KY tedavilerinde önemli değişiklikler yapılmasına yardımcı olabilir. PAK sonuçları, transplantasyon veya mekanik dolaşım desteği dahil ileri tedavilere adayların seçilmesine de yardımcı olabilir.

Araştırmacıların son ilgisi, kalp yetersizliği olan ve ayaktan tedavi görenlerde dolum basıncının değerlendirmesine rehberlik etmek için implante edilebilir sensörlerin kullanımına odaklanmıştır. CHAMPION (*CardioMEMS Heart Sen-*

sor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III HF Patients) çalışmasında, NYHA sınıf -III KY semptomları olan hastalar, olağan bakım ve yerine kablosuz implante edilebilir pulmoner arter basınç monitörü almak üzere randomize edildi.⁶² İmplant edilebilir pulmoner arter basıncı izleme verileriyle tedavi edilen hastalar KYTT ve diüretik dozlarında daha fazla değişiklik yaşadı.⁶³ Ek olarak, implante edilebilir pulmoner arter basıncı izlemi ile tedavi edilenler, KY’de hastaneye yatışta %28 rölatif anlamlı azaldı (tedavi kolunda 0,49 olay/hasta/yıl ve kontrol kolunda 0,69 olay/hasta/yıl). Böylesi bir düzelmeye hem KYDEF hem de korunmuş EF’li KY hastalarda görülmüştür.

Bu, tekrarlayan konjesyonu olan iyi seçilmiş hastalarda, oldukça özelleşmiş izleme stratejisinin tedaviye karar vermede rehberlik edebileceğini göstermektedir. Mortalite üzerindeki etkisi bilinmemekle birlikte, halen devam etmekte olan bir randomize klinik çalışma GUIDE-HF’de (*Hemodynamic-Guided Management of HF*) değerlendirilmektedir. Ya yüksek risk özelliklerine sahip (**Tablo 6**) ya da tedaviye zayıf yanıtı olan ve optimal KYTT alan hastaların ileri KY uzmanına sevk için düşünülmalıdır.

Bir KY Uzmanına Ne Zaman Başvurulmalı?

Bir KY uzmanına ve/veya KY programına uygun ve zamanında sevk seçilmiş hastalarda tedavileri optimize etmek ve gelişmiş KY bakım seçeneklerini değerlendirmek için gereklidir (**Tablo 6**).^{3,64}

- Konsültasyon için ortak-tedavi yanı sıra ileri tedavilerin düşünülmesi (kalp transplantasyonu veya mekanik dolaşım desteği), spesifik veya olağandışı kardiyomiopati tanınması ve tedavisi veya yıllık yeniden incelenmesi için yönlendirmeler yapılmalıdır.^{3,65-71}
- Sevk için klinik tetikleyiciler (**Tablo 6**), kalıcı veya kötüleşen semptomları, olumsuz klinik olayları veya hastanın hastalığın ilerlemesi veya ölüm açısından yüksek risk altında olduğunu düşündüren diğer özellikleri içerir.^{53,72-75}

Bakım Koordinasyonununun Zorlukları Nasıl Ele Alınabilir?

Optimum hasta merkezli KY bakımı sunmak oldukça komplekstir. Mevcut tedavi yelpazesi, özellikle KYDEF’li hastalar için birden fazla ilaç, kalp cihazı, ameliyat ve yaşam tarzı uyarlamalarını içerir; bunların tümü eğitim, izleme ve katılım gerektirir. Örneğin, KYDEF’li hastalara ICD veya CRT gibi cihazları implante etmek, izlemek ve ayarlamak için sıklıkla elektrofizyoloji uzmanları tarafından

Tablo 6. KY Hastasının Uzmana/Programa Yönlendirilmesi için Tetikleyiciler

<p>KLİNİK SENARYO:</p> <p>1. Yeni başlayan KY (EF'den bağımsız olarak): Yeni başlayan KY'nin birincil değerlendirilmesi için gelişmiş görüntüleme, endomiyokardiyal biyopsi veya genetik testin dikkate alınması dahil Etiyolojinin değerlendirilmesi, kılavuzların yönlendirdiği değerlendirme ve önerilen tedavilerin yönetimi ve hastalık tedavisine yardım için başvurulur.</p>
<p>2. Aşağıdaki risk faktörlerinden bir veya daha fazlasının gelişimi veya kalıcılığı gibi yüksek riskli özelliklere sahip kronik KY:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kronik intravenöz inotroplara ihtiyaç duyulan • Kalıcı NYHA fonksiyonel sınıf III – IV tıkanıklık veya aşırı yorgunluk semptomları • Sistolik kan basıncı # ≤ 90 mmHg veya semptomatik hipotansiyon • Kreatinin ≥ 1.8 mg/dL veya BUN ≥ 43 mg/dL • Atriyal fibrilasyon, ventriküler aritmiler veya tekrarlayan ICD şoklarının başlangıcı • Önceki 12 ayda kötüleşen KY için iki veya daha fazla acil servis ziyareti veya hastaneye yatış • Optimal dozda beta blokerleri ve/veya ACEI/ARB/ARNI ve/veya aldosteron antagonistlerini tolere edememe • Kötüleşen ödem, artan biyobelirteçler (BNP, NT-proBNP, diğerleri), kötüleşen egzersiz testi, dekompanse hemodinamik veya görüntülemelerde progresif remodeling kanıtı ile gösterildiği gibi klinik bozulma • Seattle Kalp Yetmezliği Modeli gibileri tedavilerin değerlendirilmesi ve değerlendirilmesi için doğrulanmış bir risk modeli kullanarak yüksek ölüm riski
<p>3. ≥ 3 ay KYTT'ye rağmen SVEF \leq %35 kalıcı düşüktür: Cihaz tedavisi kontrendike veya genel bakım hedefleriyle tutarsız olmadıkça, önceden ICD veya CRT yerleştirilmemiş hastalarda cihaz tedavisinin değerlendirilmesi için başvurun</p>
<p>4. KY etiyojisine ilişkin gerekli ikinci görüş; Örneğin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koroner iskemi ve revaskülarizasyonun olası değeri • Kalp kapak hastalığı ve kapak onarımının olası değeri • Miyokardit şüphesi • Yerleşmiş veya şüphelenilen spesifik kardiyomyopatiler (örn. Hipertrofik kardiyomyopati, aritmojenik sağ ventriküler displazi, Chagas hastalığı, restriktif kardiyomyopati, kardiyak sarkoidoz, amiloid, aort darlığı)
<p>5. Yerleşik ileri KY'ye sahip hastalar için, Hastaların / bakıcıların ve klinisyenlerin hem beklenen hem de beklenmeyen olaylar için mevcut ve potansiyel tedavileri, olası KY hastalık yörüngesini ve prognozunu, hasta tercihleri ve ileri bakım planlamasını tartışmaları yıllık inceleme gerekli.</p>
<p>6. Bir klinik araştırmaya olası katılım için hastanın değerlendirilmesi.</p>

sağlanan danışma bakımı gerekir. KY hastalarında bulunan hem kardiyak hem de kardiyak-olmayan komorbiditelerin sık bir arada bulunması, KY bakımının karmaşıklığını daha da kötüleştirmektedir. Komorbiditeler özellikle yaşlı hastalarda yaygındır. Sağlık sigortasında (Medicare) KY hastalarının %50'den fazlasında, 4 veya daha fazla kardiyovasküler olmayan komorbidite vardır ve %25'ten fazlasında 6 veya daha fazlası bulunur.⁷⁶ Komorbiditelere yönelik bakım ihtiyacı, KY tedavilerinin optimal kullanımını karmaşıklştırabilir ve bazı durumlarda da önleyebilir.

Son olarak, KY'li çoğu hastanın doğasında bulunan tıbbi karmaşıklık genellikle birçok bakım ortamında (örneğin; hastaneler, rehabilitasyon tesisleri ve ayakta tedavi klinikleri) birden fazla klinisyenin katılımını gerektirir. Bu bakım sunumu, yanlış iletişimde, potansiyel ilaçlar arası etkileşimlerinde ve ilaç-hastalık etkileşimlerinde, verimsizlik riskini ve optimal KY sonuçlarına ulaşmak için kaçırılan fırsatları artırmaktadır.

Hasta dahil çok sayıda taraf arasında optimal iletişim gerektiren yeni ilaçlar ve cihazlar ortaya çıktıkça, bakım koordinasyonu özellikle önemlidir. Örneğin, komorbid T2D'ye sahip olan ve yeni glikoz modifiye edici tedaviler (SGLT2 inhibitörleri) için düşünülen KY hastalarına bakarken, olası yaklaşımlar “danışma” (*Konsültatif*) yaklaşımı veya “Takım” yaklaşımını içerir.

- Konsültatif yaklaşımda, bakımların sağlanması için kardiyovasküler uzmanı diyabet klinisyeni ve/veya hasta ile konsülte eder.³¹
- Takım yaklaşımında, meslekler arası multidisipliner bir klinisyenler grubu (örneğin; birinci basamak, endokrinologlar, kardiyologlar, eczacılar, hemşireler, ileri düzey uygulama uzmanları ve diyetisyenler) toplu olarak yeni tedavileri düşünmekte, gözden geçirmektedir.³¹
 - Ne olursa olsun, KYdEF tedavisine yönelik tüm yaklaşımlar hasta merkezli olması gerekir, ortak karar vermeyi kullanması ve disiplinler arası iletişim dahil edilmesi gerekir.³¹

Randomize çalışmalar; kalp yetersizliği olan hastalarda ölüm, hastaneye yatış riskleri, kalış süreleri ve yaşam kalitesi açısından takım tabanlı yaklaşımın olağan bakıma üstünlüğünü göstermiştir.^{77-80,81-84} Bu sonuçlar genellikle hastaların KYTT'ye daha fazla uyum göstermesine, daha yüksek oranda hastanın etkili ilaç dozları almasına ve KY bulgu ve semptomlarının daha erken tanınmasına bağlanmaktadır.^{85,86} Takım bazlı KY bakımı, bu nedenle en yeni KY kılavuzlarında önerilmektedir.³ Bakım ekipleri için gerekli beceriler arasında KY'nin ilerlemesini ve alevlenmesini izleme yeterliliği, bakım koordinasyonu, tedavi reçetesi ve izleme ile hastalar ve bakıcıları için eğitim yer almaktadır.

Etkili Takım tabanlı KY bakımı, gerekli beceriler mevcut olduğu sürece küçük takımlarla mümkün olabilir. Bakım ekiplerinin bileşimi gelişmeye devam edebilir. Örneğin, transkateter mitral kapak müdahale programları kardiyoloji, kalp cerrahisi, anesteziyoloji, görüntüleme, hemşirelik ve sosyal hizmetler ile iş birliği ge-

rektirir. Ayrıca, diğer tıp uzmanlarının işlem öncesi hasta seçimi, intraprosedürel tedavi, prosedür sonrası hastane içi ve taburculuk sonrası bakım ve takip sonuç raporlaması ile ilgilenmelerini gerektirir. Her program, etkili bir şekilde iletişim kurmak ve optimum hasta sonuçları elde etmek için çeşitli bakım ekibi üyelerinin rollerini ve sorumluluklarını tanımlayacaktır.⁸⁷

Ek olarak, grup ziyaretleri, uzaktan uzman video konsültasyonu ve uzaktan izleme programları gibi KY bakım sunumundaki son yenilikler de faydalı olabilir.⁸⁸⁻⁹³

- Daha önce belirtildiği gibi, COVID-19 pandemisi, telefon ve video ziyaretleri de dahil olmak üzere sanal hizmet alımını ve geri ödemesini hızlandırdı. Buna ek olarak, hastaları gereksiz yere COVID-19'a maruz bırakmadan değerlendirme yetenekleri göz önüne alındığında, KY'li hastaları klinik dekompanasyonun erken belirtileri açısından izlemek için uzaktan hasta izleme programları da pandemi tarafından hızlandırılmıştır. Bu ilerlemeler nihayetinde pandeminin azalmasından sonra KY bakımı üzerinde etkili olabilir. Örneğin, kişisel bakımda hasta katılımı yoluyla klinik kararları bilgilendirmek için kullanılabilen, ziyaretler arasında yakalanan uzaktan semptom izleme özelliği kullanılarak tele-sağlıkla (*Telehealth*) iletişim geliştirilebilir.⁹⁴ Telehealth'in KYdEF'li hastaları etkili bir şekilde tedavi etme yeteneğini titizlikle incelemek önemli olacaktır. Bu arada, sanal ziyaretler, COVID-19 pandemisi sırasında hastaları ve bakıcıları güvende tutmak için uygun önlemleri alırken, gerekirse GDMT'nin uzaktan titrasyonu dahil olmak üzere bakımdaki gecikmeleri önlemek için bir yol görevi de görür. Takıma dayalı KY bakımını desteklemek için potansiyel altyapı bileşenleri detaylandırılmıştır.

Elektronik sağlık kayıtları, bakımın iletişimi ve koordinasyonu için gereklidir.

KY dekompanasyonunun erken belirtilerini tespit edebilen ve etkili tedavilere uyumu teşvik eden hasta izleme ve angajman araçları da önemli yardımcılarıdır.

- Bu alandaki implante edilebilir pulmoner arter basıncı izleme cihazları, giyilebilir aktivite monitörleri, akıllı telefon ve diğer mobil uygulamalar gibi birçok yeni teknolojik yenilik, izleme ve hasta katılımını düzeltme potansiyeline sahiptir.^{62,95,96} Bununla birlikte, daha önce belirtildiği gibi, bu yenilikler büyük ölçüde kanıtlanmamıştır; bu nedenle, klinik uygulamada odak noktası, bu araçların biçimi yerine etkinlik ve kanıt üzerinde kalmalıdır.
 - KY'nin tedavisine yönelik günlük vücut ağırlıkları ve algoritmalar gibi “düşük teknoloji” yaklaşımlar, bazı hastaların kendi kendine tedaviye yardımcı olması için yeterli olabilir. Her durumda, verileri kimin aldığını ve ona göre hareket ettiğini anlamak, hasta tarafından oluşturulan verileri izlemek için oluşturulmuş programlara sahip olmak kadar önemlidir. Hasta ve bakıcı eğitim araçları ayrıca ekip tabanlı KY bakımını da destekler. Sağlık okur-

yazarlığını optimize etme ve KY bakımında hasta katılımını ve öz yönetimi güçlendirmedeki son gelişmeler bu açıdan umut vericidir.^{97,98} Takım tabanlı bakım uygulamasının sürekli izlenmesi sonuçları ve güvenliği periyodik veri toplama, analiz, kıyaslama ve gerektiğinde süreç düzeltmeleri, optimum takım tabanlı KY bakımının önemli bir yönüdür.

Tedaviye Uyum/Bağlılık Nasıl Artırılır

İlaç Uyumsuzluğu

Hasta uyumu, KYTT'nin tedavi edici etkinliği için esastır.

- İlaç uyumu/bağlılığı, ilaçların reçete edildiği şekilde alınma derecesi olarak tanımlanır, uyumsuzluk ikiye ayrılmaz; ilaç reçetesiyle uyumsuzluk daha ziyade reçete edilen ilaçlar ile uyumsuzluğun tipleri ve derecelerinin spektrumudur.⁹⁹ KYdEF'li hastalarda anlamlı uyumsuzluk tahminleri %20 ile %50 arasında değişir, ilaca göre bir miktar farklılık vardır.¹⁰⁰⁻¹⁰⁴ Bu uyumsuzluk, KY'de daha kötü sonuçlarla ilişkilidir.^{105,106}

Uyumsuzluğa ek olarak, KYdEF'li hastaların büyük bir kısmı, belgelenmiş intolerans olmasa bile hedef tıbbi tedavi dozlarını almaz.¹⁰⁷ Uyumsuzluğun nedenleri, (**Tablo 7**)'de belirtildiği gibi komplekstir.^{108,109}

Kasıtsız uyumsuzluğun kasıtlı (maksatlı) uyumsuzluktan daha yaygın olduğu düşünülmektedir.^{99,110}

Tablo 7'nin gösterdiği gibi, hastaların tedavi planlarını optimal bir şekilde takip etme yeteneği sıklıkla 1'den fazla engelle tehlikeye atılmaktadır.^{111,112}

- Ek olarak, KY popülasyonu, kendi farmakolojik tedavilerinin uygulanmasını gerektiren artan bir komorbidite prevalansına sahiptir. Dolayısı ile, KY hastalarına ortalama 6 farklı ilaç ve toplamda 10'dan fazla günlük doz reçete edilir.^{113,114} Sonuçta KY'de uyumu hedefleyen müdahaleler multidisipliner, çok faktörlü ve hastanın yaşadığı belirli taleplere göre kişiselleştirilmelidir.

Uyumu/ Bağlılığı Artırmaya Yönelik Genel Yaklaşımlar

Uyumun düzenli olarak değerlendirilmesi, bireysel yaklaşımlara rehberlik etmeye ve bağlılık girişimlerinin yoğunluğunu ve türünü özelleştirmeye yardımcı olur. Bununla birlikte özellikle, klinisyenler gerçek uyumu abartma eğilimindedir ve mükemmel bir uyum ölçüsü yoktur.

Tablo 7. Uyumsuzluğun Nedenleri (Dünya Sağlık Örgütü)

Hasta	<ul style="list-style-type: none"> • Algılanan etki eksikliği • Kötü sağlık okuryazarlığı • Fiziksel bozukluk görme bili • Ruh sağlığı sorunları (depresyon, anksiyete) • Sosyal izolasyon • Bilişsel bozukluk (demans)
Tıpsal durum	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek KY rejim karmaşıklığı • Komorbiditelerin etkisi (örneğin, depresyon) • Birden fazla komorbidite nedeniyle polifarmasi
Tedavi	<ul style="list-style-type: none"> • Dozlama sıklığı • Polifarmasi • Yan etkiler
Sosyo - ekonomik	<ul style="list-style-type: none"> • Cepten çıkma maliyeti • Eczaneye erişim zor • Sosyal destek eksikliği • Evsizlik
Sağlık sistemi	<ul style="list-style-type: none"> • Zayıf iletişim • Bakım siloları • Otomatik doldurma yok • Hasta yardım programlarında gezinmede zorluk

Geçtiğimiz on yılda, ilaç uyumu için hiyerarşik bir yaklaşımdan uzaklaşıldı ve çoklukla sistem çözümlerine daha fazla odaklanarak ortak bir yaklaşıma doğru bir geçiş görüldü (**Tablo 8**).

- Bu nedenle jargon; hasta uyumundan (kompliyans), bağlılığa (adherans) ve şimdi de etkinleştirme (aktivasyon), katılım, yetkilendirme ve düzelmeye kaymıştır.¹¹⁵ Bu yeni model içinde hastalar desteğe ihtiyaç duyuyor görülüyor, oysa sorumlu tutma ters etkidir. Ortak karar verme, birden çok kronik duruma bütünsel yaklaşımlar, maliyet şeffaflığı, kişisel sorumluluk ve davranış teorileri, ilaç tedavisine uyumu artırmaya yönelik gelişen yaklaşımların çoğunun temelini oluşturur.^{116,117}
- Altı müdahale kategorisi tanımlanmıştır: 1) hasta eğitimi; 2) ilaç rejimi tedavisi; 3) kronik hastalık ortak- tedavi için klinik eczacı konsültasyonu; 4) bilişsel davranışçı terapiler; 5) ilaç alma hatırlatıcıları ve 6) uyumu teşvik etmek için teşvikler.¹⁰²
- İlaç uyumu konusunda 771 girişim çalışmalarının sistematik bir incelemesi ve meta-analizi, en etkili girişimlerin eczacılar tarafından yüz yüze ve özellikle

alışkanlık temelli girişimlere odaklanarak uygulandığında ve hastalara direkt verildiğinde gösterilmiştir.¹¹⁸

57 çalışmanın sistematik bir incelemesinde, KY'li hastalar için uyumu arttırmaya yönelik girişimler daha düşük mortalite (rölatif risk: 0,89; %95 CI: 0,81 ile 0,99) ve hastaneye yeniden kabul ile ilişkilendirilmiştir (OR: 0.79; %95 CI: 0.71 - 0.89).¹¹⁹

Kalp yetersizliği dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar için mobil sağlık müdahalelerine ilişkin 27 çalışmanın sistematik bir incelemesi, mobil sağlığın tıbbi tedaviye uyumu önemli ölçüde düzelttiğini bulmuştur (OR: 4.51).^{120,121}

Tablo 8. Bağlılığı Artırmak için On Nokta.

<p>1. Hastaların uyuma en yatkın olduğu anlardaki fırsatlardan yararlanın</p> <ul style="list-style-type: none"> Hastanede / dekompanseasyonun ardından taburcu öncesi başlatma
<p>2. Hastanın bakış açısını düşünün</p> <ul style="list-style-type: none"> Terapinin hedefleriyle başlayın (daha iyi hissetmek ve daha uzun yaşamak) ve ardından belirli eylemlerin ilaç tedavisine başlama, yoğunlaştırma, izleme ve uyum) bu hedefleri nasıl desteklediğini tartışın (örnek: <i>ACC My Heart Failure Action Plan</i>’). Mümkün olduğunda karar yardımcıları kullanın (örnek: ‘<i>CardioSmart HF</i>’ Kaynakları). Hastaya en iyi nasıl öğrendiklerini sorun ve buna göre eğitim verin Kültürel açıdan uygun hasta eğitim materyalleri kullanın
<p>3. Mümkün olduğunda ilaç rejimlerini basitleştirin</p>
<p>4. Maliyetleri ve erişimi düşünün</p> <ul style="list-style-type: none"> Maliyet paylaşımını otomatik, anında ve şeffaf hale getirmeye yardımcı olan sistemlere aşına olun ve bu sistemleri savunun Benzer etkiye sahipse daha düşük maliyetli ilaçlar reçete edin Ek ödeme yardımına erişimi kolaylaştırın Cepten çıkarılan ek ödemeleri proaktif olarak tartışın Yeniden doldurmalar için 90 günlük miktarlar belirleyin
<p>5. İdeal olarak elektronik sağlık kayıtlarıyla kolaylaştırılan, bakıma dahil olan diğer klinisyenlerle iletişim kurun</p>
<p>6. Pratik olarak, hasta dostu bilgiler kullanarak eğitin</p> <ul style="list-style-type: none"> Reçete edilen her ilacın amacına ilişkin yazılı bir açıklama sağlayın Karmaşık ilaç rejimleri için eczacı ziyaretlerini planlayın Eğitimi güçlendirmek için “geri öğret” ilkesini kullanın
<p>7. Gerçek zamanlı olarak uyumu destekleyen araçlar önerin</p> <ul style="list-style-type: none"> Hasta veya bakıcı tarafından haftada bir kez doldurulacak hap kutuları Günün her saati için alarmlar Eğitim, hatırlatıcılar, uyarılar ve uyum takibi için etkileşimli bir platform sağlayan akıllı telefon veya diğer mobil sağlık uygulamaları

Tablo 8. Bağlılığı Artırmak için On Nokta. (devamı)

<p>8. Davranışsal destekleri düşünün</p> <ul style="list-style-type: none"> • Motive edici mülakat • İlgili fayda tasarımlarına katılmak
<p>9. Sorunları önceden tahmin edin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yaygın yan etkileri iletin • Yeniden doldurma için ne zaman çağrı yapılacağına veya sorunların bildirileceğine ilişkin talimatlar verin • Yeniden doldurma / yeniden siparişlerin otomatik olmadığını eczane yardım programlarını kullanan hastalara hatırlatın
<p>10. Uyumu izleyin ve risk altındaki hastaları hedefleyin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hastaları doğrudan sorun (ör. “Haftada kaç kez ilaçlarınızı almayı özlüyorsunuz ? “Son zamanlarda ilaçlarınız bitiyor mu ?”) • Tutarsızlıklara odaklanarak ziyaretlerde ilaç mutabakatı gerçekleştirin. • Kalan dozaj birimlerini değerlendirin (yani kalan fazla tabletleri sayın) • Mevcut klinik veritabanlarını veya başarısız doldurma ve yeniden doldurmalar için otomatik uyarıları kullanarak eczane dolularını izleyin • Mevcut ilaç seviyelerini (örn. Digoksin, INR) veya BNP / NT-proBNP konsantrasyonlarını inceleyin • Uygun hastalar için evde hemşirelik ziyaretleri planlayın

Bağlılığı Teşvik Eden Sistemler ve Politikalar

Bireysel hastalar ve klinisyenler, doğru hastanın doğru zamanda doğru tedaviyi almasına yardımcı olan sistemlerle desteklenmelidir.¹²² Otomatik tarama ve değerlendirme araçları, uyumsuzluk açısından en büyük risk altında olan hastaları (ör. Demans, depresyon, evsizlik veya uyuşturucu kullanımı olanlar) belirleyebilir ve hedefleyebilir.¹²³

Diğer birkaç mekanizma, uyumu optimize etmeye yardımcı olabilir:

1. Eczacılar, hasta yönlendiricileri ve kayıtlı hemşirelerin iş birliğine dayalı uygulamalara entegrasyon KYTT'nin optimizasyonuna yardımcı olabilir.¹²⁷⁻¹³¹
2. Ek ödemelerin sınırlandırılması, hasta reçetesi dolularındaki küçük artışlarla ilişkilendirilmiştir.^{101,132} Maliyet paylaşımını değere göre uyarlayan Değere Dayalı sigorta tasarımları umut vericidir.
3. CMS (*Content Management System*) İnovasyon Merkezi'nin Faydalanıcı Katılımı ve Teşvikleri modelleri hasta uyumunu desteklemeyi amaçlamaktadır (<https://www.cms.gov/newsroom/fact-sheets/beneficiary-engagement-and-incentives-models-shareddecision-making-model>).
4. İlaçlara uyum için parasal teşvikler veya diğer ödüller, KYDEF'deki Beta- blokerler gibi oldukça etkili ve ucuz ilaçlar için maliyet tasarrufu sağlayabilir.

KY Tedavisinin Artan Karmaşıklığı Nasıl Yönetilir

2017 HF ECDP, gittikçe karmaşık KYdEF tedavisinin durumu ve klinisyenlerin bu alanda çalışmasına yardımcı olma ihtiyacı ile motive edildi.²

KYdEF için KYTT, yayınlanmasından (2016-2017) bu yana geçen 3 yıl içinde klinisyenler artık hasta sonuçlarını düzelterek ek ilaçlara sahiptir; böylece KYdEF'li tüm hastalarda hedef KYTT'ye ulaşma tedavinin karmaşıklığını daha da artırır.

Tablo 9'da detaylandırıldığı üzere, 12 patofizyolojik hedefin modülasyonunun, KYdEF'li hastalar için semptomları ve/veya sonuçları düzelttiği gösterilmiştir. Bu hedefler, yalnızca bu belgede önerilen tedaviler ile değiştirilenleri değil, aynı zamanda gelişen tedavileri de içerir. Örneğin, çözünür bir guanilil siklaz uyarıcısı olan Vericiguat, kardiyovasküler nedenlerden kaynaklanan ölümler veya KY için ilk hastaneye yatışı birleşik sonucunda fayda göstermiştir.¹⁵⁰ KYdEF'teki büyük ve büyüyen hedef ve tedavi listesi hem hastalar hem de bakım (KY tedavi) ekipleri için KY tedavisini önemli ölçüde karmaşıklaştırmaktadır.

Bununla birlikte, birkaç yol gösterici prensip, KYTT için karar vermeyi ve uyumu ve de neticede hasta sonuçlarını düzeltebilir:

Tablo 9. Kronik, Hemodinamik Olarak Stabil KYdEF ve Tedavilerde Önemli Patofizyolojik Hedefler

HEDEF	TEDAVİ
Renin - anjiyotensin -aldosteron sistemi	ARNI /ACEİ'ler /ARB'ler, Aldosteron antagonistleri
Sempatik sinir sistemi	Beta - blokerler
Natriüretik ve diğer vazodilatör peptidler	Nepilizin inhibitörleri (ARN)
Sodyum -glikoz cotransporter -2	SGLT - 2 inhibitörleri
Dengeli vazodilatasyon ve oksidatif stres modülasyonu	HYDN /ISDN
Yüksek kalp hızı	Beta-bloker, Ivabradin
Guanil siklaz	Suda çözünen guanilsiklaz uyarıcısı (Soluble guanylyl cyclase Stimulators)
Konjesyonun rahatlatılması	Diüretikler
Ventriküler aritmiler	ICD (Implante edilebilir kardiyoverter defibrilator)
İletim anormalliklerine bağlı Ventriküler dissenkroni	CRT (kardiyak resenkronizasyon tedavisi)
Mitral regürjitasyonu	Cerrahi veya perkütan mitral kapak tamiri
Düşük aerobik kapasite	Aerobik egzersiz eğitimi

Kalp Yetersizliğinde KYTT'ye Yol gösteren Prensipler

- **Prensip-1:** KYTT, KY bakımının temelidir. Beklenen en yüksek faydaya sahip KYTT'ye öncelik verilmelidir. KYdEF, ARNI, kanıta dayalı Beta-blokerleri, Aldosteron antagonistleri ve SGLT2 inhibitörleri için yapılan büyük randomize çalışmalara dayanarak, bu tedaviler tüm popülasyonlar için birinci basamak ilaçlardır. HYD/ISDN ayrıca kendi kendini tanımlayan Afrikalı Amerikalılar için birinci basamak bir ilaçtır. Ivabradine ise seçilmiş popülasyonlar için ikinci basamak bir ilaçtır.
- **Prensip-2:** Hedef dozlar en iyi sonuçlarla ilişkilidir. Kontrendikasyon ve/veya intolerans olmadığında tüm önerilen tedavilerin hedef dozlarına ulaşmaya çalışılmalıdır. Hasta stabil görünse veya semptomları ve/veya EF'si düzelse bile titrasyon gerçekleştirilmelidir.
- **Prensip-3:** KYTT hemen başlatılır. KYTT'nin gecikmeli başlatılması, KYTT'nin asla başlatılmaması ile ilişkilidir.¹⁵¹
- **Prensip-4:** KYTT'ye ulaşmanın önündeki klinik, sosyal ve mali engellere dikkat etmeye öncelik verilmelidir. Multidisipliner bakım, hastanın bireysel engellerini hedeflemelidir. Yardım için bir KY ekibine erken yönlendirme düşünülür.
- **Prensip-5:** Volüm durumunun özenli tedavisi, hastanın semptomlarını azaltacaktır. Konjesyon semptomları ve hastaneye yatışları yönlendirir. Volüm durumu net değilse, sağ kalp kateterizasyonu yapmak ve/veya bir KY uzmanına sevk etmek düşünülmelidir. Kronik ambulatuvar pulmoner arter basıncı izleme, minimum eforla kalıcı semptomları olan, son bir yıl içinde hastaneye yatırılan hastalarda düşünülebilir.
- **Prensip-6:** Tolere edilebilirlik ve yan etkiler, kısmen KYTT'nin nasıl ve ne zaman reçete edildiğine bağlıdır.

Senaryo -I: Böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi veya hiperkalemi: Hedeflenen ARNI / ACEI / ARB dozlarından daha azı kullanılmalı ve tahmini kreatinin klirensi (eGFR) <30 ml/dak veya serum potasyumu >5.0 mEq/L ise Aldosteron antagonisti durdurulmalıdır. Mevcut veriler, böbrek yetmezliği ve marjinal (sınırdaki) kan basıncı durumunda varsayılan seçenek olabilecek düşük doz ACEI ile bile sağkalm yararı desteklenmektedir.

Senaryo -II: Semptomatik hipotansiyon: Hipotansif semptomlar aşırı diürez, hemodinamik etkilere sahip kardiyovasküler olmayan ilaçların kullanımına (örneğin antikolinergik ajanlar, prostat büyümesi tedavileri, diğerleri), otonomik disfonksiyona veya birden fazla KY ilacının aynı anda uygulanmasına bağlı olabilir. Daha düşük dozlarda kanıta dayalı tedavilere karar vermeden önce bu nedenlerin tümü ele alınmalıdır. Hipotansiyonun diğer nedenlerini dışladıktan sonra, KY tedavisinde daha düşük dozların etkisi için daha az veri olduğunu kabul ederek en iyi tolere

edilen KYTT dozları kullanılır. Kalıcı hipotansiyon için, ileri düzey bir KY uzmanına sevk etmek düşünülür.

- **Prensip-7:** Primer korunma için ICD ve CRT, tüm KYTT'lerin optimal dozlarının en az 3 ile 6 ay boyunca tutarlı bir şekilde kullanılmasının ardından, EF'nin ve cihaz tedavisi için diğer endikasyonların yeniden değerlendirilmesinden sonra düşünülmalıdır.
- **Prensip-8:** Transkateter mitral kapak onarımı, tüm KYTT'lerin optimal dozlarına rağmen kronik orta-şiddetli ile şiddetli mitral regürjitasyonlu semptomatik hastalarda değerlendirildi.
- **Prensip-9:** Hastanın semptomlarına, fonksiyonel kapasitesine ve kardiyak fonksiyonuna odaklanılır. Doğrulanmış semptom anketlerini kullanarak hastanın sağlık durumunun gözetimi sürdürülmelidir (ör. *the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*). Bu, hasta tarafından bildirilen sonuçları düzeltmek, hastaneye yatışları azaltmak ve aerobik kondisyonu düzeltmek için kullanılması gereken kardiyak rehabilitasyon sırasında sağlanabilir.
- **Prensip-10:** Bir hasta için tedavinin değeri, hastanın değerleri, hedefleri ve tercihleriyle ilişkili olan fayda ve yüklerin birleşimidir. Paylaşılan karar verme, hastaların ve sağlık ekibinin her bir hasta için en iyi tedavi planına ulaşmasına yardımcı olacaktır.
- **Prensip-11:** Ekip temelli bakım, KYTT'yi optimize etmek için çok önemlidir ve sık takip ziyaretlerini, tele sağlık ziyaretlerini ve uzaktan izlemeyi (Tele-health) içerebilir.

KYTT'nin titrasyonuna yardımcı olmak için gelişmiş pratik uygulama uzmanları, klinik hemşireler ve eczacıları içeren multidisipliner ekipler kullanılır. Ekip tedavisi ayrıca komorbiditelerin tedavisi dahil olmak üzere seri değerlendirmeleri ve uzun süreli bakımı kolaylaştırır.

Yaygın Komorbiditeler ile Nasıl Başa Çıkılır?

Çoğu durumda, KY ile belirli komorbiditeler arasında çift yönlü bir ilişki vardır. Bu nedenle birinin varlığı diğerinin riskini artırabilir; her ikisi de aynı anda mevcutsa hastanın prognozu daha kötü olabilir.

- KY'li hastalar, özellikle yaşlı hastalar, sıklıkla prognozlarını etkileyen kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan başka komorbiditelere sahiptir. Birden fazla kronik durumun varlığı, artan semptom yükü ile ilişkilidir, alta yatan hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilir ve sıklıkla KY hastalarının hastaneye yatışlarının büyük bir kısmında rol oynar. Ayrıca, bu komorbid durumlar KY'nin tedavisini ve tedavileri optimize edilebilmesini büyük ölçüde etkileyebilir.

Bu hastaları optimal tedavi etmek ve klinik sonuçları düzeltmek için klinisyenler, kanıta dayalı KY tedavilerinin yanı sıra, ilgili komorbiditelerin tanı ve tedavisini de giderek daha fazla dikkate almalıdır.

- Diyabet, dikkatli ilgiyi hak eden yaygın bir komorbiditedir.^{152,153} Diyabet hem KY olayı hem de olumsuz klinik sonuç riskleri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve ayrıca hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kronik böbrek hastalığı gibi diğer ilgili komorbid durumlarla yakından bağlantılıdır.

T2D'li hastaların SGLT2 inhibitörleri ile tedavisi glisemik kontrolü düzeltir; ancak aynı zamanda yerleşik kardiyovasküler hastalığı veya risk faktörleri olan hastalarda KY olaylarını önemli ölçüde azaltır.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ Kronik böbrek hastalığı olan hastalar arasında, SGLT2 inhibitörleri, RAAS inhibitörlerine katkı sağlayacak şekilde böbrek hastalığının progresyon riskini de azaltır.¹⁴⁵

Daha önce belirtildiği gibi, son DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced çalışmalarında, SGLT2 inhibitörü tedavisinin, T2D olup olmadığına bakılmaksızın, KYdEF'li hastalarda kardiyovasküler ölüm veya KY kötüleşme toplanmış riskini azalttığı gösterilmiştir.^{12,44} Dapagliflozin artık bu endikasyon için onaylanmıştır ve Empagliflozinin rolü FDA tarafından incelenmektedir.

- SGLT2 inhibitörleri artık KYdEF'li hastaları tedavi eden klinisyenler tarafından temin edilebilen belirlenmiş, kanıta dayalı tedaviler arasına dahil edilmelidir.

Dapagliflozin ayrıca kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, hastalığın progresyonu, son- evre böbrek hastalığı veya böbrek veya kardiyovasküler nedenlerden ölüm kombine sonuçlarının azaltılmasında etkinliğini göstermiştir. Bu etki diyabetin varlığından bağımsızdır.¹⁵⁷ Benzer bir şekilde empagliflozin, EMPEROR-Reduced çalışmasında tedavi edilen hastalarda, böbrek fonksiyonundaki azalmayı yavaşlatmıştır.¹³

Tablo 10, komorbiditeleri kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan süreçler olarak sınıflandırır ve uygun tedavi seçenekleri hakkında rehberlik sağlar.

- Son günlerdeki, COVID-19 pandemisi, KY dahil olmak üzere altta yatan kardiyovasküler hastalığı ile daha kötü klinik sonuçlar arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.¹⁷¹
 - Artık KYdEF'li hastalarda RAAS inhibisyonunun enfeksiyon riski veya hastalığın şiddeti ile ilişkili olmadığı ve COVID-19 enfeksiyonu durumunda bile hemodinamik olarak tolere edildiği sürece devam edilmesi gerektiği bilinmektedir.¹⁷²⁻¹⁷⁶

Tedaviye yaklaşımlar gelişmeye devam ettikçe, okuyucular, bu hastaların optimal tedavisi için güncellenmiş kanıtlar ve öneriler için bilimsel literatürü takip etmeyi teşvik edilmektedir.

Tablo 10. HFREF'li Hastalarda Karşılaşılan Yaygın Kardiyovasküler ve Kardiyovasküler Olmayan Komorbiditeler

Komorbidite:	KY Sonuçları ile ilişkisi	Komorbiditeyi Modüle Etmek için Klinik Çalışma Kanıtı	Önerilen Eylem
KARDİYOVASKÜLER			
Koroner arter hastalığı	Güçlü	Güçlü	<ul style="list-style-type: none"> Uygun hastalarda değerlendirin ve revaskülarize edin
Atrial fibrilasyon /Flutter	Güçlü	İntermediyer	<ul style="list-style-type: none"> AF'li hastaların yönetimi için güncel AHA/ ACC /HRS kılavuzuna göre tedavi edin (158, 159).
Mitral REGürjütasyonu	Güçlü	İntermediyer	<ul style="list-style-type: none"> Yapısal bir kalp hastalığı uzmanına başvurun VKH olanların tedavisi için güncel AHA/ACC kılavuzuna (160, 161) ve MR tedavisinde ACC ECDP'ye (162) göre tedavi edin Semptomatik KY ve sekonder MY'si olan dikkatlice seçilmiş hastalarda transkateter müdahaleyi düşünün (163)
Aort stenozu	Güçlü	Güçlü	<ul style="list-style-type: none"> Yapısal bir kalp hastalığı uzmanına başvurun VHD'li Hastaların tedavisi için güncel AHA/ACC Kılavuzlarına göre tedavi edin (160, 161)
Hipertansiyon	Belirsiz	Korunma için güçlü	<ul style="list-style-type: none"> Yetişkinlerde yüksek kan basıncının önlenmesi, tespiti, değerlendirilmesi ve yönetimi için mevcut ACC/AHA kılavuzlarına göre tedavi edin (164)
Dislipidemi	Belirsiz	Korunma için güçlü	<ul style="list-style-type: none"> ASCVD riskinin tedavisinde LDL-kolesterol düşürülmesine yönelik statin dışı tedavilerin rolü üzerine kan kolesterol tedavisine ilişkin güncel AHA/ACC kılavuzlarına (165) ve ACC ECDP'ye göre tedavi edin (166)
Periferik vasküler hastalık	Orta	Yok	<ul style="list-style-type: none"> Alt ekstremitelerde periferik arter hastalığı olan hastaların tedavisine ilişkin güncel AHA/ACC kılavuzlarına göre tedavi edin (167)
Serebrovasküler hastalık	Orta	Zayıf	<ul style="list-style-type: none"> Akut iskemik inmeli hastaların erken tedavisi için güncel ASA / AHA kılavuzlarına göre tedavi edin (168)

NONKARDİOVASKÜLER			
Obezite	Orta (ters ilişki)	Zayıf	<ul style="list-style-type: none"> • Daha fazla ve gerekli
Kronik akciğer hastalığı	Güçlü	Zayıf	<ul style="list-style-type: none"> • Sigara bırakma • Tedaviyi optimize edin • Pulmoner konsültasyonu düşünün
Diabet	Güçlü	Güçlü	<ul style="list-style-type: none"> • Tedaviyi optimize edin • SGLT2 inhibitörü düşün • Endokrinoloğa danışın • T2D (31) ve ADA diyabette tıbbi bakım standartları (169) olan hastalarda KV riskinin azaltılmasına yönelik yeni tedaviler üzerine ACC ECDP'ye göre tedavi edin
Kronik Böbrek Hastalığı	Güçlü	Güçlü	<ul style="list-style-type: none"> • RAAS inhibitörü tedavisini optimize edin • ARNI/ACEI/ARB kullanılmıyorsa hidralazin/ISDN kullanın • SGLT2 inhibitörünü verin • Nefroloji konsültasyonu düşünün
Anemi	Orta	Zayıf	<ul style="list-style-type: none"> • Sekonder nedenleri değerlendirin • Ağır vakalarda transfüzyonu düşünün
Demir eksikliği	Güçlü	İntermediyer	<ul style="list-style-type: none"> • Semptomların iyileştirilmesi için intravenöz demir replasmanını düşünün
Tiroid bozuklukları (hipo veya hiper)	Güçlü	Zayıf	<ul style="list-style-type: none"> • Değerlendirin ve tedaviyi başlatın • Endokrinoloğa sevk etmeyi düşünün
Uykuda solunum bozukluğu	Güçlü	İntermediyer: semptomatik HF _{rEF} ve merkezi uyku apnesi olan hastalarda adaptif servovenitilasyon zararlı olduğunu umutmayın (170)	<ul style="list-style-type: none"> • Uyku çalışması için sevk et • Şiddetli obstruktif uyku apnesini tedavi edin • Tıbbi uyku uzmanına sevk etmeyi düşünün
Hiperkalemi	KYTT'nin başlatılması ve titrasyonunu sınırlayabilir	Zayıf	<ul style="list-style-type: none"> • Diyet değişiklikleri önerin • Patiromer ile tedavi etmeyi düşünün (not: klinik sonuçlarla ilgili veriler beklenmemektedir veya sodyum zirkonyum siklosilikat)

Palyatif Bakım ve Darülaceze Bakımına Geçiş Nasıl Entegre Edilir

Bakımdaki gelişmeler hastalığın progresyonunu geciktirmiş; ancak nadiren şifa'ya (kür) da yol açmıştır. Öyle ki hastaların, bakıcıların ve sağlık bakım sistemlerinin palyatif bakım ihtiyaçları her zamanki kadar büyüktür. Palyatif bakımın çoğu, palyatif olmayan bakım uzmanları tarafından sağlanır. Buna göre, bu klinisyenler, hasta ve aile tarafından ifade edilen değerler ve hedeflerle tutarlı bir yaşam- sonu planını koordine etme sorumluluğunu üstlenirler.

Aşağıdakiler, palyatif bakım ve darülaceze geçişle ilgili olarak dikkate alınması gereken önemli noktalar:

- **Prensip-1:** Palyatif bakım, bakımın psikolojik ve ruhsal yönlerini birleştirirken ağrının ve diğer rahatsız edici semptomların giderilmesi yoluyla acıyı azaltmaya çalışır.
 - *Eylem:* Israrla bakım hedefleri istemek ve yaşam kalitesine odaklanmak, KY'nin klinik seyri boyunca uygun olup, hastalık ilerledikçe giderek daha önemli hale gelmektedir.
- **Prensip-2:** İyi KY tedavisi, semptomların hafifletilmesinin temel taşıdır.
 - *Eylem:* HF tedavilerinin özenli yönetimi özellikle diüretik ajanlar- semptom yönetiminin kritik bir bileşenidir ve yaşamın sonuna kadar devam etmelidir.
- **Prensip-3:** Palyatif bakım konsültasyonu ve bakım için tamamlayıcı yaklaşımlar, çalışma sonuçları kompleks olsa da dispne, yorgunluk ve ağrı gibi refrakter KY semptomlarını daha da düzeltebilir. Bu yaklaşımlar aynı zamanda hasta memnuniyetini ve yaşam kalitesi ölçütlerini de düzeltir.
 - *Eylem:* Hedeflenen özel palyatif bakım danışmanlığı özellikle kompleks kararlar, refrakter semptomlar ve yaşamın sonu için yardımcı olabilir. Palyatif bakım ekipleri hem KY hem de KY ile ilişkili olmayan semptomların tedavisinde uzmanlığa sahip olmalıdır.
- **Prensip-4:** KY'li hastalar genellikle zaman içinde önemli tedavi kararlarıyla karşı karşıya kalırlar ve her tedavi seçeneğinin yararları ve yükleri üzerinde düşünürken destek sağlanmalıdır.
 - *Eylem:* Karar destek araçları (hasta karar yardımcıları) seçenekleri çerçevelenmeye yardımcı olur ve ardından bunları dinamik ve kişiselleştirilmiş konuşmalar izlemelidir.
- **Prensip-5:** Proaktif, ortak karar alma tartışmaları, gelecekte zor kararları basitleştirir.
 - *Eylem:* Hazırlık planlama tartışmaları; hastalar ve klinisyenler arasında en az yılda bir meydana gelir, klinik durum ve mevcut tedaviler, prognoz tahminleri, hasta değerlerinin ve inançlarının açıklığa kavuşturulması, tedavi kararlarının öngörülmesi ve ileri karar vericileri ve sağlık hizmeti temsilcilerini tanımlayan ileri bakım yönergeleri gözden geçirilir.³ Hastalara bu zor

tartışmalarda yardımcı olacak kaynaklar faydalı olabilir (örneğin Gelişmiş Bakım Eğitimi modülü HFSA: hfsa.org). Büyük prosedürel müdahaleler sırasında benzer hazırlık planlama tartışmaları yapılmalıdır (örneğin, SV destek cihazı implantasyonu, kalp nakli).

- **Prensip-6:** Beklentileri kalibre etmek ve zamanında kararlara rehberlik etmek için klinik yürüğe dikkat etmek gerekir; ancak prognostik belirsizlik kaçınılmazdır ve hastalar ve bakıcılar ile yapılan tartışmalara dahil edilmelidir.
 - *Eylem:* Kötüleştiren hastalık ve «dönüm noktası olayları» (örneğin, hipotansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak tekrarlayan hastaneye yatış veya ilaçların ilerleyici intoleransı) KY'nin klinik seyirindeki yüksek öngörülemezlik seviyelerine bağlı olarak spesifik tahminler olmadan ne kadar zaman kaldığına dair belirsizlikten dolayı hastalar ve aileleri ile daha fazla hazırlık yapılmasını tetiklemelidir.
- **Prensip-7:** “Her şeyi yap’tan yalnızca rahatlık/darülaceze’ye geçiş” genellikle “kaliteli hayatta kalma” aşamasıyla köprülenir ve bu süre zarfında hastalar, yaşamı sürdüren tedavileri başlatmanın veya sürdürmenin faydalarını, risklerini ve yüklerini giderek daha fazla tartar.
 - *Eylem:* Semptomların giderilmesi ve yaşam kalitesi için tıbbi rejimin revize edilmesi, bazı önerilen tedavilerin (örneğin semptomatik hipotansiyon durumunda nörohormonal antagonistlerin azaltılması, defibrilatör tedavisinin deaktivasyonu) kesilmesini ve genellikle önerilmeyen tedavilerin eklenmesini içerebilir (örneğin, dirençli dispne için opioidler).

YOLUN TARTIŞMALARI ve ÖNERİLERİ

Bu güncellenmiş ECDP'nin birincil amacı, KYdEF'li hastaların tedavisinde gerekli olan birçok karar için bir çerçeve sağlamaktır. En önemlisi, bu ECDP'de sağlanan kontrol listeleri ve algoritmalar, yalnızca kronik KY'li yetişkinlerin ve bu durumda KYdEF'li hastaların tedavisine, yönetimine yönelik AHA/ACC kılavuzlarının en son güncellemesi bağlamında uygulanmalıdır.

- Hiçbir kılavuz, yol veya algoritma hiçbir zaman klinik yargının yerini almamalıdır.

KYdEF tedavisi genellikle multidisipliner bakımı içerir, karmaşık karar verme gerektirebilir ve bu ara sıra kırılğan hastaları tedavi etmek için, yönetmek için sağlam bilgi temelinden yararlanır.

KY, önemli bir halk sağlığı sorunudur ve KYTT'de daha geniş bir klinisyen deneyiminin etkilenen hastalara önemli ölçüde fayda sağlaması beklenir.

KYdEF için mevcut teşhis ve tedavilerdeki son değişikliklerle birlikte, etkilenen hastalar için önerilen tedavi stratejilerindeki gelişmeler ile birlikte, optimum

uygulama ile ilgili birçok soru ortaya çıkmıştır. Ek olarak, klinik uygulama kılavuzları gelişmeye devam etmektedir.

Bu bağlamda, KYDEF bakımındaki değişen tablonun mantığını açıklayan önemli literatür alıntılarını, adayların en iyi uygulamalarını ve kanıtlar veya en iyi uygulamaların eksik olduğu durumlarda, hastaları rasyonel bir şekilde tedavi etmek için klinik karar verme şablonları vurgulandı. Daha fazla kanıt ortaya çıktıkça, daha birçok konu açıklığa kavuşturulacaktır.

KAYNAKLAR

EXPERT CONSENSUS DECISION PATHWAY: 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction.

Kılavuz tavsiyelerinde atf apılan kaynaklar aşağıda sunulmuştur:

1. Januzzi JL Jr., Ahmad T, Binder LG, et al. 2019 methodology for creating expert consensus decision pathways: a report of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1138–50.
2. Yancy CW, Januzzi JL Jr., Allen LA, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:201–30.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/ AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147–239.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/ AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:776–803.
5. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141: e139–596.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/ AHA/HFSA focused update on the new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1476–88.
7. Januzzi JL, Butler J, Fombu E, et al. Rationale and methods of the prospective study of biomarkers, symptom improvement, and ventricular remodeling during sacubitril/valsartan therapy for heart failure (PROVE-HF). *Am Heart J.* 2018;199:130–6.
8. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. Btype natriuretic peptide during treatment with sacubitril/ valsartan: the PARADIGM-HF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1264–72.
9. Senni M, McMurray JJV, Wachter R, et al. Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from the TITRATION study. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:491–500.
10. Khariton Y, Fonarow GC, Arnold SV, et al. Association between sacubitril/valsartan initiation and health status outcomes in heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF.* 2019;7:933–41.

11. Januzzi JL Jr., Prescott MF, Butler J, et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA*. 2019;322:1–11.
12. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008.
13. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413–24.
14. Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol HF*. 2014;2:663–70.
15. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the omapatrilat versus enalapril randomized trial of utility in reducing events (OVERTURE). *Circulation*. 2002;106:920–6.
16. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
17. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992;327:685–91.
18. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e003430.
19. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2019;108:1074–82.
20. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1–10.
21. Senni M, McMurray JJ, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail*. 2016;18: 1193–202.
22. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, et al. 2019 ACC expert consensus decision pathway on risk assessment, management, and clinical trajectory of patients hospitalized with heart failure: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1966–2011.
23. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539–48.
24. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:998–1007.
25. Mann DL, Greene SJ, Givertz MM, et al. Sacubitril/ valsartan in advanced heart failure with reduced ejection fraction: rationale and design of the LIFE Trial. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:789–99.
26. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Rationale and design of the comparison of sacubitril/valsartan versus enalapril on effect on NT-Pro-BNP in patients stabilized from an acute heart failure episode (PIONEER-HF) trial. *Am Heart J*. 2018;198:145–51.
27. McAlister F, Wiebe N, Ezekowitz J, et al. Metaanalysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*. 2009;150:784–94.
28. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376: 875–85.
29. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? Findings from the SHIFT(Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59: 1938–45.
30. Bohm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:11–22.

31. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1117–45.
32. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenaleffects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:422–34.
33. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin effects of biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF Trial. *Circulation.* 2019;140:1463–76.
34. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPERORReduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396:819–29.
35. Hickey A, Suna J, Marquart L, et al. Improving medication titration in heart failure by embedding a structured medication titration plan. *Int J Cardiol.* 2016;224:99–106.
36. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38:2739–91.
37. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379:2297–306.
38. Asch FM, Grayburn PA, Siegel RJ, et al. Echocardiographic outcomes after transcatheter leaflet approximation in patients with secondary mitral regurgitation: the COAPT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2969–79.
39. Kang DH, Park SJ, Shin SH, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation.* 2019;139:1354–65.
40. Merit-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001–7.
41. CIBIS-II Investigators Committee. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9–13.
42. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996;334:1349–55.
43. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation.* 1996;94:2807–16.
44. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. Empagliflozin meets primary endpoint in Phase III heart failure trial [Press Release] Published July 30, 2020. Available at: <https://www.boehringer-ingelheim.in/pressrelease/empagliflozin-meets-primary-endpoint-phaseiii-heart-failure-trial>. Accessed October 15, 2020.
45. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of dapagliflozin in patients with HFREF treated with sacubitril/valsartan: the DAPA-HF Trial. *J Am Coll Cardiol HF.* 2020;8:811–8.
46. Honigberg MC, Vardeny O, Vaduganathan M. Practical considerations for the use of sodium-glucose co-transporter inhibitors in heart failure. *Circ Heart Fail.* 2020;13:e006623.
47. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351:2049–57.
48. Testani JM, Stevens SR, Brisco MA, et al. Influence of diuretic dose and route of administration on loop diuretic efficiency: insights from the Diuretic Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure (DOSE-AHF) trial. *J Card Fail.* 2014; 20:S40.
49. Fera LE, MacLean TE, Fischer CM, et al. Navigator-driven remote optimization of guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction: program design and initial feasibility. *J Card Fail.* 2018;24:S99.
50. Gorodeski EZ, Goyal P, Cox ZL, et al. Virtual visits for care of patients with heart failure in the era of COVID-19: a statement from the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2020;26:448–56.
51. Forman DE, Sanderson BK, Josephson RA, et al. Heart failure as a newly approved diagnosis for cardiac rehabilitation: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2652–9.
52. DeFilippis EM, Reza N, Donald E, et al. Considerations for heart failure during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol HF.* 2020;8:681–91.
53. Baumwol J. “I Need Help”—a mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:593–4.

54. Januzzi JL Jr., Camacho A, Pina IL, et al. Reverse cardiac remodeling and outcome after initiation of sacubitril/valsartan. *Circ Heart Fail.* 2020;13:e006946.
55. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TREDHF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019;393:61–73.
56. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, et al. Heart failure with recovered left ventricular ejection fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76:719–34.
57. Karlström P, Alehagen U, Boman K, et al. Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:1096–103.
58. Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. The future of biomarker-guided therapy for heart failure after the guiding evidence based therapy using biomarker intensified treatment in heart failure (GUIDE-IT) study. *Curr Heart Fail Rep.* 2018;15:37–43.
59. Daubert MA, Adams K, Yow E, et al. NT-proBNP goal achievement is associated with significant reverse remodelings and improved clinical outcomes in HFREF. *J Am Coll Cardiol HF.* 2019;7:158–68.
60. Weiner RB, Baggish AL, Chen-Tournoux A, et al. Improvement in structural and functional echocardiographic parameters during chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: mechanistic insights from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:342–
61. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today: Ther Strateg.* 2012;9:e131–9.
62. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377:658–66.
63. Costanzo MR, Stevenson LW, Adamson PB, et al. Interventions linked to decreased heart failure hospitalizations during ambulatory pulmonary artery pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol HF.* 2016;4:333–44.
64. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, et al. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail.* 2015;21:519–34.
65. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, et al. Decision making in advanced heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125:1928–52.
66. Ehrmann Feldman D, Xiao Y, Bernatsky S, et al. Consultation with cardiologists for persons with new-onset chronic heart failure: a population-based study. *Can J Cardiol.* 2009;25:690–4.
67. Fanaroff AC, DeVore AD, Mentz RJ, et al. Patient selection for advanced heart failure therapy referral. *Crit Pathw Cardiol.* 2014;13:1–5.
68. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:157–87.
69. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:1024–42.
70. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:1–23.
71. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, et al. Evaluation for heart transplantation and LVAD implantation: JACC council perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1471–
72. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006;113:1424–33.
73. Chyu J, Fonarow GC, Tseng CH, et al. Four-variable risk model in men and women with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2014;7:88–95.
74. Thorvaldsen T, Benson L, Stahlberg M, et al. Triage of patients with moderate to severe heart failure: who should be referred to a heart failure center? *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:661–71.
75. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318:713–20.

76. Vader JM, Rich MW. Team-based care for managing noncardiac conditions in patients with heart failure. *Heart Fail Clin.* 2015;11:419–29.
77. Wever-Pinzon O, Drakos SG, Fang JC. Team-based Care for advanced heart failure. *Heart Fail Clin.* 2015;11:467–77.
78. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1995;333:1190–5.
79. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, et al. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291:1358–67.
80. Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, et al. Discharge education improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2005;111:179–85.
81. Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter G, et al. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:471–80.
82. White SM, Hill A. A heart failure initiative to reduce the length of stay and readmission rates. *Prof Case Manag.* 2014;19:276–84.
83. Feltner C, Jones CD, Cene CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med.* 2014;160:774–84.
84. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:810–9.
85. Rich MW, Gray DB, Beckham V, et al. Effect of a multidisciplinary intervention on medication compliance in elderly patients with congestive heart failure. *Am J Med.* 1996;101:270–6.
86. McDonald K, Ledwidge M, Cahill J, et al. Elimination of early rehospitalization in a randomized, controlled trial of multidisciplinary care in a high-risk, elderly heart failure population: the potential contributions of specialist care, clinical stability and optimal angiotensin-converting enzyme inhibitor dose at discharge. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:209–15.
87. Bonow RO, O’Gara PT, Adams DH, et al. 2019 AATS/ACC/SCAI/STS expert consensus systems of care document: operator and institutional recommendations and requirements for transcatheter mitral valve intervention: a joint report of the American Association for Thoracic Surgery, the American College of Cardiology, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and The Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:96–117.
88. Slyer JT, Ferrara LR. The effectiveness of group visits for patients with heart failure on knowledge, quality of life, self-care, and readmissions: a systematic review protocol. *JB Libr Syst Rev.* 2012;10:4647–58.
89. Arora S, Thornton K, Murata G, et al. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N Engl J Med.* 2011;364:2199–207.
90. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, et al. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients: Abridged Cochrane Review. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:1028–40.
91. Chaudhry SI, Maffera JA, Curtis JP, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363:2301–9.
92. Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. *Circulation.* 2011;123:1873–80.
93. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al. Implantbased multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;384:583–90.
94. Poppas A, Rumsfeld JS, Wessler JD. Telehealth is having a moment: will it last? *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75:2989–91.
95. Anand IS, Tang WH, Greenberg BH, et al. Design and performance of a multisensor heart failure monitoring algorithm: results from the multisensor monitoring in congestive heart failure (MUSIC) study. *J Card Fail.* 2012;18:289–95.

96. Masterson Creber RM, Maurer MS, Reading M, et al. Review and analysis of existing mobile phone apps to support heart failure symptom monitoring and self-care management using the Mobile Application Rating Scale (MARS). *JMIR mHealth and uHealth*. 2016;4:e74.
97. Gardetto NJ. Self-management in heart failure: where have we been and where should we go? *J Multidiscip Healthc*. 2011;4:39–51.
98. Peterson PN, Shetterly SM, Clarke CL, et al. Health literacy and outcomes among patients with heart failure. *JAMA*. 2011;305:1695–701.
99. Riegel B, Dickson VV. A qualitative secondary data analysis of intentional and unintentional medication nonadherence in adults with chronic heart failure. *Heart Lung*. 2016;45:468–74.
100. Zhang Y, Baik SH. Race/ethnicity, disability, and medication adherence among Medicare beneficiaries with heart failure. *J Gen Intern Med*. 2014;29:602–7.
101. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011;365:2088–97.
102. Kini V, Ho PM. Interventions to improve medication adherence: a review. *JAMA*. 2018;320:2461–73.
103. Vaduganathan M, Fonarow GC, Greene SJ, et al. Contemporary treatment patterns and clinical outcomes of comorbid diabetes mellitus and HFREF: the CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:469–80.
104. Khazanie P, Liang L, Curtis LH, et al. Clinical effectiveness of hydralazine-isosorbide dinitrate therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction: findings from the Get With The Guidelines-Heart Failure registry. *Circ Heart Fail*. 2016; 9:e002444.
105. Fitzgerald AA, Powers JD, Ho PM, et al. Impact of medication nonadherence on hospitalizations and mortality in heart failure. *J Card Fail*. 2011;17:664–9.
106. Chin KL, Skiba M, Tonkin A, et al. The treatment gap in patients with chronic systolic heart failure: a systematic review of evidence-based prescribing in practice. *Heart Fail Rev*. 2016;21:675–97.
107. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2365–83.
108. Zaravalia L, Zaravalia B, Spertus JA, et al. Exploring patients' reasons for discontinuance of heart medications. *J Cardiovasc Nurs*. 2009;24:371–9.
109. Dolansky MA, Hawkins MA, Schaefer JT, et al. Association between poorer cognitive function and reduced objectively monitored medication adherence in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9: e002475.
110. Unni EJ, Farris KB. Unintentional non-adherence and belief in medicines in older adults. *Patient Educ Couns*. 2011;83:265–8.
111. World Health Organization. Adherence to longterm therapies: evidence for action. Available at: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Accessed September 1, 2020.
112. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119:3028–35.
113. Masoudi FA, Baillie CA, Wang Y, et al. The complexity and cost of drug regimens of older patients hospitalized with heart failure in the United States, 1998-2001. *Arch Intern Med*. 2005;165:2069–76.
114. Allen LA, Fonarow GC, Liang L, et al. Medication initiation burden required to comply with heart failure guideline recommendations and hospital quality measures. *Circulation*. 2015;132:1347–53.
115. Fumagalli LP, Radaelli G, Lettieri E, et al. Patient empowerment and its neighbours: clarifying the boundaries and their mutual relationships. *Health Policy*. 2015;119:384–94.
116. Rosenstock IM, Strecher VJ, Becker MH. Social learning theory and the Health Belief Model. *Health Educ Q*. 1988;15:175–83.
117. Bandura A. Human agency in social cognitive theory. *Am Psychol*. 1989;44:1175–84.
118. Conn VS, Ruppap TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2017;99:269–76.

119. Ruppap TM, Cooper PS, Mehr DR, et al. Medication adherence interventions improve heart failure mortality and readmission rates: systematic review and metaanalysis of controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2016;5: e002606.
120. Gandhi S, Chen S, Hong L, et al. Effect of mobile health interventions on the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and metaanalysis. *Can J Cardiol.* 2017;33:219–31.
121. Maddison R, Rawstorn JC, Shariful Islam SM, et al. mHealth interventions for exercise and risk factor modification in cardiovascular disease. *Exerc Sport Sci Rev.* 2019;47:86–90.
122. Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox—medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med.* 2010;362:1553–5.
123. MacLaughlin EJ, Raehl CL, Treadway AK, et al. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? *Drugs Aging.* 2005;22: 231–55.
124. Blood AJ, Fischer CM, Fera LE, et al. Rationale and design of a navigator-driven remote optimization of guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Cardiol.* 2020;43:4–13.
125. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the registry to improve the use of evidence-based heart failure therapies in the outpatient setting (IMPROVE HF). *Circulation.* 2010;122:585–96.
126. Wurmbach VS, Schmidt SJ, Lampert A, et al. Development of an algorithm to detect and reduce complexity of drug treatment and its technical realisation. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020;20:154.
127. Driscoll A, Currey J, Tonkin AM. Nurse-led titration of angiotensin-converting enzyme inhibitors, betaadrenergic blocking agents, and angiotensin receptor blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2016;1:842–3.
128. Lowrie R, Mair FS, Greenlaw N, et al. Pharmacist intervention in primary care to improve outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2012;33:314–24.
129. Eggink RN, Lenderink AW, Widdershoven JW, et al. The effect of a clinical pharmacist discharge service on medication discrepancies in patients with heart failure. *Pharm World Sci.* 2010;32:759–66.
130. Jain A, Mills P, Nunn LM, et al. Success of a multidisciplinary heart failure clinic for initiation and up-titration of key therapeutic agents. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:405–10.
131. Bhat S, Kansal M, Kondos GT, et al. Outcomes of a pharmacist-managed heart failure medication titration assistance clinic. *Ann Pharmacother.* 2018;52:724–32.
132. Gourzoulidis G, Kourlaba G, Stafylas P, et al. Association between copayment, medication adherence and outcomes in the management of patients with diabetes and heart failure. *Health Policy.* 2017;121:363–77.
133. Colvin M, Sweitzer NK, Albert NM, et al. Heart failure in non-Caucasians, women, and older adults: a white paper on special populations from the Heart Failure Society of America Guideline Committee. *J Card Fail.* 2015;21:674–93.
134. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:747–62.
135. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/ valsartan (LCZ696) in heart failure with reduced ejection fraction: the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact of global mortality and morbidity in heart failure (PARADIGM-HF) trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002744.
136. Kaplan A, Streefkerk H, Thorburn C, et al. Comparison of angioedema in heart failure patients treated with sacubitril/valsartan or enalapril in the PARADIGMHF Study. *J Card Fail.* 2016;22:S66–7.
137. Breathett K, Jones J, Lum HD, et al. Factors related to physician clinical decision-making for African-American and Hispanic patients: a qualitative meta-synthesis. *J Racial Ethn Health Disparities.* 2018; 5:1215–29.
138. Krishnaswami A, Steinman MA, Goyal P, et al. Deprescribing in older adults with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2584–95.
139. Yang X, Lupon J, Vidan MT, et al. Impact of frailty on mortality and hospitalization in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008251.

140. Pandey A, Kitzman D, Reeves G. Frailty is intertwined with heart failure: mechanisms, prevalence, prognosis, assessment and management. *J Am Coll Cardiol HF*. 2019;7:1001–11.
141. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6:606–19.
142. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistic—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38–360.
143. Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, DeVore AD, et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry. *Am Heart J*. 2016;182:9–20.
144. Hauptman PJ, Goff ZD, Vidic A, et al. Variability in retail pricing of generic drugs for heart failure. *JAMA Intern Med*. 2017;177:126–8.
145. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295–306.
146. Gaziano TA, Fonarow GC, Claggett B, et al. Costeffectiveness analysis of sacubitril/valsartan vs enalapril in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2016;1:666–72.
147. Ollendorf DA, Sandhu AT, Pearson SD. Sacubitril/valsartan for the treatment of heart failure: effectiveness and value. *JAMA Intern Med*. 2016;176:249–50.
148. Kansal AR, Cowie MR, Kielhorn A, et al. Costeffectiveness of ivabradine for heart failure in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003221.
149. Clarkson EB, Linley A, Frank JS, et al. The implementation of a patient assistance program in a free clinic setting: a case report. *J Health Care Poor Underserved*. 2016;27:1183–91.
150. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883–93.
151. Zaman S, Zaman SS, Scholtes T, et al. The mortality risk of deferring optimal medical therapy in heart failure: a systematic comparison against norms for surgical consent and patient information leaflets. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1401–9.
152. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140: e294–324.
153. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20: 853–72.
154. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28.
155. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–57.
156. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347–57.
157. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436–46.
158. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104–32.
159. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1–76.
160. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70: 252–89.
161. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:e57–185.

162. Bonow RO, O’Gara PT, Adams DH, et al. 2020 focused update of the 2017 ACC expert consensus decision pathway on the management of mitral regurgitation: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2236–70.
163. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;379:2307–18.
164. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:e127–248.
165. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/ NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73: e285–350.
166. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1785–822.
167. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:e71–126.
168. Warner JJ, Harrington RA, Sacco RL, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke. *Stroke.* 2019;50:3331–2.
169. Professional Practice Committee. Professional Practice Committee: Standards of medical care in diabetes- 2020. *Diabetes Care.* 2020;43 Suppl 1:S3.
170. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2015;373:1095–105.
171. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506.
172. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, et al. Reninangiotensin- aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2431–40.
173. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Reninangiotensin- aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2441–8.
174. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1020–6.
175. de Abajo FJ, Rodriguez-Martin S, Lerma V, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet.* 2020;395:1705–14.
176. BRACE CORONA: does temporarily suspending RAAS inhibitors show clinical benefit in hospitalized COVID-19 patients? ACC News Story. Published September 1, 2020. Available at: <https://www.acc.org/ latest-in-cardiology/articles/2020/08/29/02/40/tues-8am-brace-corona-continuing-suspending-ace-inhibitors-arbs-esc-2020>. Accessed October 10, 2020.

6.8.

Ayaktan Hasta Takibinde Klinisyenin Sık Karşılaştığı Zorluklar

KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARININ ÖZ-BAKIMI: AVRUPA KARDİYOLOJİ CEMİYETİ KALP YETERSİZLİĞİ DERNEĞİNDEN PRATİK TEDAVİ ÖNERİLERİ

Self-care of heart failure patients: practical management recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

European Journal of Heart Failure (2020)

doi:10.1002/ejhf.2008

“Hastayı Tedavisinin ‘Direksiyonuna’ Oturtmak”...

Başlarken: KY hastaları için öz-bakım (kendi-kendine bakım) şarttır ve öz-bakımı düzeltmek, dünya çapındaki multidisipliner KY tedavi programlarının ana odak noktasıdır.

- Öz-bakım, sağlığı geliştirme ve önleyici uygulamalar yoluyla sağlığı koruma/sürdürme süreci olarak tanımlanabilir.¹ KY hastaları ve daha etkili öz-bakım davranışı/tutumu olanlar, daha düşük öz-bakım düzeylerine sahip olanlara göre daha iyi yaşam kalitesine, daha düşük mortalite ve yeniden hastaneye kabul oranlarına sahiptir.^{2,3} KY öz-bakımını geliştirmeye odaklanan multidisipliner yönetim programları KY hastalarında KY'yi ve tüm nedenlere bağlı hastaneye yatışları önemli ölçüde azaltmıştır.⁴ Bu, 5624 KY hastasını temsil eden 20 çalışmadan elde edilen bireysel hasta verilerinin bir meta-analizinde; öz-bakım girişimlerinin, KY ile hastaneye yatış zamanına veya tüm nedenlere bağlı ölüm ve KY ile ilgili sadece hastaneye yatış ve KY ile ilgili yaşam kalitesi gibi öz-bakımın faydalı bir etkisi bulunarak doğrulanmıştır.⁴

Herkes (hasta veya sağlıklı) bir düzeyde günlük öz-bakımla meşgul olsa da kişiye KY gibi kompleks kronik bir sendrom teşhisi konduğunda öz-bakıma duyulan ihtiyaç ve spesifik rehberliğin değeri daha belirgin hale gelir. Yanlış anlamalar, yanlış görüşler ve bilgi eksikliği, yetersiz öz-bakıma katkıda bulunur ve bu nedenle hastanın eğitimi hayati önem taşır.⁵

- *Öz (kendi-kendine)-bakım, üç temel kavramdan oluşan kapsayıcı bir kavramdır:* (i) *Öz-bakımın korunması/ sürdürülmesi* (ör. ilaçları reçete edildiği şekilde almak veya düzenlemek, fiziksel aktivitede bulunmak ve sağlıklı bir diyetle bağlı kalmak); (ii) *öz-bakım izleme* (örneğin, düzenli vücut ağırlığının tartımı); ve (iii) *öz bakım tedavi* (örneğin semptomlara yanıt olarak diüretik dozunun değiştirilmesi) (**Şekil 1**). KY'li hastalar için, hastalık yörüngesi/gidişatı sırasında kendi kendine bakımı düzenlemek ve buna adapte olmak gerekli olabilir; örn. bozulma dönemlerinde, komorbiditelerin geliştiği veya hastanın daha gelişmiş tedavilere ihtiyaç duyduğu dönemlerde.



Şekil -1: Öz-bakım, üç temel kavrama dayanan kapsayıcı bir kavramdır: (i) Öz-bakım devamlılığı (örneğin ilaçları reçete edildiği şekilde almayı, fiziksel aktiviteyi sürdürmek), (ii) öz bakım izleme (ör. düzenli tartım), *self-care monitoring* (e.g. *regular weighing*) ve (iii) öz-bakım tedavi (örneğin semptomlara yanıt olarak diüretik dozunun değiştirilmesi).

Bu makale yazılırken ve hazırlanırken dünya, KY'li hastaları orantısız bir şekilde etkileyen, zorlanan sosyal izolasyon ve mesafe ile COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) salgınına karşı mücadele ediyor. Bu durumlarda, acil servis, pratisyen hekim ziyaretleri ve tekrarlayan hastane yatışları gibi sağlık sistemi ile önlenebilir temaslar, bunlara yol açabilen KY stabilitesini korumak ve KY'nin bozulmasını önlemek için öz-bakım, izleme ve tedavi normalden daha da önemlidir.

Çoğu kılavuz, öz-bakım davranışları/hareket tarzı ile ilgili çok genel tavsiyeleri belirtiyor. Bunun nedeni, ayrı öz-bakım davranışlarının etkililiği veya çok spesifik tavsiyelerin etkisine ilişkin kanıt eksikliğidir; örneğin bir kişi kendisini ne sıklıkla tartmalıdır? Aynı zamanda, klinisyenlerin tedaviye rehberlik etmesi için ve hastalarla kararları tartışmasına yardımcı olabilecek birkaç araştırma çalışması ve rehberlik dokümanı vardır.

Bu yazının (2020 ESC HF society position paper) amacı, KY'li hastalara bakan sağlık bakım profesyonellerine* pratik tedavi rehberliği sağlamak için kılavuz tavsiyelerini, diğer ilgili veri ve belgeleri ve KY özbakımına ilişkin uzman görüşlerini ve daha fazla araştırma gerektiren alanları belirlemek için özetlemektir.

- Bu makale, 2011'de yayınlanan öz-bakıma ilişkin önceki HFA (*Heart Failure Association*) tavsiyelerine bir güncelleme fonksiyonu görmektedir.⁶

2011 belgesi son 10 yılda yayınlanan araştırma ve önerilerle güncellendi ve yeniden şekillendirildi. İzleme, seyahat, eğlence, sigara içme üzerine bölümler geliştirildi ve belge öz-bakımla ilgili hasta tercihlerini yansıtacak şekilde genişletildi. Genel olarak, öz-bakım yönetimi ile ilgili tavsiyeler KYdEF, KYaEF ve KYkEF'li kalp yetersizliği olan hastalar için benzerdir; ancak, uygun olduğunda, makalenin bu versiyonunda her EF kategorisi için özel bilgiler eklenmiştir. Yazıda, öz-bakımın her yönü için kılavuzlardaki ifadeler ve ek kanıtlar özetledi, hastalara tavsiyelerde bulunulacak ve profesyonel tutumların ana hatlarını çizecek şekilde düzenledi. Öneriler, stabilizeyi korumaya, değişiklikleri izlemeye ve semptomlara uygun şekilde cevap vermeye yardımcı olan öz-bakım davranışları (hareket tarzı/tutumu) olarak kategorize edildi(Ayrı bir tablo eklendi (**Tablo 1**)).

Stabiliteyi Sürdürmek (Korumak) İçin Öz-Bakım Davranışı

Optimal Beslenme Durumunu Sürdürmek

Güncel Kılavuzlar ve Kanıtlar

Vücut Ağırlığı, Obezite ve Kaşeksi

- Fazla kilo (Overweight), her türlü KY'nin semptom ve bulgularındaki bozulma, artan sol ventrikül kütlesi ve LV zorlanma/yüklenmesi ('strain'= miyokar-

*Healthcare Professional: Resmi eğitim ve deneyime dayalı olarak sağlık bakımı tedavisi ve tavsiyesi sağlayabilen kişiler-hekim, cerrah, hekim yardımcısı (hastabakıcı), eczacı, eczane teknisyeni, tıp asistanı, hemşire, fizyoterapist, mesleki terapist, diş hekimi gibi.

Tablo 1. Kalp Yetersizliği Olan Hastalara Öz-Bakım Konusunda Tavsiyede Bulunmak

<p>Öz Bakım Devamlılığı</p>	<p>Optimal beslenme durumunu koruyun, sürdürün</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vücut kitle indeksiniz >35 kg/m² ise, ağırlık azaltmayı düşünün çünkü bu, fonksiyonel kapasitenizi ve yaşam kalitenizi artırabilir. Mümkünse lütfen bir diyetisyene danışın. Genel öneri, hayvan bazlı, işlenmiş gıdalar ve ilave şeker yerine bitki bazlı gıdaları (meyve, sebze, tohumlar, kabuklu yemişler, baklagiller, tam tahıllı tahıllar) tercih ederek sağlıklı yaşam tarzını ve kilo vermeyi teşvik etmektir. Hayvansal besinler arasında balık ve fermente süt ürünleri ete tercih edilmeli ve kırmızı et alımı en aza indirilmelidir. • Kasıtsız kilo kaybı, KY'nin kötüleşmesinin ve kaşeksinin yaklaştığını bir işaret olabilir ve sağlık hizmeti sağlayıcınızın dikkatine sunulmalıdır. • Aşırı tuz almından kaçının, yani günde 5 gramdan az tutun (bir çay kaşığının hemen altında). Bu, yiyeceklerin hazırlanması sırasında tuz eklenmeyecek; masada tuzluk olmaması; tuzlu atıştırmalıkların tüketimini sınırlamak ve daha düşük sodyum içeriğine sahip ürünleri seçmek ile yapılabilir. • Çok miktarda sıvı almından kaçının. Sıvı alımını yüksek ısı ve nem, mide bulantısı/kusma zamanlarında uyarlayın • Alkol alımını erkekseniz günde iki birim, kadınsanız bir birim alkolle sınırlayın veya alkol KY'nize neden olmuşsa veya katkıda bulunmuşsa, alım yok • Besin maddesi veya vitamin eksikliklerinde takviye düşünülebilir, ancak rutin mikro besin takviyesinin net bir rolü yoktur. Bazı 'doğal' veya bitkisel takviyeler, ilaçlarla etkileşime girebilir veya potasyum açısından yüksek olabilir. Kullanılmaları düşünmeden önce HF ekibinden tavsiye alın. • Tekrarlayan hiperkaleminiz varsa (yüksek potasyum seviyesi), potasyum içeren besinlerin ve takviyelerin miktarı sınırlanmalıdır.
<p>Egzersiz toleransını optimize edin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Günlük ve düzenli egzersiz yapın ve yürüyüş, bisiklete binme, yüzme, koşu, kürek çekme veya hafif egzersiz gibi fiziksel olarak aktif olun • Egzersiz yapmanın güvenli olup olmadığı ve hangi egzersizlerin size en uygun olduğu konusunda sorularınız varsa, HF ekibinizden tavsiye isteyin. • Fiziksel aktiviteyi semptomlarınıza ve kişisel tercihlerinize uyarlayın. • Mümkünse, hafif veya orta derecede nefes darlığı tetiklemeye yetecek düzeyde düzenli egzersiz yapın. Bazıları aşırı atletizmden kaçınılmalıdır. 	<p>Sekstüel aktivite: KY'niz stabil ise, cinsel aktivitenin gereksiz semptomlara neden olmaması koşuluyla, cinsel ilişkiye girme konusunda güvende olun. Erektile disfonksiyon bir sorunsal, olası tedavi için tavsiye isteyin.</p>

İlaç alma

- İlacınızın tedavisine katılmaya çalışın tıbbi tedavinin mantığını, faydalarını ve olası yan etkilerini anlayın.
- Tercih ederseniz, ilaçlarınızı tartışılırken bir aile üyesini size katılmaya teşvik edin.
- Gerekirse ailenizden ve arkadaşlarınızdan yardım isteyin.
- İlaçlarınızı almanızı engelleyen her şeyi sağlık uzmanınızla görüşün.
- Dozet kutusu, elektronik hatırlatıcılar, telefon ipuçları gibi tabletlelerinizi yanınıza almanız gerektiğini hatırlatmaya yardımcı olacak araçları/yardımcıları kullanmayı düşünün.
- KY ilacına başlarken, geçici olarak yorgunluk veya bitkinlik hissedebilirsiniz; bu yaygındır ve genellikle birkaç hafta sonra çözülür.
- Birkaç KY ilacı baş dönmesine neden olabileceğinden, gün boyunca farklı zamanlarda ilaçları aynı aralamak ise yararlıdır. Baş dönmesi durumunda bacaklarınızı kaldırmaya veya yavaşça ayağa kalkmanıza yardımcı olabilir.
- Diüretiklerin neden olduğu günlük yaşam rahatsızlığını sınırlamak için, diüretikleri sabah veya öğle yemeğine kadar almayı düşünün.
- Bir yan etki yaşadığınızı düşünüyorsanız, sağlık uzmanınıza bildirin.

Psikolojik durumu optimize edin

- Endişeleri ve endişeleri tanımaya ve yardım istemeye çalışın.
- Hastaların görüşlerini ve anlayışlarını paylaşabilecekleri destek gruplarına katılmayı düşünün.
- Endişeleriniz/endişeleriniz hakkında aileniz ve arkadaşlarınızla veya bir sağlık uzmanıyla konuşmayı düşünün.
- Kendinizi kötü hissettiğinizde bile fiziksel olarak aktif olmaya çalışın.

Uykuyu optimize edin

- İyi uykunun sağlığı iyileştirdiğinin farkında olun.
- Uykusuzluk yaygındır ve ortaya çıkarsa, günün geç saatlerinde kafeinden kaçınmak gibi 'uyku hijyeni' faaliyetleriyle başlayın.
- Uyumadan önce rahatlatıcı aktiviteler yapmayı düşünün. Akşam yoga ve farkındalık, dışarıda kısa bir yürüyüş gibi uykuyu iyileştirebilir. Uyumadan önceki son saat içinde TV, cep telefonu veya bilgisayar kullanmaktan kaçının.
- Geceleti nefes darlığı (ortopne) nedeniyle daha fazla yastık kullanmanız gerekiyorsa, gece boyunca tekrarlayan uyanma (paroksizmal noktümal dispne) veya uyku apnesi yaşıyorsanız, sağlık uzmanınıza danışın.

Tablo 1. Kalp Yetersizliği Olan Hastalara Öz-Bakım Konusunda Tavsiyede Bulunmak (devamı)

<p>Seyahat ve eğlenceyi adapte edin/uyarlayın</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semptom yüküne ve fiziksel kapasiteye göre seyahat ve boş zaman aktivitelerini planlayın. • Seyahatin uzunluğuna bağlı olarak mümkünse hava yolculuğu yerine trenle seyahat etmeyi düşünün. • Seyahat sırasında hareket kısıtlı olduğunda kompresyon çorapları giyin. • KY ekibiyle seyahat planlarınızı tartışın. • Uygun seyahat sigortasının yapıldığından emin olun. • İlaçlarınızı uçakta kabin bagajında ve aynı miktarda check-in bagajında da alın ve tüm seyahat süresi boyunca yeterli miktarlara sahip olduğunuzdan emin olun, İngilizce ilaçların bir listesini (dozajlar ve jenerik isimler) ve uygunsuz cihaz adını taşıyan ve aynı cihazla hastaları tedavi etmek için gideceğiniz yerdeki tıbbi merkezlerin listesini edinin. • Semptomları izleyin ve sıvı alımını ve diüretik tedavisini neme ve diyetteki değişen tuz almına göre uyarlayın. • Bazı ilaçlarla (amiodaron gibi) güneşe maruz kalmaya karşı olumsuz reaksiyonların farkında olun. • Bazı havayollarının, “risk altındaki”, yolcular için önceden bilgi şart koştuğunu unutmayın. • KY veya/ICD ile araç kullanmaya ilişkin yerel/ulusal/uluslararası düzenlemeleri göz önünde bulundurun. • NYHA sınıf IV hastalarına araç kullanmalarını tavsiye edilir.
<p>Aşılama ve enfeksiyonların önlenmesi</p> <ul style="list-style-type: none"> • İnfluenza ve pnömokok hastalığı için aşı olun.
<p>Sigara ve uyuşturucu kullanımı</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sigarayı bırakın (sigara, e - sigara, nargile). • Keyif verici ilaçlar kullanmayın. • Sigara içmeyi veya uyuşturucu kullanmayı bırakmak için tavsiye ve destek alın. Aile üyelerini ve arkadaşlarınızı size desteklemeye teşvik edin.

Öz -bakım izleme (Tablo 2, aşağıda).

- KY semptom ve bulgularını izleyin
- Komorbiditelerin bozulması ve dehidratasyon gibi diğer semptomları izleyin
- Yan etkileri izleyin
- Öz bakım yönetimi davranışlarına verilen yanıtı izleyin

Öz bakım tedavi

- Semptomsuz düşük kan basıncı ölçümleri endişelenmek için bir neden değildir.
- Diüretik dozunu, KY tedavi ekibinin aldığı tavsiyelere göre, özellikle semptomlara ve kilo değişikliklerine göre ayarlayın.
- Desteye ve tavsiye ihtiyacı duyduğunuzda bir sağlık uzmanıyla iletişime geçmekten çekinmeyin.
- Sağlık uzmanımıza spesifik semptomlar için hangi stratejiyi uygulayacağımızı sorun.
- Bir sağlık uzmanına başvurmakta tereddüt etmeyin, örn. şüphe duyduğunuzda pratisyen hekiminiz veya HK Yekibi.

Tablo 2. KY'li Hastaların Kendi Kendine İzlemesine Yönelik Değişiklikler

Ne izlenmeli?	Neden izlemelisiniz? Muhtemelen ilgili
<p>Semptom ve Bulgular:</p> <p><i>Nefes darlığı dispne</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktivite sırasında (düz yürümek, yürüyen merdivenler) • Düz yatarken/akşam • Aktivite sırasında <p><i>Ödem</i> (Bacaklar, eller kalçalar, bel, skrotum)</p> <p><i>Göğüs ağrısı</i></p> <p><i>İştahsızlık bulantı</i></p> <p><i>Bitkinlik yorgunluk</i></p> <p><i>Öksürük /wheezing</i></p> <p><i>Susuzluk</i></p> <p><i>Palpasyonlar</i></p> <p><i>Başdönmesi</i></p> <p><i>Aktivite düzeyinin azalması</i></p> <p><i>Kilo: aynı koşullarda düzenli günlük (örneğin sabah tuvaleti sonrası, hafif giysilerle), ayın tartı ölçüğünü kullanarak</i></p> <p><i>Nabız</i></p> <p><i>Kan basıncı</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sıvı yüklenmesi, artmış volüm yükü (nispeten yüksek kan basıncı), komorbiditeler (kronik obstrüktif akciğer hastalığı), kardiyak iskemi. <p>Volüm yüklenmesi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiyak iskemi, aşırı sıvı yüklenmesi, artmış afterload (nispeten yüksek tansiyon), komorbiditeler, anksiyete • Aşırı volüm yüklenmesi, anksiyete ve böbrek bozukluğu • Sıvı yüklenmesi, K'nin ilerlemesi, ilaçların yan etkisi, uyku problemleri, anemi • Aşırı sıvı yüklenmesi, ilacın yan etkisi, komorbiditeler (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) afterload artışı (kan basıncında nispi artış) • Dehidratasyon, KY'nin ilerlemesi, ilaçların yan etkisi (diuretikler) • Aritmi • Düşük tansiyon (yan etki), KY'nin şiddeti, aritmi, dehidratasyon • Klinik olarak bozulma, anemi • Ani ağırlık artış sıvı yüklenmesi • Kilo kaybı: yetersiz beslenme, ani dehidratasyon • Sıvı yüklenmesi, aritmi, KY'nin şiddeti • İlaç yan etkisi, hipertansiyon/ortostatik hipotansiyon
<p>İzlenecek/değerlendirilecek diğer sorunlar</p> <p><i>Desteğe ihtiyaç var</i></p> <p>Beslenme durumu/gıda alımı</p> <p>Ateş, ishal/kusma</p> <p>Depresif duygular, düşük ruh hali, anksiyete</p> <p>Öz- bakım tedavi davranışına cevap</p>	<p>Neden izleme?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pratik ve duygusal desteğe ihtiyaç duyulabilir • Yetersiz beslenmeyi önlemek için • İlaçları, sıvı alımını uyarılama, muhtemel akut komorbiditeleri teşhis etme ihtiyacı • Olası bozulma, desteğe ihtiyaç duyma • Gelecekte semptomlara verilen reaksiyonları teyit etme veya değiştirme ihtiyacı

diyol gerginlik) ile ilişkilidir. Kaşeksi kötü prognozla ilgili ve son dönem KY ile ilişkilidir. Morbit obez hastada en az %10 kilo kaybı ve pozitif sol ventrikül remodelingi sağlamak için bariatrik cerrahi önerilebilir.⁷⁻¹⁰

- Bununla birlikte, daha yüksek VKİ (vücut kilo indeksi)'ye sahip ve doğrulanmış KY tanısı olan hastaların daha düşük VKİ'ye sahip olanlara kıyasla daha düşük mortaliteye sahip görüldüğü “KY-obezite paradoksu” hakkında hala tartışmalar vardır. VKİ 40 kg/m² olarak tanımlanan morbit obeziteli KY hastalarının prognozuna ilişkin sınırlı veri vardır; bununla birlikte, bu grup daha kötü sonuçlara sahip gibi görünmektedir (genel olarak düşük kilolu KY hastalarına benzer şekilde artan mortalite); bu alt grup için anlamlı kilo kaybı önemli sağlık risklerini azaltmakla ilgilidir. Büyük olasılıkla bariatrik cerrahi ile önemli bir kilo kaybı sağlanabilir.¹²
- KY'de kaşeksi, konjesyon, enflamasyon, malabsorbsiyon, anoreksi ve nöro hormonal aşırı aktivasyon ile ilgilidir ve sonuçta artan mortalite ile ilişkilidir.⁹
 - Kalp yetersizliğinde kaşeksi, genellikle önceki 6-12 ay içinde >%5 veya >%7.5'e kadar kasıtsız, ödemsiz kilo kaybı veya sarkopeni, zayıflama ve anormal biyokimya kanıtı ile VKİ <20 kg/m² olarak tanımlanmıştır.^{10,13}
 - Kaşeksi kriterlerini karşılayan hastalar, KY ekibi tarafından dikkatlice incelenmeli ve optimize edilmiş tedavi, egzersiz tavsiyesi ve beslenme desteği almalıdır.

Sıvı ve Tuz Alımı

- ***Sıvı alımı:*** Kılavuzlar, semptomları hafifletmek için hastaların şiddetli KY'de sıvı alımını 1,5-2 L ile sınırlamalarını önermektedir; sıcak ve nemli havada veya aşırı sıvı kaybı durumunda alım artırılır (ve/veya diüretikler azaltılır).^{14,15} Düşük düzeyde kanıt içeren çok sınırlı veriler, sıvı kısıtlamasının KY'de hastaneye yatma riskini azaltabileceğini öne sürdü.^{16,17} Oysa diğer raporlar sonuçların düzeltilmesi için yararlı olmadığını ve hastaların yaşam kalitesi için daha kötü olduğunu öne sürdü.¹⁶ Hiponatremili hastalarda sıvı kısıtlamasının özellikle önemli olduğuna inanılmaktadır; ancak hastanede yatan KY ve hiponatremi hastalarında yapılan gözlemsel bir çalışmada sıvı kısıtlaması, serum sodyumunda anlamlı bir artışla ilişkili bulunamadı.⁸
- ***Tuz alımı:*** KY'de tuz alımını sınırlamanın faydalarına dair sağlam bir kanıt yoktur. NYHA sınıf III-IV KY'de, günde >3 g tuz alımı, hastaneye yatış ve ölüm riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.^{19,20} Oysa NYHA sınıf I – II KY'de <2 g tuz alımı artmış risk ile ilişkiliydi.¹⁹ Diğerleri, sodyum kısıtlamasının kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatma riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu açıkladı.²¹ 479 KYDEF hastasını içeren dokuz çalışmanın yeni bir sistematik incelemesi sonuçsuz kaldı.²²

- Günde <5 g sağlıklı tuz alımı için Dünya Sağlık Örgütü'nün genel nüfusa yönelik önerisinden daha fazla tuz alımının azaltılması önerilmemektedir (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/saltreduction>).

Alkol

- Alkol tüketimi ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki genel zararın kanıta dayalı artmasına rağmen hala tartışmalıdır.²³
- Alkol tüketimi, özellikle aşırı içki içmek ve supraventriküler aritmilerin arasında (özellikle kalp yetersizliği semptom/bulgularını hızlandırabilen veya kötüleştirebilen paroksizmal atriyal fibrilasyon ile) bir ilişki vardır. Alkol yoksunluğu (abstinence), aritmi yükünü azaltabilir.²⁴
 - Rehberde tavsiye edilen alkol miktarlarından daha fazla tüketmek (erkeklerde günde iki birim ve kadınlarda günde bir birim) KY gelişimi ile ilişkilidir ve bu nedenle bu miktar alkol alımının aşılması önerilir. Bununla birlikte, alkole bağlı KY'de, tam yoksunluk tavsiye edilir ve eğer başarılırsa, önemli klinik iyileşme ile ilişkilidir.^{14,25}

Besinler, Yiyecekler ve Vitamin Takviyeleri

- Kılavuzlar, hem KY (aşırı demir yükü) etiolojisinin belirlenmesine yardımcı olmak için hem de demir desteğinin gerekli olup olmadığına rehberlik etmek için demir (ferritin ve transferrin saturasyonu) seviyelerinin kontrol edilmesini önermektedir.
- İntravenöz demirin yaşam kalitesini, zirve oksijen tüketimini ve egzersiz kapasitesini düzelttiği ve KY için yeniden yatışları azalttığı bulunmuştur.^{14,26-28} İntravenöz demir desteğinin mortalite ve hastaneye yatışlar üzerindeki etkisini araştıran randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir.²⁹
 - Oral tedavinin egzersiz kapasitesini artırmada etkisiz olması nedeniyle diyetle alınan demir desteğinin artmasının KY'de herhangi bir yararı olup olmadığı belirsizliğini koruyor.³⁰

Hiperkalemi, kronik KY'li hastaların %40'a varan kısmında görülür. Hiperkalemi, KY hastalarında daha kötü sonuçlar, hastaneye yatış ve mortalite ile ilişkilidir ve düzeltilmelidir. Hiperkalemi, eşzamanlı alınan ilaçlar ve beslenme/bitkisel takviyelerin neden olduğu iyatrojenik olabilir.³¹

- Spesifik besinlerin eksiklikleri (örn. Selenyum, koenzim Q10, çinko, demir, protein, tiamin) KY ile ilişkilidir.³²

Takviyeler/desteklerin güvenli kullanımına dair çok az kanıt vardır. Yetersiz alım ve düşük plazma mikrobessincik seviyeleri, olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiş olmasına rağmen, tedavi edici dolgunluktan faydayı destekleyen kanıtlar sınırlıdır. Tiemin (özellikle alkoliklerde) ve koenzim Q10 ile takviye/destek en fazla klinik çalışma verisine sahiptir.^{33,34}

- Spesifik mikro besinlerde eksik olan hastalar dışında, KY tedavisinin bir bileşeni olarak rutin mikro besin takviyesinin açık bir rolü yoktur.^{10,32}

Klinik Uygulama ve Hastaların Bakış Açıları **[Klinik Pratik ve Hastaların Perspektifi]**

Hastalar ve bakıcıları için biçimlendirilmiş tavsiyeler; gerçek gıda ve sıvı alımları, semptomlar ve mevcut ilaç kullanımları dikkate alınarak sağlanmalıdır.

- Düşük yaşam kalitesine ve düşük yaşam beklentisine sahip ağır kalp yetersizliği hastaları, sınırlı fayda sağlayabilecek kapsamlı yaşam tarzı değişiklikleri ile yüklenmemelidir.

Profesyonel Tutumlar ve Davranışlar

- Başkalarını yaşam tarzı seçimleri veya davranışları nedeniyle yargılamayın.
- Hastayı sağlıklı ve çeşitli bir diyetle eğitin. Bu, KY ekibinin bir ekip üyesi tarafından yapılabilir ve uzman bir diyetisyene danışması gerekebilir.
 - Kilo kaybı metabolik ve fonksiyonel faydalar sağlayabileceğinden, özellikle gençse, fonksiyonel olarak aşırı kilolu ve morbit obezite (örn. VKİ > 35 kg/m²) ile sınırlıysa, seçilmiş hastalar için kilo vermeyi tavsiye etmek mantıklıdır. Bununla birlikte, kilo kaybı özellikle zaten kronik KY'yi tedavi eden hastalar ve bakıcılar için zor olabilir.¹⁰
- Her ayaktan tedavi görüşmesinde yiyecek alımını sorun. Kaşeksi ile olumsuz klinik sonuçlar arasındaki güçlü ilişki nedeniyle KY'li hastaların en az yılda bir kez kasıtsız kilo kaybı açısından taranması mantıklıdır.
 - Kilo kaybını ve iştah kaybını erken tespit etmek önemlidir.

Öncelikle kanser hastalarına odaklanan araştırma, 'kaşeksi' denen şeyin tanımlanması ve özel beslenme danışmanlığı sağlanmasının beslenme durumunun korunmasına, tedavi toleransının ve klinik sonuçların düzeltilmesine yardımcı olduğunu buldu.³⁵ Bu tür bulgular bir KY popülasyonu için de geçerli olabilir

- Hasta hikayesi gerekli olabileceğini gösteriyorsa demir seviyelerini ve diğer mikro besincikleri kontrol etmek için düzenli (yılda iki kez) kan testleri yapmayı düşünün.¹⁰

- Yetersiz beslenme veya alkol bağımlılığı ile başvuranlara danışmanlık sunulmalı.
 - Kaşeksi, morbit obezite veya sağlıksız gıda alımı olan hastalara kardiyovasküler uzmanlığa sahip beslenme uzmanına veya diyetisyene yönlendirme önerilmelidir. Hasta alkol almayı bırakmak istiyorsa, destek için yönlendirmeyi (bağımlılık uzmanlığı) düşünün.
- Hastalara herhangi bir destek (vitaminler dahil) alıp almadıklarını ve bunun gerekçesini sorun. Takviyeler, büyük randomize çalışmalarda çalışılmamıştır ve genel öneri;
 - Bu mikro besinciklerin tükenmesini önlemek için bunların çeşitli bir diyetten elde edilmesidir.

Bazı takviyeler pahalı olabilir, bazıları hasta ve sağlık hizmeti sağlayıcısının (Health care provider: Sağlık hizmeti sağlayıcısı;-ilaç, ameliyat ve tıbbi cihazlar dahil olmak üzere sağlık bakımı tanı ve tedavi hizmetleri sağlamak için lisanslı bir sağlık uzmanı veya bir sağlık tesisidir) haberi olmadan yüksek seviyelerde sodyum veya potasyum içerir.

Gelecekteki Araştırmalar İçin Öneriler

- Kalp yetersizliği olan aşırı kilolu hastalar için özel olarak (bireysel) tasarlanmış kilo tedavisi.
- KY hastalarında optimum sıvı ve tuz tedavisi.
- Kaşektik hastalar için optimum diyet tavsiyesi

Egzersiz Toleransını Optimize Edin ve Cinsel Aktiviteye Devam Edin

Güncel Kılavuzlar ve Kanıtlar

- Egzersiz eğitimi fonksiyonel kapasiteyi, yaşam kalitesini düzeltebilir/artırabilir ve hastane yatışlarını azaltabilir.³⁶
 - Kılavuzlar düzenli fiziksel aktivite ve/veya egzersiz eğitimi önermekte ve bunların KY'li hastalarda etkili ve güvenli olduğunu belirtmektedir.^{24,25,37}
- Aşırı atletizm, doğrudan nedensellik kurulmamış olmasına rağmen, birkaç farklı olumsuz KY fenotipiyle ilişkili bulunmuştur.³⁸
 - NYHA sınıf I veya II'deki hastalar ve NYHA sınıf III veya IV hastaların durumları stabil ise ve optimal şekilde tedavi ediliyorsa cinsel aktivite devam ettirilebilir.³⁹

Klinik Uygulama ve Hastaların Bakış Açıları

- Fiziksel aktivite tavsiyesi, hastaların görüşleri, tercihleri, ihtiyaçları ve değerlerini içermelidir.

Profesyonel Tutumlar ve Davranışlar

- Hastalara rutin klinik görüşmelerin bir parçası olarak fiziksel aktivite ve egzersiz toleransı hakkında sorular sorun.
- Egzersize dayalı bir kardiyak rehabilitasyon programına sevk edin.
- Bir hasta tanı konduktan sonra egzersizi tekrarlamaktan korkar veya mücadele ederse (yerine getirmek için uğraşırsa) onu destekleyin ve empatik olun. Pek çok farklı egzersiz türü olduğunun farkında olunmalı ve hastanızı hangisinin en iyi olacağını seçmeye dahil etmeli.
 - Egzersiz modalitesini seçerken, hastanın tercihleri ve yetenekleri, yaşı, eşlik eden hastalıkları, boş zaman ve çalışma alışkanlıkları, lojistik kısıtlamalar ve egzersiz eğitim tesisleri ve ekipmanlarının mevcudiyeti dikkate alınmalıdır.⁴⁰

EXPERT aracı (tool)*, standartlaştırılmış ve yine de kişiselleştirilmiş bir eğitim programı için kullanılabilir.⁴¹

- Eğitim protokollerinin şiddeti (aerobik ve anaerobik), tipi (dayanıklılık, direnç ve güç), metodu (sürekli ve aralıklı), uygulama (sistemik, bölgesel ve solunum kası), kontrolü (gözetimli ve gözetimsiz) ve ortamı (hastane/merkez ve ev tabanlı) açısından her hastaya göre uyarlanması gerekir.⁴¹
- Cinsel aktivite ile ilgili sorunları, hastaların cinsel sorunları ve KY arasındaki ilişkiyi tanımak ve erektil disfonksiyon için farmakolojik tedavi veya gerekliyse uzmana sevk etme sağlanır.
 - Hastaları enerji tüketimi/egzersiz toleransı ve cinsel sorunlar ile KY arasındaki ilişki hakkında bilgilendirin. Hastanın eşini de bu tartışmalara dahil etmeyi düşünün.

*-EXPERT tool: Egzersiz temelli rehabilitasyon, kardiyovasküler hastalığı (KVH) olan veya KVH riski taşıyan hastalar için çok önemlidir. Aşağıdakilere katkıda bulunabilir:

- Daha iyi kardiyovasküler risk faktörü kontrolü
- Düzeltilmiş yaşam kalitesi
- Hastaneye yatış sıklığında azalma
- Maliyet etkinliği

Gelecekteki Araştırmalar İçin Öneriler

- KYKEF’li hastalar, çok yaşlı, kaşektik veya zayıf hastalar gibi spesifik KY popülasyonları için egzersiz programları.
- KY’li hastalarda egzersiz performansını artırmada Telerehabilitasyon etkilerinin rolü.

İlaça Bağlılığı/Uyumu Optimize Etmek

Güncel Kılavuzlar ve Kanıtlar

- Uyumsuzluğun nedenleri çok faktörlüdür ve etkili girişimler arasında, KY ilaçlarının ve öz bakımın faydalarının anlaşılmasının yanı sıra sağlayıcılarına ve sağlık sistemine erişim ve güvenin düzeltilmesi yer alır.⁴²
- Uyumsuz hastalarda hastaneye yatış ve dekompanasyon oranları önemli ölçüde artmıştır.⁴³
 - Kılavuzlar, özellikle bağlılık ve öz-bakıma vurgu yaparak hasta eğitiminin sağlanmasını önermektedir.¹⁴
 - Depresyon, kırılgnalık/’frailty’ ve algılama/ bilişsel gerileme, uyumu etkileyecek klinik faktörlerdir.^{42,44-46}
- Aile üyeleri ve gayri resmi bakıcılar, öz bakıma uyumu geliştirmede önemli bir role sahiptir.^{47,48}

Klinik Uygulama ve Hastaların Bakış Açıları

Birçok hasta ve aile üyesi, ortak karar verme ve sağlık eğitimini talep edip, takdir etmektedir. Bağlılığı optimal olarak ele almak için saygılı bir ilişkiye ihtiyaç vardır.⁴⁹ Polifarmasiye öncelik verilmeli (sağkalım, yaşam kalitesi, semptomlar, yan etkiler) ve dikkatle değerlendirilmeli, hastalar ve bakıcılar ile tartışılmalıdır. Komorbiditesi olan hastalarda ilaç kullanımı optimize edilmelidir.

- Benzer farmakodinamik etkilere sahip ilaçlar için, kombinasyon tedavisi yerine hedef dozda kanıta dayalı ilacı tercih edin.

Profesyonel Tutumlar ve Davranışlar

- Polifarmasi mümkün olduğunca önlenmeli.
- Endikasyonlar, faydalar, dozajlar, etkiler ve yan etkiler hakkında yazılı ve sözlü bilgi sağlanmalı ve optimum zaman çizelgesi, kaçırılan doz durumunda ne ya-

pılması gerektiği gibi pratik konular tartışılmalıdır. Bu, hastaların ihtiyaçlarına, anlayış düzeylerine ve tercihlerine göre uyarlanmalıdır.

- Hasta uygunsuz ve rıza gösteriyorsa, bakıcıları dahil etmeyi düşünmeli.
- KY ekibinin üyeleri, komorbidler ile ilişkili polifarmasi, günde birden fazla doz almak, yaş, bilişsel (algılama) sorunlar, hastanın anlayışı, bağımlılığı ve zayıf sosyal destek dahil olmak üzere birçok farklı faktörün bağıllığı etkilediğinin farkında olmalıdır.⁵⁰
- Hastanın tedavilerindeki her bir ilacın rolünü anlayıp anlamadığını kontrol edin, ilaçlarını alıp almadığını sorun ve her klinik karşılaşmanın rutin bir parçası olarak ilaç almanın olası engelleri olup olmadığını sorun. Eczane kayıtlarının (reçeteleri toplayarak) tartışılması bağıllığın önündeki olası engelleri tartışmak için bir seçenek olabilir.
- Gerekirse diğer sağlık hizmeti sağlayıcılarına (örn. Psikolog, pratisyen hekim, KY eczacısı) sevk etmeyi düşünmeli. Genel pratisyen dahil olmak üzere multidisipliner bir ekip karmaşık komorbiditeleri olan hastaların tedavi planlarına dahil edilmeli.

Gelecekteki Araştırmalar İçin Öneriler

- e-Sağlık dahil olmak üzere ilaç tedavisine uyumu düzeltme ve izlemeye yönelik yaklaşımlar

Psikolojik Durumu Optimize Etmek

Güncel Kılavuzlar ve Kanıtlar

- KY semptomları olan birçok hasta (NYHA sınıf II – IV) anksiyete ve depresyondan mustarıptir. KY ve depresif semptomları olan hastaların oranı hastanede yatarken yaklaşık %70'e yükseldi.⁵¹ Depresif bulgular ve anksiyete, diğer öz-bakım davranışları (egzersiz, bağıllık), karar verme sürecine katılım ve aile dinamikleri için (olumsuz?) sonuçlar doğurabilir.⁵² Depresyon, artmış mortalite ve hastaneye yatışlar ile ilişkili ciddi semptomlar ile birlikte, sağlık hizmeti kaynaklarının artan kullanımı için bağımsız bir risk faktördür.^{51,53}
 - İyi bir psikolojik destek hem hastalar hem de aileler için önemlidir.¹⁴
- Depresyon, artan risk alma davranışları, uyumsuzluk ve sosyal problemlerle ilişkilidir.⁵⁴
 - 19 randomize kontrollü çalışmanın (3447 hasta) sistematik bir incelemesi ve meta-analizi, egzersizin sağlık (esenlik, iyi oluş) üzerindeki faydasını göstermiştir.⁵⁵

- Antidepresanların kullanımı KY hastalarında güvenli olup, mortalitede artışla ilişkili değildir. Bununla birlikte, antidepresan kullanımının depresyon veya kardiyak sonuçlarda anlamlı düzelme sağladığına dair kanıtlar yetersizdir.^{56,57}
- Tai-Chi, yoga, meditasyon, rahatlama ve stres tedavisi gibi girişimler yaşam kalitesi ve psikolojik durumu düzeltebilir.⁵⁸⁻⁶⁰
 - Bilişsel davranışçı tedavinin (*Cognitive behavioural therapy*) KY hastalarında depresif semptomları azalttığı bulundu.^{61,62}
 - Aile temelli eğitim, 3 ve 6 aylık takiplerde yaşam kalitesini artırabilir.⁴⁷

Klinik Uygulama ve Hastaların Bakış Açıları

KY ile yaşamak stresli ve zorlayıcı olabilir, hastalar genellikle anksiyete ve depresyon gibi zihinsel sıkıntılar bildirirler.⁶³

Profesyonel Tutumlar ve Davranışlar

- Anksiyete ve depresyon için tarama yapılmalı. Akıl sağlığını doğru bir şekilde değerlendirmek ve sorunları belirlemek için kendi kendini bildiren/rapor eden ('selfreported' = öz rapor) anketleri kullanmayı düşünün.
- Aile de dahil edilmeli (hasta tarafından kabul edilirse).⁶⁴
- Hastalık, tedavi seçenekleri ve öz-bakım (örn. egzersiz) ile ilgili bilgileri düzenli olarak iletin ve hastaları egzersiz, farkındalık gibi non-farmakolojik tedaviye katılmak için motive edin.
- Gerektiğinde psikiyatrik/psikolojik girdi için yönlendirmeyi düşünmeli.
- Hastaya psikolojik tepkileri artıran iş ve mali kaygılar hakkında sorun; hasta yardım almaya uygunsa bunlar düzeltilebilir.

Gelecekteki Araştırmalar İçin Öneriler

- KY hastalarında depresyon ve anksiyete için optimum tarama ve tedavi.

Uyku Optimize Edilmeli

Güncel Kılavuzlar ve Kanıtlar

- Kalp yetersizliği olan hastalar, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne ve nokturi ile sonuçlanan pulmoner sıvı yüklenmesi dönemleri nedeniyle sıklıkla tatmin edici olmayan ve yetersiz uyku (kalite ve zamanda) yaşarlar.⁶⁵

- KY hastalarında psikolojik sorunlar (anksiyete, depresif ruh hali) ve obezite genellikle uykusuzluk ile ilişkilidir.
- Çalışmalar, KY hastalarının neredeyse %75'inin uyku bozukluğu ve kötü uyku kalitesi; %44'ünün huzursuz uyku bildirdiğini ve %41'inin de uykuya dalmakta güçlük çektiğini gösterdi. Dahası, %39'u erken uyanma yaşıyor ve %32'si erken veya kısa gece uyanışlarından sonra uykuya dönmekte zorlanıyor.⁶⁶⁻⁶⁸
- Kötü uyku kalitesi, KY'li hastaların öz-bakımı yeterince gerçekleştirme becerisini etkileyebilir.^{69,70}
- Uykuda solunum bozukluğu, KYdEF'li hastaların %50'den fazlasını etkiler.⁶⁵
 - KY daha şiddetli hale geldikçe, merkezi uyku apneli Cheyne-Stokes solunum prevalansı (hiperventilasyona bağlı hipokapni ile osilatuar ventilasyon paterni ile karakterize edilir) belirgin bir şekilde artar.⁷¹
- KY hastalarında yaygın olan diğer ana uyku bozukluğu tipi obstrüktif uyku apnesidir (OUA).
 - OUA, hasta aşırı kilolu, diyabetik veya geniş bir boyun çevresi, retro veya prognatizme sahipse özellikle yaygındır.⁷² Ayrıca OUA, KYKEF'ye katkıda bulunan komorbiditelerden biri olarak kabul edilmektedir.
 - Pozitif basınçlı maske tedavisi (CPAP) KY ve OUA'da düşünülebilir. CPAP'li KY hastalarında OUA tedavisinin semptomları, kalp fonksiyonunu, kardiyovasküler hastalığın biyomarkerlerini ve yaşam kalitesini düzeltebileceğine dair bazı kanıtlar vardır; ancak mortalitede düzelleme için kanıt zayıftır.⁶⁵
 - KYdEF ve ağırlıklı olarak santral uyku apnesi olan hastalar, daha yüksek bir ölüm oranına yol açabileceğinden adaptif servo ventilasyon almamalıdır.⁷¹

Klinik Uygulama ve Hastaların Bakış Açıları

Uyku ile ilgili sorunlar klinik değerlendirmenin bir parçası olmalıdır ve aşırı sıvı yüklenmesi, OUA gibi alıta yatan nedenler veya anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sorunlar bir girişim ile teşhis edilmeli ve ele alınmalıdır.

Profesyonel Tutumlar ve Davranışlar

- Uykusuzluğun önemli zihinsel ve fiziksel sağlık sorunlarına neden olabileceğinin farkında olunmalı.
 - Rutin olarak uykunun doğası ve kalitesi sorulmalı.
 - Hastaların uykudan sonra dinlenmiş hissedip hissetmediklerini kontrol etmeli.
 - Hastalar uyku bozukluğunu tarif ettiğinde, övolemik olup olmadıkları kontrol edilmeli.

- Uygun depresyon ve anksiyete skorlarını uygulayın ve gerektiğinde psikiyatrik/psikolojik girdiye yönlendirmeyi düşünün.
- Hastanın eşine uyku problemlerini sormayı düşünmeli.
 - Hastanın horladığını, uyku apnesi olduğunu veya gündüz uykululuk sergilediğini bildirebilirler; ancak ikincisi sempatik stimülasyona bağlı olarak seyrek olabilir.⁷³
 - Uykuda solunum bozukluğundan şüphelenildiğinde, apnenin teşhisi ve türünü doğrulamak için resmi bir uyku çalışması yapılmalı.
- OUA varlığında, zayıflama/kilo kontrolü (ilgiliyse) konusunda tavsiyelerde bulunmalı ve gecelik en az 6 saat düzenli CPAP kullanımı savunulmalı.
 - Uyku ilaçlarının yararlarını ve zararlı etkilerini düşünmeli ve dikkatlice tartışmalı.
 - Benzodiyazepinler, tolerans ve bağımlılık olasılığı nedeniyle genellikle önerilmezler. Yaşlı erişkinlerde benzodiyazepinler algılama/kavramayı, hareketlilik ve sürüş becerilerini bozabilir ve düşme riskini artırabilir.

Antihistaminikler güvenlidir; ancak gündüz uykululuğuna neden olabilir. KY’de melatonin kullanımına ilişkin hiçbir kanıt yoktur. Zopiklon* daha sık kullanılır ve genellikle benzodiyazepinlerden daha güvenli kabul edilir.^{74,75}

Gelecekteki Araştırmalar İçin Öneriler

- KY hastalarında uyku ilacı kullanımının etkileri ve uzun vadeli klinik sonuçları.
- KY’li hastalarda uyku kalitesinin belirleyicileri ve komorbiditelerle ilişkileri.
- KY hastalarında uyku kalitesinin etkileşimi ve öz-bakım becerisi.

Seyahat ve Eğlenceyi Uyarlayın/Adapte Edin

Güncel Kılavuzlar ve Kanıtlar

Hava yolculuğu: Kardiyovasküler (KV) hastalığı bulunan kişiler için seyahat sırasında KV olayların insidansı artmıştır.⁷⁶ Hava yolculuğu sırasında ortaya çıkan

*Zopiclone etkin maddesi (zopiclone’nun bir türevidir). Zopiklon, kötü uykusuzluk nöbetlerini tedavi etmek için alınabilen bir tür uyku hapıdır. • Zopiklon genellikle sadece 2 ile 4 hafta süreyle reçete edilir. Bunun nedeni, vücudunuzun buna hızla alışması ve bu süreden sonra aynı etkiye sahip olma ihtimalinin düşük olmasıdır. Vücudunuz da ona bağımlı hale gelebilir. • Yaygın yan etkiler, ağzınızda metalik bir tat, ağız kuruluğu ve gündüz uykusu halidir.

IMO VANE ® 7.5 MG film kaplı tablet (20 Tablet) EİP ECZACIBAŞI İLAÇ PAZARLAMA A.Ş

tıbbi acil durumların %8'i kardiyak nedenli olaylardır. KY dekompanasyonu, KV acil durumlarının yaklaşık %4'ünü temsil eder.⁷⁸ Dahası, KY hastalarında uzun mesafeli uçuşlarda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişme riski daha yüksektir.^{79,80}

- Semptomlar veya ilaçlarda yakın zamanda değişiklik olmaksızın stabil KY'li yolcular genellikle hava yolculuğunu ve buna bağlı hafif hipoksiyi tolere edebilirler.⁷⁹⁻⁸²
- NYHA sınıf III ve IV dahil stabil KY'li hastalarda, istirahatte 1 saate kadar hipoksi hiçbir önemli zararlı etki oluşturmaz.^{81,83}
 - NYHA sınıfı düşük olsa bile pulmoner hipertansiyona dikkat edilmeli. 7 saate kadar olan uçuş süreleri (uzun mesafe), hafiften orta dereceye kadar stabil KY'li (NYHA sınıf II) hastalar tarafından iyi tolere edilir.⁸⁴
 - Şiddetli dekompanse KY, hava yolculuğu için ciddi zorluklar yaratır.⁸⁵

İklim değişikliği: Daha soğuk iklimler periferik vasküler direnci artırabilir ve böylece miyokardiyal oksijen ihtiyacı artabilir, bu da iskemik eşiğe ulaşmayı kolaylaştırarak iskemik kardiyomyopati hastalarda anjina semptomlarının kötüleşmesine neden olur.⁶

Yükseklik: NYHA sınıfına bağlı olarak, hastalar 3.500 m'ye (NYHA sınıf I – II) veya 3000 m'ye (NYHA sınıf III) kadar yüksek rakımlara güvenle ulaşabilir.

- Yüksek irtifada olmak, orta şiddetten daha fazla yoğunlukta fiziksel aktivite tavsiye edilmez.
- Sağlıklı gezginler için önerilen çıkış hızının aşılmaması akıllıca olacaktır (2500 m'nin üzerinde 300-500 m/gün).⁸⁶

Yurtdışında kalma: Seyahat, yiyecek ve alkol alımıyla ilgili yaşam tarzındaki değişikliklerle de ilişkilendirilebilir ve dekompanasyonu önlemek için seyahat sırasında diüretik dozunun ayarlanması gerekebilir.⁸⁶

- Mide-bağırsak rahatsızlığı, hasta yabancı bakteri florasına maruz kaldığında oldukça yaygındır, sıcak iklim ve terleme ile birleştiğinde dehidrasyona neden olabilir.
 - Pratik kişiselleştirilmiş tavsiyeler; diüretikleri azaltmak veya durdurmak, ilave 500-1.000 ml alkolsüz içecek içmeyi ve eğer vücut ağırlığı normale dönerse hastaya normal ilaçları yeniden başlatmayı ihtiva edebilir.
 - Kilo kaybı ve/veya semptomatik hipotansiyon durumunda bazı hastalara diüretiklerin ve/veya ACE inhibitörlerinin /ARB'lerin /anjyotensin re-

septör-nepirilisin inhibitörlerinin dozlarının geçici olarak azaltılması önerilebilir.

Sürüş: Avrupa Birliği Ehliyet Komitesi, 7 Temmuz 2016 tarihli 2016/1106 sayılı Direktifini değiştirdi:⁸⁷

- Başvuru sahipleri veya sürücüler NYHA sınıf I, II, III'te eğer stabil ise sürücü belgelerinin [motosikletler, binek otomobiller ve römorklu veya römorksuz diğer küçük araçlar için (grup 1)] verilebileceğini veya yenilenebileceğini belirtiyor.
- NYHA sınıf IV'teki başvuru sahipleri veya sürücülere ehliyet verilmeyecek veya yenilenmeyecektir.
- Profesyonel sürüş veya ağır araçlarla ilgili [3,5 tondan büyük araçlar veya dokuzdan fazla yolcunun taşınması için tasarlanmış araçlar (sürücü dahil) (grup 2)]
 - NYHA sınıf I ve II sürücü ehliyetleri, SVEF'nin en az %35 olması koşuluyla düzenlenebilir veya yenilenebilir. NYHA sınıf III ve IV'e göre profesyonel sürüş veya ağır araçlar için ehliyet verilmeyecektir.
 - Senkop, aritmi ve tedavi gibi diğer durumlar dikkate alınmalıdır.

Klinik Uygulama ve Hastaların Bakış Açıları

KY'li birçok hasta, hem iş hem de eğlence amaçlı seyahat etmeye isteklidir. Anksiyeteden kaçınmaya yardımcı olmak ve güvenli seyahat olasılığını sağlamak için eğitim, planlama ve gerektiğinde zamanında gözden geçirmeye erişim önemlidir.

Profesyonel Tutumlar ve Davranışlar

- Seyahatle ilgili tıbbi ve pratik konular hakkında hasta bilgilendirilmeli ve tartışılmalı.
- Bir hastanın araba kullanmaya uygunluğuyla ilgili bir klinisyen tavsiyesi şunları içermelidir:
 - Hastanın tıbbi durumlarına ilişkin bilgi ve anlayış düzeyi, durumu yönetme becerisi, öngörülen tedaviye uyma ve tıbbi durumlarına uyum sağlamak için araç kullanma faaliyetlerini değiştirme becerisini değerlendirilmeli.⁸⁸
 - NYHA sınıf I, II veya III'teki hastalarda özel ulaşım için araç kullanmakta herhangi bir kısıtlama (senkop, aritmi veya diğer hastalıklar ve tedavi ile komplike değilse) gerekli değildir.
 - Profesyonel sürüş için ek kurallar geçerlidir (hastalar NYHA sınıf I veya II ve LVEF \geq %35 olmalıdır).⁸⁷

Gelecekteki Araştırmalar İçin Öneriler

- KYdEF ve KYkeEF hastalarının seyahat etmek için benzer fiziksel adaptasyonları var mı?
- KY hastalarında uzun mesafeli araba/otobüs/uçak yolculuğunun etkileri nelerdir?

Aşılama/İmmünizasyon ve Enfeksiyonların Önlenmesi

Güncel Kılavuzlar ve Kanıtlar

- Enflüanza enfeksiyonu, kardiyovasküler olaylar için önemli bir tetikleyicidir.⁸⁹
- KY'li hastalar viral enfeksiyonlara karşı savunmasızdır (son COVID-19 gibi)
- Son zamanlarda kalp yetersizliği olan 179 158 hastayı içeren bir meta-analizde gösterildiği gibi; grip aşısı KY hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde önemli bir azalma ile ilişkilidir.⁹⁰
 - Kılavuzlar, enflüanzaya karşı yıllık aşılama ve pnömokok hastalığına karşı tek seferlik aşılama önermektedir.¹⁴

Klinik Uygulama ve Hastaların Bakış Açıları

Aşılanmanın önemi açık bir şekilde tartışılması gerekir, hasta ve ailelerin endişeleri de tartışılmalıdır.

Profesyonel Tutumlar ve Davranışlar

- Faydaları ve olası engelleri tartışılmalı.

Yerel aşılama uygulamaları, rutinleri ve geri ödeme konusunda tavsiyelerde bulunun.

Gelecekteki Araştırmalar İçin Öneriler

KY hastalarını enfeksiyondan ve komplikasyonlarından korumak için optimum girişim sağlanmalı.

Sigara ve Uyuşturuculardan Kaçınma

Gelecekteki Araştırmalar İçin Öneriler

- Profesyonel KY kılavuzları, hastalara sigara ve yasadışı uyuşturucu kullanımından kaçınmaları konusunda danışmanlık verilmesini önermektedir.^{14,91}
- ‘e-sigara’ (elektronik sigara) + yanıcı (standart) sigara çift kullanıcıların sadece sigara içenlere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski olduğundan, e-sigara kullanımı önerilmemektedir.⁹²
- Nargile kullanımı, içicileri sigara içmeye göre çok daha ağır ve daha toksik polisiklik aromatik hidrokarbonlara hem de kan damarlarına ve beyine zarar verebilecek uçucu organik bileşikler ve kadmiyum ve kurşun gibi ağır metaller gibi kardiyorespiratuvar toksik maddelere maruz bırakır.⁹³
- Kokain, amfetamin, “Ecstasy”, esrar, LSD (lysergic acid), psilosibin (“sihirli mantarlar”), uçucu maddeler, narkotikler, bunların tümü kardiyovasküler fonksiyonda büyük akut değişikliklere ve ayrıca kalpte geri dönüşü olmayan hasara neden olabilir.^{95,94}

Klinik Uygulama ve Hastaların Bakış Açıları

Profesyoneller, KY hastalarının sigara içmemesi veya yasadışı ilaç kullanmaması gerektiği ve hastaların kardiyak tanıdan sonra sigarayı bıraktıklarını varsayabilecekleri açık görünse de kalp yetersizliği olan birçok hasta aktif sigara içicisidir (%13-54 hasta).⁹⁵ Hasta merkezli sigara içme ve uyuşturucu bırakma danışmanlığına bağlanmalı, sağlık uzmanları sürecin başlarında hastaları dinlemesi gerekir. Hastalar dürüst, tutarlı ve proaktif tartışmalar ve eylemler ister.⁹⁶

Profesyonel Tutumlar ve Davranışlar

- Hastalara rutin klinik görüşmelerin bir parçası olarak tütün, e-sigara, nargile (Nargile / Hookah/Shisha/Hubble balonu) ve eğlence amaçlı uyuşturucu kullanımı hakkında sorular sorun.
 - İlişkili psikososyal sorunlar genellikle uyuşturucu kullanımının yanında ortaya çıkar ve ayrıca dikkate alınmalıdır.
 - Hasta sigarayı veya alınan uyuşturucuyu bırakmak istiyorsa, destek için sevk etmeyi düşünülmeli.
 - Sigarayı bırakma durumunda doğrulanmış farmakoterapilerin (bupropion, vareniklin gibi nikotin replasman tedavisi) kullanımı ve reçetesi dahil olmak üzere, kardiyovasküler (KV) yan etkileri ve KV ilaç etkileşimlerine dikkat ederek bırakma ilke ve uygulamalarına aşına olunmalı.

- Bırakmanın önemi ile ilgili açık, özlü, kesin ve yargılayıcı olmayan tavsiyelerde bulunun ve bir bırakma girişimini başlatırken özel yardım (örn. Bilişsel davranışçı terapi ve psikolojik destek) sunulmalıdır.^{1,97}
 - Yasadışı uyuşturucu kullanımı ve sigara içmenin kalp nakline engel olduğunu unutmayın.
- Yasa dışı uyuşturucu kullanımının genellikle önemli sosyal sorunlarla (örneğin, evsizlik) bağlantılı olarak sağlık ekiplerine bağlılık ve randevu eksikliği ile ilişkili olduğunu unutmamalı.

Gelecekteki Araştırmalar İçin Öneriler

- KY hastalarında eğlence amaçlı (keyif verici) ilaçların riskleri ve yaygınlığı.

Değişiklikleri İzlemek İçin Öz-Bakım Davranışı

KY'nin bozulması veya yeni semptomların gelişmesi hastalar için yıkıcı olabilir, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler ve KY sonuçlarını kötüleştirir. Çok sayıda çalışmada kendi kendine tedavi araştırılmıştır; ancak hiçbirisinde özel olarak kendi kendini izleme yapılmadı.⁹⁸ Spesifik bir program karakteristiği daha iyi sonuçlarla açıkça ilişkilendirilmemiştir.⁹⁹ Yine de çoğu kendi kendine tedavi programı kendi kendini izlemeyi içerir.¹⁰⁰

- İzleme, KY'nin, komorbiditelerin ve ilaçların yan etkilerinin semptom ve bulgularını içermelidir.¹⁰¹

Semptom İzleme (Kendi Kendine İzleme ve Uzaktan İzleme [Telemonitoring])

Güncel Kılavuzlar ve Kanıtlar

- Kılavuzlar, öz-bakımın ayrılmaz bir parçası olarak KY'nin semptom ve bulgularının izlenmesini önermektedir.¹⁴ İzleme hastaların kendileri, bizzat klinisyenler tarafından, yapılandırılmış telefon desteği dahil olmak üzere uzaktan izleme ile (implante cihazlarla veya implante cihaz olmadan) yapılabilir.¹⁴
- Çeşitli meta-analizler, uzaktan izlemenin klinik faydalarını göstermektedir.¹⁰² TIM-HF2 çalışması, 7/24 destek sistemi bağlamında prognostik düzelmeyi gösterdi.¹⁰³
- İmplant edilebilen cihazlar kullanarak izleme sonuçları düzeltilebilir; implante edilebilen cihaza dayalı izleme CardioMEMS cihazı kullanılarak pulmoner arter basıncının uzaktan izlenmesini veya ICD'lere dayalı çok parametrelili izlemeyi kapsar.^{104,105}

Klinik Uygulama ve Hastaların Bakış Açıları

KY semptomlarında kötüleşmenin erken tespiti, hastaneye yatışı ve artan mortaliteyi önlemek için önemlidir.

Hastalar, gelecekte nasıl güvenli ve etkili bir şekilde gerçekleştirilebileceği tartışılan ve kararlaştırılan bir tedavi planı ile teşhiste semptom izleme konusunda eğitim almalı. Hastanın ömür boyu izlemi, hasta seçimini yönlendiren referans ve kaynak kullanılabilirliği ile çeşitli şekillerde yapılabilir. Mevcut COVID-19 salgını, uzaktan izlemeye yenilenmiş bir odaklanma sağlamıştır. KY'li hastaların kendilerini izlemelerine yardımcı olacak kolay bir rehber (Şekil -2)'de gösterilmektedir. İzleme sıklığı, klinik duruma ve stabiliteye bağlı olmalıdır.

- Hastanın klinik durumu veya ilaçları değiştirilmişse izleme aralığı kısa olmalıdır (örn. Günler); ancak stabil KY olan hastalar için en az 6 ayda bir gereklidir.¹⁰⁶ Ancak, bu tavsiyeleri destekleyecek kanıtlar eksiktir.

YEŞİL Semptomlarını izle - Emniyet bölgesi

- Solunmasında değişiklik yok
- Bacaklarda
- Veya batnında şişme yok
- Yeni ek semptomlar (baş dönmesi, artan kalp hızı gibi) yok
- Telemonitörig uygulama stabil vücut ağırlığı/kilonuzda değişiklik yok diye herhangi bir uyarı sağlamaz
- Her zamanki gibi aktifsin

Günlük tartılmaya ve yazıldığı gibi ilaçları almaya devam edin, randevunuza uyduğunuzdan emin olun.

AMBER (kehribar rengi). Eğer semptomlar devam ediyorsa KY hemşireniz ve genel pratisyeninizle temasa geçin- Uyarı bölgesi

- Nefes alma normalde daha zor ve/veya sırtüstü yatınca kötüleşiyor ve sizi gece boyunca uyandırıyor.
- Bacaklar ve batında giderek artan şişme
- Yeni semptomlar kalbinizin durumu ile ilgili olabilir.
- Eğer uygulanabilirse, sizin telemonitörig uygulaması sizin KY hemşire/doktoru ile temasa geçmeni istiyor
- Vücut ağırlığında 2-3 günde 4bs / 2 kg veya daha fazla artış
- İlaçların değiştirildi ve KY ekibin farkında değil

Günlük tartılmaya ve yazıldığı gibi ilaçlar almaya devam edin, uzman ekip tarafından değişen ilaçlar ilgili tavsiyeleri izleyin ve herhangi bir kan testi isteğiniz olduğundan emin olunuz.

KIRMIZI- KY hemşireniz veya doktorunuzla acilen temasa geçin veya Acil Bölüme gidin- Uyarı bölgesi

« Mümkün olan en kısa sürede yardım istemek »

- Dinlenime rağmen rahatlamayan nefes darlığı
- Yeni başlayan göğüs ağrısı ilaçlara rağmen rahatlamadı
- Ya semptomlar olsun/olmasın veya ya da >140 /dk persistan hızlı kalp/palpitasyon
- Eğer uygulanabilirse Telemonitörig sisteminiz yardım aramanızı söyler.
- Baygınlık geçirdin veya sanki biri olabilirmişsin gibi hissediyorsun.

Şekil -2: KY'li hastaların öz-bakım takibi ve öz-bakım tedavisi için kılavuz

Profesyonel Tutumlar ve Davranışlar

- Okuma desteği için düzenleme (ör. Tartı terazisi veya izleme cihazı okuma) ve gerekirse sonuçları yorumlamak (ör. bir aile üyesi, evde bakım veya KY ekibinden biri)
- Değişiklikleri tanımalı ve bir sağlık uzmanıyla nasıl ve ne zaman iletişime geçeceğini öğrenmeli.
- Bir günden fazla süren ishal ve/veya kusma nedeniyle akut olarak rahatsızsa KY ekibi aranmalı.
- Hastalar tercih ederse, resmi olmayan bakıcıların desteği düşünülmeli.
- Uzaktan izleme (telemonitoring) kullanmayı düşünmeli.
- Hastaların hem farklı sağlık okur yazarlığı hem de farklı derecede teknoloji ve bilgisayar becerilerine sahip olduğu ve sonuçta bir grup hastanın izlenmesinde tek bir yolun olmadığı unutulmamalı. Hastaların semptomlarını değerlendirmesine ve uygun şekilde cevap vermesine yardımcı olunmalı. Aşağıdakileri değerlendirme ihtiyacını düşünmeli:
 - Frekans (ne sıklıkla)
 - Yoğunluk (ör. 1-10 skalasında)
 - Oran (bir zaman aralığında kaç kez)
 - Süre (ne kadar)
 - Paterni/modeli (sabahlar, aktivitelerden sonra vb.)
 - Semptomun spesifikliği (örn. Tüm vücutta, kollarda Ağrı gibi).
- En iyi uygulama henüz tanımlanmamasına rağmen, uzaktan izlemenin (telemonitoring) hastaları kendi-kendini izlemede desteklediği düşünülebilir. Semptomları izlemek için çeşitli dijital sağlık uygulamaları mevcuttur; hastalar semptomlarını takip etmek ve verileri sağlık uzmanlarıyla paylaşmak için bunları kullanmak isteyebilir.

Bakımın ayrılmaz bir parçası olmalıdır; ancak en iyi yaklaşım henüz tanımlanmamıştır ve hastalar arasında farklılık gösterebilir (**Tablo 3**).

Gelecekteki Araştırmalar İçin Öneriler

KY ekibiyle yüz yüze incelemeden ortak sanal/yüz yüze hizmete geçiş.

Yan Etkileri, Olumsuz Etkileri ve Komplikasyonları İzleme

Güncel Kılavuzlar ve Kanıtlar

- KY ilaçlarının yan etkileri ve olumsuz etkilerinin sıklığı klinik çalışmalarda %10'a kadar ve gözlemsel çalışmalarda %17-22'ye kadar belgelenmiştir.^{107,108}

Tablo 3. Uzaktan İzleme (Telemonitoring) Cihazlarıyla (İnvazif ve Non-İnvazif) Semptom ve Bulguların Kendi Kendine İzlenmesi

Ağırlık: <ul style="list-style-type: none"> • Nabız • Akciğer impedansı • Kan basıncı • Pulmoner arter basıncı • Aktivite izleme • Oksijen saturasyonu 	<ul style="list-style-type: none"> • Ani kilo alımı: sıvı yüklenmesi • Ani kilo kaybı: hipovolemi • Aşırı sıvı yüklenmesi, aritmi, KY'nin şiddeti • Aşırı sıvı yüklenmesi, hipovolemi • İlaç yan etkisi, hipertansiyon/ortostatik hipotansiyon • Aşırı sıvı yüklenmesi, artmış afterload • KY'nin şiddetinin ilerlemesi, komorbiditeler • Aşırı sıvı yüklenmesi, komorbiditeler (kronik obstrüktif akciğer hastalığı)
---	---

Yan etkiler genellikle KY tedavisine uyulmamasına (tedaviye bağlılığın bozulmasına) neden olur; ancak bu tür sorunları yaşayan hastaların üçte biri sağlık hizmeti sağlayıcılarını bilgilendirmez.¹⁰⁸ Hastalık semptomlarını ilaçla ilişkili yan etkilerden ayırmak hem hastalar hem de sağlık uzmanları için zor olabilir.¹⁰⁹

Profesyonel KY kılavuzları, KY ilaçlarının yaygın yan etkileri konusunda hastalara eğitim verilmesini şiddetle tavsiye etmektedir.^{14,15}

Olumsuz reaksiyonlar hakkında hastalara bilgi sağlanması ve kendisinin sağlık hizmeti sunan profesyonellere (doktor ve uzman hemşireler) ilaç ile ilgili semptomlar hakkında ne zaman bilgi vereceği konusunda danışmanlık yapılması önerilir.

- Yan etkilerini bildiren bu hastaların genel sağlık algıları daha düşük, ilaçların aşırı kullanımı hakkında daha güçlü genel inanca ve nevroitik kişiliğe sahip olduğu saptanmış olup, bunlarda kadın cinsiyet daha sık ve NYHA fonksiyonel sınıfı da daha yüksek tanımlanmıştır.^{108,110-112}
- İlaça atfedilen hipotansiyonla ilgili endişe hem hastalar hem de klinisyenler arasında sıklıkla abartılır.
 - Önemli olarak, asemptomatik hipotansiyon, KYDEF'li hastalarda ilacı azaltmak veya titrasyondan kaçınmak için bir neden değildir.
 - Öte yandan kanıtlar, standart tedaviye kıyasla yaşlı kişilerde yoğun kan basıncı kontrolünün ortostatik hipotansiyonu şiddetlendirmedeğini ve zararlı/hasarlı düşme riskini artırmadığını göstermektedir.¹¹³
- Hastanın kendi kendini izlemesi için 'e-sağlık' (elektronik sağlık) araçlarının kullanımına ilişkin ilk veriler, ilaç kullanımında pozitif değişikliklerin anlamlı artışlarını gösterdi; ancak halihazırda yan etkilerin belirlenmesi veya hasta memnuniyetinin düzeltilmesi için etkinliklerini destekleyen çok az kanıt vardır veya hiç yoktur.¹¹⁴

- Böbrek fonksiyon değişiklikleri genellikle KYdEF'de RAAS inhibitörlerine karşı bir olumsuz reaksiyon olarak kabul edilir; bununla birlikte güncel kanıtlar, böbrek fonksiyonunun kötüleşmesine rağmen mortalite faydalarının devam ettiğini göstermektedir.¹¹⁵

Klinik Uygulama ve Hastaların Bakış Açıları

KY hastalarının neredeyse yarısı, ilaç yan etkilerinin bu hastalığın neden olduğu ciddi bir sorun olduğunu düşünmekte ve sağlık hizmeti sunan profesyonellerin bu yan etkileri önleyebileceğine, hafifletebileceğine veya kontrol edebileceğine inanmaktadır. Kullanım mantığı, değişiklik olasılığı ve ortak karar verme ile ilgili net tavsiyeler, hasta ile sağlık hizmeti sunan profesyoneller arasında açık ve etkili bir ilişkinin önemini vurgular ve olumsuz etkilerle başa çıkmaya yardımcı olabilir.

Profesyonel Tutumlar ve Davranışlar

- Yan etkiler olması durumunda ilaç rejimi düzenlenmeli, nedenleri açıklanmalı ve yan etkilerle nasıl başa çıkılacağı konusunda hasta ile bilgilendirici bir karar paylaşılmalı.
- Tüm hastalara ve tercih ettikleri bakıcılara, KY ilaçlarının yaygın yan etkilerini fark etmeleri ve bunlara göre harekete geçmeleri konusunda danışmanlık yapılmalı.
- Hastalara dudak veya boğazda şişme durumunda (ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödem şüphesi) derhal tıbbi yardım almalarını tavsiye edilmeli.
- Hastalara düşme riskini nasıl azaltacakları konusunda danışmanlık yapılmalı.
- KY ilaçları düşük dozda başlatılmalı ve toleransı düzeltmek için dozlar küçük adımlarla artırılmalı.
- ACE inhibitörlerini kesmeden önce öksürük nedeni olarak pulmoner konjesyonu ve mide ekşimesi/yanması ortadan kaldırılmalı.
- Hastalara evden uzaktayken diüretik tedavisini atlamamalarını önerin; ancak, idrar söktürücüleri almak için en uygun zamanlamayı, örneğin eve döndüklerinde, zirve idrara çıkmaya ve planlanan seyahatlerine göre seçmeleri teşvik edilmeli.
- Hastaların yan etki hikayesini belgelemelerine yardımcı olun.
- İlişkili meslektaşların endişe verici kan basıncı veya böbrek fonksiyonu açısından bir açıklamaya ihtiyaç duyabileceğini unutmamalı.
- Hastanın kayıtlarındaki olumsuz olayı bildirmeli.

Gelecekteki Araştırmalar İçin Öneriler

- İlaça atfedilen yan etkilerin sıklığını önleme ve/veya azaltma stratejileri.

ÖZ-BAKIM TEDAVİ DAVRANIŞI

Semptomlara Uygun Şekilde Yanıt Vermek İçin Öz-Bakım Davranışı

Semptomlara uygun cevaplar, hastaların diüretiklerin dozunu ayarlamasını, bir sağlık hizmeti sağlayıcısına (tıp doktorları ve hemşireler, pratisyenler) başvurmayı ve sıvı ve tuz alımının yanı sıra aktivite düzeyini düşürmeyi içerir.

Güncel Kılavuzlar ve Kanıtlar

- KY kılavuzları, konjesyonun semptom ve/veya bulguları olan hastalarda semptomları ve egzersiz kapasitesini düzeltmek için diüretikler önermektedir ve aynı şekilde bu hastalarda hastaneye yatma riskini azalttığı da düşünülmelidir.¹⁴
- Esnek ve kişiselleştirilmiş bir diüretik dozlama rejimi, yaşam kalitesini artırabilir ve KYDEF'li hastalarda acil servis ziyaretlerini ve KY ile ilgili hastaneye yatışları azaltmaya yardımcı olabilir.¹¹⁶
- Mümkünse en düşük diüretik dozunun kullanılması ve mümkünse kulp-diüretiklerin kesilmesi yönündeki kılavuz tavsiyesine rağmen, KY'li güncel tedavi gören hastalarda kulp-diüretiklerin kesilmesine ilişkin çok az bilgi mevcuttur.^{117,118}
- Diüretik tedavisinin ayarlanması (genellikle artış) sonuçları düzeltebilir.¹⁰⁴

Klinik Uygulama ve Hastaların Bakış Açıları

Semptomlara verilen reaksiyonların hastaya göre uyarlanması gerekir. Hastaların durumundaki değişiklikler (ya KY ya da diğer sebepler) nedeniyle ilaç rejiminin değiştirilmesi gerekebilir, fiziksel aktivite seviyesi ve egzersiz eğitimini azaltmak veya sodyum veya sıvı alımında (geçici) bir değişiklik gerekebilir.

Ayrıca, diüretik tedavi, konjesyonun semptom ve/veya bulgularını tedavi etmek için kullanılır.

- Diüretik tedavisinin amacı, ulaşılabilen en düşük dozda övolemiyi sağlayıp, bunu sürdürmektir. Bununla birlikte, övoleminin klinik değerlendirmesi zor olabilir ve kalp yetersizliği tedavisindeki artışa (özellikle aşırı diürez) rağmen birçok hasta konjestif kalır.¹¹⁹
- Diüretiğin dozu, zaman içinde kişisel ihtiyaçlara göre ayarlanmalıdır. Sıvıya bağlı bulgu ve semptomlardaki kişiselleştirilmiş değişime dayalı, hastaya yönelik esnek diüretik dozlama programı, kronik KY'li hastalarda güvenilirdir. Bazı

hastalar ve aileler, ilaçları veya yaşam tarzlarını değiştirmeye karar verirken kendilerini rahat hissetmeyebilir ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının desteğine ihtiyaç duyabilir.

Profesyonel Tutumlar ve Davranışlar

- Hastalara ve bakıcılara öz-bakım tedavisini desteklemek için kişiselleştirilmiş bilgiler sağlanmalı. Hastalar semptom ve bulguların artması (örn. Dispne, ödem, hipotansiyon) veya 3 günde vücut ağırlığında beklenmedik ani artışın >2 kg olması durumunda diüretik tedavisini ayarlayabilir ve/veya sağlık ekibini uyarabilir; ancak bunun bireysel hastaya göre uyarlanması gerekebilir.
 - Seçilmiş övolemik/hipovolemik hastalarda, diüretik bir ilacın kullanımı (geçici olarak) kesilebilir.
- Şiddetli genel konjesyonu olan hastalarda, özellikle bağırsak ödemi olanlarda oral furosemidin etkisi, yetersiz gastrointestinal emilimine bağlı değişebilir.
 - Diürezi artırmak, genel konjesyonu ve bağırsak ödemini azaltmak ve oral diüretikler için gastrointestinal absorpsiyonu yeniden sağlamak için diüretiklerde bir değişiklik veya intravenöz furosemide geçiş önerilir.
- Akut hipovolemik hastalık sırasında sürdürülen RAAS inhibitörleri ve diüretik tedavisi, akut böbrek hasarı ve/veya hiperkalemi riskini önemli ölçüde artırır. Bu ajanlardan bir veya daha fazlasının hastalık sırasında geçici olarak durdurulması veya dozunun azaltılması gerekebilir.
 - Özellikle diüretiklerin ve mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin ilk (önce, erken) azaltılması/geçici olarak durdurulması gerekir.

Gelecekteki Araştırmalar İçin Öneriler

- Esnek diüretik dozlama stratejilerinin endikasyonu ve sonuçları.
- Belirli semptomların nasıl tedavi edileceğine dair karar verme.

SON SÖZLER/UYARILAR...

Bu makale (*ESC position paper, 2020*) KY hastalarında öz-bakım davranışını düzeltmeye yardımcı olabilecek pratik önerileri özetlemeyi amaçlamaktadır. Öz-bakım, yaşam kalitesi, düşük mortalite ve yeniden hastaneye yatış oranları dahil olmak üzere hasta sonuçlarını düzeltmek için çok önemlidir. Bununla birlikte, iyi öz-bakım ile pozitif sağlık sonuçları arasındaki bariz ilişkiye rağmen, pek çok hasta, muhtemelen motivasyon, yetenek veya destek eksikliğinden dolayı öz-bakım

tavsiyelerine uymakta zorlanır. Sağlık uzmanları, hastaları bilgilendirmek, becerileri öğretmek, bilgiyi uyarlamak, bireysel ihtiyaçları ve yetenekleri desteklemek ve ortak kararlar almak için hastalarla ilişki kurmak için önemli bir role sahiptir.

- Öz bakım, “*her şeyi kendi başınıza yapmak*” ile eşanlamli değildir. Resmi olmayan bakıcılar (aile veya arkadaşlar gibi), eğer hasta öz bakımın tüm yönlerini tercih ederse (bakım, izleme ve tedavi) dahil edilebilir ve bu, sağlık uzmanları tarafından onaylanmalıdır.
- Davranış değişikliği müdahalelerini test ederken KY ile ilgili öz-bakım davranışının ölçülmesi tavsiye edilir; örneğin 9 maddelik Avrupa Kalp Yetersizliği Öz-bakım davranışı ölçeği (*the European Heart Failure Self-care Behaviour scale*) veya 29 maddelik gözden geçirilmiş Kalp Yetersizliği Öz-bakımı Endeksi (*Self-Care of Heart Failure Index*).¹²¹⁻¹²³ Bu anketler, KY öz bakım davranışını ölçmek için geçerli ve güvenilirdir; çeşitli dillerde mevcuttur, araştırma çalışmalarında kullanılmaktadır ve hasta eğitimine rehberlik etmek için klinik uygulamalarda kullanılmaları düşünülebilir. Buna ek olarak, öz bakımla ilgili semptomların ve faktörlerin geçerli ve güvenilir araçlarla ölçümünü düzeltmek için yer vardır.

Bu yazıda, KY’li çoğu hasta için gerekli olan spesifik öz-bakım davranışları gözden geçirildi. Bununla birlikte, çoğu hasta, gerekli öz-bakım davranışını (örneğin hangi diyetin uyarlanacağı, hangi semptomların izleneceği) etkileyebilecek ve aynı zamanda davranış değiştirme (depresyon fiziksel aktiviteyi engelleyebilir ve ilaçlara uyumu azaltabilir) veya tavsiye uygulama (örneğin bilişsel problemler durumunda) yeteneklerini etkileyebilecek birkaç komorbiditeye sahiptir.¹²⁴

KY hastasına Öz-bakım Tavsiyelerimiz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa rektörlüğü Cerrahpaşa tıp fakültesi Kardiyoloji ABD Kalp Yetersizliği Polikliniğinde 2000-2020 yılları arasında çoğunluğu düşük EF’li (<%30-35) KY hastaları haftada bir kesintisiz sürdürülen yüz yüze ve gerektiğinde 7 gün/24 saat telefon ile uzman hekim destekli hasta takibinden edindiğimiz deneyimlere göre:

Bu hastalar genellikle yaşlı (>70 yaş), zeminde KOAH, böbrek fonksiyonları kırılğan kronik böbrek hastalığı, KY için sık yeniden hastane yatışları bulunur.

- Hasta ile yakın ve samimi ilişki kurmak onun size güvenmesini dolayısı ile tedaviye bağlılığını artıracaktır.
- Hasta ile hekim-hasta ilişkisi ötesinde onun sosyal ve ailevi yaşantısını öğrenin, eşini ve çocuklarını tanıyın onlarla konuşun ve varsa hastanın ve aile üyelerinin hastalık dışı sorunlarını öğrenin; bunları bilmeniz ve hasta ile samimi bir üslup-

ta konuşmanız onun size güvenmesini daha da artacaktır. Hasta ve yakınlarına ne zaman ve nerede olursa olsun acil durumda ne yapması gerektiğini, size mutlaka ulaşmasını (telefonla) tavsiye edin. Senkop, akut dekompanseasyon ve hemodinamik bozulma ile ilgili palpasyon gibi Çok acil durumda hastanın yakınındaki sosyal düzeyi yüksek tercihen bir yakını ile konuşun ve size durumunu birkaç saat öncesi ile karşılaştırarak tarif etmesini isteyin.

- Ayaktan hasta takibinde karşılaşılan en önemli zorluklar; iştah ve uyku bozukluğunun yanında semptomatik veya asemptomatik konjesyon bulguları, hipotansiyon, ventrikül hızı kontrol edilemeyen (taşı-bradi) AF, sık ventriküler erken atımlar, aritmiler, kreatinin yükselmesi ile elektrolit anormallikleri. Bunlar hakkında hasta ve yakınları bilgilendirilmelidir. Örneğin asemptomatik hipotansiyon durumunda tedavide diüretiklerin azaltılması veya bir dozun atlanması düşünülebilir. Bunun dışında kreatinin yükselmesi, hiperpotasemi dahil diğer durumlarda ACEİ/ARB'ler ısrarla sürdürülmeli; önce böbrek fonksiyonuna olumsuz etkili diğer tedaviler (diüretikler, aldosteron antagonistleri) düzenlenmelidir, tolere edilebilen en düşük doza düşürülebilir (örneğin; ARB:Losartan 2 x 25 mg, kandesartan 2 x 4 mg veya ACEİ: Enalapril 2 x 2.5 mg; Kaptopril 3 x 125 mg gibi).
- İmplant edilebilen izleme cihazları bulunan (ICD, CRT kalp pilleri ile) hastalar bunların varlığından ve fonksiyonundan haberdar edilmeli .
- Hastalara her yıl yeniden enflüanza aşılması yapılır.
- Özellikle QT'yi uzatan ilaçlar (makrolid, kinolon gibi antibiyotikler gibi) ve non-steroidal antienflamatuvarların olumsuz etkileri hakkında hasta bilgilendirilmelidir ve gerektiğinde doktora sorması tavsiye edilir.
- Hastalara yaşadıkları veya ikamet ettikleri bölgeden daha yükseklere çıktıklarında kan basıncının değişebileceği dolayısıyla burada ilk günler aktivitelerini kısıtlamaları tavsiye edilmeli ve de vitamin antagonisti oral antikoagülan (Varfarin grubu, coumadin) alanlarda mevsim ve coğrafi bölge değişikliği durumunda INR düzeyinin spontan değişebileceği anlatılmalı.
- Hastaya günlük yaşam şekli ile ilgili tavsiyelerde bulunun:
 - KYdEF'li hastalar egzersiz için sabahın çok erken saatlerinde kalkmamalı (yatak zamanı), tok karına, sigara içildikten sonra soğuk ve rüzgâra karşı, dik yokuşta ve zorlayıcı (nefes-nefese) tipte egzersiz tavsiye edilmez, en uygun düz zeminde tempolu kesintisiz yürüyüştür; yorulduğu zaman dindikten sonra kaldığı yerden devam edilir, haftada 5 gün, toplam en az 150 dakika yürüyüş kalp koruyucudur. Yürüyüş sırasında hasta elinde 2-5 kg olsa dahi yük taşımamalı. Uygun zaman dilimi 17.00-19.00'dur; diüretik alınıyorsa ilaç sabah yataktan kalkmadan aç karına alınmalı ve en az 3 saat sonra egzersize çıkmalı.
 - Hasta gece yatmadan önce en az 3-3.5 saat aç kalmalı, akşam öğünü en az ve sindirimi kolay besinlerden (sebze, bitkisel) olmalı.

- Eşine hastayı uyku sırasında izlemesi tavsiye edilmeli (uykuda yüzünün resmini çekebilir); uykudan birdenbire uyanması, horlaması ve ağzının uyku sırasındaki şekli (horlayarak ağız ve burun kanatları açık) uyku apnesinin teşhisine katkıda bulunabilir.
- Ramazan'da oruç sırasında özellikle Polifarmasi düzenlenmeli; İftar ve sahur olarak asimetrik aralıklı yeme zamanı ('sahurdan-iftara' ve 'iftardan-sahura') özellikle ilaçların yarılanma süresi ile dikkate alınarak düzenlenmeli. En önemli uyarı hastanın iftar + sahurda yediği miktarın normal zamanda 24 saatte yediği toplam miktarın üzerine çıkmamasıdır. İlaçlar: (a) Diüretik dozu sabah tek seferde önceki 24 saatteki toplamın 2/3'ü verilir ve iftarda gerekirse sabahın yarısı kadar ek diüretik verilebilir. (b) ACEİ/ARB/Beta-blokerler uzun etkili (metoprolol hemisüksinat, kandesartan valsartan gibi) günde bir kez (beta-blokerler sahur ve ACEİ/ARB'ler iftarda); gerekirse kan basıncı ve kalp hızına göre önceki dozun tamamı veya yarısı diğer öğünde verilebilir.

KAYNAKLAR

1. Riegel B, Jaarsma T, Stromberg A. A middle-range theory of self-care of chronic illness. *ANS Adv Nurs Sci* 2012;**35**:194–204.
2. Lee CS, Bidwell JT, Paturzo M, Alvaro R, Cocchieri A, Jaarsma T, Stromberg A, Riegel B, Vellone E. Patterns of self-care and clinical events in a cohort of adult with heart failure: 1 year follow-up. *Heart Lung* 2018;**47**:40–46.
3. Riegel B, Moser DK, Anker SD, Appel LJ, Dunbar SB, Grady KL, Gurvitz MZ, Havranek EP, Lee CS, Lindenfeld J, Peterson PN, Pressler SJ, Schocken DD, Whellan DJ; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing, American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. State of the science: promoting self-care in persons with heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;**120**:1141–1163.
4. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;**44**: 810–819.
5. Riegel B, Dunbar SB, Fitzsimons D, Freedland KE, Lee CS, Middleton S, Stromberg A, Vellone E, Webber DE, Jaarsma T. Self-care research: where are we now? Where are we going? *Int J Nurs Stud* 2019;103402.
6. Lainscak M, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Dickstein K, Ekman I, McDonagh T, McMurray JJ, Ryder M, Stewart S, Stromberg A, Jaarsma T. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:115–126.
7. Mahajan R, Stokes M, Elliott A, Munawar DA, Khokhar KB, Thiyagarajah A, Hendriks J, Linz D, Gallagher C, Kaye D, Lau D, Sanders P. Complex interaction of obesity, intentional weight loss and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2020;**106**:58–68.
8. Obokata M, Reddy YN, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2017;**136**:6–19.

9. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, Doehner W, Ebner N, Bekfani T, Elsner S, Sliziuk V, Scherbakov N, Murin J, Anker SD, Sandek A. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:1684–1691.
10. Vest AR, Chan M, Deswal A, Givertz MM, Lekavich C, Lennie T, Litwin SE, Parsly L, Rodgers JE, Rich MW, Schulze PC, Slader A, Desai A. Nutrition, obesity, and cachexia in patients with heart failure: a consensus statement from the Heart Failure Society of America Scientific Statements Committee. *J Card Fail* 2019;25:380–400.
11. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. *Circ Res* 2019;124:799–815.
12. Nagarajan V, Cauthe CA, Starling RC, Tang WH. Prognosis of morbid obesity patients with advanced heart failure. *Congest Heart Fail* 2013;19:160–164.
13. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793–799.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891–975.
15. Yancy CW, Januzzi JL Jr, Allen LA, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, Ibrahim NE, Jessup M, Lindenfeld J, Maddox TM, Masoudi FA, Motiwala SR, Patterson JH, Walsh MN, Wasserman A. 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:201–230.
16. Johansson P, van der Wal MH, Stromberg A, Waldreus N, Jaarsma T. Fluid restriction in patients with heart failure: how should we think? *Eur J Cardiovasc Nurs* 2016;15:301–304.
17. Castro-Gutierrez V, Rada G. Is fluid restriction needed in heart failure? *Medwave* 2017;17(Suppl 1):e6817.
18. Dunlap ME, Hauptman PJ, Amin AN, Chase SL, Chiodo JA 3rd, Chiong JR, Dasta JF. Current management of hyponatremia in acute heart failure: a report from the hyponatremia registry for patients with euvolemic and hypervolemic hyponatremia (HN registry). *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005261.
19. Song EK, Moser DK, Kang SM, Lennie TA. Self-reported adherence to a low-sodium diet and health outcomes in patients with heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 2016;31:529–534.
20. Lennie TA, Song EK, Wu JR, Chung ML, Dunbar SB, Pressler SJ, Moser DK. Three gram sodium intake is associated with longer event-free survival only in patients with advanced heart failure. *J Card Fail* 2011;17:325–330.
21. Doukky R, Avery E, Mangla A, Collado FM, Ibrahim Z, Poulin MF, Richardson DJ, Powell LH. Impact of dietary sodium restriction on heart failure outcomes. *JACC Heart Fail* 2016;4:24–35.
22. Mahtani KR, Heneghan C, Onakpoya I, Tierney S, Aronson JK, Roberts N, Hobbs FD, Nunan D. Reduced salt intake for heart failure: a systematic review. *JAMA Intern Med* 2018;178:1693–1700.
23. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, Ambrosetti M, Brotons C, Catapano AL, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hoes A, Lochen ML, Matrone B, Redon J, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: a position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:181–205.
24. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? *J Intern Med* 2015;278:238–250.

25. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:e240–327.
26. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JG, de Boer RA, Drexel H, Ben Gal T, Hill L, Jaarsma T, Jankowska EA, Anker MS, Lainscak M, Lewis BS, McDonagh T, Metra M, Milicic D, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Ruschitzka F, Volterrani M, Voors AA, Filippatos G, Coats AJ. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1169–1186.
27. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, Banasiak W, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2016;18: 786–795.
28. Zhang S, Zhang F, Du M, Huang K, Wang C. Efficacy and safety of iron supplementation in patients with heart failure and iron deficiency: a meta-analysis. *Br J Nutr* 2019;121:841–848.
29. Mordi IR, Tee A, Lang CC. Iron therapy in heart failure: ready for primetime? *Card Fail Rev* 2018;4:28–32.
30. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, Tang WH, LaRue SJ, Redfield MM, Semigran MJ, Givertz MM, van Buren P, Whellan D, Anstrom KJ, Shah MR, Desvigne-Nickens P, Butler J, Braunwald E; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1958–1966.
31. Rosano GM, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, Ceconi C, Coats AJ, Drexel H, Filippatos G, Kaski JC, Lund L, Niessner A, Ponikowski P, Savarese G, Schmidt TA, Seferovic P, Wassmann S, Walther T, Lewis BS. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:180–188.
32. Cvetinovic N, Loncar G, Isakovic AM, von Haehling S, Doehner W, Lainscak M, Farkas J. Micronutrient depletion in heart failure: common, clinically relevant and treatable. *Int J Mol Sci* 2019;20:5627.
33. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q(1)(0) supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013;97:268–275.
34. Lei L, Liu Y. Efficacy of coenzyme Q10 in patients with cardiac failure: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:196.
35. Argiles JM, Muscaritoli M. Unifying diagnostic criteria for cachexia: an urgent need. *Clin Nutr* 2017;36:910–911.
36. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189.
37. Conraads VM, Deaton C, Piotrowicz E, Santaularia N, Tierney S, Piepoli MF, Pieske B, Schmid JP, Dickstein K, Ponikowski PP, Jaarsma T. Adherence of heart failure patients to exercise: barriers and possible solutions: a position statement of the Study Group on Exercise Training in Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2012;14:451–458.
38. Dhutia H, Sharma S. Playing it safe: exercise and cardiovascular health. *Practitioner* 2015;259:15–20, 2.
39. Levine GN, Steinke EE, Bakaev FG, Bozkurt B, Cheitlin MD, Conti JB, Foster E, Jaarsma T, Kloner RA, Lange RA, Lindau ST, Maron BJ, Moser DK, Ohman EM, Sefitel AD, Stewart WJ; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular

- Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Quality of Care and Outcomes Research. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:1058–1072.
40. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, McMurray J, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, Anker SD, Solal AC, Filippatos GS, Hoes AW, Gielen S, Giannuzzi P, Ponikowski PP. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011;13:347–357.
 41. Hansen D, Rovelo Ruiz G, Doherty P, Iliou MC, Vromen T, Hinton S, Frederix I, Wilhelm M, Schmid JP, Abreu A, Ambrosetti M, Garcia-Porrero E, Coninx K, Dendale P; EAPC EXPERT Working Group. Do clinicians prescribe exercise similarly in patients with different cardiovascular diseases? Findings from the EAPC EXPERT Working Group survey. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:682–691.
 42. Gast A, Mathes T. Medication adherence influencing factors-an (updated) overview of systematic reviews. *Syst Rev* 2019;8:112.
 43. Fitzgerald AA, Powers JD, Ho PM, Maddox TM, Peterson PN, Allen LA, Masoudi FA, Magid DJ, Havranek EP. Impact of medication nonadherence on hospitalizations and mortality in heart failure. *J Card Fail* 2011;17:664–669.
 44. Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD, Lainscak M, Jaarsma T, Ponikowski P, Rosano GM, Seferovic P, Coats AJ. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1299–1305.
 45. Leslie KH, McCowan C, Pell JP. Adherence to cardiovascular medication: a review of systematic reviews. *J Public Health (Oxf)* 2019;41:e84–94.
 46. Kim J, Hwang SY, Heo S, Shin MS, Kim SH. Predicted relationships between cognitive function, depressive symptoms, self-care adequacy, and health-related quality of life and major events among patients with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;18:418–426.
 47. Buck HG, Stromberg A, Chung ML, Donovan KA, Harkness K, Howard AM, Kato N, Polo R, Evangelista LS. A systematic review of heart failure dyadic self-care interventions focusing on intervention components, contexts, and outcomes. *Int J Nurs Stud* 2018;77:232–242.
 48. Hooker SA, Schmiede SJ, Trivedi RB, Amoyal NR, Bekelman DB. Mutuality and heart failure self-care in patients and their informal caregivers. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2018;17:102–113.
 49. Oosterom-Calo R, van Ballegooijen AJ, Terwee CB, te Velde SJ, Brouwer IA, Jaarsma T, Brug J. Determinants of adherence to heart failure medication: a systematic literature review. *Heart Fail Rev* 2013;18:409–427.
 50. Wu JR, Frazier SK, Rayens MK, Lennie TA, Chung ML, Moser DK. Medication adherence, social support, and event-free survival in patients with heart failure. *Health Psychol* 2013;32:637–646.
 51. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J* 2014;35:1365–1372.
 52. Muller-Tasch T, Lowé B, Lossnitzer N, Frankenstein L, Tager T, Haass M, Katus H, Schultz JH, Herzog W. Anxiety and self-care behaviour in patients with chronic systolic heart failure: a multivariate model. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2018;17:170–177.
 53. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Larocche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574–1585.
 54. Biddle MJ, Moser DK, Pelter MM, Robinson S, Dracup K. Predictors of adherence to self-care in rural patients with heart failure. *J Rural Health* 2020;36:120–129.
 55. Tu RH, Zeng ZY, Zhong GQ, Wu WF, Lu YJ, Bo ZD, He Y, Huang WQ, Yao LM. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2014;16:749–757.
 56. Rajeswaran T, Plymen CM, Doherty AM. The effect of antidepressant medications in the management of heart failure on outcomes: mortality, cardiovascular function and depression – a systematic review. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2018;22:164–169.

57. Sbolli M, Fiuzat M, Cani D, O'Connor CM. Depression and heart failure: the lonely comorbidity. *Eur J Heart Fail* 2020 May 29. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1865> [Epub ahead of print].
58. Gok Metin Z, Ejem D, Dionne-Odom JN, Turkman Y, Salvador C, Pamboukian S, Bakitas M. Mind-body interventions for individuals with heart failure: a systematic review of randomized trials. *J Card Fail* 2018;24:186–201.
59. Norman J, Fu M, Ekman I, Bjorck L, Falk K. Effects of a mindfulness-based intervention on symptoms and signs in chronic heart failure: a feasibility study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2018;17:54–65.
60. Viveiros J, Chamberlain B, O'Hare A, Sethares KA. Meditation interventions among heart failure patients: an integrative review. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;18:720–728.
61. Peng Y, Fang J, Huang W, Qin S. Efficacy of cognitive behavioral therapy for heart failure. *Int Heart J* 2019;60:665–670.
62. Freedland KE, Carney RM, Rich MW, Steinmeyer BC, Rubin EH. Cognitive behavior therapy for depression and self-care in heart failure patients: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:1773–1782.
63. Pattenden JF, Roberts H, Lewin RJ. Living with heart failure; patient and carer perspectives. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2007;6:273–279.
64. Buck HG, Harkness K, Wion R, Carroll SL, Cosman T, Kaasalainen S, Kryworuchko J, McGillion M, O'Keefe-McCarthy S, Sherifali D, Strachan PH, Arthur HM. Caregivers' contributions to heart failure self-care: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2015;14:79–89.
65. Pearse SG, Cowie MR. Sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:353–361.
66. Gau FY, Chen XP, Wu HY, Lin ML, Chao YF. Sleep-related predictors of quality of life in the elderly versus younger heart failure patients: a questionnaire survey. *Int J Nurs Stud* 2011;48:419–428.
67. Jeon S, Redeker NS. Sleep disturbance, daytime symptoms, and functional performance in patients with stable heart failure: a mediation analysis. *Nurs Res* 2016;65:259–267.
68. Al-Rawashdeh SY, Lennie TA, Chung ML. The association of sleep disturbances with quality of life in heart failure patient-caregiver dyads. *West J Nurs Res* 2017;39:492–506.
69. Spedale V, Luciani M, Attanasio A, Di Mauro S, Alvaro R, Vellone E, Ausili D. Association between sleep quality and self-care in adults with heart failure: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2020 Jul 16. <https://doi.org/10.1177/1474515120941368> [Epub ahead of print].
70. Ryou C, Kang SM, Jang Y. Factors associated with self-care behaviours among Koreans with heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2020 Jun 15. <https://doi.org/10.1177/1474515120934060> [Epub ahead of print].
71. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015;373:1095–1105.
72. Cowie MR, Gallagher AM, Simonds AK. Treating central sleep apnoea in heart failure: is pull better than push? *Eur J Heart Fail* 2018;20:1755–1759.
73. Pak VM, Strouss L, Yaggi HK, Redeker NS, Mohsenin V, Riegel B. Mechanisms of reduced sleepiness symptoms in heart failure and obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 2019;28:e12778.
74. Sato Y, Yoshihisa A, Hotsuki Y, Watanabe K, Kimishima Y, Kiko T, Kanno Y, Yokokawa T, Abe S, Misaka T, Sato T, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Takeishi Y. Associations of benzodiazepine with adverse prognosis in heart failure patients with insomnia. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e013982.
75. Manolis TA, Manolis AA, Apostolopoulos E, Melita H, Manolis AS. Cardiovascular complications of sleep disorders: a better night's sleep for a healthier heart/from bench to bedside. *Curr Vasc Pharmacol* 2020 Mar 24. <https://doi.org/10.2174/1570161118666200325102411> [Epub ahead of print].
76. Leon MN, Lateef M, Fuentes F. Prevention and management of cardiovascular events during travel. *J Travel Med* 1996;3:227–230.
77. Peterson DC, Martin-Gill C, Guyette FX, Tobias AZ, McCarthy CE, Harrington ST, Delbridge TR, Yealy DM. Outcomes of medical emergencies on commercial airline flights. *N Engl J Med* 2013;368:2075–2083.

78. Novaro GM, Bush HS, Fromkin KR, Shen MY, Helguera M, Pinski SL, Asher CR. Cardiovascular emergencies in cruise ship passengers. *Am J Cardiol* 2010;105:153–157.
79. Smith D, Toff W, Joy M, Dowdall N, Johnston R, Clark L, Gibbs S, Boon N, Hackett D, Aps C, Anderson M, Cleland J. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. *Heart* 2010;96 Suppl 2:ii1–16.
80. Trujillo-Santos AJ, Jimenez-Puente A, Perea-Milla E. Association between long travel and venous thromboembolic disease: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Ann Hematol* 2008;87:79–86.
81. Hobkirk JP, Damy T, Walters M, Bennett A, Smith SJ, Ingle L, Clark AL, Cleland JG. Effects of reducing inspired oxygen concentration for one hour in patients with chronic heart failure: implications for air travel. *Eur J Heart Fail* 2013;15:505–510.
82. Ingle L, Hobkirk J, Damy T, Nabb S, Clark AL, Cleland JG. Experiences of air travel in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2012;158: 66–70.
83. Agostoni P, Cattadori G, Guazzi M, Bussotti M, Conca C, Lomanto M, Marenzi G, Guazzi MD. Effects of simulated altitude-induced hypoxia on exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2000;109: 450–455.
84. Grun GH, Luks N Malone-Lee J Trimmel M Schreiber R Mellert V, Kos J, Hofbauer W. *Impact of Cabin Pressure on Aspects of the Well-Being of Aircraft Passengers – A Laboratory Study*. 26th International Congress of the Aeronautical Sciences 2008. http://www.icas.org/ICAS_ARCHIVE/ICAS2008/PAPERS/402.PDF (22 September 2020).
85. Hammadah M, Kindya BR, Allard-Ratick MP, Jazbeh S, Eapen D, Wilson Tang WH, Sperling L. Navigating air travel and cardiovascular concerns: is the sky the limit? *Clin Cardiol* 2017;40:660–666.
86. Parati G, Agostoni P, Basnyat B, Bilo G, Brugger H, Coca A, Festi L, Giardini G, Lironcurti A, Luks AM, Maggiorini M, Modesti PA, Swenson ER, Williams B, Bartsch P, Torlasco C. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions: a joint statement by the European Society of Cardiology, the Council on Hypertension of the European Society of Mountain Medicine, the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Mountain Medicine. *Eur Heart J* 2018;39:1546–1554.
87. Garcia Lledo A, Valdes Rodriguez E, Ozcoidi Val M. Heart disease and vehicle driving: novelties in European and Spanish law. *Rev Esp Cardiol* 2018;71: 892–894.
88. Vijgen VJ, Albrecht M, Kumar A, Tant M. New standards for driving and cardiovascular diseases: report of the Expert Group on Driving and Cardiovascular Disease. Brussels, October 2013. https://ec.europa.eu/transport/road_safety/sites/roadsafety/files/pdf/behavior/driving_and_cardiovascular_disease_final.pdf (22 September 2020).
89. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD005050.
90. Rodrigues BS, David C, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ, Caldeira D. Influenza vaccination in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart* 2020;106:350–357.
91. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride P, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2017;23:628–651.
92. Bhatnagar A, Payne TJ, Robertson RM. Is there a role for electronic cigarettes in tobacco cessation? *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012742.
93. Bhatnagar A, Maziak W, Eissenberg T, Ward KD, Thurston G, King BA, Sutfin EL, Cobb CO, Griffiths M, Goldstein LB, Rezk-Hanna M. Water pipe (hookah) smoking and cardiovascular disease risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e917–e936.
94. Ghuran A, Nolan J. Recreational drug misuse: issues for the cardiologist. *Heart* 2000;83:627–633.

95. Reyes EB, Ha JW, Firdaus I, Ghazi AM, Phrommintikul A, Sim D, Vu QN, Siu CW, Yin WH, Cowie MR. Heart failure across Asia: same healthcare burden but differences in organization of care. *Int J Cardiol* 2016;223:163–167.
96. Halladay JR, Vu M, Ripley-Moffitt C, Gupta SK, O'Meara C, Goldstein AO. Patient perspectives on tobacco use treatment in primary care. *Prev Chronic Dis* 2015;12:E14.
97. Pipe AL, Eisenberg MJ, Gupta A, Reid RD, Suskin NG, Stone JA. Smoking cessation and the cardiovascular specialist: Canadian Cardiovascular Society position paper. *Can J Cardiol* 2011;27:132–137.
98. Jonkman NH, Westland H, Groenwold RH, Agren S, Atienza F, Blue L, Bruggink-Andre de la Porte PW, DeWalt D, Hebert PL, Heisler M, Jaarsma T, Kempen GI, Leventhal ME, Lok DJ, Martensson J, Muniz J, Otsu H, Peters-Klimm F, Rich MW, Riegel B, Stromberg A, Tsuyuki RT, van Veldhuisen D, Trappenburg JC, Schuurmans MJ, Hoes AW. Do self-management interventions work in patients with heart failure? An individual patient data meta-analysis. *Circulation* 2016;133:1189–1198.
99. Jonkman NH, Westland H, Groenwold RH, Agren S, Anguita M, Blue L, Bruggink-Andre de la Porte PW, DeWalt DA, Hebert PL, Heisler M, Jaarsma T, Kempen GI, Leventhal ME, Lok DJ, Martensson J, Muniz J, Otsu H, Peters-Klimm F, Rich MW, Riegel B, Stromberg A, Tsuyuki RT, Trappenburg JC, Schuurmans MJ, Hoes AW. What are effective program characteristics of self-management interventions in patients with heart failure? An individual patient data meta-analysis. *J Card Fail* 2016;22:861–871.
100. Oyanguren J, Latorre Garcia PM, Torcal Laguna J, Lekuona Goya I, Rubio Martin S, Maull Lafuente E, Grandes G. Effectiveness and factors determining the success of management programs for patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:900–914.
101. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CS, Cowie MR, Kjeldsen K, Jankowska EA, Atar D, Butler J, Fiuzat M, Zannad F, Pitt B, O'Connor CM. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2281–2293.
102. Eurlings C, Boyne JJ, de Boer RA, Brunner-La Rocca HP. Telemedicine in heart failure – more than nice to have? *Neth Heart J* 2019;27:5–15.
103. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan BA, Winkler S, Vettorazzi E, Bruch L, Oeff M, Zugck C, Doerr G, Naegel H, Stork S, Butter C, Sechtem U, Angermann C, Gola G, Prondzinsky R, Edelmann F, Spethmann S, Schellong SM, Schulze PC, Bauersachs J, Wellge B, Schoebel C, Tajsic M, Dreger H, Anker SD, Stangl K. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet* 2018;392:1047–1057.
104. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016;387:453–461.
105. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, Brachmann J, Lewalter T, Goette A, Block M, Kautzner J, Sack S, Husser D, Piorkowski C, Sogaard P. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:583–590.
106. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG106]. 12 September 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106> (22 September 2020).
107. Wirta SB, Balas B, Proenca CC, Bailey H, Phillips Z, Jackson J, Cotton S. Perceptions of heart failure symptoms, disease severity, treatment decision-making, and side effects by patients and cardiologists: a multinational survey in a cardiology setting. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:2265–2272.
108. De Smedt RH, Denig P, Haaijer-Ruskamp FM, Jaarsma T. Perceived medication adverse effects and coping strategies reported by chronic heart failure patients. *Int J Clin Pract* 2009;63:233–242.
109. Rogers A, Addington-Hall JM, McCoy AS, Edmonds PM, Abery AJ, Coats AJ, Gibbs JS. A qualitative study of chronic heart failure patients' understanding of their symptoms and drug therapy. *Eur J Heart Fail* 2002;4: 283–287.

110. De Smedt RH, Denig P, van der Meer K, Haaijer-Ruskamp FM, Jaarsma T. Self-reported adverse drug events and the role of illness perception and medication beliefs in ambulatory heart failure patients: a cross-sectional survey. *Int J Nurs Stud* 2011;48:1540–1550.
111. Kostis JB, Shelton BJ, Yusuf S, Weiss MB, Capone RJ, Pepine CJ, Gosselin G, Delahaye F, Probstfield JL, Cahill L, Dutton D. Tolerability of enalapril initiation by patients with left ventricular dysfunction: results of the medication challenge phase of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *Am Heart J* 1994;128:358–364.
112. Rosmalen JG, Neeleman J, Gans RO, de Jonge P. The association between neuroticism and self-reported common somatic symptoms in a population cohort. *J Psychosom Res* 2007;62:305–311.
113. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Rounie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright JT Jr, Pajewski NM; SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673–2682.
114. Lancaster K, Abuzour A, Khaira M, Mathers A, Chan A, Bui V, Lok A, Thabane L, Dolovich L. The use and effects of electronic health tools for patient self-monitoring and reporting of outcomes following medication use: systematic review. *J Med Internet Res* 2018;20:e294.
115. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, Tang WH, Skouri H, Verbrugge FH, Orso F, Hill L, Ural D, Lainscak M, Rossignol P, Metra M, Mebazaa A, Seferovic P, Ruschitzka F, Coats A. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:584–603.
116. Piano MR, Prasun MA, Stamos T, Groo V. Flexible diuretic titration in chronic heart failure: where is the evidence? *J Card Fail* 2011;17:944–954.
117. Martens P, Verbrugge FH, Boonen L, Nijst P, Dupont M, Mullens W. Value of routine investigations to predict loop diuretic down-titration success in stable heart failure. *Int J Cardiol* 2018;250:171–175.
118. Sica DA, Muntendam P, Myers RL, ter Maaten JM, Sale ME, de Boer RA, Pitt B. Subcutaneous furosemide in heart failure: pharmacokinetic characteristics of a newly buffered solution. *JACC Basic Transl Sci* 2018;3:25–34.
119. Simonavicius J, Sanders van-Wijk S, Rickenbacher P, Maeder MT, Pfister O, Kaufmann BA, Pfisterer M, C' elutkiene' J, Purnaitė R, Knackstedt C, van Empel V, Brunner-La Rocca HP. Prognostic significance of longitudinal clinical congestion pattern in chronic heart failure: insights from TIME-CHF trial. *Am J Med* 2019;132:e679–692.
120. Wagenaar KP, Broekhuizen BD, Jaarsma T, Kok I, Mosterd A, Willems FF, Linssen GC, Agema WR, Anneveldt S, Lucas CM, Mannaerts HF, Wajon EM, Dickstein K, Cramer MJ, Landman MA, Hoes AW, Rutten FH. Effectiveness of the European Society of Cardiology/Heart Failure Association website 'heartfailurematters.org' and an e-health adjusted care pathway in patients with stable heart failure: results of the 'e-Vita HF' randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:238–246.
121. Jaarsma T, Arestedt KF, Martensson J, Dracup K, Stromberg A. The European Heart Failure Self-care Behaviour scale revised into a nine-item scale (EHFScB-9): a reliable and valid international instrument. *Eur J Heart Fail* 2009;11:99–105.
122. Sedlar N, Lainscak M, Martensson J, Stromberg A, Jaarsma T, Farkas J. Factors related to self-care behaviours in heart failure: a systematic review of European Heart Failure Self-care Behaviour scale studies. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2017;16:272–282.
123. Riegel B, Barbaranelli C, Carlson B, Sethares KA, Daus M, Moser DK, Miller J, Osokpo OH, Lee S, Brown S, Vellone E. Psychometric testing of the revised Self-Care of Heart Failure Index. *J Cardiovasc Nurs* 2019;34: 183–192.
124. Jaarsma T, Cameron J, Riegel B, Stromberg A. Factors related to self-care in heart failure patients according to the middle-range theory of self-care of chronic illness: a literature update. *Curr Heart Fail Rep* 2017;14:71–77.

EMA TIP KİTABEVİ

Akut ve Kronik Kalp Yetersizliğinin Tanı ve Tedavisi İçin 2021 ESC Kılavuzları & (Ek veriler)[®]

Çevirmenin açıklaması

Aşağıda makale yukarıda sunulan kaynaklarda bulunan ‘Avrupa kardioloji’ cemi-yetin güncellediği Kalp yetersizliği kılavuzu ve web sayfasında eş zamanlı yayınlan-an “**Ek verilerinin birleştirilmiş**” tam çevirisini içermektedir. Esas kılavuzda atıfta bulunan ek-veriler ile ilgili tablolar ve **şekiller** okuma akışına kolaylık sağlamak amacı ile kılavuz metninde “atfedildiği yere olduğu gibi alınmıştır”. Sayfa altlarına istatistikî metot, terim ve bazı skor ve puanlama sistemleri ile ilgili olan “açıklamalar da eklenmiştir”.

1 ÖNSÖZ

Kılavuzlar, belirli bir durumdaki bir hasta için bireysel en iyi yönetim stratejilerini önermede sağlık profesyonellerine yardımcı olmak amacıyla mevcut kanıtları özetler ve değerlendirir. Kılavuzlar ve tavsiyeleri, sağlık profesyonellerinin günlük uygulamalarında karar vermelerini kolaylaştırmalıdır. Bununla birlikte, bir hastay-la ilgili bireysel nihai kararlar, uygun şekilde hasta ve bakıcı ile istişare ederek sorumlu sağlık profesyoneli/profesyonelleri tarafından verilmelidir.

Son yıllarda ESC (*European Society of Cardiology-Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti*) ve de diğer dernekler ve organizasyonlar tarafından çok sayıda kılavuz yayınlanmıştır. Klinik uygulama üzerindeki etkileri nedeniyle, tüm kararları kullanıcı için şeffaf hale getirmek için kılavuzların geliştirilmesine yönelik kalite kriterleri oluşturulmuştur.

ESC Kılavuzlarını formüle etmeye ve yayınlamaya yönelik tavsiyeler, ESC web sitesinde (<https://www.escardio.org/Guidelines>) bulunabilir. ESC Kılavuzları, ESC’nin belirli bir konudaki resmi konumunu temsil eder ve düzenli olarak güncellenir.

Klinik Uygulama kılavuzlarının yayınlanmasına ek olarak, ESC, teşhis/tedavi süreçleri, kaynakların kullanımını ve kılavuzlara uyumu değerlendirmek için

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC & Supplementary data* European Heart Journal (2021) 00, 1- 128 &* European Heart Journal (2021) 00, 1- 42 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368> Published:27 August 2021.

gerekli olan uluslararası kardiyovasküler (KV) hastalık ve müdahale kayıtlarının *EURObservational* Araştırma Programını yürütür. Bu kayıtlar, rutin klinik uygulama sırasında toplanan yüksek kaliteli verilere dayanarak Avrupa ve dünyadaki tıbbi uygulamaların daha iyi anlaşılmasını sağlamayı amaçlamaktadır.

Ayrıca, ESC, kılavuzların uygulama düzeyini değerlendirmek için araçlar olan ve klinik uygulamayı ölçmek için ESC; hastaneler, sağlık hizmeti sağlayıcıları ve profesyoneller tarafından kullanılacak bir dizi kalite göstergesi (*QI*; *Quality indicator*) geliştirmiş ve bu belgeye yerleştirmiştir; bakım kalitesini ve klinik sonuçları düzeltmek için kılavuzlardan gelen temel mesajların yanı sıra eğitim programlarında da kullanılır.

Bu Görev Gücünün (*Task Force*) Üyeleri, bu patolojiye sahip hastaların tıbbi bakımıyla ilgilenen profesyonelleri temsil etmek üzere ilgili ESC alt uzmanlık gruplarından temsilciler de dahil olmak üzere ESC tarafından seçilmiştir. Alanda seçilmiş uzmanlar, belirli bir CPG (*Clinical Practice Guidelines*) Komitesi politikasının yönetimi için yayınlanmış kanıtların kapsamlı bir incelemesini üstlendi.

Risk-fayda oranının değerlendirilmesi de dahil olmak üzere tanısal ve tedavi edici işlemlerin kritik bir değerlendirmesi yapıldı. Kanıt düzeyi ve belirli yönetim seçeneklerinin tavsiyesinin gücü, aşağıda belirtildiği gibi önceden tanımlanmış ölçüklere göre tartıldı ve derecelendirildi.

Yazma ve gözden geçirme panellerinin uzmanları, gerçek veya potansiyel çıkar çatışması kaynakları olarak algılanabilecek tüm ilişkiler için çıkar beyanı formları sağladı. Çıkar beyanları, ESC çıkar beyanı kurallarına göre gözden geçirilmiştir ve ESC web sitesinde (<http://www.escardio.org/guidelines>) bulunabilir ve bir rapor halinde derlenmiş ve eş zamanlı olarak ek bir belgede yayınlanmıştır. Bu süreç şeffaflığı sağlar ve geliştirme ve gözden geçirme süreçlerinde olası önyargıları önler. Yazma döneminde ortaya çıkan çıkar beyanlarında meydana gelen her değişiklik ESC'ye bildirilmiş ve güncellenmiştir. Görev Gücü (*The Task Force*), tüm mali desteğini sağlık sektöründen herhangi bir katılım olmaksızın ESC'den aldı.

Tablo 1. Tavsiye Sınıfları

Tavsiyelerin sınıfları	Tanımı	Kullanılacak ifade
Sınıf I	Kanıt ve/veya genellikle kabul edilen belirli tedavi veya işlemin faydalı kullanışlı ve etkili olduğudur	Tavsiye edilir veya indikedir
Sınıf II	Tedavi ve girişimin kullanışlı/etkinliği için görüşler çelişkili farklı	-
Sınıf IIa	Kanıtın/görüşün ağırlığı kullanışlı/etkinlik lehine	Düşünülmelidir
Sınıf IIb	Kanıt ve görüş ile etkinlik/kullanışlık daha az belirlenmiştir	Düşünülebilir
Sınıf III	Verilen tedavi veya prosedürün yararlı/ etkili olmadığına ve bazı durumlarda zararlı olabileceğine dair kanıt veya genel anlaşma	Tavsiye edilmez

Tablo 2. Kanıtın Düzeyleri

Kanıt düzeyleri	Anlamı
Kanıt düzeyi A	Çoklu randomize klinik araştırmalardan veya meta-analizlerden elde edilen veriler
Kanıt düzeyi B	Tek bir randomize klinik denemeden veya büyük randomize olmayan çalışmalarından elde edilen veriler
Kanıt düzeyi C	Uzmanların fikir birliği ve/veya küçük çalışmalar, geriye dönük çalışmalar, kayıtlar

Sağlık profesyonellerinin, klinik yargılarını uygularken ve ayrıca önleyici, tanısal veya tedavi edici tıbbi stratejilerin belirlenmesi ve uygulanmasında ESC Kılavuzlarını tam olarak dikkate almaları teşvik edilir.

Bununla birlikte, ESC Kılavuzları, sağlık profesyonellerinin her hastanın sağlık durumunu göz önünde bulundurarak ve uygun olduğunda ve/veya gerektiğinde hastaya veya hastanın bakıcısına danışarak uygun ve doğru kararlar alma konusundaki bireysel sorumluluklarını hiçbir şekilde geçersiz kılmaz.

Reçete sırasında ilaçlar ve cihazlar için her ülkede geçerli olan kural ve düzenlemeleri doğrulamak da sağlık profesyonelinin sorumluluğundadır.

2 GİRİŞ

Bu ESC Kılavuzunun amacı, sağlık profesyonellerinin kalp yetmezliği (KY) olan kişileri mevcut en iyi kanıtlara göre tedavi etme yönetmelerine yardımcı olmaktır. Bu kılavuz pratik artık kalp yetmezliği olan kişilerin sonuçlarını düzeltmek için en iyi tedavi ve yönetimi seçmemize yardımcı olacak; neyse ki buna katkı sağlayan çoğu için artık hem önlenebilir hem de tedavi edilebilir kanıta dayalı öneriler sunan çok sayıda klinik araştırmamız vardır.

Her bir KY fenotipini teşhis ve yönetimi açısından bağımsız hale getirmek için önceki 2016 ESC KY kılavuzlarının formatı revize edildi. Tedavi önerileri, sınıf ve kanıt düzeyi tarafından desteklenen tedavi etkisinden bahseden tablolar halinde sunuldu.

Düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip KY (KYdEF) için, tablo önerileri mortallite ve morbidite sonuçlarına odaklandı. Semptomatik faydaların olduğu durumlarda, bunlar metinde ve/veya 'Web' eklerinde vurgulandı. Önerileri destekleyen çalışmaların ayrıntılı özetleri 'Web' eklerinde mevcuttur. Tanısal endikasyonlar için tüm KY hastalarına yaptırılması gereken tetkikler ve spesifik durumlara yönelik tetkikler önerildi.

Tanı testleri nadiren randomize kontrollü çalışmalara (RKT'ler) tabi tutulduğundan, kanıtların çoğu düzey C olarak kabul edilse de. Bu, tanısal testlerin uygun titiz bir şekilde değerlendirilmediği anlamına gelmemeli.

Bu kılavuzda KY'nin önlenmesine değil, teşhis ve tedavisine odaklanmaya karar verildi. Diğer birçok ESC Kılavuzlarında ve mevcut kılavuzun 9.1 bölümünde ele alınan KV riskin ve birçok KV hastalığın [özellikle sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü (MI), atriyal fibri-

lasyon (AF) ve asemptomatik sol ventrikül (LV) sistolik disfonksiyonu] yönetimi KY gelişme riskini azaltacaktır.

Bu kılavuz, Görev Gücü (iki hasta temsilcisi dahil), gözden geçirenler ve ESC CPG (*Clinical Practice Guidelines*) Komitesi arasındaki iş birliğinin sonucudur. Bu nedenle, geliştirilmesinde danışılan uzmanların fikir birliği/çoğunluk görüşüdür.

2.1 Yeni Olan Ne?

Aşağıda listelenen önerilere ek olarak, aşağıdaki tabloda 2016 versiyonu ile karşılaştırılan bazı yeni kavramlar listelenmiştir.

Yeni görüşler

- o ‘Orta aralıklı ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği’ teriminin ‘hafif düşük ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği’ (**KYhdEF**; *mildly reduced ejection fraction* [**HFmrEF**]) olarak değiştirilmesi.
- o KYdEF için yeni bir basitleştirilmiş tedavi algoritması.
- o Fenotiplere göre KYdEF için bir tedavi algoritmasının eklenmesi.
- o Akut KY için değiştirilmiş sınıflandırma.
- o Diyabet, hiperkalemi, demir eksikliği ve kanser dahil olmak üzere çoğu kardiyovasküler olmayan komorbidite için güncellenmiş tedaviler.
- o Genetik testlerin ve yeni tedavilerin rolü de dahil olmak üzere kardiyomiyopati ile ilgili güncellemeler.
- o Anahtar kalite göstergelerinin eklenmesi.

Yeni Tavsiyeler

KY’nin teşhisi için Tavsiyeler ve (Tavsiye sınıfı):

- Konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati, konjenital kalp hastalığı ve yüksek debi durumlarına bağlı KY olduğu düşünülen hastalarda sağ kalp kateterizasyonu düşünülmelidir. (Sınıf IIa)
- Tanıyı doğrulamak için KYkEF’li seçilmiş hastalarda sağ kalp kateterizasyonu düşünülebilir. (Sınıf IIb)

Kronik KY tedavisi için Tavsiyeler ve (Tavsiye sınıfı):

KYdEF

- Dapagliflozin veya empagliflozin, kalp yetmezliği olan hastalarda KY hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için önerilir. (Sınıf I)
- Bir ACE-I (veya ARNI), bir beta bloker ve bir MRA ile tedaviye rağmen KY kötüleşen NYHA sınıf II- IV hastalarda, KV mortalite veya KY için hastaneye yatış riskini azaltmak için Vericiguat düşünülebilir. (Sınıf IIb)

KY mrEF (KYhdEF)

- KY'nin hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için KYhdEF'li hastalarda bir ACE-I düşünülebilir. (Sınıf IIb)
- Kalp yetmezliğinin hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için KYhdEF hastalarda bir ARB düşünülebilir. (Sınıf IIb)
- KY'ye yatış ve ölüm riskini azaltmak için KYhdEF hastalarda bir beta bloker düşünülebilir. (Sınıf IIb)
- KY'nin hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için KYhdEF'li hastalarda bir MRA düşünülebilir. (Sınıf IIb)
- KY nedeniyle hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için KYhdEF'li hastalarda sakubitril/valsartan düşünülebilir. (Sınıf IIb)

KYkEF

- KYkEF'li hastalarda etiyolojilerin ve kardiyovasküler (KV) ve KV olmayan komorbiditelerin taranması ve tedavisi önerilir. (Bu belgenin ilgili bölümlerine bakın) (Sınıf I).

Korunma ve İzleme ve (Tavsiye sınıfı):

- KY hastaneye yatış ve mortalite riskini azaltmak için kendi kendine yönetim stratejileri önerilir. (Sınıf I)
- Sonuçları düzeltmek ve KY hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için ya ev-tabanlı ve/veya klinik-tabanlı programlar tavsiye edilir. (Sınıf I)
- KY ile hastaneye yatışları önlemek için grip ve pnömokok aşılı düşünülmalıdır. (Sınıf IIa)
- Daha şiddetli hastalığı, kırılganlığı (Frailty) veya komorbiditesi olan hastalarda denetimli, egzersize dayalı bir kardiyak rehabilitasyon programı düşünülmalıdır. (Sınıf IIa)
- Tekrarlayan KV ve KY hastaneye yatışları ve KV ölüm riskini azaltmak için KY olan hastalarda non-invaziv Holter monitörizasyon düşünülebilir. (Sınıf IIa)

İleri KY hastalarının yönetimi için öneriler ve (Tavsiye sınıfı):

- Uzun süreli mekanik dolaşım desteği(MDD) için düşünülen hastalar iyi uyum, cihaz kullanımı için uygun kapasite ve psikososyal desteğe sahip olmalıdır. (Sınıf I)
- İleri KY olan, medikal/cihaz tedavisine dirençli ve mutlak kontrendikasyonu olmayan hastalarda kalp transplantasyonu önerilir. (Sınıf I)
- Düşük kalp debisi olan ve organ hipoperfüzyonu kanıtı olan hastalarda MDD veya kalp transplantasyonuna köprü olarak sürekli inotropolar ve/veya vazopresörler düşünülebilir. (Sınıf IIb)

KY hastaneye yatıştan sonra hastaların yönetimi için öneriler ve (Tavsiye sınıfı):

- KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların taburcu edilmeden önce kalıcı konjesyon belirtilerini dışlamak ve oral tedaviyi optimize etmek için dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önerilir. (Sınıf I)

- Taburcu olmadan önce kanıta dayalı oral tıbbi tedavi uygulanması önerilir. (Sınıf I)
- Konjesyon, ilaç toleransı belirtilerini değerlendirmek ve kanıta dayalı tedaviye başlamak ve/veya artırılarak titre etmek için taburcu olduktan 1-2 hafta sonra erken bir takip ziyareti önerilir. (Sınıf I)

Kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyonu olan hastaların yönetimi için öneriler:

- CHA2DS2-VASc skoru erkeklerde 1 veya kadınlarda 2 olan AF hastalarında inmeyi önlemek için oral antikoagülan ile uzun süreli tedavi düşünülmelidir. (Sınıf IIa)

Kalp yetersizliği ve Kronik koroner sendrom (KKS) hastalarının yönetimi için öneriler:

- Cerrahiye uygun hastalarda, özellikle diyabeti olanlarda ve çok damar hastalığı olanlarda KABG ilk tercih edilen revaskülarizasyon stratejisi olarak düşünülmelidir. (Sınıf IIa)
- Koroner revaskülarizasyon ihtiyacı olan LVAD adaylarında, mümkünse KABG'den kaçınılmalıdır. (Sınıf IIa)
- Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KYdEF), KKS hastalarında koroner anatomisi uygun olanlarda (yani, büyük damarların >%90'ında proksimal stenoz, sol ana veya proksimal LAD darlığı), komorbiditeler, yaşam beklentisi ve hastanın bakış açısı dahil olmak üzere bireysel risk/fayda oranı dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra, koroner revaskülarizasyonun hastalarda sonuçları düzelttiği düşünülebilir. (Sınıf IIb)
- Koroner anatomi, komorbiditeler ve cerrahi risk göz önünde bulundurularak, Kalp Ekibi değerlendirmesine dayalı olarak PKG, KABG'ye alternatif olarak düşünülebilir. (Sınıf IIb)

Kalp yetersizliği ve kalp Kapak Hastalığı olan hastaların yönetimi için öneriler:

- Mortaliteyi azaltmak ve semptomları düzeltmek için KY ve ciddi yüksek gradyan aort darlığı olan hastalarda aort kapak müdahalesi, TAVI veya SAVR önerilir. (Sınıf I)
- TAVI ve SAVR arasındaki seçimin, bireysel hasta tercihlerine ve yaş, cerrahi risk, klinik, anatomik ve prosedürel yönler, her bir yaklaşımın riskleri ve faydaları gibi özelliklere göre Kalp Ekibi tarafından yapılması önerilir. (Sınıf I)
- Sekonder mitral regürjitasyonu olan, cerrahiye uygun olmayan ve koroner revaskülarizasyon gerektirmeyen, optimal tıbbi tedaviye (OTT) rağmen semptomatik olan ve KY yatışlarında azalma sağlamak için kriterleri karşılayan, özenle seçilmiş hastalarda perkütan uçtan uca mitral kapak tamiri düşünülmelidir. (Sınıf IIa)
- Sekonder mitral yetersizliği olan, cerrahiye uygun olmayan ve koroner revaskülarizasyon gerektirmeyen, OTT'ye rağmen oldukça semptomatik olan ve KY hastaneye yatışlarını azaltma kriterlerini karşılamayan özenle seçilmiş hastalar-

da perkütan uçtan uca mitral kapak onarımı semptomların düzeltilmesi olarak düşünülebilir. (Sınıf IIB)

Kalp yetersizliği ve diyabetli hastaların yönetimi için öneriler:

- SGLT2 inhibitörleri (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin,ertugliflozin, sotagliflozin) kalp yetersizliği, majör KV olaylar, son dönem böbrek fonksiyon bozukluğu ve KV ölüm nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak için KV olay riski taşıyan Tip 2 diyabet mellitus (T2DM) hastalarında önerilir. (Sınıf I)
- SGLT2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin ve sotagliflozin) T2DM ve KYdEF hastalarında KY ve KV ölüm nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak için önerilir. (Sınıf I)
- DPP-4 inhibitörü saksagliptin kalp yetersizliği olan hastalarda önerilmez. (Sınıf III)

Kalp yetersizliği ve demir eksikliği olan hastaların tedavisi için öneriler:

- Kalp yetmezliği olan tüm hastaların tam kan sayımı, serum ferritin konsantrasyonu ve Transferrin saturasyonu (TSAT) ile anemi ve demir eksikliği açısından periyodik olarak taranması önerilir. (Sınıf I)
- Yakın zamanda KY nedeniyle hastaneye yatırılan semptomatik KY hastalarında ve SVEF \leq %50 ve demir eksikliğinin serum ferritin $<$ 100 ng/ml veya serum ferritin 100- 299 ng/ml ve TSAT $<$ %20 olarak tanımlanan semptomatik KY hastalarında KY'nin hastaneye yatış riskini azaltmak için. Ferrik karboksimaltoz ile intravenöz demir takviyesi düşünülmelidir. (Sınıf IIa)
- KY'de aneminin eritropoietin uyarıcı ajanlarla tedavisi bu tedavi için başka endikasyonların yokluğunda önerilmez. (Sınıf III)

Kalp yetersizliği ve kanser hastalarının yönetimi için öneriler:

- KV hastalık öyküsü veya risk faktörleri, önceki kardiyotoksisite veya kardiyotoksik ajanlara maruz kalma ile tanımlanan kardiyotoksisite için yüksek risk altındaki kanser hastalarının, eski, önceki.
- Kardiyotoksisite veya kardiyotoksik ajanlara maruz kalma, planlanmış antikanser tedavisinden önce CV değerlendirmesi, tercihen Kardiyolojik deneyimi/ilgisi olan bir kardiyolog tarafından yapılmalıdır. (Sınıf I)
- ACE-I ve bir beta bloker (tercihen carvedilol) ile tedavi; Antrasiklin kemoterapisi sırasında SVEF'de %10 veya daha fazla azalma ve %50'den daha düşük değer olarak tanımlanan SV sistolik disfonksiyonu gelişen kanser hastalarında düşünülmelidir. (Sınıf IIa)
- Kalp yetersizliğine neden olma potansiyeli olan bir kanser tedavisi alması planlanan tüm kanser hastalarında temel bir KV risk değerlendirmesi düşünülmelidir. (Sınıf IIa)

Kalp yetersizliğinde ve amiloidoz hastalarının tedavisi için öneriler:

- Tafamidis, semptomları, KV hastaneye yatış ve mortaliteyi azaltmak için genetik testlerle kanıtlanmış kalıtsal hTTR-CMP ve NYHA sınıf I veya II semptomları olan hastalarda önerilir. (Sınıf I)
- WtTTR-CA ve NYHA sınıf I veya II semptomları olan hastalarda semptomları, KV-hastane yatışı ve mortaliteyi azaltmak için Tafamidis önerilir. (Sınıf I)

Tavsiyelerdeki (önceki 2016 kılavuzundan) değişiklikler.**KY'nin Teşhisi için Tavsiyeler** ve (Tavsiye sınıfı):**2021**

- İnvaziv koroner anjiyografi, test öncesi orta ila yüksek KAH olasılığı ve invaziv olmayan stres testlerinde iskemi varlığı olan KYdEF'li yatan hastalarda düşünülebilir. (Sınıf IIb)
- Koroner arter stenozunu ekarte etmek için, test öncesi düşük ila orta KAH olasılığı olan veya şüpheli non-invaziv stres testleri olan hastalarda Bilgisayarlı Tomografi Koroner Anjiyografi (BTKA [Computed tomography coronary Angiography -CTCA]) düşünülmelidir. (Sınıf IIa)
- Eko ile değerlendirilen olası pulmoner hipertansiyon ile kapak/yapısal kalp hastalığının düzeltilmesinden önce tanıyı doğrulamak ve tersine çevrilebilirliğini değerlendirmek için hastalarda sağ kalp kateterizasyonu düşünülebilir. (Sınıf IIb)

2016

- KY olan ve test- öncesi KAH olasılığı orta ila yüksek olan ve girişimsel olmayan stres testlerinde iskemi bulunan (potansiyel koroner revaskülarizasyon için uygun görülen) hastalarda KAH tanısını ve ciddiyetini belirlemek için. İnvaziv koroner anjiyografi düşünülmelidir. (Sınıf IIa)
- Kardiyak BT, KY olan ve test- öncesi KAH olasılığı düşük hastalarda veya koroner arter stenozunu ekarte etmek için şüpheli non-invaziv stres testleri olan hastalarda düşünülebilir. (Sınıf IIb)
- Ekokardiyografi ile değerlendirilen olası pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda, pulmoner hipertansiyonu ve bunun geri dönüşlülüğünü doğrulamak için, kapak/yapısal kalp hastalığı düzeltilmeden önce pulmoner arter kateteri ile kalp kateterizasyonu düşünülmelidir. (Sınıf IIa)

KYdEF'de Cihaz tedavisi için Tavsiyeler ve (Tavsiye sınıfı):**2021**

- İskemi etiyojisi olmayan semptomatik KY (NYHA sınıf II III) ve SVEF \leq %35 olan hastalarda; \geq 3 aylık optimal tıbbi tedavi (OTT)'ye rağmen, iyi fonksiyonel durumla 1 yıldan önemli ölçüde daha uzun yaşamalarının beklenmesi şartıyla ani ölüm ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini azaltmak için ICD düşünülmelidir. (Sınıf IIa)
- QRS süresi 130-149 ms, sol dal bloğu (SLDB) QRS morfolojisi ve OTT'ye rağmen SVEF \leq %35 olan sinüs ritmindeki KY semptomatik hastalarda semptomları düzeltmek ve morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) düşünülmelidir. (Sınıf IIa)
- SVEF \leq %35 olan, geleneksel kalp pili veya ICD almış ve ardından OTT'ye rağmen kötüleşen KY geliştiren ve önemli oranda sağ ventrikül (SĞV)'e uyarı verme 'pacing')'i olan hastalarda geleneksel kalp pilinin KRT'ye "yükseltme" için düşünülmelidir. (Sınıf IIa)

2016

- Primer korunma: Semptomatik KY (NYHA sınıf II- III) ve SVEF \leq %35 olan, \geq 3 aylık OTT'ye rağmen, iyi fonksiyonel durumla 1 yıldan önemli ölçüde daha uzun süre hayatta kalmalarının beklenmesi ve dilate kardiyomyopati (DKM-P)'ye sahip olmaları şartıyla hastalarda ani ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azaltmak için bir ICD önerilir. (Sınıf I)
- QRS süresi 130-149 ms ve SDB QRS morfolojisi olan KYili sinüs ritmine sahip semptomatik hastalarda ve OTT'ye rağmen SVEF \leq %35 olan hastalarda semptomları düzeltmek ve morbidite ve mortaliteyi azaltmak için KRT önerilir. (Sınıf I)
- Konvansiyonel bir kalp pili veya ICD almış ve ardından OTT'ye rağmen kötüleşen KY geliştiren ve yüksek oranda SĞV pacing'i olan KYdeF'li hastalarda geleneksel kalp pilinin, KRT'ye yükseltilmesi olarak düşünülebilir. Bu, stabil olan hastalar için geçerli değildir. (Sınıf IIb)

Akut KY hastalarının Yönetimi için Tavsiyeler ve (Tavsiye sınıfı):

2021

- Dirençli ödemi olan ve kulp-diüretik dozlarındaki artışa yanıt vermeyen hastalarda kulp-diüretiğinin tiazid tipi diüretik ile kombinasyonu düşünülmelidir. (Sınıf IIa)
- AKY ve SKB $>$ 110 mmHg olan hastalarda IV Vazodilatörler, semptomları düzeltmek ve konjesyonu azaltmak için başlangıç tedavisi olarak düşünülebilir. (Sınıf IIb)
- Şiddetli/inatçı ağrı veya anksiyetesi olan seçilmiş hastalar olmadıkça, Opiatların rutin kullanımı önerilmez. (Sınıf III)
- Kardiyojenik şoklu hastalarda BTR (Bridge to recovery [Düzelmeye köprü; D-K]), BTB (Bridge to decision [Karara köprü; K-K]), BTB (Bridge to bridge [köprüye köprü; Kp-K]) olarak kısa süreli mekanik dolaşım desteği (MDD) düşünülmelidir. Diğer endikasyonlar arasında kardiyojenik şok veya uzun süreli MDD veya transplantasyon nedeninin tedavisi yer alır. (Sınıf IIa)

2016

- Dirençli ödemi veya yetersiz semptomatik yanıtı olan hastalarda kulp-diüretiğinin tiazid tipi diüretik veya spironolakton ile kombinasyonu düşünülebilir. (Sınıf IIb)
- Vazodilatörler, semptomları düzeltmek ve konjesyonu azaltmak için başlangıç tedavisi olarak düşünülmelidir. (Sınıf IIa)
- Şiddetli dispnesi olan hastalarda dispne ve anksiyeteyi gidermek için Opiatların dikkatli kullanımı düşünülebilir, ancak bulantı ve hipopne oluşabilir. (Sınıf IIb)
- Hastanın yaşına, komorbiditelerine ve nörolojik fonksiyonuna bağlı olarak refrakter kardiyojenik şokta kısa süreli MDD düşünülebilir. (Sınıf IIb)

Kalp yetersizliği ve AF hastalarının yönetimi için Tavsiyeler:**2021**

- Orta veya şiddetli mitral stenozu veya mekanik protez kalp kapakçığı olanlar dışında, KY'li yatan hastalarda vitamin K antagonistleri (VKA)'lara direkt etkili oral antikoagülanların (DOAK) tercih edilmesi önerilir. (Sınıf I)
- KY ve AF'si olan hastalarda kısa ve uzun dönem hız kontrolü için beta blokerler düşünülmelidir. (Sınıf IIa)
- Paroksizmal veya persistan AF ile medikal tedaviye rağmen devam eden KY semptomlarının kötüleşmesi arasında açık bir ilişki varsa, AF'nin önlenmesi için kateter ablasyonu düşünülmelidir. (Sınıf IIa)

2016

- CHA2DS2-VASc skoruna göre antikoagülasyon için uygun olan ve kapak dışı AF'si olan kalp yetersizliği hastalarında, Yeni oral antikoagülan YOAK'lar daha düşük inme, intrakraniyal kanama ve mortalite riski ile ilişkili olduğundan, antikoagülasyon için; yüksek gastrointestinal kanama riski daha ağır basan Varfarin yerine YOAK'lar düşünülmelidir. (Sınıf IIa)
- NYHA sınıf I-III'deki hastalar için, genellikle oral yoldan verilen bir beta bloker güvenlidir ve bu nedenle hastanın övolemik olması koşuluyla ventriküler hızı kontrol etmek için birinci basamak tedavi olarak önerilir. (Sınıf I)
- AV düğüm kateter ablasyonu; yoğun farmakolojik hız ve ritim kontrol tedavisine yanıt vermeyen veya tolere edemeyen hastalarda, bu hastaların kalp piline bağımlı hale geleceği kabul edilerek, kalp hızını kontrol etmek ve semptomları hafifletmek için düşünülebilir. (Sınıf IIb)

Kalp yetersizliği ve Kronik koroner sendromlu (KKS) hastaların yönetimi için Tavsiyeler:**2021**

- Koroner revaskülarizasyon; anti-anjinal ilaçlar dahil OTT'ye rağmen, KY ve KKS revaskülarizasyona uygun koroner anatomisi olan hastalarda persistan anjina (veya anjina eşdeğeri) semptomlarını hafifletmek için düşünülmelidir. (Sınıf IIa)

2016

- Antianjinal ilaçlarla tedaviye rağmen anjina devam ederse miyokardiyal revaskülarizasyon önerilir. (Sınıf I)

Kalp yetersizliği ve Diyabetli hastaların yönetimi için Tavsiyeler:**2021**

- SGLT2 inhibitörleri (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin), KV olay riski taşıyan T2DM'li hastalarda; KY, majör KV olaylar, son dönem böbrek fonksiyon bozukluğu ve KV ölüm nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak. (Sınıf I)

2016

- KY'nin başlamasını önlemek veya geciktirmek ve ömrü uzatmak için T2DM'li hastalarda empagliflozin düşünülmelidir. (Sınıf IIa)

3 TANIM, EPİDEMİYOLOJİ VE PROGNOZ

3.1 Kalp Yetersizliğinin Tanımı

Kalp yetmezliği tek bir patolojik tanı değildir, ancak bulguların (örn. yüksek juguler venöz basınç, pulmoner raller ve periferik ödem) eşlik edebileceği kardinal semptomlardan (örn. nefes darlığı, ayak bileği şişmesi ve yorgunluk) oluşan “klinik bir sendromdur”.

Dinlenim ve/veya egzersiz sırasında yüksek intrakardiyak basınçlara ve/veya yetersiz kalp debisine neden olan, kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklerinden kaynaklanır.

- Spesifik patoloji sonraki tedaviyi belirleyebileceğinden, KY tanısında altta yatan kardiyak disfonksiyonun etiolojisinin belirlenmesi zorunludur. En yaygın olarak KY miyokardiyal fonksiyon bozukluğundan kaynaklanır: Sistolik, diastolik veya her ikisi birden. Bununla birlikte, kapakların, perikardın ve endokardın patolojisi ve kalbin ritmi ve iletim anormallikleri de KY’ye neden olabilir veya katkıda bulunabilir.

3.2 Terminoloji

3.2.1 Korunmuş, Hafif Düşük ve Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

Geleneksel olarak KY, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (SVEF) ölçümüne dayalı olarak farklı fenotiplere ayrılmıştır (**Tablo 3**). Bunun arkasındaki mantık, LVEF \leq %40 olan hastalarda önemli ölçüde iyileştirilmiş sonuçlar gösteren KY’deki orijinal tedavi çalışmaları ile ilgilidir. Bununla birlikte, KY, SVEF’nin (normal olarak dağılan bir değişken) tüm aralığını kapsar ve ekokardiyografi ile ölçüm önemli değişkenliğe tabidir. Aşağıdaki KY sınıflandırılmasına karar verildi. (**Tablo 3**)

- Düşük SVEF, \leq %40 olarak tanımlanır, bunlar SV sistolik fonksiyonunda önemli bir azalma olanlardır ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği KYdEF) olarak belirlenmiştir.
- SVEF’si %41 ile %49 arasında olan hastalarda hafif derecede düşmüş SV sistolik fonksiyonu, yani KYhdEF (Hafif düşmüş EF’li KY) vardır. %40-50 aralığında ejeksiyon fraksiyonlarına sahip hastaları kapsayan HFdEF veya ejeksiyon fraksiyonu korunmuş KY (KYkef) hastaların bulunduğu randomize kontrollü (RKÇ)’lerden elde edilen retrospektif analizler; SVEF \leq %40 olan hastalara benzer tedavilerden fayda sağlayabileceklerini göstermektedir.
- Bu, HFmrEF (*Heart Failure With Midrange Ejection Fraction* [orta aralık ejeksiyon fraksiyonuna sahip kalp yetmezliği])’inden “hafif düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip kalp yetmezliğine” yeniden adlandırılmasını (KYhdEF) destekler.
- KY semptom ve bulguları olan, yapısal ve/veya fonksiyonel kardiyak anormallikler ve/veya artmış natriüretik peptid (NP)’leri olan ve SVEF \geq %50 olanlarda KYkef vardır.

KYdEF, KYhdEF ve KYkef tanısı, ilgili bölümlerde daha ayrıntılı olarak ele alınmaktadır (*sırasıyla 5, 7 ve 8. bölümler*). Bu tanımlar, Kalp Yetersizliğinin Evrensel Tanımına ilişkin yakın tarihli raporu ile tutarlıdır.

Tablo 3. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonu, Hafif Düşmüş Ejeksiyon Fraksiyonu ve Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu ile Kalp Yetmezliğinin Tanımı

KY Tipi:		KYdEF	KYhdEF	KYkeF
KRİTER	1	Semptomlar ± Bulgular ^a	Semptomlar ± Bulgular ^a	Semptomlar ± Bulgular ^a
	2	LVEF ≤%40	LVEF %41-49 ^b	LVEF ≥%50
	3	–	–	Artmış NP'ler dahil,SV diyastolik disfonksiyon/ artmış SV dolun basınçlarının varlığı ile tutarlı kardiyak yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklerin objektif kanıtı. ^c

Kısaltmalar: KY- Kalp yetersizliği; KYhd EF- Hafif düşmüş kalp yetersizliği; KYkeF- Korunmuş EF'li KY; KYdEF- Düşük EF'li KY.NP-Natriüretik peptidler.

a- KY'nin erken evrelerinde (özellikle KYkeF'de) ve optimal olarak tedavi edilen hastalarda bulgular mevcut olmayabilir.

b- KYhdEF tanısı için, yapısal kalp hastalığına ilişkin diğer kanıtların varlığı (örneğin, artan sol atriyum boyutu, SV hipertrofisi veya bozulmuş LV dolununun ekokardiyografik ölçümleri) tanıyı daha olası kılar.

c- KYkeF tanısı için, mevcut anormalliklerin sayısı ne kadar fazlaysa, KYkeF olasılığı da o kadar yüksek olur.

Kardiyovasküler dışı hastalığı olan hastalar, örn. anemi, pulmoner, renal, tiroid veya karaciğer hastalığı gibi, KY'ninkilere çok benzer semptom ve bulgulara sahip olabilir, ancak kardiyak disfonksiyonun yokluğunda KY kriterlerini karşılamazlar. Fakat bu patolojiler KY ile birlikte bulunabilir ve KY sendromunu alevlendirebilir.

3.2.2 Sağ Ventrikül Disfonksiyonu

Kalp yetersizliği ayrıca sağ ventrikül (SĞV) disfonksiyonunun bir sonucu olabilir. SĞV mekanikleri ve fonksiyonu, basınç veya hacim aşırı yüklenmesi durumunda değiştirilir. Kronik SĞV yetersizliğinin ana etiyolojisi SV disfonksiyonuna bağlı pulmoner hipertansiyon olmasına rağmen, SĞV disfonksiyonunun bir dizi başka nedenleri de vardır [örn. Miyokart enfarktüsü, aritmojenik sağ ventriküler kardiyomyopati (ASĞVK) veya kapak hastalığı]. Tanı, aşağıdaki ölçümlerden en az biri kullanılarak, en yaygın olarak ekokardiyografi ile olmak üzere global SĞV fonksiyonunun kantitatif değerlendirmesiyle belirlenir:

Fraksiyonel alan değişikliği (*fractional area change-FAC*); triküspit anüler düzlem sistolik gezi (*tricuspid annular plane systolic excursion-TAPSE*); ve triküspit halkanın Doppler doku görüntülemesinden türetilen sistolik S' hızı. SĞV disfonksiyonunun teşhisi ve yönetimi, yakın tarihli bir Kalp Yetersizliği Derneği (*HFA-Heart Failure Association*) pozisyon belgesinde kapsamlı bir şekilde ele alınmıştır.

3.2.3 Kalp Yetersizliğinde Kullanılan Diğer Yaygın Terminoloji

Kalp yetersizliği prezantasyonu genellikle ikiye ayrılır: kronik kalp yetersizliği (KKY) ve akut kalp yetersizliği (AKY). KKY, yerleşik bir KY tanısı almış veya daha kademeli (yavaşça, tedricen gelişerek ortaya çıkan) bir semptom başlangıcı olan kişileri tanımlar. KKY aniden veya yavaş yavaş bozulursa, epizot 'dekompanse' KY olarak tanımlanabilir. Bu, hastaneye yatış veya ayakta tedavi ortamında intravenöz (İV) diüretik ile tedavi edilmesi ile sonuçlanabilir. Ayrıca, KY daha akut olarak ortaya çıkabilir. Bunların her ikisi de AKY bölümünde (**Bölüm 11**) ele alınmıştır.

- Kalp yetersizliği olan bazı kişiler tamamen iyileşebilir [örn. Alkole bağlı kardiomyopati (KMP), viral miyokardit, Takotsubo sendromu, peripartum kardiomyopati (PPKMP) veya taşikardiyomyopati].
- SV sistolik disfonksiyonlu diğer hastalar, ilaç ve cihaz tedavisi aldıktan sonra SV sistolik fonksiyonunda önemli veya hatta tam bir iyileşme gösterebilir.

3.2.4 Kalp Yetersizliğinin Semptomatik Şiddeti ile İlgili Terminoloji

KY'nin şiddetini tanımlamak için kullanılan en basit terminoloji NYHA (*New York Heart Association*) fonksiyonel sınıflandırmasıdır (**Tablo 4**). Bununla birlikte, bu

Tablo 4. Semptomların Şiddetine ve Fiziksel Aktiviteye Dayalı NYHA Fonksiyonel Sınıflandırması

Sınıf I	Fiziksel aktivite kısıtlaması yoktur. Sıradan fiziksel aktivite aşırı nefes darlığına, yorgunluğa veya çarpıntıya neden olmaz.
Sınıf II	Fiziksel aktivitede hafif sınırlama. Dinlenirken rahattır, ancak olağan fiziksel aktivite aşırı nefes darlığı, yorgunluk veya çarpıntıya neden olur.
Sınıf III	Fiziksel aktivitede belirgin sınırlama. Dinlenimde rahattır, ancak olağan aktiviteden daha azı aşırı nefes darlığı, yorgunluk ve çarpıntıya neden olur.
Sınıf IV	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel aktiviteyi sürdürülemez. İstirahatte semptomlar mevcut olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılırsa, rahatsızlık artar.

yalnızca semptomlara dayanır ve KY'de daha birçok daha iyi başka prognostik göstergeler vardır. Daha da önemlisi, hafif semptomları olan hastalarda hastaneye yatış ve ölüm riski hala yüksek olabilir. Özellikle kalp transplantasyonu ve cihaz tedavilerinin seçimine rehberlik etmek için ileri KY'de sonucu tahmin etmek önemlidir. Bu, ileri KY bölümünde (**Bölüm 10**) ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

3.3 Kalp Yetersizliğinin Epidemiyolojisi ve Doğal Hikayesi

3.3.1 İnsidans ve Prevalans

Gelişmiş ülkelerde, yaşa göre düzeltilmiş KY insidansı düşüyor olabilir, bu muhtemelen KV hastalığın daha iyi yönetimini yansıtıyor, buna karşılık yaşlanma nedeniyle genel insidansı yükseliyor. Şu anda, Avrupa'da KY insidansı yetişkinlerde yaklaşık 3/1000 kişi-yılı (tüm yaş grupları) veya yaklaşık 5/1000 kişi-yılıdır. KY prevalansı erişkinlerin %1-2'si gibi görünmektedir. Çalışmalar genellikle yalnızca tanınan/tanı konmuş KY vakalarını içerdiğinden, gerçek prevalansın daha yüksek olması muhtemeldir. Prevalans yaşla birlikte artar: <55 yaşındakiler için yaklaşık %1'den 70 yaş ve üzerindekilerde >%10'a kadar. Genelde hastanede yatan hastalarda yapılan çalışmalara dayanarak, KY'li hastaların yaklaşık %50'sinde KYdEF ve %50'sinde KYkef/KYhdEF olduğuna inanılmaktadır. ESC Uzun dönem Kayıtlarında (*ESC Long-Term Registry*), ayakta tedavi ortamında, %60'ında KYdEF, %24'ünde KYhdEF ve %16'sında KYkef olduğunu bildirmektedir.

Kalp yetmezliği hastalarının %50'sinden biraz fazlası kadındır.

3.3.2 Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisi

KY'nin en yaygın nedenleri (ve bazı önemli araştırmalar) **Tablo 5**'te gösterilmiştir. KY etiyojisi coğrafyaya göre değişir. Batı tipi ve gelişmiş ülkelerde koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyon baskın faktörlerdir. İskemik etiyojisi ile ilgili olarak KYhdEF, KYkef'lilere kıyasla altta yatan daha yüksek KAH sıklığı ile KYdEF'ye benzer.

3.3.3 Doğal Hikaye ve Prognoz

Kalp yetersizliği olan hastaların prognozu, birkaç on yıl önce ilk tedavi çalışmalarının yayınlanmasından bu yana önemli ölçüde düzelmiştir. Yine de zayıf kalır ve yaşam kalitesi (YKL) de belirgin bir şekilde azalır. Prognozdaki düzelme ise KYdEF'lilerle sınırlı kalmıştır.

Mortalite oranları, gözlemsel çalışmalarda klinik araştırmalara göre daha yüksektir. Olmsted County kohortunda, 2000 ve 2010 yılları arasında tüm kalp yetersizliği hastaları için tanıdan sonraki 1 yıllık ve 5 yıllık ölüm oranları sırasıyla %20 ve %53 idi. FHS (*Framingham Heart Study*) ve CHS (*Cardiovascular Health Study*) kohortlarını birleştiren bir çalışma, tanıdan sonraki 5 yıl içinde %67'lik

bir mortalite oranı bildirmiştir. Daha az kanıta dayalı tedavi görmelerine rağmen, sağkalım kadınlarda erkeklerden daha iyiydi. KYdEF ile karşılaştırıldığında KYhdEF'de genel prognoz daha iyidir.

- Unutulmamalıdır ki, zaman içinde ejeksiyon fraksiyonunda geçiş yaygındır ve KYhdEF'den KYdEF'ye ilerleyen hastalar, stabil kalan veya daha yüksek bir ejeksiyon fraksiyonu kategorisine geçiş yapanlara göre daha kötü prognoza sahiptir.
- KYkEF'in genellikle KYdEF'den daha iyi bir sağkalım sağladığı düşünülmüş, ancak çoğu gözlemsel çalışma bu farkın ihmal edilebilir olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, geniş MAGGIC meta-analizi, KYkEF'li hastalar için düzeltilmiş mortalite riskinin, KYdEF'li hastalardan önemli ölçüde daha düşük olduğu sonucuna varmıştır.

Çeşitli ülkelerden yapılan araştırmalar, 1980 ile 2000 yılları arasında kalp yetersizliği hastalarında sağkalımın belirgin şekilde düzeldiğini göstermiştir. Ancak, bu pozitif eğilim o zamandan beri seviye atlamış (yatay duruma gelmiş) olabilir.

Kalp yetersizliği hastaları ilk tanıdan sonra ortalama yılda bir kez hastaneye yatırılır. 2000'den 2010'a kadar Olmsted County kohortunda ortalama hastaneye yatış oranı kişi-yıl başına 1,3'tü. İlginç bir şekilde, hastaneye yatışların çoğunluğu (%63) KV dışı nedenlere bağlıydı. Birkaç Avrupa ülkesinden ve Amerika Birleşik Devletleri'nden (ABD) yapılan araştırmalar, KY için hastaneye yatış oranlarının 1990'larda zirveye ulaştığını ve daha sonra düştüğünü göstermiştir. Ancak, 1998 ve 2017 yılları arasında Birleşik Krallık'ta gerçekleştirilen KY olayıyla ilgili yakın tarihli bir çalışmada, Yaşa göre düzeltilmiş ilk hastaneye yatış oranları hem tüm nedenlere bağlı hem de KY için %28 ve KV dışı nedenler için %42 arttı. Bu artışlar kadınlarda daha yüksekti ve belki de daha yüksek komorbidite oranlarıyla ilişkiliydi.

- Diyabetli hastalarda KY için hastaneye yatış riski kontrollere göre 1,5 kat daha fazladır. AF, daha yüksek vücut kitle indeksi (VKI) ve daha yüksek glikolize hemoglobin (HbA1c) ve ayrıca düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), KY hastaneye yatışlarının güçlü belirleyicileridir.

Nüfus artışı, yaşlanma ve artan komorbidite prevalansı nedeniyle, KY nedeniyle hastaneye yatışların mutlak sayısının gelecekte önemli ölçüde artması, belki de önümüzdeki 25 yıl içinde %50'ye kadar artması beklenmektedir.

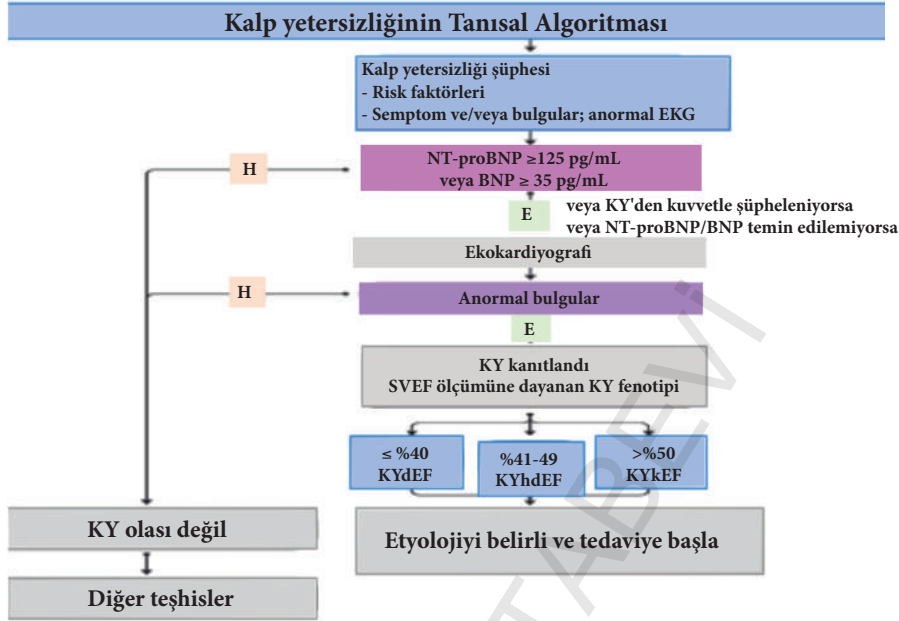
4 KRONİK KALP YETERSİZLİĞİ

4.1 Kronik Kalp Yetersizliğinin Teşhisinde Anahtar Adımlar

KKY tanısı KY semptom ve/veya bulguları ve kardiyak disfonksiyonun objektif kanıtının varlığını gerektirir (Şekil 1). Tipik semptomlar nefes darlığı, yorgunluk ve ayak bileği şişmesidir (Tablo 6).

- Semptomlar ve bulgular, KY tanısını koymak için tek başına kullanılacak yeterli doğruluktan yoksundur.

Miyokart enfarktüsü (MI), arteriyel hipertansiyon, KAH, diabetes mellitus, kötüye alkol kullanımı, kronik böbrek hastalığı (KBH), kardiyotoksik kemoterapi öyküsü olan hastalarda ve ailesinde KMP veya ani ölüm öyküsü olan hastalarda KKY tanısı daha olası hale getirildi.



Şekil 1. Kalp yetersizliği için tanısal algoritma.

Kısaltmalar: BNP=B-type natriüretik peptid; EKG=Elektrokardiyogram; KYhdEF= Hafif düşük EF’li kalp yetersizliği; KYkef=Korunmuş EF’li kalp yetersizliği; KYdEF=Düşük EF’li kalp yetersizliği; SVEF=Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NT-proBNP=N-terminal pro-B type natriuretic peptide. Anormal ekokardiyografik bulgular, KYdEF (bölüm 5), KYhdEF (bölüm 7) ve KYkef (Bölüm 8) ile ilgili bölümlerde daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Tablo 5. Kalp Yetersizliğinin Nedenleri, Yaygın Sunum Biçimleri ve Özel Araştırmalar

Sebebe	Prezentasyon örnekleri	Spesifik araştırma
KAH	Miyokart infarktüsü, Angina veya Angina eşdeğer Aritmiler	İnvazif koroneranjiyografi BT koroner anjiyografi Görüntüleme stres testleri (Eko, nükleer, KMR)
Hipertansiyon	SV Sistolik fonksiyonu korunmuş KY Malin hipertansiyon/ akut pulmoner ödem	24 saat ayaktan KB Plazma metanefrinleri, renal arter görüntüleme Renin ve aldosteron
Kapak hastalığı	Primer kapak hastalığı, örneğin aort stenozu İsekonderkapak hastalığı, ör. fonksiyonel regürjitasyon Konjenital kapak hastalığı	Eko-Transözefajeyal/stres
Aritmiler	Atriyal taşiaritmiler Ventriküler taşiaritmiler	Ambulatuvar EKG kaydı İndikeyse elektrofizyoloji çalışma

Tablo 5. Devamı

Sebepler	Prezentasyon örnekleri	Spesifik araştırma
Kardiyomiyopati	Hepsi Dilate, Hipertrofik, Restriktif, ASGVK-MP Peripatrtum, Takotsuba sendromu Toksinler: Alkol, kokain, demir, bakar.	KMR, Genetik testler Sağ kalp kateterizasyonu KMR. anjiyografi Eser elementler, toksikoloji, Kc FT'ler, GGT
Konjenital kalp hastalığı	Büyük arterlerin düzeltilmiş/Onanmış konjenital transpozisyonu. Şant lezyonları; onanmış Fallot tetralojisi. Ebstein anomalisi	KMR
İnfektif	Viral miyokardit Chagas hastalığı. HIV, Lyme hastalığı	KMR, EMB, Seroloji
İlaçların neden olduğu	Antrasilinler Trastuzumab VEGF inhibitörleri İmmun (checkpoint) kontrolnoktas: inhibitörleri Proteasome inhibitörleri RAF + MEK inhibitörleri	
İnfiltratif	Amiloidoz, Sarkoidoz, Neoplastik	Serum elektroforezi, ve serum serbest hafif zincirleri, Bence Jones protein, Kemik sintigrafisi, KMR, CT-PET. EMB Serum ACE, CMR, FDG-PET, göğüs BT, EMB
Depo bozuklukları	Hemokromatozis, Fabry hastalığı, Glikojen depo hastalıkları	Demir çalışmaları, genetikler, KMR (T2* haritalama), EMB a galactosidase A, genetikler, KMR (T1 haritalama)
Endomiyokardiyal hastalık	Radyoterapi, Endomiyokardiyal fibroz/ eozinofli. Karsinoid	KMR EMB 24 h saatlik idrarda 5-HIAA
Perikardiyal hastalık	Kalsifikasyon, infiltratif	Göğüs BT. CMR, Sağ ve Sol kalp kateterizasyonu
Metabolik	Endokrin hastalığı. Beslenme hastalığı (tiyamin, B1 vitamini ve selenyum eksiklikleri). Otoimmün hastalık.	TFTler, plazma metanefrinleri, renin ve aldosteron, kortizol. Spesifik plazma besinleri ANA, ANCA, romatoloji incelemesi
Nöromusküler hastalık	Friedreich ataxia Muscular distrofi	Sinir iletim çalışmaları, elektromiyogram, genetik CK, elektromiyogram, genetik

Kısaltmalar: 5-HIAA = 5-hydroxyindoleacetic acid; ACE = angiotensin-converting enzyme; ANA= anti-nuclear antibody; ANCA= anti-nuclear cytoplasmic antibody; ASGVKMP = Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi; KB = Kan basıncı; KA= Koroner arter hastalığı; KMP = Kardiyomiyopati; KMR= Kardiyak manyetik rezonans; CK = creatinine kinase; BT = Bilgisayarlı tomografi; EKG = Elektrokardiyogram; Eko = Ekokardiyografi; EMB = Endomiyokardiyal biyopsi; FDG = fluorodeoxyglucose; GGT= gamma-glutamyl transferase; HIV = human immunodeficiency virus; h = hour; Kc.FT = Karaciğer fonksiyon testi; LGE = late gadolinium enhancement; MEK =mitogen-activated protein kinase; PET = positron emission tomography; TFT = thyroid function test; VEGF = vascular endothelial growth factor.

Kronik kalp yetersizliğinden şüphelenilen hastaların değerlendirilmesi için aşağıdaki tanı testleri önerilmektedir:

1. Elektrokardiyogram (EKG). Normal bir EKG, KY tanısını olası kılmaz. EKG, AF, Q dalgaları, sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ve genişlemiş QRS kompleksi (**Tablo 7**) gibi KY tanısı olasılığını artıran anormallikleri ortaya çıkarabilir ve ayrıca tedaviye rehberlik edebilir.
2. Temin edilebilirse, Natriüretik peptidlerin (NP) ölçülmesi önerilir. B- tipi natriüretik peptid (BNP) <35 pg/ml, N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) <125 pg/ml veya orta bölge proatriyal natriüretik peptid (*MR-mid-regional pro-atrial natriuretic peptide*) plazma konsantrasyonu <40 pmol, KY tanısını olası kılmaz. Bu daha detaylı olarak **Bölüm 4.2'**de tartışıldı.
3. Serum üre ve elektrolitler, kreatinin, tam kan sayımı, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri gibi temel araştırmalar, KY'yi diğer durumlardan ayırt etmek, prognostik bilgi sağlamak ve potansiyel tedaviye rehberlik etmek için önerilir.
4. Ekokardiyografi, kalp fonksiyonunun değerlendirilmesinde anahtar araştırma olarak önerilmektedir. SVEF'nin belirlenmesinin yanı sıra ekokardiyografi, odacık boyutu, eksantrik veya konsantrik SVH, bölgesel duvar hareket anormallikleri gibi diğer parametreler (altta yatan KAH, Takotsubo sendromu veya miyokardit düşündürülebilir); sağ ventrikül fonksiyonu, pulmoner hipertansiyon, kapak fonksiyonu ve diyastolik fonksiyon markerleri hakkında da bilgi sağlar.
5. Nefes darlığının diğer potansiyel nedenlerini (örneğin akciğer hastalığı) araştırmak için hastalara göğüs röntgeni önerilir. Ayrıca KY için destekleyici kanıtlar da sağlayabilir (örn. pulmoner konjesyon veya kardiyomegali).

Kronik Kalp Yetersizliği Şüphesi Olan Tüm Hastalarda Önerilen Tanı Testleri

- o BNP/NT-proBNP^c (I^aB^b).
- o 12-derivasyonlu EKG (IC).
- o Transtorasik ekokardiyografi (IC).
- o Göğüs radyografisi (IC).
- o Tam kan sayımı, üre ve elektrolitler, tiroid fonksiyonu, açlık glukozu ve HbA1c, lipitler, demir durumu (TSAT ve ferritin) dahil olmak üzere komorbiditeler için rutin kan testleri (IC).

Kısaltmalar: a- Tavsiye ve b- Kanıt düzeyi. c- Referanslar bu madde için *bölüm 4.2'*de listelenmiştir. TSAT- transferrin saturation; HbA1c- glycated haemoglobin

4.2 Natriüretik Peptidler

NP'lerin plazma konsantrasyonları, KY'yi düşüren semptomları olan hastalarda tanıyı dışlamak için ilk tanı testleri olarak önerilir. Yüksek konsantrasyonlar KY tanısını destekler, prognoz tayini için faydalı olup daha fazla kardiyak incelemeye rehberlik edebilir. Fakat, yüksek NP düzeyinin (hem KV hem de KV olmayan) tanısal doğruluklarını azaltabilecek birçok nedeninin olduğu unutulmamalıdır (**Tablo 7**).

- Bu nedenler arasında AF, ileri yaş ve akut veya kronik böbrek hastalığı yer alır. Tersine, obez hastalarda NP konsantrasyonları orantısız olarak düşük olabilir.

4.2.1 Akut Olmayan Durumda Kullanımı

NP'lerin tanısal değeri, semptom ve bulgular ve EKG gibi diğer tanı testlerine ek olarak birincil- basamak ortamında (ilk tıbbi temas gibi) çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların amacı KY tanısını ya dışlamak ya da kanıtlamaktır. Görev Gücü, teşhis algoritmalarında NP 'kesme' (sona eriş) noktalarını içeren yeterli kalitede çalışmaları değerlendirdi, bu değerin altında KYye sahip olma olasılığı son derece düşüktü.

- Akut- olmayan durumda normalin üst sınırları BNP için 35 pg/ml; NT-proBNP için 125 pg/ml'dir. Bu çalışmalarda, bu eşiklerin altındaki NP konsantrasyonlarının negatif öngörücü değerleri 0.94 ile 0.98 arasında değişmektedir. KKY'de MR-proANP (*Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide*) için AKY'ye göre daha az veri mevcuttur. KY'yi ekarte etmek için <40 pmol/L'lik bir konsantrasyon kullanılabilir.

4.3 Kronik Kalp Yetersizliğinin Altında Yatan Etiyolojiyi Belirlemeye Yönelik Araştırmalar

KKY'nin altında yatan etiyolojiyi belirlemek için önerilen testler **Tablo 5'te** özetlenmiştir.

- Koroner revaskülarizasyon için uygun görülenlerde indüklenebilir iskeminin değerlendirilmesi için egzersiz veya farmakolojik stres ekokardiyografi kullanılabilir. Kalp yetersizliği, kapak hastalığı veya açıklanamayan dispnesi olan hastalarda stres ekokardiyografi tanıyı netleştirmeye yardımcı olabilir.
- LGE (*Late Gadolinium Enhancement*), T1 haritalama ve hücre dışı volüm ile kardiyak manyetik rezonans (*KMR-Cardiac Magnetic Resonance*) görüntüleme; dilate kardiyomyopatiye tipik olan orta duvar nebesinin aksine iskemik kalp hastalığı olan hastalar için tipik olarak subendokardiyal miyokardiyal fibrozu/nebdeyi belirleyecektir. Ek olarak, KMR, miyokardit, amiloidoz, sarkoidoz, Chagas hastalığı, Fabry hastalığı, SV '*non-compactio*' KMP, hemokromatoz ve aritmojenik kardiyomyopati (SĞVAK) hastalarında miyokardiyal karakterizasyona izin verir.
- Bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografi (BTKA [*CTCA-Computed tomography coronary angiography*]), test öncesi düşük ila orta KAH olasılığı olan hastalarda veya KAH tanısını ekarte etmek için şüpheli non-invaziv stres testleri olan hastalarda düşünülebilir.
- Tek foton emisyonlu BT (*SPECT-Single-photon emission CT*) ayrıca miyokardiyal iskemi ve canlılığı, miyokardiyal enflamasyonu veya infiltrasyonu değerlendirmek için de kullanılabilir.
- Teknesyum (Tc) etiketli bifosfonat ile sintigrafi, kardiyak transtiretin amiloidin görüntülenmesi için yüksek hassasiyet ve özgüllük göstermiştir.
- Farmakolojik tedaviye rağmen anjina pectoris veya "anjina eşdeğeri" olan kalp yetersizliği hastalarında KAH tanısını ve ciddiyetini belirlemek için koroner anjiyografi önerilir.
- Koroner anjiyografi, test öncesi KAH olasılığı orta ila yüksek olan ve potansiyel olarak koroner revaskülarizasyon için uygun olduğu düşünülen KYFDEF'li hastalarda da düşünülebilir.

Tablo 6. Kalp Yetersizliğinin Tipik Olan Semptomlar ve Bulguları

Semptomlar	Bulgular
Tipik	Daha spesifik
<ul style="list-style-type: none"> - Nefes darlığı - Ortopne - Paroksizmal nokturnal dispne - Azalmış egzersiz toleransı - Egzersizden sonra uzamış toparlanma süresi - Ayak bileğinde şişme 	<ul style="list-style-type: none"> - Yükselmiş juguler venöz basınç - Hepatojuguler reflü - Üçüncü kalp sesi (galo ritmi) - Laterale kaymış apikal vuru
Daha az tipik	Daha az spesifik
<ul style="list-style-type: none"> - Geceleyin gelen öksürük - Wheezing (hırıldayarak soluma) - Şişkinlik hissi - İştahın kaybı - Konfüzyon (özellikle yaşlılarda) - Depresyon - Palpitasyon - Baş dönmesi - Senkop - Bendopne^a 	<ul style="list-style-type: none"> - Vücut Ağırlığında artış (>2 kg/hafta) - Zayıflama (ileri KY'de) - Doku kaybı (kaşeksi) - Kalp üfürümü - Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal) - Pulmoner krepatasyonlar - Plevral effüzyon - Taşikardi - Düzensiz nabız - Taşipne - Cheyne-Stokes solunumu - Hepatomegali, Asit - Soğuk ekstremite - Oligüri - Dar nabız basıncı

a - İleri KY'nin bu semptomu, eğilirken nefes darlığına karşılık gelir.

Tablo 7. Yükselmiş Natriüretik Peptid Konsantrasyonlarının Sebepleri

Kardiyak	<ul style="list-style-type: none"> o Kalp yetersizliği o AKS o Pulmoner embolizm o Miyokardit o Sol ventriküler hipertrofi o Hipertrofik restriktif kardiyomiyopati o Kalp kapak hastalığı o Konjenital kalp hastalığı o Atriyal ve ventriküler taşiaritmiler o Kalp kontüzyonu o Kardiyoversiyon, ICD şoku o Kalbi de kapsayan cerrahi girişimler o Pulmoner hipertansiyon
Non- kardiyak	<ul style="list-style-type: none"> - İleri Yaş - İskemik inme - Subaraknoid kanama - Böbrek disfonksiyonu - Karaciğer disfonksiyonu (esasen asit ile karaciğer sirozu) - Paraneoplastik sendrom - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı - Ciddi enfeksiyonlar (pnömoni ve sepsis) - Ciddi yanıklar - Anemi - Ciddi metabolik hormon anormallikleri (tirotoksikoz, diyabetik ketoz)

Kısaltmalar: AKS- Akut koroner sendrom; ICD- İmlante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör.

Kalp yetersizliğinin geri- dönüşümlü/tedavi edilebilir nedenlerini saptamak için kronik kalp yetersizliği olan seçilmiş hastalar için özel tanı testleri için Tavsiyeler

Kardiyak Manyetik Rezonans (KMR)

- o Kötü akustik eko penceresi olanlarda miyokardiyal yapı ve fonksiyonu değerlendirmek için önerilir. (I^aC^b)
- o Şüpheli infiltratif hastalık, Fabry hastalığı, enflamatuvar hastalık (miyokardit), SV noncompaction, amiloid sarkoidoz, aşırı demir yükü/hemokromatoz da miyokard dokusunun karakterizasyonu için CMR önerilir. (IC)
- o İskemik ve iskemik olmayan miyokard arasında ayırım yapmak için DKM’de LGE ile KMR düşünülmelidir. (IIa C)

İnvazif Koroner Anjiyografi

(Potansiyel koroner revaskülarizasyon için uygun olanlarda) düşünülür).

- o Farmakolojik tedaviye rağmen anjinalı hastalarda veya semptomatik ventriküler aritmiler için. invaziv koroner anjiyografi önerilir. (IB)
- o Test öncesi orta ila yüksek KAH olasılığı olan ve non-invazif stres testlerinde iskemi varlığı olan HFrEF’li hastalarda invaziv koroner anjiyografi düşünülebilir. (IIb B)

Non-İnvazif test

- o Koroner arter stenozunu ekarte etmek için düşük ila orta ön test olasılığı olan veya şüpheli non-invaziv stres testleri olan hastalarda CTCA düşünülmelidir. (IIa C)
- o Koroner revaskülarizasyon için uygun görülen KAH’lı hastalarda miyokardiyal iskemi ve canlılığın değerlendirilmesi için non-invaziv stres görüntüleme (KMR, stres ekokardiyografi, SPECT, PET) düşünülebilir. (IIa B)
- o Geri dönüşlü miyokard iskemisini saptamak ve dispnenin nedenini araştırmak için egzersiz testi düşünülebilir. (IIa C)

Kardiyopulmoner egzersiz testi

- o Kalp transplantasyonu ve/veya MDD değerlendirmesinin bir parçası olarak kardiyopulmoner egzersiz testi önerilir. (I C)
- o Egzersiz eğitimi reçetesini optimize etmek için kardiyopulmoner egzersiz testi düşünülmelidir. (IIa C)
- o Açıklanamayan dispne ve/veya egzersiz intoleransının nedenini belirlemek için kardiyopulmoner egzersiz testi düşünülmelidir. (IIa C)

Sağ kalp kateterizasyonu

- o Kalp transplantasyonu veya MDD için değerlendirilen şiddetli KY hastalarında sağ kalp kateterizasyonu önerilir. (I C)
- o Konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiopati, konjenital kalp hastalığı ve yüksek debi durumlarına bağlı KY olduğu düşünülen hastalarda sağ kalp kateterizasyonu düşünülmelidir. (IIa C)
- o Eko ile değerlendirilen olası pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda tanıyı doğrulamak ve kapak/yapısal kalp hastalığının düzeltilmesinden önce pulmoner hipertansiyonun geri dönüşümlülüğünü değerlendirmek için sağ kalp kateterizasyonu düşünülmelidir. (IIa C)
- o Tanıyı doğrulamak için KYKEF'li seçilmiş hastalarda sağ kalp kateterizasyonu düşünülebilir. (IIb C)

Endomiyokardiyal Biyopsi (EMB)

- o Standart tedaviye rağmen hızlı ilerleyen kalp yetersizliği olan hastalarda, yalnızca miyokard örneklerinde doğrulanabilen spesifik bir tanı olasılığı varsa EMB düşünülmelidir. (IIa C)

Kısaltmalar: KAH- Koroner arter hastalığı; KMR- Kardiyak manyetik rezonans; BTKA- Bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografi; DKMP- Dilate kardiyomiopati; EMB- Endomiyokardiyal biyopsi; KYKEF- Korunmuş EF'li kalp yetersizliği; EF- Ejeksiyon fraksiyonu; LGE Geç gadolinyum artışı (late gadolinium enhancement)- MDD- Mekanik dolaşım desteği; PET-Pozitron emisyon tomografi (positron emission tomography); SPECT- Tek foton tomografi (single-photon emission computed tomography) **a** = Tavsiyelerin sınıfı **b** = Kanıtın düzeyi.

Farmakolojik tedaviye rağmen anjina pectoris veya 'anjina eşdeğeri' olan KY hastalarında KAH tanısını ve şiddetini belirlemek için koroner anjiyografi önerilir. Test öncesi KAH olasılığı orta ila yüksek olan KYDEF'li ve potansiyel olarak koroner revaskülarizasyon için uygun olduğu düşünülen hastalarda koroner anjiyografi düşünülebilir.

5 DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ

5.1 Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinin Teşhisi

KYDEF tanısı, KY semptom ve/veya bulgularının ve düşük ejeksiyon fraksiyonu (SVEF \leq 40) varlığını gerektirir. Bu genellikle ekokardiyografi ile elde edilir. Ekokardiyografi ile düşmüş SV sistolik fonksiyonunun varlığını belirlerken uyulması gereken kalite standartlarıyla ilgili ayrıntılar EACVI (*European Association of Cardiovascular Imaging*) durum belgesinde bulunabilir (*Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the*

American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16:233270).

Ekokardiyografi ile EF'nin değerlendirilmesi mümkün değilse, KMR veya nadiren nükleer teknikler kullanılabilir.

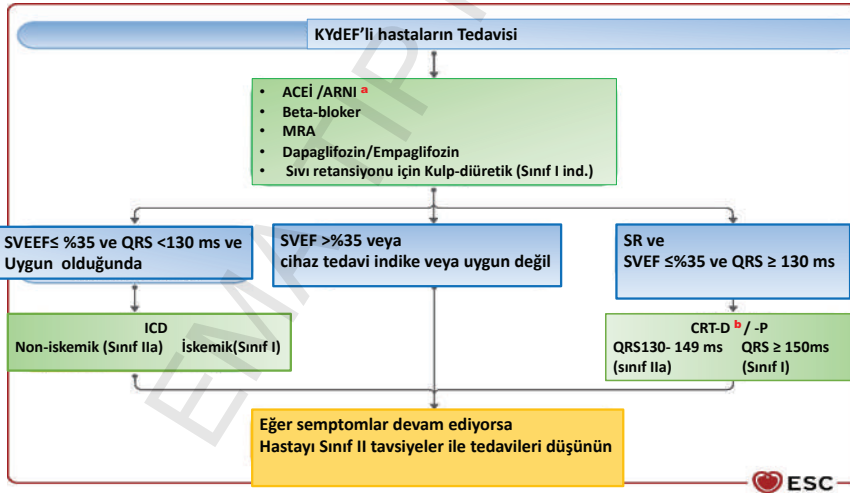
KYdEF tanısı için bir algoritma Şekil 1'de gösterilmiştir. Altta yatan etiyojinin araştırılması için lütfen **Tablo 5'e** bakın.

5.2 Düşük Ejeksiyon Fraksiyonu Olan Kalp Yetersizliği Olan Hastalar İçin Farmakolojik Tedaviler

5.2.1 Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarında Farmakolojik Tedavinin Hedefleri

Farmakolojik tedavi, KYdEF tedavisinin temel taşıdır ve cihaz tedavisi düşünülmeden önce ve farmakolojik olmayan girişimler ile birlikte uygulanmalıdır.

- KY hastalarında tedavinin üç ana hedefi vardır: (i) mortalitede azalma, (ii) KY'nin kötüleşmesi nedeniyle tekrarlayan hastane yatışların önlenmesi ve (iii) klinik durumda, fonksiyonel kapasitesi ve yaşam kalitesinde düzelmeye. Semptomatik KYdEF'li hastalarda tavsiyeleri destekleyen anahtar kanıtlar Ek **Tablo 1**'de verildi (*doi:10.1093/eurheartj/ehab368*).



Şekil 2. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalar için Sınıf I tedavi endikasyonlarının tedavi edici algoritması.

Kısaltmalar: ACE-I=angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARNI=angiotensin receptor-nepirilsin inhibitor; CRT-D= Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile Defibrilatör; CRT-P=Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile Pacing (uyarı verme); ICD=İmplant edilebilen kardiyoverter-defibrilatör; KYdEF=Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; MRA=mineralokortikoid reseptör antagonist; QRS=Q, R, ve S dalgaları (12 derivasyonlu elektrokardiyogramda); SR=Sinüs ritmi. ^a ACE-I yerine. ^b Uygun olduğunda. Sınıf I= Yeşil. Sınıf IIa= Sarı.

Şekil 2, KYDEF’li hastalarda mortalitenin (ya tüm nedenlere bağlı ya da KV) azaltılmasına yönelik Sınıf I endikasyonlar için ilaçlar ve cihazlar da dahil olmak üzere tedavi stratejisi algoritmasını göstermektedir. Her bir tedavi için öneriler aşağıda özetlenmiştir.

5.2.2 Düşük Ejeksiyon Fraksiyonu ile Kalp Yetersizliği İçin Farmakolojik Tedavinin Genel Prensipleri

Renin anjiyotensin aldasteron sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sistemleri (SS-S)’nin (ACE-I (anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri) veya ARNI (anjiyotensin reseptör-nepirilisin inhibitörleri), beta-blokerler ve MRA (mineralokortikoid reseptör antagonistler) ile modülasyonunun KYDEF hastalarında sağkalımı düzelttiği, KY için hastaneye yatış riskini ve semptomları azalttığı gösterilmiştir.

- Bu ilaçlar, KYDEF’li hastalar için farmakolojik tedavinin temeli olarak görev yapar. Bir ACE-I/ARNI, bir beta-bloker ve bir MRA üçlüsü, ilaçlar kontrendike olmadıkça veya tolere edilmedikçe, bu hastalar için köşe taşı tedavileri olarak önerilmektedir.
- Klinik çalışmalarda kullanılan dozlara (veya bu mümkün değilse maksimum tolere edilen dozlara) yükseltilmelidirler.
- Bu kılavuz, ACE-I, beta-bloker ve MRA tedavilerinde semptomatik kalan uygun hastalarda ACE-I’nin yerine ARNI’nin kullanılmasını önermektedir; fakat ARNI, ACE-I yerine birinci basamak tedavi olarak düşünülebilir. Bu ilaçların önerilen dozları **Tablo 8**’de verilmiştir.
 - o Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB’ler), ACE-I veya ARNI’ye karşı toleransız (tolere edemeyen) olanlarda hala bir role sahiptir.

ACE-I/ ARNI/ beta-bloker/ MRA ile tedaviye eklenen sodyum-glukoz yardımcı taşıyıcı 2 (SGLT2 [sodium-glucose co-transporter 2]) inhibitörleri dapagliflozin ve empagliflozin, KYDEF hastalarında KV ölüm ve kötüleşen KY riskini azaltmıştır.

- o Kontrendike olmadığı veya tolere edilmediği sürece, diyabeti olsun veya olmasın, halihazırda bir ACE-I/ARNI, bir beta-bloker ve bir MRA ile tedavi edilmiş olan tüm KYDEF hastalarına dapagliflozin veya empagliflozin önerilir. Seçili KYDEF’li hastalarda diğer ilaçlar da kullanılabilir. Bunlar **Bölüm 5.4**’te tartışılmıştır.

Tablo 8. KYDEF’li Hastalarda Yapılan Anahtar Randomize Çalışmalarda Kanita Dayalı Hastalık- Değiştirici İlaç Dozları

İlaçlar	Başlangıç dozu/Gün	Hedef doz /Gün
ACE-I		
Captopril ^a	6.25 mg (3 x 1)	50 mg (3 x 1)
Enalapril	2.5 mg (2 x 1)	10–20 mg (2 x 1)
Lisinopril ^b	2.5–5 mg (1 x 1)	20–35 mg (1 x 1)
Ramipril	2.5 mg (2 x 1)	5 mg (2 x 1)
Trandolapril ^a	0.5 mg (1 x 1)	4 mg (1 x 1)
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg ^e (2 x 1)	97/103 mg (2 x 1)
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 mg (1 x 1)	10 mg (1 x 1)
Carvedilol	3.125 mg (2 x 1)	25 mg ^e (2 x 1)
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 (1 x 1)	200 mg (1 x 1)
Nebivolol ^d	1.25 mg (1 x 1)	10 mg (1 x 1)
MRA		
Eplerenone	25 mg (1 x 1)	50 mg (1 x 1)
Spirolactone	25 mg (1 x 1)	50 mg (1 x 1)
SGLT2 inhibitor		
Dapagliflozin	10 mg (1 x 1)	10 mg (1 x 1)
Empagliflozin	10 mg (1 x 1)	10 mg (1 x 1)
Diğer ajanlar		
Candesartan	4 mg (1 x 1)	32 mg (1 x 1)
Losartan	50 mg <i>o.d</i> (1 x 1)	150 mg (1 x 1)
Valsartan	40 mg (2 x 1)	160 mg (2 x 1)
Ivabradine	5 mg (2 x 1)	7.5 mg (2 x 1)
Vericiguat	2.5 mg (1 x 1)	10 mg (1 x 1)
Digoxin	62.5 µg (1 x 1)	250 µg (1 x 1)
Hydralazine/ Isosorbide dinitrate	37.5 mg (3 x 1)/20 mg. (3 x 1)	75 mg (3 x 1) /40 mg (3 x 1)

Kısaltmalar: ACE-I=; ARNI=anjyotensin resetör-neprilizin inhibitörü; ; CR=controlled release (kontrol-lü salım); KV=kardiyovasküler; MRA=mineralokortikoid reseptör antagonistisi; SGLT2=sodium-glucose co-transporter; XL=genişletilmiş salım. **a=** Dozlama hedefinin miyokard enfarktüsü sonrası çalışmalardan türetildiği ACE-I’yi gösterir. **b=** Aynı ilacın daha düşük bir dozuna kıyasla daha yüksek bir dozun morbidite/mortaliteyi azalttığı gösterildi, ancak önemli bir randomize, plasebo kontrollü çalışma yoktur ve optimum doz belirsizdir. **c=** Semptomatik hipotansiyon öyküsü olanlar için Sakubitril/valsartan isteğe bağlı 24/26 mg günde iki kez daha düşük bir başlangıç dozuna sahip olabilir. **d=** Kalp yetersizliği olan hastalarda KV veya tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmeyen (veya yapılan tedaviden aşağı olmadığı gösterilen) bir tedaviyi belirtir. **e=**85 kg’ın üzerindeki hastalara günde iki kez maksimum 50 mg doz uygulanabilir. **f=** Spirolaktone, böbrek durumu veya hiperkaleminin dikkat gerektirdiği hastalarda 12.5 mg’lık isteğe bağlı bir başlangıç dozuna sahiptir.

5.3 Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Olan Tüm Hastalarda Tavsiye Edilen İlaçlar

Ejeksiyon fraksiyonu düşmüş (SVEF \leq %40) kalp yetersizliği olan (NYHA sınıf II–IV) hastalarda endike olan farmakolojik tedaviler

- o Kalp yetmezliğinin hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için KYdEF’li hastalara bir ACE-I önerilir. (I^a A^b).
- o KY’nin hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için, stabil KYdEF’li olan hastalarda bir beta-bloker önerilir. (IA).
- o Kalp yetersizliğinin hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için kalp yetersizliği olan hastalara MRA önerilir. (IA)
- o KYdEF’li hastalarda KY hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için Dapagliflozin veya empagliflozin önerilir. (IA)
- o Kalp yetersizliği ve ölüm riskini azaltmak için KYdEF hastalarında ACE-I yerine sakubitril/valsartan önerilir. (IB).

Kısaltmalar: ACE-I= Anjiyotensin konvertan enzim inhibitörü; HF= kalp yetersizliği; KYdEF= düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; SVEF= sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MRA=Mineralokortikoid reseptör antagonisti; NYHA=New York Heart Association. **a=** Tavsiyenin kanıtı. **b=** Kanıtın düzeyi.

5.3.1 Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

ACE-I’ler, KYdEF’li hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilen ilk ilaç sınıfıdır. Ayrıca semptomları düzelttiği de gösterilmiştir. Kontrendike olmadıkça veya tolere edilmedikçe tüm hastalarda önerilirler. Tolere edilen maksimum önerilen dozlara yükseltilmelidirler. ACE-I’lerin nasıl kullanılacağına ilişkin pratik rehberlik aşağıda **Ek 2’de** verilmiştir.

Ek Tablo 2. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu ^a Kalp Yetersizliği Hastalarında Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerinin (veya Anjiyotensin II Reseptör Blokerinin) Kullanımına İlişkin Pratik Kılavuz:

NİÇİN?

- o Semptomları ve egzersiz kapasitesini düzeltmek, KY hastaneye yatış riskini azaltmak ve sağkalımı artırmak

KİME VE NE ZAMAN

Endikasyonlar

1. KYdEF'li hastalar

Kontrendikasyonlar

1. Anjiyoödem ^b
2. Bilateral renal arter stenozu
3. Gebelik/gebelik riski
4. Bilinen alerjik etkiler/diğer yan etkiler (ilaç-spesifik).

Uyarılar/uzman tavsiyesi alın

1. Anlamli hiperkalemi ($K^+ \geq 5$ mmol/L).
2. Önemli böbrek fonksiyon bozukluğu [kreatinin >221 μ mol/L (>2.5 mg/dl) veya eGFR <30 ml/dk/1.73 m²].
3. Semptomatik veya şiddetli asemptomatik hipotansiyon (SKB <90 mmHg).
4. Dikkat edilmesi gereken ilaç etkileşimleri:
 - K^+ destekleri, K^+ tutucu diüretikleri destekler, örn. amilorid ve triamteren (furosemid ile kombinasyon preparatlarına dikkat edin).
 - MRA
 - Renin inhibitörleri. ^c
 - NSAİİ'ler. ^d
 - Trimetoprim/trimetoprim-sulfamethoxazole
 - Yüksek K^+ içeriğine sahip 'düşük tuzlu' ikameler.

HANGİ ACE-I VE DOZ NE ?

(Ayrıca bkz. Kılavuzlar, **Tablo 8**)

Kaptopril: başlangıç dozu: 6,25 mg, Günde 3 kez; hedef doz: Günde 3 kez 50 mg.

Enalapril: başlangıç dozu: Günde iki kez 2.5 mg; hedef doz: Günde iki kez 10-20 mg

Lisinopril: başlangıç dozu: Günde 1 defa 2.5 mg 5 mg; hedef doz: Günde 1 defa 20-35 mg.

Ramipril: başlangıç dozu: Günde bir kez 2.5 mg; hedef doz: Günde bir kez 10 mg.

Trandolapril: başlangıç dozu: Günde 1 kez 0.5 mg; hedef doz: Günde 1 kez 4

NEREDE?

- Toplumda stabil hastalarda (NYHA sınıf IV/şiddetli kalp yetersizliği olan hastalar ve mevcut/yakın zamanda alevlenmesi olanlar uzman tavsiyesi için yönlendirilmelidir).
- Kötüleşen KY ile hastaneye yatırılan hastalarda—stabilize edildikten, konjesyonu giderdikten ve mümkünse “övolemi”yi düzelttikten sonra (ama ideal olarak taburcu edilmeden önce).
- *Diğer istisnalar—bkz. ‘Uyarılar/uzman arama tavsiyesi*

NASIL KULLANILIR?

- Böbrek fonksiyonlarını ve elektrolitleri kontrol edin.
- Düşük bir dozla başlayın (bkz. Kılavuzlar, **Tablo 8**).
- Toplumda en az 2 hafta aralıklarla dozu ikiye katlayın. Hastanede yatan veya başka bir şekilde yakından izlenen hastalarda, tolere edilebilirliği izin verilenlerde daha hızlı doz titrasyonu yapılabilir.
- Hedef dozu hedefleyin (yukarıya bakın) veya bu olmazsa, tolere edilen en yüksek doz [unutmayın: “Biraz ACE-I (veya ARB), ACE-I olmamasından daha iyidir”].
- Başlangıçtan 1-2 hafta sonra ve son doz titrasyonundan 1-2 hafta sonra kan kimyasını (üre/BUN, kreatinin, K⁺) tekrar kontrol edin.
- Daha sonra 4 ayda bir kan kimyasını izleyin.
- Artırılarak titrasyon ne zaman durdurulmalı, dozu azaltmalı, tedaviyi durdurmalı - bkz. **SORUN ÇÖZME**.
- Bir ACE-I’yi (veya ARB’yi) durdurmak için çok nadiren gerekir, tedavi kesilirse klinik kötüleşme olasıdır. İdeal olarak, uzman tavsiyesi tedavi sonlandırılmadan önce aranır.
- Uzman bir KY hemşiresi, hastanın eğitimi, takibi (şahsen veya telefonla), biyokimyasal izleme ve doz artırımı konularında yardımcı olabilir.

SORUN ÇÖZME

Asemptomatik düşük kan basıncı

- Genellikle tedavide herhangi bir değişiklik gerektirmez

Semptomatik Hipotansiyon

- Baş dönmesi/sersemlik yaygındır ve genellikle zamanla düzelir. Hastalara güvence verilmelidir.
- Nitratlara, kalsiyum kanal blokerlerine^e ve diğer vazodilatörlere olan ihtiyacı yeniden gözden geçirin ve mümkünse dozu durun/azaltın.
- Herhangi bir konjesyon semptomu veya bulgusu yoksa diüretik dozunu azaltmayı düşünün.
- Bu önlemler sorunu çözmezse, uzman tavsiyesi alın.

Öksürük

- Bazılarında sigaraya bağlı akciğer hastalığı bulunan kalp yetersizliği hastalarında öksürük yaygındır.

- Öksürük aynı zamanda yeni kötüleşen öksürük geliştiğinde dışlanması gereken bir pulmoner ödem bulgusudur.
- ACE-I kaynaklı öksürük her zaman tedavinin kesilmesini gerektirmez.
- Zahmetli bir öksürük geliştiğinde (örneğin hastanın uyumasını engelleyen bir öksürük) ve ACE inhibitörüne bağlı olduğu kanıtlanabiliyorsa (yani ACE-I'in kesilmesi ve yeniden verilmesinden sonra tekrarlıyorsa), bir ARB ile değiştirilmesi önerilir.

Kötüleşen böbrek fonksiyonu ve hiperkalemi

- ACE-I'den sonra üre (BUN), kreatinin ve K^+ 'da bir miktar artış beklenir; bu artış küçük ve asemptomatik ise, herhangi bir işlem gerekli değildir.
- Kreatininde "başlangıç değerinin %50'sine kadar bir artış veya 266 $\mu\text{mol/L}$ (3 mg/dl)/ eGFR $<25 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ (hangisi daha küçükse) kabul edilebilir".
- K^+ 'da $\leq 5.5 \text{ mmol/L}$ 'ye bir artış kabul edilebilir.
- Üre, kreatinin veya K^+ aşırı yükselirse, eşzamanlı nefrotoksik ilaçları (örn. NSAII'ler) ^d bırakmayı ve diğer K^+ takviyeleri veya tutucu ajanlar (triamteren, amilorid) ve konjesyonun bulguları bulunmuyorsa diüretik dozunun azaltılması düşünülmeli.
- Eşzamanlı ilaçların ayarlanmasına rağmen kreatinin veya K^+ 'da yukarıda belirtilenlerden daha yüksek artışlar devam ederse, ACE-I (veya ARB) dozu yarıya indirilmeli ve 1-2 hafta içinde kan kimyası yeniden kontrol edilmelidir; hala tatmin edici olmayan bir yanıt varsa, uzman tavsiyesi aranmalıdır.
- $K^+ >5.5 \text{ mmol/L}$ 'ye yükselirse veya kreatinin $>100\%$ veya $>310 \mu\text{mol/L}$ (3.5 mg/dl)/ eGFR $<20 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'ye yükselirse, ACE-I (veya ARB) durdurulmalı ve uzman tavsiyesi aranmalıdır.
- K^+ ve kreatinin plato olana kadar kan kimyası sık ve seri olarak izlenmelidir.

HASTA TAVSİYESİ- Beklenen faydaları açıklayın:

- Egzersiz kapasitesi ve semptomları düzeltir.
- Hastaneye yatışa yol açan KY'nin kötüleşmesinin önler.
- Sağkalım artar.
- Semptomlar tedaviye başladıktan birkaç hafta ila birkaç ay sonra düzelir.
- Hastalara başlıca yan etkileri (yani baş dönmesi/semptomatik hipotansiyon, öksürük) bildirmelerini tavsiye edin - bkz. *SORUN ÇÖZME*
- Hastalara, bir doktor tarafından reçete edilmeyen (yani, reçetesiz satılan) NSAII'lerden ve K^+ içeriği yüksek tuz ikamelerinden kaçınmaları konusunda tavsiyelerde bulunun—bkz. *SORUN ÇÖZME*.

Kısaltmalar: **a** -Bu tablodaki öneriler, ilgili klinik araştırmalara ((ilaçlar, titrasyon programları, hedef dozlar, hasta izleme, tedavi yararları ve bildirilen yan etkiler)) dayalı uzman görüşünü ve klinik deneyim temsil etmektedir. **b**- ACE-I ile anjiyoödem gelişen hastalarda ARB'nin güvenliği belirsizdir. **c**= KY'de renin inhibitörleri önerilmez. **d**= Zorunlu olmadıkça NSAII'lerden kaçının. **e**= kalsiyum kanal blokerleri kesinlikle gerekli olmadıkça kesilmelidir ve diltiazem ve verapamil, negatif inotropik etkileri nedeniyle KYDEF'de potansiyel olarak zararlıdır.

5.3.2 Beta-Blokerler

Beta-blokerlerin, ACE-I ve diüretik tedavisine ek olarak, KYdEF'li hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca semptomları da düzeltirler.

- o ACE-I ve beta-blokerlerin semptomatik KYdEF tanısı konur konmaz birlikte başlanabileceği konusunda fikir birliği vardır.
- o ACE-I'den önce bir beta blokerin başlatılmasını ve bunun tersini destekleyen hiçbir kanıt yoktur.
- o Beta-blokerler klinik olarak stabil, övolemik hastalarda düşük dozda başlatılmalı ve kademeli olarak tolere edilen maksimum doza yükseltilmelidir.
- o AKY ile başvuran hastalarda, hasta hemodinamik olarak stabilize edildikten sonra beta-blokerlere hastanede dikkatle başlanmalıdır.

KYdEF'deki tüm majör beta-bloker çalışmalarının bireysel hasta verileri (*IPD [individual patient data]*) meta-analizinde, AF'si olan KYdEF'li hasta alt grubunda hastane başvuruları ve mortalite üzerinde hiçbir fayda göstermedi. Ancak bunun retrospektif bir alt grup analizi olması ve beta-blokerlerin riski artırmaması nedeniyle kılavuz komitesi kalp ritmine göre ayrı bir öneri yapmama kararı aldı.

Beta-blokerlerin nasıl kullanılacağına ilişkin pratik rehberlik aşağıda **Ek Tablo 3**'te verilmiştir.

Ek Tablo 3. Beta-Blokerlerin Kullanımına İlişkin Pratik Kılavuz

NİÇİN

- o Semptomları düzeltir, KY hastaneye yatış riskini azaltır ve sağkalımı artırır.

KİMDE VE NE ZAMAN?

Endikasyonlar:

1. Stabil KYdEF hastalarında

Kontrendikasyonlar:

1. İkinci veya üçüncü derece AV bloğu (kalıcı kalp pili yokluğunda).
2. Kritik ekstremitte iskemisi.
3. Astım (göreceli kontrendikasyon): Kardiyoselektif beta blokerler endike ise, astım mutlaka mutlak bir kontrendikasyon değildir, ancak bu ilaçlar sadece bir uzman tarafından yakın tıbbi gözetim altında kullanılmalıdır, kullanımına yönelik ve aleyhine olan riskler göz önünde bulundurularak; KOAH bir kontrendikasyon değildir.
4. Bilinen alerjik reaksiyon/diğer advers reaksiyon (ilaca özgü).

Uyarılar/uzman tavsiyesi alın:

1. Ağır (NYHA IV) KY.
2. KY'nin mevcut veya yakın zamanda (<4 hafta) şiddetlenmesi (örn. kötüleşen KY ile hastaneye yatış), kalp bloğu veya kalp hızı <50/dk.
3. Devam eden tıkanıklık belirtileri varsa, hipotansiyon (SKB <90 mmHg), juguler venöz basınç artışı, asit, belirgin periferik ödem - konjesyonu gidermeye çalışın ve bir beta-blokere başlamadan önce 'övolemi' elde edin.
4. *Dikkat edilmesi gereken ilaç etkileşimleri (bradikardi/AV blok riski nedeniyle):*
 - Verapamil, diltiazem (önerilmez ve kesilmelidir) b.
 - Digoksin
 - Amiodaron
 - İvabradin

HANGİ BETA-BLOKER ve DOZU?— bkz. Kılavuzlar Tablo 8)

- Bisoprolol: Başlangıç dozu günde 1 kez 1.25 mg, hedef doz günde 1 kez 10 mg.
- Karvedilol: Başlangıç dozu günde iki kez 3.125 mg, hedef doz günde iki kez 25 mg.
- (*hedef doz günde iki kez 50 mg >85 kg ise).
- Metoprolol süksinat (CR/XL): Başlangıç dozu günde 1 kez 12.5-25 mg., hedef doz günde 1 kez 200 mg.
- Nebivolol: Başlangıç dozu günde 1 kez 1,25 mg., hedef doz günde 1 kez 10 mg.

NEREDE?

- Toplumda stabil hastalarda (NYHA sınıf IV/şiddetli KY'li o hastaların ve mevcut/yakın zamanda alevlenmesi olanlar uzman tavsiyesi için sevk edilmelidir).
- Kötüleşen KY ile hastaneye yatırılan hastalarda stabilize edildikten, konjesyonu giderdikten ve mümkünse "övolemi"yi düzelttikten sonra (ancak ideal olarak taburcu edilmeden önce).
- Diğer istisnalar bkz. "Uyarılar/uzman tavsiyesi ara".

NASIL KULLANILIR?

- Stabil bir durumda düşük dozla başlayın (bkz. Kılavuzlar Tablo 8).
- En az 2 haftalık aralıklarla dozu iki katına çıkarın (bazı hastalarda daha yavaş titrasyon gerekebilir).
- Hedef dozu (yukarıya bakın) veya bu mümkün değilse tolere edilen en yüksek doz hedefleyin (Unutmayın: Biraz beta bloker hiç beta-bloker olmamasından daha iyidir).
- Kalp atış hızını, kan basıncını ve klinik durumu (semptomlar, bulgular özellikle konjesyon bulguları, vücut ağırlığı) izleyin.
- Uzman bir KY hemşiresi, hastanın eğitimi, takibi (şahsen veya telefonla) ve doz titrasyonunda yardımcı olabilir.
- Titrasyonu ne zaman durdurmalı, dozu azaltmalı, tedaviyi durdurmalı - bkz. SORUN ÇÖZME.

HASTA TAVSİYESİ

- Beklenen faydaları açıklayın (bkz. NEDEN?) ve geçici olumsuz etkilerin olasılığını belirtin:
- Semptomları iyileştirmek, hastaneye yatışla sonuçlanan KY'nin kötüleşmesini önlemek ve sağkalımı artırmak için tedavi verilir.
- Tedaviye başladıktan sonra semptomatik iyileşme yavaş yavaş gelişebilir, bazen 3-6 ay veya daha uzun sürebilir.
- Başlangıç veya titrasyonun artırılması aşamasında geçici semptomatik bozulma meydana gelebilir; uzun vadede beta-blokerler sağlığı iyileştirir.
- Hastaya kötüleşmeyi (bkz. SORUN ÇÖZME) ve kötüleşmenin (yorgunluk, bitkinlik, nefes darlığı) genellikle diğer ilaçların ayarlanmasıyla kolayca yönetebileceğini bildirmesi konusunda tavsiyede bulunun; hastalara doktora danışmadan beta-bloker tedavisini kesmemeleri tavsiye edilmelidir.
- Potansiyel kötüleşmeyi erken tespit etmek ve tedavi etmek için başlangıç veya yükseltme fazı sırasında, hastalar günlük olarak (uyandıktan sonra, giyinmeden önce, işemeden sonra, yemekten önce) kendilerini tartmaya ve kiloları artarsa ısrarlı olarak diüretik dozlarını artırmaya teşvik edilmelidir (> 2 gün) >1,5 2,0 kg/gün.

Kısaltmalar: AV = Atriyoventriküler; KOAH =Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; CR = Kontrollü salım; KYDEF = Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği-heart failure with reduced ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; SKB = Sistolik kan basıncı; XL = Uzatılmış salım.

Not: Beta-blokerler kesinlikle gerekli olmadıkça aniden kesilmemelidir (miyokard iskemisinde veya enfarktüs ve aritmilerde “rebound” artış riski vardır). İdeal olarak, tedavi sonlandırılmadan önce uzman tavsiyesi alınmalıdır **a** = Bu tablodaki tavsiyeler, ilgili klinik araştırmalara (ilaçlar, titrasyon programları, hedef dozlar, hasta izleme, tedavi yararları ve bildirilen yan etkiler) ve klinik deneyime dayalı uzman görüşünü temsil eder **b**= Kalsiyum kanal blokerleri kesinlikle gerekli olmadıkça kesilmelidir ve diltiazem ve verapamil negatif inotropik olmaları nedeniyle HFrEF’de potansiyel olarak zararlıdır.

5.3.3 Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri

Mortaliteyi ve KY için hastaneye yatış riskini azaltmak için tüm kalp yetersizliği hastalarında bir ACE-I ve bir beta-blokere ek olarak MRA’lar (spironolakton veya eplerenon) önerilir. Bunlar ayrıca semptomları da düzeltir. MRA’lar, aldosteronu ve farklı derecelerde afinite ile diğer steroid hormonlarını (örn. kortikosteroid ve androjen) bağlayan reseptörleri bloke eder.

- Eplerenon, aldosteron blokajı için daha spesifiktir ve bu nedenle daha az jinekomastrasiye neden olur.
 - o MRA’lar böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve serum potasyum konsantrasyonları >5.0 mmol/L olan hastalarda kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

MRA’ların nasıl kullanılacağına ilişkin pratik rehberlik **Ek Tablo 4’te** verilmiştir.

Ek Tablo 4. Ejeksiyon Fraksiyonu Azalmış Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Mineralokortikoid Reseptör Antagonistlerinin Kullanımına İlişkin Pratik Rehberlik^a

NİÇİN?

- o Semptomları düzeltmek, KY hastaneye yatış riskini azaltmak ve sağkalımı artırmak için.

KİMDE VE NE ZAMAN?

Endikasyonlar:

1. KYdEF'li hastalar.

Kontrendikasyonlar:

1. Bilinen alerjik reaksiyon/diğer advers reaksiyon (ilaca özgü).

Uyarılar/uzman tavsiyesi alın:

1. Belirgin hiperkalemi ($K^+ > 5.0$ mmol/L).^b
2. Önemli böbrek fonksiyon bozukluğu [kreatinin > 221 μ mol/L (> 2.5 mg/dl) veya eGFR < 30 ml/dk/1.73 m² b].
3. Dikkat edilmesi gereken ilaç etkileşimleri:
 - K^+ takviyeleri/ K^+ -tutucu diüretikler (örn. amilorid ve triamteren; furosemid ile kombinasyon preparatlarına dikkat edin).
 - ACE-Is/ARBs/renin inhibitörleri.^c
 - NSAI'ler.^d
 - Trimetoprim/trimetoprim-sulfamethoxazole.
 - Yüksek K^+ içeriğine sahip «düşük tuzlu» ikameler.
 - Güçlü CYP3A4 inhibitörleri, örn. ketokonazol, itrakonazol, nefazodon, telitromisin, klaritromisin,
 - Ritonavir ve nelfinavir (eplerenon kullanıldığında).

HANGİ MRNA VE NE YAPAR?—(Bkz. Kılavuzlar, Tablo 8).

- Eplerenon: başlangıç dozu günde 1 kez 25 mg., hedef doz günde 1 kez 50 mg.
- Spironolakton: başlangıç dozu günde 1 kez 25 mg, hedef doz günde 1 kez 50 mg.

NEREDE?

- o Toplumda veya hastanede.
 - İstisnalar—'Uyarılar/uzman tavsiyesi alın' bölümüne bakın.

NASIL KULLANILIR?

- Böbrek fonksiyonlarını ve elektrolitleri (özellikle K^+) kontrol edin.
- Düşük bir dozla başlayın (yukarıya bakın).
- 4-8 hafta sonra doz yukarı titrasyonunu düşünün.
- Doz başladıktan/artırıldıktan 1 ve 4 hafta sonra ve 8 ve 12. haftalarda kan kimyasını; 6, 9 ve 12 ay; 4 ay sonra kontrol edin.

- K^+ 5.5 mmol/L'nin üzerine çıkarsa veya kreatininin 221 İmol/L (2.5 mg/dl)/eGFR <30 ml/dk/1.73 m²'ye yükselirse, dozu yarıya bölün ve kan kimyasını yakından izleyin.
- K^+ >6,0 mmol/L'ye veya kreatininin >310 İmol/L (3,5 mg/dl) eGFR <20 ml/dak/1,73 m²'ye yükselirse, MRA'yı hemen durdurun ve uzman tavsiyesi alın.
- Uzman bir KY hemşiresi, hastanın eğitimi, takibi (şahsen veya telefonla), biyokimyasal izleme ve doz titrasyonunda yardımcı olabilir.

SORUN ÇÖZME

Kötüleşen renal fonksiyon/hiperkalemi

Bkz. NASIL KULLANILIR?

- Ana endişe hiperkalemidir (>6.0 mmol/L); RALES ve EMPHASIS-HF'de bu nadir olmakla birlikte, klinik pratikte daha sık görülmektedir.
- Tersine, KY hastalarında, özellikle digoksin alıyorsa, yüksek-normal K^+ düzeyi istenebilir.
- Diğer K^+ tutucu ilaçlardan (örn. amilorid ve triamteren gibi K^+ tutucu diüretikler) ve nefrotoksik ajanlardan (örn. NSAIİ'ler)d kaçınmak önemlidir.
- Halihazırda hem ACE-I hem de ARB alan hastalara MRA verildiğinde hiperkalemi ve böbrek fonksiyon bozukluğu riski, sadece bir ACE-I'ye bir MRA eklendiğinde veya tek başına verilen bir ARB'ye göre daha yüksektir; ACE-I, ARB ve MRA'nın bu üçlü kombinasyonu ÖNERİLMEZ (aşağıdaki önerilere bakın).
- Bazı "düşük tuzlu" ikameler yüksek K^+ içeriğine sahiptir.
- Spironolakton ile tedavi edilen erkek hastalarda nadiren meme rahatsızlığı veya jinekomasti gelişebilir (eplerenon'a geçiş düşünülmelidir).

HASTA TAVSİYESİ

Beklenen faydaları açıklayın (bkz. NEDEN?)

- Semptomları iyileştirmek, hastaneye yatışla sonuçlanan KY'nin kötüleşmesini önlemek ve sağkalımı artırmak için tedavi verilir.
- Semptomatik düzelme, tedaviye başladıktan birkaç hafta ila birkaç ay sonra ortaya çıkar.
- Bir doktor tarafından reçete edilmeyen (yani, reçetesiz satılan) NSAID'lerden d ve K^+ içeriği yüksek tuz ikamelerinden kaçının.
- İshal/kusma meydana gelirse veya yoğun terlemeye yol açan ateşli enfeksiyon varsa, hastalar dehidratasyon riski konusunda bilgilendirilmelidir.ve elektrolit dengesizliği varsa hekim/hemşire ile iletişime geçmelidirler.

Kısaltmalar: ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin-receptor blocker; CYP3A4 = cytochrome P450 3A4; eGFR = estimated glomerular filtration rate; EMPHASIS-HF = Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (trial); HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; K^+ = potasyum; MRA = Mineralokortikoid reseptör antagonistler; NSAIİ = Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar; RALES = Randomized Aldactone Evaluation Study; WRF = worsening renal function (Kötüleşen renal fonksiyon). **a** = Bu tablodaki tavsiyeler, ilgili klinik araştırmalara (ilaçlar, titrasyon programları, hedef dozlar, hasta izleme, tedavi yararları ve bildirilen yan etkiler) ve klinik deneyime dayalı uzman görüşünü temsil eder. **b** = Ciddi hiperkalemiden kaçınmak için bu uyarılara ve dozlara uymak son derece önemlidir. **c** = Renin inhibitörleri KY'de önerilmez. **d** = Zorunlu olmadıkça NSAID'lerden kaçının.

5.3.4 Anjiyotensin Reseptör-Neprilizin İnhibitörü

PARADIGM-HF çalışmasında, bir ARNI olan sakubitritil/valsartan'ın, SVEF \leq %40 olan (çalışma sırasında \leq %35 olarak değiştirilen) ambulatuvar KYDEF'si olan hastalarda KY'nin kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatışları, KV mortaliteyi ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmada enalapriliden üstün olduğu gösterilmiştir. Çalışmadaki hastalarda yüksek plazma NP konsantrasyonları, eGFR \geq 30 ml/dak/1.73 m² vardı ve alıştırma döneminde ('run-in period') enalapril ve ardından sakubitritil/valsartan'ı tolere edebildiler.

- o Sakubitritil/valsartanın ek yararları arasında semptomlarda ve yaşam kalitesinde düzelmeye, insülin tedavisi gerektiren diyabet insidansında ve eGFR'de düşüşün yanı sıra azalmış hiperkalemi oranı yer alır.
- o Ek olarak, sakubitritil/valsartan kullanımı kulp-diüretiği gereksiniminde azalmaya imkan verebilir.
- o Enalapril ile karşılaştırıldığında sakubitritil/valsartan ile tedavi edilen hastalarda semptomatik hipotansiyon daha yaygın olarak bildirilmiştir, ancak gelişen hipotansiyona rağmen bu hastalar sakubitritil/valsartan tedavisinden de klinik yararlar elde etmişlerdir.
- o Bu nedenle, yukarıda ana hatları verilen optimal tedaviye rağmen semptomatik kalan, ayaktan kalp yetersizliği olan hastalarda ACE-I veya ARB'nin sakubitritil/valsartan ile değiştirilmesi önerilir.
- o Anjiyoödem riskini en aza indirmek için ACE-I tedavisinden sonra en az 36 saatlik bir arınma periyodu gereklidir.

İki çalışmada, bazıları daha önce ACE-I ile tedavi edilmemiş, hastanede yatan hastalarda ARNI kullanımını incelemiştir. Bu durumda başlatma güvenli görünmektedir ve enalapril ile karşılaştırıldığında sonraki KV ölüm veya kalp yetmezliği için hastaneye yatışlarını %42 azaltır. Bu nedenle, ACE-I naif [kullanılmayan] KY hastalarında sakubitritil/valsartan tedavisine başlanması (de novo) düşünülebilir (öneri sınıfı IIb, kanıt düzeyi B). Sakubitritil/valsartan tedavisine başlanan hastalarda yeterli kan basıncı (KB) ve eGFR \geq 30 mL/dk/1.73 m² olmalıdır. ARNI'nin nasıl kullanımına dair pratik rehberlik aşağıda **Ek Tablo 5'te** verilmiştir.

Ek Tablo 5. Ejeksiyon Fraksiyonu Azalmış Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Sakubitril/Valsartan (Anjiyotensin Reseptör-Neprilisin İnhibitörü) Kullanımına İlişkin Pratik Kılavuz ^a

NIYE ?

- o Semptomları düzeltmek, KY için hastaneye yattış riskini azaltmak ve sağkalımı artırmak için.

KİMDE VE NE ZAMAN?

Endikasyonlar:

1. ACE-I/ARB yerine KYdEF'li hastalar.
2. ACE-I/ARB yerine KYdEF'li hastalar.

Kontrendikasyonlar:

1. Anjiyoödem öyküsü.^a
2. Bilinen bilateral renal arter stenozu.
3. Hamilelik/ hamilelik riski ve emzirme dönemi.
4. Bilinen alerjik reaksiyon/diğer olumsuz/ters reaksiyon (ilaca özgü).
5. eGFR <30 ml/dak/1.73 m².
6. Hipotansiyon semptomları veya SKB <90 mmHg. (PARADIGM-HF'ye kayıtlı; randomizasyonda

SKB >95 mmHg olan hastalar alındı).

Uyarılar/ Uzman tavsiyesi alın:

Anjiyoödem riskini en aza indirmek için ACE-I tedavisinden sonra en az 36 saatlik bir arınma periyodu gereklidir.

Önemli hiperkalemi (K⁺ >5.0 mmol/L).

Dikkat edilmesi gereken ilaç etkileşimleri:

- K⁺ takviyeleri/K⁺ koruyucu diüretikler, örn. amilorid ve triamteren (Furosemid ile kombinasyon preparatlarına dikkat edin).
- MRA'lar.
- Renin inhibitörleri.^c
- NSAİİ'ler^d
- Trimetoprim/ trimetoprim-sulfamethoxazole.
- Yüksek K⁺ içeriğine sahip «düşük tuzlu» ikameler.

DOZU NE?— (Ayrıca bkz. Kılavuzlar, Tablo 8)

Sac/Val: başlangıç dozu: 49/51 mg günde iki kez*, hedef doz: 97/103 mg günde iki kez.

Seçilmiş hastalarda*24/26 mg günde iki kez.

NEREDE?

- Toplumda stabil hastalarda, (NYHA sınıf IV/ şiddetli KY olan hastalar ve mevcut/yakın zamanda şiddetlenmesi olanlar uzman tavsiyesi için başvurulmalıdır).

- Kötüleşen KY ile hastaneye yatırılan hastalarda—Stabilize ettikten ve konjesyonu giderdikten ve mümkünse ‘volemiyi’ düzelttikten sonra (ama ideal olarak taburcu olmadan önce).
- *Diğer istisnalar—bkz. “Uyarılar/uzman tavsiyesi”.*

NASIL KULLANILIR?

- Böbrek fonksiyonlarını ve elektrolitleri kontrol edin.
- Düşük bir dozla başlayın (bkz. Kılavuz İlkeler, **Tablo 8**).
- Bazı hastalarda azaltılmış bir başlangıç dozu (24/26 mg günde iki kez.), yani SKB 100-110 mmHg olanlarda, ACE-I/ARB ‘naif’ hastalarda, eGFR 30-60 ml/dk/1.73 m² düşünülebilir.
- Tolerabiliteyi izleyerek toplumda en az 2 hafta aralıklarla dozu ikiye katlayın.
- Hedef dozu (yukarıya bakın) veya bunda başarısız olursa, tolere edilen en yüksek dozu hedefleyin.
- Başladıktan 1-2 hafta sonra ve son doz titrasyonundan 1-2 hafta sonra kan kimyasını (Üre/ BUN, kreatinin, K⁺) tekrar kontrol edin.
- Uygun olduğunda diüretici azaltmayı düşünün.
- Bundan sonra 4 ayda bir kan kimyasını izleyin.
- Titrasyonu ne zaman durdurmalı, dozu azaltmalı, tedaviyi durdurmalı - bkz.

SORUN ÇÖZME

- Bir ARNI’yi durdurmak çok nadiren gereklidir ve tedavi kesilirse klinik kötüleşme olasıdır.
- Uzman bir KY hemşiresi, hastanın eğitimi, takibi (şahsen veya telefonla), biyokimyasal izleme ve doz titrasyonu konularında yardımcı olabilir.

SORUN ÇÖZME

Asemptomatik düşük kan basıncı

- Genellikle tedavide herhangi bir değişiklik gerektirmez.

Semptomatik hipotansiyon:

- Baş dönmesi/sersemlik yaygındır ve genellikle zamanla düzelir; hastalara güvence verilmelidir.
- Diğer vazodilatörlere olan ihtiyacı yeniden değerlendirin ve mümkünse dozu azaltın/durdurun.
- Herhangi bir konjesyon belirtisi veya semptomu yoksa, diüretik dozunu azaltmayı düşünün.
- Bu önlemler sorunu çözmezse, uzman tavsiyesi alın.

Öksürük

- Çoğu sigaraya bağlı akciğer hastalığı olanlarda öksürük yaygındır.
- Öksürük ayrıca yeni kötüleşen bir öksürük geliştiğinde dışlanması gereken bir pulmoner ödem belirtisidir.
- Zahmetli bir öksürük geliştiğinde (örneğin hastanın uyumasını engelleyen bir öksürük) ve bunun ARNI ve ACE-I’e bağlı olduğu kanıtlanabiliyorsa (yani, ilaçların kesilmesi ve yeniden verilmesinden sonra tekrarlar), ARB’nin değiştirilmesi önerilir.

Kötüleşen böbrek fonksiyonu ve hiperkalemi:

- ARNI'den sonra üre (BUN), kreatinin ve K^+ 'da bir miktar artış beklenir; bir artış küçük ve asemptomatik ise, herhangi bir işlem yapılmasına gerek yoktur.
- eGFR'de <30 ml/dak/1.73 m²'ye kadar bir azalma kabul edilebilir.
- K^+ 'de <5.5 mmol/L'ye kadar bir artış kabul edilebilir.
- Üre, kreatinin veya K^+ aşırı yükselirse, eşzamanlı nefrotoksik ilaçları (örn. NSAID'ler d) ve diğer K^+ takviyelerini veya K^+ tutucu ajanları (triamteren, amilorid) bırakmayı, konjesyon belirtisi yoksa, diüretik dozunun azaltılmasını düşünün. Bu, özellikle bir SGLT2 inhibitörü kullanan hastalarda geçerlidir.
- Eşzamanlı ilaçların ayarlanmasına rağmen kreatinin veya K^+ 'da yukarıda belirtilenlerden daha yüksek artışlar devam ederse, ARNI dozu yarıya indirilir ve kan kimyası 1-2 hafta içinde yeniden kontrol edildi; hala tatmin edici olmayan bir yanıt varsa, uzman tavsiyesi aranmalıdır.
- K^+ >5.5 mmol/L'ye yükselirse veya eGFR <30 ml/dk/1.73 m²'ye düşerse, ARNI durdurulmalı ve uzman tavsiyesi aranmalıdır.
- K^+ ve kreatinin plato olana kadar kan kimyası sık ve seri olarak izlenmelidir.

HASTA TAVSİYESİ

Beklenen faydaları açıkla:

- Semptomlar düzelir.
- Hastaneye yatışa yol açan KY'nin kötüleşmesi önlenir.
- Sağkalım artar (hem KV hem de tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma).
- Semptomlar tedaviye başladıktan birkaç hafta ila birkaç ay sonra düzelir.
- Hastalara başlıca yan etkileri (yani baş dönmesi/semptomatik hipotansiyon, öksürük) bildirmelerini tavsiye edin (bkz. SORUN ÇÖZME).
- Hastalara, doktorlar tarafından önerilmeyen (yani, reçetesiz satılan) NSAID'lerden d ve K^+ içeriği yüksek tuz ikamelerinden kaçınmaları için tavsiyelerde bulunun (Bkz. SORUN ÇÖZME).

Kısaltmalar: ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = Anjiyotensin reseptör blokeri; ARNI = anjiyotensin-reseptör neprilizin inhibitör; BUN = blood urea nitrogen; KV = Kardiyovasküler; eGFR = estimated glomerular filtration rate; KYDEF = Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; K^+ = potasyum; MRA = Mineralokortikoid reseptör antagonisti; NSAIİ = Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar; NYHA = New York Heart Association; PARADIGM-HF = Prospective Comparison of ARNI with ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (trial); Sac/Val = sacubitril/valsartan; SKB = Sistolik kan basıncı; SGLT2 = sodium-glucose co-transporter 2; WRF = worsening renal function (Kötüleşen renal fonksiyon). **a** = Bu tablodaki tavsiyeler, ilgili klinik araştırmalara (ilaçlar, titrasyon programları, hedef dozlar, hasta izleme, tedavi yararları ve bildirilen yan etkiler) ve klinik deneyime dayalı uzman görüşünü temsil eder. **b** = ACE-I ile anjiyoödem gelişen hastalarda ARB/ARNI'nin güvenliği belirsizdir. **b** = The safety of an ARB/ARNI

KY'de **c** = Renin inhibitörleri önerilmez. **d** = Zorunlu olmadıkça NSAIİ'lerden kaçınım.

5.3.5 Sodyum-Glikoz Co-Transporter (Yardımcı-Taşıyıcı) 2 İnhibitörleri

DAPA-HF çalışması, ambulatuvar KYdEF'li hastalarda optimal tıbbi tedaviye (OTT) eklenen dapagliflozinin (SGLT2 inhibitörü) plaseboya kıyasla uzun vadeli etkilerini araştırdı. Hastalar, OTT'ye rağmen NYHA sınıf II-IV ve SVEF \leq %40 ise çalışmaya katıldı. Hastaların ayrıca yüksek plazma NT-proBNP'sine ve eGFR \geq 30 ml/dk/1.73 m²'ye sahip olmaları gerekiyordu. Çalışma Dapagliflozin ile tedavi, birincil sonlanım noktasında %26'lık bir azalma ile sonuçlanmıştır; primer sonlanım noktası: toplanmış Kötüleşen KY (KY için hastaneye yatış veya KY için intravenöz tedavi i ile sonuçlanan acil ziyaret) veya KV ölümün bileşimi. Bu bileşenlerin her ikisi de anlamlı azaltıldı. Ayrıca, dapagliflozin semptomatik kalp yetersizliği olan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi düşürdü, KY semptomlarını hafifletti, fiziksel fonksiyonu ve yaşam kalitesini düzeltti.

- o Dapagliflozinin başlamasından hemen sonra faydalar görüldü ve mutlak risk azalması büyüktü.
- o Sağkalım yararları, diyabeti olan ve olmayan KYdEF'li hastalarda ve tüm HbA1c değerleri yelpazesinde aynı ölçüde görülmüştür.

Daha sonra, EMPEROR-Reduced çalışması, empagliflozinin, OTT'ye rağmen NYHA sınıf II-IV semptomları olan ve SVEF'si \leq %40 olan hastalarda KV ölüm veya KY ile hastaneye yatıştan oluşan birleşik birincil son noktayı %25 oranında azalttığını bulmuştur. Bu çalışma, eGFR $>$ 20 ml/dk/1.73 m² olan hastaları ihtiva etmiştir ve ayrıca empagliflozin alan bireylerde eGFR'deki düşüşte de azalma olmuştur. Ayrıca yaşam kalitesinde bir düzelleme ile ilişkilendirildi. EMPEROR-Reduced çalışmasında KV mortalitede anlamlı bir azalma olmamasına rağmen, DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced çalışmalarının yakın tarihli bir meta-analizi KV mortalitede heterojenlik bulunmadı.

- o Bundan dolayı diyabet durumundan bağımsız olarak KYdEF'si olan hastalarda ACE-I/ARNI, bir beta-bloker ve bir MRA ile OTT'ye ek olarak dapagliflozin veya empagliflozin önerilir.
- o SGLT2 inhibitörlerinin diüretik/natriüretik özellikleri, konjesyonu azaltmada ek faydalar sunabilir ve loop diüretik gereksiniminde azalmaya izin verebilir.

Kombine SGLT-1 ve 2 inhibitörü sotagliflozin, KY ile hastaneye yatırılan diyabetli hastalarda incelenmiştir. İlaç, KV ölümünü ve KY için hastaneye yatışı azalttı.

- o SGLT2 inhibitörleri ile tedavi, tekrarlayan genital mantar enfeksiyonları riskini artırabilir.
- o Başlamadan sonra eGFR'de küçük bir azalma beklenir ve geri dönüşümlüdür ve ilacın erken kesilmesine yol açmamalıdır.

SGLT2 inhibitörleri dapagliflozin ve empagliflozinin nasıl kullanılacağına dair pratik kılavuz aşağıda Ek **Tablo 6'da** verilmiştir.

Ek Tablo 6. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonu ile Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Sodyum-Glukoz Yardımcı Taşıyıcı 2 (SGLT2) İnhibitörleri Dapagliflozin ve Empagliflozinin Kullanımına İlişkin Pratik Kılavuz ^a

NİÇİN

- o Yaşam kalitesini iyileştirmek, KY'nin hastaneye yatış riskini azaltmak ve sağ kalımı artırmak.

KİME VE NE ZAMAN?

Endikasyonlar

1. KYdEF'li hastalar (eşlik eden diabetes mellitustan bağımsız olarak).

Kontrendikasyonlar.

1. Bilinen alerjik reaksiyon/diğer olumsuz/ters reaksiyon (ilaca özgü).
 2. Hamilelik/hamilelik riski ve emzirme dönemi.
 3. eGFR <20 ml/dk/1.73 m².*
 4. Hipotansiyon belirtileri veya SKB <95 mmHg.
- * DAPA-CKD (dapagliflozin) çalışmasında kayıtlı hastalara GFR >25 ml/dk/1.73 m².

Uyarılar/uzman tavsiyesi alın:

1. Tip 1 diabetes mellitus mutlak bir kontrendikasyon değildir, ancak bu tedaviye başlarken bireysel ketoasidoz riski dikkate alınmalıdır.
2. Glikozüri (dapagliflozin etkisinin bir sonucu olarak) genito-üriner mantar enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturabilir.
3. Dikkat edilmesi gereken ilaç etkileşimleri: İnsülin, sülfonilüre türevleri ve hipoglisemiye yatkınlık oluşturan diğer antidiyabetik ilaçlar.
4. Tiazidler ve kulp-diüretikleri Aşırı diürez, dehidratasyon, semptomatik hipotansiyon ve prerrenal böbrek yetmezliğine zemin hazırlar.

DOZ NE ? (Bkz. Kılavuz İlkeler, Tablo 8)

- Dapagliflozin: Başlangıç (ve hedef) doz 10 mg günde 1 kez
- Empagliflozin: Başlangıç (ve hedef) doz 10 mg günde 1 kez

NEREDE?

- o Toplumda veya hastanede.

NASIL KULLANILIR?

- Tedaviye başlarken böbrek fonksiyonunu kontrol edin ve düzenli olarak izleyin.
- eGFR'nin başlatıldıktan sonra hafifçe düştüğü bilinmektedir, ancak SGLT2 inhibitörlerinin- koruyucudur.
- Özellikle bir hasta diyabetik olduğunda, glisemiyi düzenli olarak izleyin.

Diğer diyabetik ilaçların modifikasyonunu düşünün.

- Ketoasidoza yatkınlık yaratan risk faktörlerini belirleyin ve mümkünse ortadan kaldırın.
- Özellikle hasta diüretik alıyorsa, yaşlı ve/veya zayıfsa (frail) sıvı dengesini düzenli olarak izleyin.

Diüretik tedavisi ve sıvı ayarlamasını düşünün.

- Uzman bir KY hemşiresi, hastanın eğitimi, takibi (şahsen veya telefonla) ve biyokimyasal izleme konularında yardımcı olabilir.

SORUN ÇÖZME

Genito-üriner enfeksiyon:

- Hastalar genitoüriner mantar enfeksiyonlarının semptom ve bulguları bağlamında izlenmelidir.

Hipoglisemi:

Diğer diyabetik ilaçlar (özellikle insülin ve/veya sülfonilüre türevleri) hipoglisemiye zemin hazırlayabilir; bu durumda diyabetik tedavi stratejisinin değiştirilmesi gerekir.

Dehidratasyon, Hipotansiyon ve Prerenal böbrek yetersizliği:

- SGLT2 inhibitörleri, özellikle Sac/Val ve diüretik tedavisinin eşlik ettiği durumlarda diürezi yoğunlaştırabilir.
- Sıvı dengesi izlenmelidir. Dehidratasyon, semptomatik hipotansiyon ve prerenal böbrek yetmezliğini önlemek için sıvı alımı ile birlikte diüretik dozları dengelenmelidir. Yaşlı ve zayıf (Frail) hastalar bu komplikasyonları geliştirme açısından özellikle risk altındadır.

HASTA TAVSİYESİ:

- o Beklenen faydaları açıklayın (bkz. NEDEN?).
 - Yaşam kalitesini düzeltmek, hastaneye yatışla sonuçlanan KY'nin kötüleşmesini önlemek ve sağkalımı artırmak
- (KV ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azaltmak için) için tedavi verilir.
- Yaşam kalitesinde düzelme, tedaviye başladıktan birkaç hafta ila birkaç ay sonra ortaya çıkar.
 - SGLT2 inhibitörlerinin etkisi nedeniyle, idrar tahlilinde glikozüri beklenen bir bulgudur.

Hastalar dehidratasyon, hipotansiyon, hipoglisemi, ketoasidoz ve fungal genitoüriner enfeksiyon riskleri konusunda bilgilendirilmeli ve bu durumlarda doktor/hemşire ile iletişime geçmelidir.

Kısaltmalar: KV = Kardiyovasküler; DAPA-CKD = Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (trial); eGFR = estimated glomerular filtration rate; KYdEF = Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; Sac/Val = sacubitril/valsartan; SKB = Sistolik kan basıncı; **b** SGLT2 = sodium-glucose co-transporter 2. **a** = Bu tablodaki öneriler, ilgili klinik araştırmalara (ilaçlar, titrasyon programları, hedef dozlar, hasta izleme, tedavi yararları ve bildirilen yan etkiler) ve klinik deneyime dayalı uzman görüşünü temsil eder.

5.4 Ejeksiyon Fraksiyonu Düşük Kalp Yetersizliği Olan Seçilmiş Hastalarda Önerilen veya Düşünülmeli Gereken Diğer İlaçlar

Düşük ejeksiyon fraksiyonu (SVEF \leq %40) ile NYHA sınıf II-IV seçilmiş kalp yetersizliği hastalarında endike olan diğer farmakolojik tedaviler.

Kalp-diüretikleri

- o KY semptomlarını hafifletmek, egzersiz kapasitesini düzeltmek ve KY için hastaneye yatışları azaltmak için konjesyonun bulgu ve/veya semptomları olan KY hastalarında diüretikler önerilir. **(I^a C^b)**

ARB

- o ACE-I veya ARNI'yi tolere edemeyen semptomatik hastalarda KY için hastaneye yatış ve KV ölüm riskini azaltmak için bir ARB^c önerilir (hastalara ayrıca bir beta-bloker ve bir MRA verilmelidir). **(I B)**

If kanal inhibitörü

- o Kanıt- dayalı bir beta bloker dozu (veya bunun altında maksimum tolere edilen doz), ACE-I/(veya ARNI) ve bir MRA'ya rağmen, SVEF \leq %35, SR'de ve dinlenimde kalp hızı \geq 70/dk olan semptomatik hastalarda KY hastaneye yatış ve KV ölüm riskini azaltmak için ivabradin düşünülmelidir. **(IIa B)**
- o SVEF \leq %35, Sinüs ritminde ve dinlenimde kalp hızı \geq 70 /dk olan, bir beta-blokeri tolere edemeyen veya kontrendikasyonları olan semptomatik hastalarda, KY'nin hastaneye yatış ve KV ölüm riskini azaltmak için ivabradin düşünülmelidir. Hastalar ayrıca bir ACE-I (veya ARNI) ve bir MRA. Almalıdır. **(IIa C)**

Çözünür guanilat siklaz reseptör uyarıcısı

- o ACE-I (veya ARNI), bir beta-bloker ve bir MRA ile tedaviye rağmen KY kötüleşen NYHA sınıf II- IV hastalarında, KV mortalite veya KY hastaneye yatış riskini azaltmak için vericiguat düşünülebilir. **(IIb B)**

Hidralazin İzosorbid dinitrat

- o Hidralazin ve izosorbid dinitrat, ACE-I (veya ARNI), bir beta-bloker ve bir MRA ile tedaviye rağmen NYHA sınıf III- IV'te SVEF \leq %35 olan veya dilate sol ventrikül ile birlikte SVEF $<$ %45 olan siyahi hastalarda KY'nin hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için düşünülmelidir. **(IIa B)**
- o Hidralazin ve izosorbid dinitrat, semptomatik KYdEF'li ve ACE-I, ARB veya ARNI'den herhangi birini tolere edemeyen (veya kontrendikedir) hastalarda ölüm riskini azaltmak için düşünülebilir. **(IIb B)**

Digoksin

- o Bir ACE-I (veya ARNI), bir beta bloker ve bir MRA ile tedaviye rağmen sinüs ritminde semptomatik HFrEF'si olan hastalarda, hastaneye yatış riskini azaltmak için (hem tüm nedenlere bağlı hem de KY hastaneye yatışları) digoksin düşünülebilir. **(IIb B)**

a =Tavsiyenin sınıfı. b =Kanıt düzeyi. c =KYdEF'de kanıt bulunan ARB'ler kandesartan, losartan ve valsartandır.

5.4.1 Diüretikler

KYDEF’li hastalarda konjesyonun semptom ve/veya bulgularını azaltmak için kulp-diüretikleri önerilir. Diüretiklerle ilgili kanıtların kalitesi düşüktür ve bunların morbidite ve mortalite üzerindeki etkileri RKC’lerde incelenmemiştir. Bununla birlikte, KYDEF için ana hastalık değiştirici (modifiye edici) tedavi çalışmalarının, arka planda yüksek kulp-diüretik tedavisi kullanımıyla yürütüldüğü de unutulmamalıdır. Bir meta-analiz, KYDEF’li hastalarda, kulp- ve tiazid diüretiklerinin, plaseboya kıyasla ölüm ve KY’nin kötüleştirme riskini azalttığı ve aktif bir kontrol ile karşılaştırıldığında, diüretiklerin egzersiz kapasitesini düzelttiği göstermiştir.

- o Kulp-diüretikleri, sinerjik olarak hareket etmelerine (ardışık nefron-blokajı) rağmen, tiazidlerden daha yoğun ve daha kısa diürez meydana getirirler ve kombinasyon diüretik direncini tedavi etmek için kullanılabilirler. Ancak, yan etkileri daha olasıdır ve kombinasyonlar yalnızca dikkatli kullanılmalıdır.
- o ARNI, MRA’lar ve SGLT2 inhibitörleri de diüretik özelliklere sahip olabilir.
- o Diüretik tedavisinin amacı, en düşük diüretik dozu ile övolemiyi sağlamak ve sürdürmektir. Bazı övolemik/hipovolemik hastalarda diüretik ilaç kullanımı azaltılabilir veya kesilebilir.
- o Hastalar, konjesyonun bulgu/semptomlarının izlenmesi ve günlük ağırlık ölçümlerine dayalı olarak diüretik dozlarını kendi- kendilerine ayarlamaları konusunda eğitilmelidir.

Diüretiklerin nasıl kullanılacağına dair pratik rehberlik aşağıda **Ek Tablo 7’**de verilmiştir.

Ek Tablo 7. Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Diüretik Kullanımına İlişkin Pratik Rehber

NİÇİN:

- o Konjesyonun semptom ve bulguları ile nefes darlığı ve ödem.

KİME NE ZAMAN?

Endikasyonlar:

1. Potansiyel olarak, SVEF’den bağımsız olarak, semptom ve konjesyon bulguları olan tüm hastalar.
2. Kullanıldığında, KYDEF’li hastalarda her zaman bir ACE-I (veya bir ARB), bir beta bloker ve bir MRA ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır (bu ilaçlardan herhangi biri tolere edilmediği/kontrendike olmadığı sürece), konjesyon belirtileri giderilene kadar her zaman kullanılmalıdır.
3. Tiazid diüretikleri, korunmuş böbrek fonksiyonu ve hafif konjesyon semptomları olan hastalarda kullanılabilir. Bununla birlikte, KY semptomlarının ciddiyeti ve sürekli olarak bozulan böbrek fonksiyonu nedeniyle hastaların çoğu kulp diüretiklere (veya tiazid diüretiği ve MRA ile birlikte) ihtiyaç duyar.

Kontrendikasyonlar:

1. Hastanın hiçbir zaman konjesyon semptomu veya belirtisi olmaması durumunda endike değildir.
2. Bilinen alerjik reaksiyon/ diğer olumsuz /ters reaksiyon (ilaca özgü).

Uyarılar/uzman tavsiyesi alın:

1. Belirgin hipokalemi ($K^+ \leq 3.5$ mmol/L)—diüretik ile daha da kötüleşebilir.
2. Belirgin renal disfonksiyon [kreatinin >221 nmol/L (>2.5 mg/dl) veya eGFR <30 ml/dk/1.73 m²] - diüretik ile kötüleşebilir veya hasta diüretiğe (özellikle tiazid diüretik) yanıt vermeyebilir.
3. Semptomatik veya şiddetli asemptomatik hipotansiyon (SBP <90 mmHg) - diüretik kaynaklı hipovolemi ile daha da kötüleşebilir.

Dikkat edilmesi gereken ilaç etkileşimleri:

- ACE-I, ARB veya renin inhibitörü ile kombinasyon ^a—hipotansiyon riski (genellikle sorun değildir).
- Diğer diüretiklerle kombinasyon (örn. kulp + tiazid) - hipovolemi, hipotansiyon, hipokalemi ve böbrek yetmezliği riski.^b
- NSAİİ'ler ^c diüretiğin etkisini azaltabilir.

HANGİ DİÜRETİK VE NE GÜNLÜK DOZU?

Kulp-diüretikleri:

Furosemid: Başlangıç dozu: 2-40 mg, olağan doz: 40-240 mg.

Bumetanide: Başlangıç dozu: 0.5-1 mg, olağan doz: 1-5 mg.

Torasemid: Başlangıç dozu: 5-10 mg, olağan doz: 10-20 mg.

Tiazidler/tiazid benzeri diüretikler:

Bendroflumethiazide: Başlangıç dozu: 2.5 mg, olağan doz: 2.5-10 mg.

Hydrochlorothiazide: Başlangıç dozu: 25 mg, olağan doz: 12.5-100 mg.

Metolazon: Başlangıç dozu: 2.5 mg, olağan doz: 2.5-10 mg haftalık, günlük ve ihtiyaç olduğu kadar olabilir.

Tiazid olmayan sülfonamid:

İndapamid: Başlangıç dozu: 2.5 mg, olağan doz: 2.5-5 mg.

NEREDE?

Çoğu hasta için toplumda.

NASIL KULLANILIR?

- Özellikle kulp ve tiazid diüretikleri kombinasyonu kullananlarda böbrek fonksiyonlarını ve elektrolitleri kontrol edin.
- Düşük bir dozla başlayın, ancak bir hastanın vücut ağırlığında eşzamanlı olarak günde 0.75-1.0 kg azalma ile pozitif diürez elde etmesi için etkili bir dozu hedefleyin.
- Dozu, semptomlara ve/veya konjesyon belirtilerine, kan basıncına ve böbrek fonksiyonuna göre ayarlayın. Övolemiyi (hastanın “kuru ağırlığını”) sürdür-

mek için gerekli olan minimum dozu kullanın (yani hastayı semptom ve konjesyon belirtilerinden uzak tutan).

- Hastanın volüm durumuna göre dozun artırılması veya azaltılması gerekebilir (aşırı diürezin ödemden daha tehlikeli olduğunu unutmayın).
- Başladıktan 1-2 hafta sonra ve dozdaki herhangi bir artıştan (üre/BUN, kreatinin, K⁺) sonra kan kimyasını tekrar kontrol edin.
- Titrasyonu ne zaman durdurmalı, dozu azaltmalı, tedaviyi durdurmalı - bkz. SORUN ÇÖZME.
- Hastalar, ihtiyaca göre (semptomlar, belirtiler ve kilo değişikliklerine göre) kendi diüretik dozlarını değiştirmeleri konusunda eğitilebilir.
- Uzman KY hemşiresi, hastanın eğitimi, takibi (yüz yüze veya telefonla), biyokimyasal izleme ve doz ayarlaması konularında yardımcı olabilir. (Doz ayarlaması konusunda eğitim almış hasta dahil).

SORUN ÇÖZME

Asemptomatik düşük kan basıncı:

- Herhangi bir semptom veya konjesyon belirtisi yoksa doz azaltılabilir.

Semptomatik hipotansiyon:

- Baş dönmesi, göz kararmasına neden olmak. Herhangi bir semptom veya konjesyon bulgusu yoksa dozu azaltın.
- Nitratlara, kalsiyum kanal blokerlerine ^d ve diğer vazodilatörlere olan ihtiyacı yeniden düşünün. Bu önlemler sorunu çözmezse, uzman tavsiyesi alın.

Hipokalemi/Hipomagnezemi:

- ACE-I/ARB dozunu artırın. MRA, KE+ takviyeleri; magnezyum takviyeleri ekleyin.

Hiponatremi <125 mmol/L:

- **Volüm boşalması:**
 - Mümkünse tiazidi durdurun veya kulp-diüretiğine geçin. Mümkünse kulp-diüretiklerini n dozunu azaltın/ durdurun.
- **Aşırı volüm yüklenmesi:**
 - Sıvı kısıtlaması.
 - Kulp-diüretiği dozunu artırmayı düşün. AVP antagonisti düşünün (örneğin, varsa tolvaptan). - Ultrafiltrasyon düşün ve **İV İnotropik destek**.

Hiperürisemi/Gut:

- Allopürinol profilaksisini **düşünün (akut alevlenme sırasında başlatılmaz)**.
- Semptomatik gut için ağrıyı gidermek için kolşisin kullanın. NSAİİ'lerden kaçının.

Hipovolemi/ dehidratasyon:

- Hacim durumunu değerlendirin; Diüretik dozunun azaltılmasını düşünün.
- Yetersiz diüretik yanıtı/diüretik direnci: Tedaviye bağlılığı ve **sıvı/tuz alımını**

kontrol edin. Diüretiğin dozunu artır. Furosemidden bumetanide veya torasemide geçmeyi düşünün. B MRA ekleyin-MRA dozunu artırın. Kulp-diüretiği ve tiazid/metolazonu birleştirin. ^b

- Kulp-diüretiği günde iki kez (veya daha fazla) veya aç karnına uygulayın. Kısa süreli **İV** Kulp-diüretik infüzyonu. Ultrafiltrasyon düşün.

Böbrekte bozulma/yetersizliği (artan kreatinin/BUN-üre):

- Hipovolemi ve dehidratasyonu kontrol et. Diğer nefrotoksik ajanların kullanımını hariç tutun, örn. NSAID'ler, trimetoprim. MRA'yı durdurun. Eşzamanlı loop ve tiazid diüretiği kullanıyorsanız, tiazid diüretiğini durdurun. ACE-I/ARB dozunu azaltmayı düşünün.
- Hemofiltrasyon/diyaliz düşünün.

HASTA TAVSİYESİ

Beklenen faydaları açıklayın:

- Nefes darlığı ve ödemi giderir.
- Semptomlar hızla düzelir (genellikle tedaviye başladıktan sonraki günler içinde).
- Hastalara başlıca yan etkileri bildirmelerini tavsiye edin [örn. susuzluk (hiponatremiye neden olabilecek aşırı hipotonik sıvı tüketiminden kaçınım) ve baş dönmesi/semptomatik hipotansiyon]—bkz. SORUN ÇÖZME.
- Hastalara doktor tarafından reçete edilmeyen (yani reçetesiz satın alınan) NSAID'lerden ^c kaçınmalarını tavsiye edin - diüretik direncine ve böbrek yetmezliğine neden olabilir.
- Hasta semptomlara, belirtilere ve kilodaki değişikliklere (düzenli tartılıyorsa) göre dozu ayarlaması konusunda eğitilebilir.
- Sıvı kaybı varsa (örn. ishal/kusma, aşırı terleme nedeniyle) dozun azaltılması gerekebilir.

Kısaltmalar: ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = Anjiyotensin reseptör blokerleri AVP = arginin vazopressin; BUN = blood urea nitrogen; SVEF = Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; eGFR = estimated glomerular filtration rate; KYdEF = Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; İV = intravenöz; K⁺ = potasyum; MRA = Mineralokortikoid reseptör antagonisti; NSAİİ = Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç; SKB = Sistolik kan basıncı. **a** = KY'de Renin inhibitörleri tavsiye edilmez. **b** = Genellikle sadece kısa bir süre için gereklidir—kan kimyasının dikkatli bir şekilde izlenmesi esastır. **c** = Zorunlu olmadıkça NSAİİ'lerden kaçınım. **d** = KYdEF'li hastalarda kalsiyum kanal blokerleri kesinlikle gerekli olmadıkça kesilmelidir ve diltiazem ve verapamil, KYdEF'li hastalarda negatif inotropik etkileri nedeniyle potansiyel olarak zararlıdır.

5.4.2 Anjiyotensin II Tip I Reseptör Blokerler

KYDEF tedavisinde ARB'lerin yeri son birkaç yılda değişmiştir.

- o Artık ciddi yan etkileri nedeniyle ACE-I veya ARNI'yi tolere edemeyen hastalar için tavsiye edilmektedir.

CHARM-Alternative çalışmasında Candesartan, önceki intoleransı nedeniyle ACE-I almayan hastalarda KV ölümleri ve KY hastaneye yatışlarını azalttı. Valsartan, ACE-I dahil olağan tedaviye ek olarak, *Val-HeFT* çalışmasında KY ile hastaneye yatışları azalttı. Bununla birlikte, hiçbir ARB, hiçbir çalışmada tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmamıştır.

5.4.3 If Kanal İnhibitörü

İvabradin sinüs düğümündeki *If* kanalını inhibe ederek kalp hızını yavaşlatır ve bu nedenle sadece sinüs ritmindeki (SR) hastalarında etkilidir.

- o İvabradin, LVEF \leq %35 olan semptomatik KYDEF'li hastalarda, son 12 ayda KY hastaneye yatışı olan, SR'de ve kalp hızı \geq 70/dk olan hastalarda ACE-I (veya ARB), b beta-bloker ve MRA dahil olmak üzere kanıt- dayalı tedavi görenlerde KV mortalite ve KY'nin hastaneye yatış birleşik sonlanım noktasını azaltmıştır.

Bu tavsiye *SHIFT* çalışmasında kullanılan \geq 70/dk kalp hızına dayanmaktadır. Bununla birlikte, Avrupa İlaç Ajansı (EMA [European Medicines Agency]), ivabradinin Avrupa'da LVEF \leq %35 olan KY hastalarında ve dinlenme kalp hızı \geq 75 / dk olan SR'de Avrupa'da kullanımını onayladı, çünkü bu grupta ivabradin, geriye dönük bir alt grup analizine dayalı olarak bir sağkalım avantajı sağladı.

- o İvabradin düşünülmeden önce beta bloker tedavisini başlatmak ve kılavuzların tavsiye ettiği/maksimal tolere edilen dozlara artırılarak yükseltmek için her türlü çaba gösterilmelidir.

İvabradin'in nasıl kullanılacağına dair pratik rehberlik aşağıda **Ek Tablo 8**'de verilmiştir.

Ek Tablo 8. EF'si Azalmış KY Hastalarında İvabradin Kullanımına İlişkin Pratik Kılavuz. ^a

NİÇİN?

- o Kalp yetersizliği için hastane yatış ve KV ölüm riskini azaltmak.

KİME ve NE ZAMAN

Endikasyon:

1. Stabil semptomatik KY (NYHA sınıf II IV) ve EF < %35 Sinüs ritminde ve kılavuzda önerilen tedaviye rağmen (özellikle kanıta dayalı bir beta bloker dozu) dinlenimde kalp hızı ≥ 70 /dk olan hastalar.

Kontrendikasyonlar:

1. İnstabil kardiyovasküler durumlar (AKS, inme/TIA, şiddetli hipotansiyon).
2. Atriyal Fibrilasyon.
3. Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu veya böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klirensi <15 ml/dk için güvenliği veya farmakokinetiği hakkında kanıt yok).
4. Hamilelik veya emzirme.
5. Bilinen alerjik reaksiyon/diğer a olumsuz (ters) reaksiyon (ilaca özgü).

Uyarılar/uzman tavsiyesi alın:

1. Ağır (NYHA IV) KY hastaları.
2. KY'nin mevcut veya yakın zamanda (<4 hafta) şiddetlenmesi (örn. KY'nin kötüleşmesi ile hastaneye yatış).
3. Tedavi sırasında istirahat kalp hızı <50 dk.
4. Orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu.
5. Retinitis pigmentosa dahil olmak üzere kronik retina hastalıkları.
6. *İlaç etkileşimleri:*
 - Dikkat edilmesi gereken (potansiyel bradikardi riski ve bradikardi sonucu uzun QT indüksiyonu nedeniyle):
 - Verapamil, diltiazem (her ikisi de kesilmeli/KYDEF'de kullanılmamalıdır).
 - Digoksin.
 - Amiodaron.
 - Güçlü izoenzim CYP3A4 inhibitörleri olan ilaçlara dikkat etmek için:
 - Antifungal azoller (ketokonazol, itrakonazol gibi).
 - Makrolid antibiyotikler (klaritromisin, eritromisin gibi).
 - HIV proteaz inhibitörleri (nelfinavir, ritonavir).
 - Nefazodone

DOZU NE? – bkz. Kılavuzlar Tablo 8

- İvabradin: başlangıç dozu günde iki kez 5 mg, hedef doz günde iki kez 7.5 mg.

NEREDE?

- o Toplumda NYHA sınıf II- III stabil hastalarda.
- o NYHA sınıf IV'teki veya yakın zamanda KY alevlenmesi olan hastalar uzman tavsiyesi için sevk edilmelidir.

Diğer istisnalar— (Bkz. “Uyarılar/uzman tavsiyesi”).

NASIL KULLANILIR?

- Düşük bir dozla (5 mg günde iki kez) başlayın (*Bkz. Kılavuz Tavsiyeler, Tablo 8*).
- 75 yaşın üzerindeki hastalarda günde iki kez 2.5 mg'lık daha düşük bir başlanğıç dozu kullanılabilir. Günlük doz hastanın dinlenme kalp atış hızına bağlı olarak günde iki kez 7,5 mg'a yükseltilebilir, günde iki kez 2,5 mg'a düşürülebilir veya durdurulur.
- Dozu 2 haftalık aralıklarla olduğundan daha sık olmamak üzere ikiye katlayın (bazı hastalarda daha yavaş titrasyon gerekebilir). Hedef dozu (yukarıya bakın) veya bu olmazsa, dinlenme kalp atış hızına dayalı olarak tolere edilen en yüksek dozu hedefleyin. Dinlenme kalp hızı 50 ile 60 atım/dk arasıdaysa, mevcut doz korunmalıdır.
- Kalp hızını, kan basıncını ve klinik durumu izleyin. Titrasyonu ne zaman durdurmalı, dozu azaltmalı, tedaviyi durdurmalı (*Bkz. SORUN ÇÖZME*).
- Uzman bir KY hemşiresi, hastanın eğitimi, istirahat kalp atış hızının izlenmesi, takip (şahsen veya telefonla) ve doz artırımında yardımcı olabilir.

SORUN ÇÖZME:

- İstirahat halindeki kalp hızı sürekli olarak 50 /dk'nin altına düşerse veya bradikardi semptomları ortaya çıkarsa: tedavi azaltılmalı veya durdurulmalıdır:
- Kalp hızını yavaşlatan diğer ilaçlara veya İvabradinin karaciğer metabolizmasına müdahale eden ilaçlara olan ihtiyacı gözden geçirin.
- EKG'yi sinüs bradikardisi dışındaki ritim bozukluklarını dışlayacak şekilde ayarlayın.
- Bradikardilerin ikincil nedenlerini (örn. tiroid disfonksiyonu) taramayı düşünün.
- İvabradin tedavisi sırasında bir hastada kalıcı/sürekli AF gelişirse, ilaç kesilmelidir.
- Görme fenomenleri genellikle geçicidir ve ivabradin tedavisinin ilk birkaç ayında kaybolur ve ciddi retina disfonksiyonu ile ilişkili değildir. Ancak bunlar hastada rahatsızlık yaratırsa İvabradinin kesilmesi düşünülmelidir.
- Laktoz veya galaktoz intoleransı durumunda (ivabradin tabletinin bileşeni), semptomlar ortaya çıkarsa ilacın kesilmesi gerekebilir.

HASTAYA TAVSİYELER:

Beklenen faydaları açıklayın (*Bkz. NEDEN?*):

- Tedavi, hastaneye yatışla sonuçlanan KY'nin kötüleşmesini önlemek ve KV ölüm riskini azaltmak için verilir. Potansiyel bir bradikardiyi saptamak için, hastalar düzenli olarak nabzını ölçmeye ve kaydetmeye teşvik edilmelidir.
- Hastaya yan etkileri hekime veya KY hemşiresine bildirmesini tavsiye edin. Semptomatik bradikardiye bağlı yan etkiler: nefes darlığı, yorgunluk, senkop, baş dönmesi; diğer yan etkiler: parlak görsel fenomenler.

AKS = Akut koroner sendrom; AF = atriyal fibrilasyon; CV = Kardiyovasküler; CYP3A4 = sitokrom P450 3A4; EF = Ejeksiyon fraksiyonu; KYDEFHFrEF =Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; HIV = human immunodeficiency virus; NYHA = New York Heart Association; QT = QT intervalı; SR = sinüs ritmi; TIA = transiyent iskemik atak. **a** = Bu tablodaki öneriler, ilgili klinik araştırmalara (ilaçlar, titrasyon programları, hedef dozlar, hasta izleme, tedavi yararları ve bildirilen yan etkiler) ve klinik deneyime dayalı uzman görüşünü temsil eder.

5.4.4 Hidralazin ve İzosorbid Dinitrat Kombinasyonu

KYDEF’li tüm hastalarda bu sabit doz kombinasyon tedavisinin kullanılmasını öneren net bir kanıt yoktur. Kendi- kendini siyah olarak tanımlayan hastalarda yürütülen küçük bir randomize-kontrollü çalışma (RKÇ), hidralazin ve izosorbid dinitrat kombinasyonunun geleneksel tedaviye (ACE-I, beta bloker ve MRA) eklenmesinin, KYDEF ve sınıf III-IV NYHA’lı hastalarda mortaliteyi ve KY hastaneye yatışlarını azalttığını göstermiştir. Bu sonuçların diğer ırk veya etnik kökene sahip hastalara çevrilmesi zordur.

- o Ek olarak, ACE-I, ARNI veya ARB’den herhangi birini tolere edemeyen (veya kontrendike iseler) KYDEF’li semptomatik hastalarda mortaliteyi azaltmak için hidralazin ve izosorbid dinitrat kombinasyonu düşünülebilir. Bu tavsiye Digoksin ve diüretik ile tedavi edilen semptomatik KYDEF’li sadece erkek hastaların katıldığı – ‘ the Veterans Administration Cooperative Study’ çalışması sonuçlarına dayanmaktadır.

5.4.5 Digoksin

Digoksin, Sinüs ritminde KYDEF’li hastalarda hastaneye yatış riskini azaltmak için düşünülebilir, ancak rutin olarak beta-blokerlerle tedavi edilenler üzerindeki etkisi test edilmemiştir. DIG çalışmasında, digoksinin mortalite üzerindeki genel etkisi nötrdü.

YDEF ve AF’si olan hastalarda digoksinin etkileri RKÇ’lerde incelenmemiştir. Bazı çalışmalar, digoksin alan AF’li hastalarda olay riskinin potansiyel olarak daha yüksek olduğunu öne sürerken, başka bir meta-analiz, RKÇ olmayanlara dayanarak, çoğunda KYDEF bulunan KY ve d AF hastalarında digoksinin mortalite üzerinde zararlı bir etkisinin olmadığı sonucuna varmıştır.

- o Bu nedenle, semptomatik KY ve AF’si olan hastalarda digoksin, diğer tedavi seçeneklerinin uygulanamadığı durumlarda, KYDEF ve hızlı ventriküler hızlı AF’si olan hastaların tedavisinde yararlı olabilir.
- o Digoksinin dar bir tedavi edici penceresi vardır; bu nedenle serum digoksin konsantrasyonu <1.2 ng/ml olacak şekilde seviyelerde kontrol edilmelidir.
- o Digoksin kadınlarda, yaşlılarda, ‘frail’ (kırılgan zayıf, güçsüz) hipokalemik ve yetersiz beslenen kişilerde kullanırken de dikkatli olunmalıdır.

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda digitoksin düşünülebilir. KY ve SR’de Digitoksin kullanımı şu anda araştırılmaktadır (The DIGIT-HF trial. Eur J Heart Fail 2019;21:676- 684).

5.4.6 Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Yapılan Çalışmalardan Yakın Zamanda Bildirilen İlerlemeler

Çözünür guanilat siklaz reseptör uyarıcısı

VICTORIA çalışmasında oral çözünür guanilat siklaz reseptör stimülatörü Vericiguat’ın EF’si düşük ve yakın zamanda dekompanse olan KKY hastalarında etkinlik ve güvenilirliği değerlendirildi. KV nedenlere bağlı ölüm veya KY nedeniyle hastaneye yatış birincil sonlanım noktası insidansı, vericiguat alanlar arasında plasebo alanlara göre daha düşüktü. Tüm nedenlere bağlı veya KV mortalitede azalma olmadı.

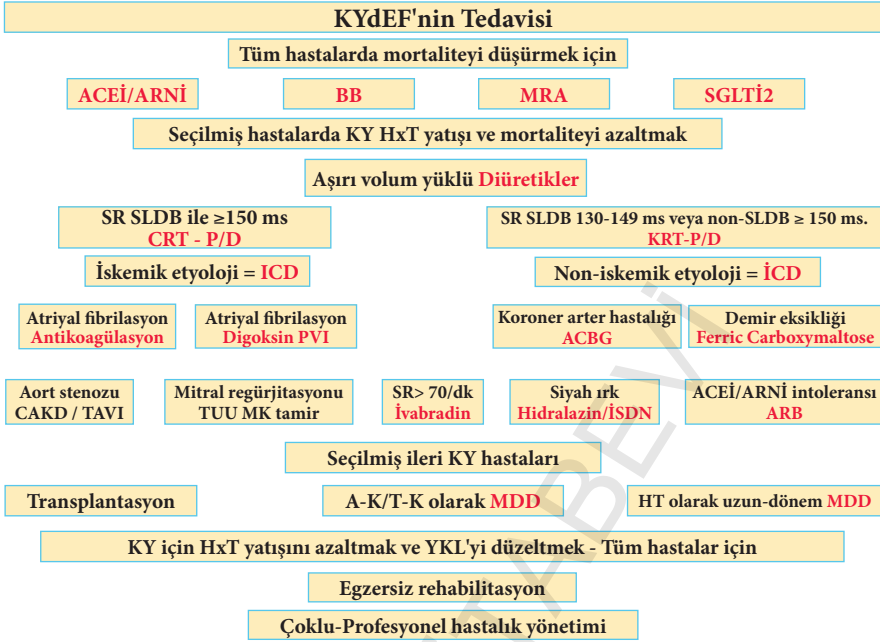
- o Bu nedenle, KYDEF için standart tedaviye ek olarak, KY için KV mortalite ve hastaneye yatış riskini azaltmak için vericiguat düşünülebilir.

Kardiyak Miyozin Aktivatör

GALACTIC-HF çalışmasına katılan hem yatan hem de ayakta tedavi gören hastaların, kardiyak miyozin aktivatörü olan Omecamtiv Mecarbil’in KYDEF hastalarında etkinliği ve güvenliğini değerlendirildi. Birincil son noktası ilk kalp yetersizliği olayı veya KV ölümün %8 oranında düşürdü. KV mortalitede anlamlı bir azalma olmadı. Şu anda, bu ilacın KY’de kullanım için lisanslı değildir. Fakat gelecekte KY için standart tedaviye ek olarak KV mortalite ve KY nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltmak için düşünülebilir.

5.5 Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Yönetimine Stratejik Fenotipik Genel Bakış

Bölüm 5’te ele alınan genel tedavilere ek olarak, seçilmiş hastalarda başka tedavilerin de düşünülmesi uygundur. Bunlar daha sonraki bölümlerde ayrıntılı olarak ele alınmaktadır. Esas olanlardan bazıları (yani Sınıf I ve IIe Mortalite/ Hastaneye yatış endikasyonları olanlar) Şekil 3’te gösterilmektedir. Bazı girişimlerin semptomlar/yaşam kalitesi üzerindeki etkisi **Ek Tablo 9**’da özetlenmiştir.



Şekil 3. Merkezi illüstrasyon. Düşük ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetersizliği yönetimine stratejik fenotipik genel bakış. **Kısaltma ve açıklamalar:** ACE-I=angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB=angiotensin reseptör bloker; ARNI=anjiyotensin reseptör-neprilizin inhibitor; BB=beta-bloker; A-K=Adaylığa köprü; T-K=Transplantasyona köprü; CABG=Koroner arter bypass graft; KRT-D=Kardiyak resenkronizasyon ile Defibrilatör; CRT-P=Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile İmplant edilebilen kardiyoverter defibrilatör; KYHF=Kalp yetersizliği; KYDEF=Düşük ejeksiyonlu kalp yetersizliği; ICD=implantable cardioverter-defibrillatör; İSDN=isosorbid dinitrat; SLD=Sol dal bloğu; MDD=Mekanik dolaşım desteği; MRA=mineralocortikoid reseptör antagonist; MK=Mitral kapak; PVI=Pulmoner ven izolasyonu; YKL=Yaşam kalitesi; CAKD=Cerrahi aort kapak değişimi; SGLT2i=sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SR=sinus ritmi; TAVI=transcatheter aortic valve replacement; TEE=Transkateter uçta-üca. Öneri sınıfları için renk kodu; Öneri Sınıfı I için Yeşil; Tavsiye Sınıfı IIa için sarı (tavsiye sınıfları hakkında daha fazla bilgi için **Tablo 1'e** bakınız). Şekil, Sınıf I ve IIa önerileriyle yönetim seçeneklerini göstermektedir. Sınıf IIb önerileri olanlar için özel Tablolara bakın.

6 DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ İÇİN KARDİYAK RİTİM TEDAVİSİ

Bu bölüm, implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatörlerin (*ICD-implantable cardioverter defibrillators*) ve kardiyak resenkronizasyon tedavisinin (*CRT-cardiac resynchronization therapy*) kullanımına ilişkin öneriler sunar. Diğer implante edilebilir cihazlar bu bölümün sonunda tartışılacaktır.

6.1 İmplant Edilebilir Kardiyoverter-Defibrilatör

Kalp yetersizliği hastalarında, özellikle daha hafif semptomları olanlarda, yüksek ölüm oranı aniden ve beklenmedik bir şekilde meydana gelir. Bunların çoğu ventriküler aritmiler, bradikardi ve asistol dahil olmak üzere elektriksel bozukluklara

bağlı olabilsede bazıları diğer akut vasküler olaylar nedeniyle olabilir. KV hastalığının progresyonunu düzelterken veya geciktiren tedavilerin, yıllık ani ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir ancak bunlar aritmik olayları meydana geldiklerinde tedavi etmezler. ICD'ler potansiyel olarak ölümcül ventriküler aritmileri düzeltmede etkilidir ve transvenöz sistemler söz konusu olduğunda bradikardiyi de önlerler. Bazı antiaritmik ilaçlar taşiaritmiler ve ani ölüm oranını azaltabilir, ancak genel mortaliteyi azaltmaz, hatta artırabilirler.

Kalp yetersizliği hastalarında implante edilebilir bir kardiyoverter-defibrilatör için tavsiyeler (a,b)

Sekonder korunma

- o Hemodinamik instabiliteye neden olan ventriküler aritmiden iyileşen ve geri döndürülebilir nedenlerin yokluğunda >1 yıl iyi fonksiyonel durumda yaşamaya beklenen hastalarda ani ölüm ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini azaltmak için ventriküler aritmi MI'den <48 saat sonra meydana gelmedikçe bir ICD önerilir. (I A).

Primer korunma

- o İskemik etiyojolojiye bağlı semptomatik (NYHA sınıf II-III) KY'li hastalarda ani ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azaltmak için (önceki 40 gün içinde MI geçirmemişlerse - aşağıya bakınız) ve >3 aylık OTT'ye rağmen SVEF ≤%35, iyi fonksiyonel durumda 1 yıldan önemli ölçüde daha uzun süre hayatta kalmalarının beklenmesi koşuluyla bir ICD önerilir. (IA)
- o İskemik- olmayan bir etiyojolojiye sahip semptomatik KY (NYHA sınıf II- III) olan hastalarda ani ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azaltmak için ≥3 aylık OTT'ye rağmen SVEF ≤%35, iyi işlevsel durumda 1 yıldan önemli ölçüde daha uzun süre hayatta kalmalarının beklenmesi koşuluyla bir ICD düşünülmelidir. (IIa A)
- o Jeneratör değiştirmeden önce hastalar deneyimli bir kardiyolog tarafından dikkatle değerlendirilmelidir, çünkü yönetim hedefleri, hastanın ihtiyaçları ve klinik durumu değişmiş olabilir. (IIa B)
- o Sınırlı bir süre için veya implante edilmiş bir cihaza köprü olarak ani kardiyak ölüm riski altında olan kalp yetmezliği olan hastalar için "giyilebilir ICD" düşünülebilir. (IIb B)
- o Bu sırada implantasyon prognozu düzeltilmediğinden, MI'dan sonraki 40 gün içinde ICD implantasyonu önerilmez. (IIIA)
- o CRT, VAD veya kalp transplantasyonu için aday olmadıkça, farmakolojik tedaviye dirençli şiddetli semptomları olan NYHA sınıf IV'teki hastalarda ICD tedavisi önerilmez. (IIIC)

Kısaltmalar: KRT=Kardiyak resenkronizasyon tedavisi; KY=Kalp yetersizliği; ICD=implantable cardioverter-defibrilatör; SVEF=Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MI=Miyokart enfarktüsü; NYHA=New York Heart Association; OTT=Optimal tıbbi tedavi; VAD=ventricular assist device. **a** = Tavsiyenin sınıfı. **b**= Kanıtın düzeyi.

6.1.1 Ani Kalp Ölümünün Sekonder Önlenmesi

Amiodaron tedavisi ile karşılaştırıldığında, ICD'ler kardiyak arrestten kurtulanlarda ve sürekli semptomatik ventriküler aritmiler yaşayan hastalarda mortaliteyi azaltır.

- o Amaç sağkalımı artırmak olduğunda bu tür hastalarda ICD önerilir; implantasyon kararı hastanın görüşü ve yaşam kalitesi, SVEF (SVEF >%35 olduğunda sağkalım yararı belirsizdir) ve bir sonraki yıl içinde ölüme neden olabilecek başka hastalıkların olmaması dikkate alınmalıdır.

6.1.2 Ani Kalp Ölümünün Primer Korunması

12 önemli KY çalışmasından 40.000'den fazla hastanın analizinde, ani kalp ölümü oranları 20 yıllık dönemde (1990'ların ortasından 2015'e kadar) %44 azaldı.

- o Beta-blokerler, MRA'lar, sakubitril/valsartan ve CRT kalp pilleri (CRT-P) dahil olmak üzere kılavuz tarafından önerilen birçok temel tedavi, ani ölüm riskini azalttığından, bu başarı neredeyse kesinlikle KY tedavisindeki ilerlemelerden kaynaklanmaktadır. Yukarıda bahsedilen KY tedavilerinin KYDEF hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiş olsa da amiodaronun hiçbir etkisi yoktur. Ancak önemli yan etki profilinden kullanılacaksa dikkatli olunmalıdır.
- o Aksine, dronedaron ve sınıf I antiaritmik ajanlar disopiramid, enkainid ve flekainid, klinik çalışmalarda görülen mortalite artışı nedeniyle aritmilerin önlenmesi için kullanılmamalıdır.

ICD, KYDEF'li hastalarda ani aritmik ölüm oranını azaltsa da iyi yönetilen hastalarda ICD'nin sağladığı ek yararın daha düşük olması beklenir. DANISH çalışmasında, non-iskemik kardiyomiyopati (NIKMP) hastalarda ani ölüm oranları düşüktü; 5 yıl boyunca takip edilen 1116 hastadan sadece 70'inde ani ölüm meydana geldi. Defibrilatör içeren bir cihazla ani ölüme mütevazı bir mutlak azalma olsa da bu, genel ölüm riskini anlamlı ölçüde düzeltmedi. NIKMP'de ICD'lerin etkisini inceleyen çalışmaların yakın tarihli bir meta-analizinde, DANISH çalışmasının dahil edilmesiyle etki önemli ölçüde zayıflamasına rağmen, hayatta kalma yararı hala görülmüştür. İskemik kalp hastalığı (İKH) bulunan hastalar, NIKMP'li hastalardan ortalama daha fazla ani ölüm riski altındadır ve bu nedenle, göreceli yararlar benzer olsa da İKH'li hastalarda mutlak yarar daha fazladır. İki RKÇ, MI sonrası 40 gün içinde ICD implante edilen hastalarda hiçbir fayda göstermedi. Ani aritmik ölümler azalsa da bu aritmik- olmayan ölümlerdeki artışla dengelendi. Buna göre, primer korunma için b ICD bu zaman diliminde kontrendikedir.

- o Ayrıca, ICD implantasyonu yalnızca minimum 3 aylık OTT SVEF'yi >%35'e yükseltmede başarısız olursa önerilir. OTT ideal olarak KYDEF için Sınıf I tavsiye edilen ilaçların kullanımını ihtiva eder. Bununla birlikte, bahsettiğimiz ICD çalışmaları, ARNI ve SGLT2 inhibitörlerinin kullanımından önceye dayanmaktadır. SVEF >%35 olanlarda ICD implantasyonunun mortaliteyi azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir.

Kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntülemeye nebde varlığı olan bu hastalarda ICD tedavisinin devam eden bir çalışması vardır (*CMR GIDE study. Ann Noninvasive Electrocardiol 2017;22:e12420*).

6.1.3 İmplant Edilebilir Kardiyoverter-Defibrilatör Tedavisi İçin Hasta Seçimi

KyDEF'si ve QRS süresi ≥ 130 ms olan hastalar, ICD yerine defibrilatörlü (CRT-D) CRT için düşünülebilir. Daha fazla ayrıntı için CRT bölümüne bakın (**Bölüm 6.2**).

Orta veya şiddetli KY hastalarında, ani ölümdaki azalma, kötüleşen KY nedeniyle ölümdaki artışla kısmen veya tamamen dengelenebilir.

- Bu nedenle, NYHA sınıf IV'teki, farmakolojik tedaviye dirençli şiddetli semptomları olan ve ventriküler destek cihazı (*VAD-ventricular assist device*) veya kalp transplantasyonu için aday olmayan hastalarda ICD tedavisi önerilmez. Bu tür hastaların yaşam beklentisi çok sınırlıdır ve pompa yetersizliğinden ölmele-ri muhtemeldir.
- Benzer şekilde, iyi yaşam kalitesi ile 1 yıldan fazla yaşama olasılığı düşük olan ciddi komorbiditeleri olan hastaların, bir ICD'den önemli fayda elde etmeleri olası değildir.

DANISH çalışması, iskemik-olmayan kardiyomiyopati (NİKMP)'li hastalarda ICD tedavisinden önemli bir yarar gösterilememiş olsa da NİKMP'nin heterojen bir durum olduğu ve belirli alt grupların (örneğin laminopatiler, sarkoidoz) daha yüksek ani ölüm riski altında olduğundan, bunlarda ICD implantasyonunun dikkatle değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Risk sınıflandırmasına yardımcı olacak araçlar (örneğin manyetik rezonans görüntülemeye nebde yükü) bu konuda yardımcı olabilir.

- Hastalara ICD'nin amacı konusunda danışmanlık yapılmalı ve karar verme sürecine hasta dahil edilmelidir. Ayrıca implantasyonla ilgili olası komplikasyonların, araç kullanmayla ilgili ek etkilerin ve uygunsuz şok riskinin de farkında olmalıdırlar. Ayrıca hastalar, defibrilatörün (veya bir CRT-D'nin defibrilatör bileşeninin) devre dışı bırakılabileceği (örn. terminal hastalık) veya çıkarılacağı (örn. enfeksiyon veya SV fonksiyonunun iyileşmesi) durumlar hakkında bilgilendirilmelidir. Defibrilatörün devre dışı bırakılmasıyla (de-aktivasyon) ilgili müteakip görüşmeler zamanında hasta ve bakıcı (lar) ile yapılmalıdır. Bir ICD jeneratörünün ömrünün sonuna geldiğinde veya çıkarılması (eksplantasyon) gerektirdiğinde, otomatik olarak değiştirilmemelidir. Bunun yerine, ortak kararlar alınmalı. İmplantasyondan sonra tedavi hedefleri değişebileceğinden (ölümcül aritmi riski daha düşük, aksine aritmik olmayan ölüm riski daha yüksek olabilir) hastalar deneyimli bir kardiyolog tarafından dikkatle değerlendirilmelidir. SVEF'si büyük ölçüde düzelen ve ICD'nin ömrü boyunca cihaz tedavisine ihtiyaç duymayan hastalara başka bir cihazın implante edilip edilmeyeceği bazı tartışmalara konu olmaktadır.

6.1.4 İmplant Edilebilir Kardiyoverter-Defibrilatör Programlama

ICD veya CRT-D implantasyonundan sonra, şok etkinliğini artırmadığı veya aritmik ölümü azaltmadığı için rutin defibrilasyon eşik testi artık yapılmamaktadır. Tespit etme ve ICD ile tedavi arasında uzun gecikmelerle muhafazakar programlama hem uygunsuz hem de uygun ancak gereksiz şok riskini önemli ölçüde azaltır.

- Genel olarak, primer korunma için, defibrilatörler pacing'i (elektrik uyarısı verme); örneğin ventriküler talep [demand]- pacingi VVI 40/dk'da ve taşikardi tedavi bölgesi ile >200/dk olacak şekilde pacing en aza indirecek şekilde programlanır. Son olarak ve özellikle sekonder korunma için programlama, hastanın özel ihtiyaçlarına göre uyarlanmalıdır.

6.1.5 Subkutan ve Giyilebilir İmplant Edilebilir Kardiyoverter-Defibrilatörler

Cilt altı ICD'ler (*S-ICD'ler [Subcutaneous ICDs]*), benzer bir komplikasyon oranı ile geleneksel transvenöz ICD'ler kadar etkili görünmektedir. Başlangıçta uygunsuz şok riski daha yüksek görünse de düzeltilmiş hasta seçimi, S-ICD'lerin bu açıdan transvenöz ICD'lerden aşağı olmadığını göstermiştir.

- Venöz erişimi zor olan veya enfeksiyon nedeniyle ICD eksplantasyonu gereken hastalarda tercih edilen seçenek olabilirler.
- S-ICD'ler bradiaritmiyi tedavi edemediği (şok sonrası pacing hariç) ve anti-taşikardik pacing veya CRT sağlayamadığı için hastalar dikkatli seçilmelidir.

Bu cihazlarla ilgili önemli RÇ'ler ve güvenlik ve etkililiğe ilişkin daha uzun vadeli veriler beklenmektedir.

- Ventriküler aritmileri tanıyabilen ve tedavi edebilen giyilebilir bir kardiyoverter-defibrilatör, ani ölüm açısından yüksek risk altında olan ancak ICD implantasyonu için uygun olmayan seçilmiş KY hastalarında sınırlı bir süre için düşünülebilir.

Bununla birlikte, geniş VEST çalışmasında, yakın zamanda bir akut MI sonrasında SVEF \leq %35 olan hastalarda giyilebilir kardiyoverter-defibrilatörün aritmik ölümü azalttığı gösterilemedi.

ICD kullanımı/indikasyonları hakkında daha ayrıntılı öneriler için ventriküler taşiaritmiler ve ani kardiyak ölümle ilgili "ESC/Avrupa Kalp Ritmi Derneği (EHRA) Kılavuzlarına" başvuruyoruz.

6.2 Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

Kalp yetersizliği hastalarında kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) implantasyonu için tavsiyeler

- o SR'de QRS süresi ≥ 150 ms ve SLDB QRS morfolojisi olan ve OTT'ye rağmen SVEF ≤ 35 olan semptomatik hastalarda KRT, semptomları düzeltmek ve morbidite ve mortaliteyi azaltmak için önerilir. (I^a A^b)
- o Morbiditeyi azaltmak için yüksek dereceli AV blok için ventriküler pacing endikasyonu olan KYDEF'li hastalarda NYHA sınıfı veya QRS genişliğinden bağımsız olarak SĞV pacing yerine CRT önerilir. Buna AF hastaları da dahildir. (IA)
- o SR'de QRS süresi ≥ 150 ms olan ve SLDB olmayan QRS morfolojisi olan ve OTT'ye rağmen SVEF ≤ 35 olan semptomatik hastalarda KRT, semptomları düzeltmek ve morbidite ve mortaliteyi azaltmak için düşünülmelidir. (IIa B)
- o QRS süresi 130-149 ms, SLDB QRS morfolojisi ve OTT'ye rağmen SVEF ≤ 35 olan SR'de semptomatik KY hastalarında KRT, semptomları düzeltmek ve morbidite ve mortaliteyi azaltmak için düşünülmelidir. (IIa B)
- o SVEF'si ≥ 35 olan, geleneksel kalp pili veya ICD takılmış ve ardından OTT'ye rağmen kötüleşen KY gelişen ve önemli oranda SĞV pacing'i bulunan hastaları, KRT'ye "yükseltme" için düşünülmelidir. (IIa B)
- o QRS süresi 130-149 ms olan ve SDB- olmayan QRS morfolojisi bulunan ve OTT'ye rağmen LVEF ≤ 35 olan SR'de KY'li semptomatik hastalarda KRT, semptomları düzeltmek, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için düşünülebilir. (IIb B)
- o Yüksek dereceli AV blok nedeniyle pacing endikasyonu olmayan QRS süresi < 130 ms olan hastalarda KRT önerilmez. (III A)

Kısaltmalar: AF= Atriyal fibrilasyon; AV= Atriyoventriküler; KRT=Kardiyak resenkronizasyon tedavisi; KY=Kalp yetersizliği; KYDEF=Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; ICD=İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör; SLDB=Sol dal bloğu; SLVEF=Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NYHA=New York Heart Association; OTT=Optimal tıbbi tedavi (en az 3 ay sınıf I tavsiye); QRS=Q, R, and S waves (combination of three of the graphical deflections); SĞV=Sağ ventrikül; SR=Sinüs ritmi. **a** = Tavsiyenin sınıfı **b** = Kanıtın düzeyi

Uygun şekilde seçilmiş bireylerde KRT, morbidite ve mortaliteyi düşürür.²¹¹ Ayrıca, kardiyak fonksiyonu düzeltir ve yaşam kalitesini artırır.

CARE-HF ve COMPANION çalışmaları, KRT'nin etkisini medikal tedavi ile karşılaştırırken, CRT çalışmalarının çoğu CRT-D(defibrilatör fonksiyonlu KRT) ile ICD'yi karşılaştırdı ve birkaçı da CRT-P'yi (pacing yapan KRT) yedek/destek pacing ile karşılaştırdı. Ölümcül bradikardinin önlenmesi, tüm pacing cihazlarının paylaştığı önemli bir fayda mekanizması olabilir. CARE-HF'de, başlangıçta, hastaların %25'inin dinlenimde kalp atış hızı ≤ 60 /dk idi. Bradikardinin önlenmesi önemliyse, kontrol grubunda herhangi bir cihazın olmadığı çalışmalarda KRT'nin etkisi daha büyük görünecektir. Ancak MADIT-II'de ICD ile ölenlerin %35'i hem bradi hem de taşiaritmiden korunmalarına rağmen ölüm çok ani oldu.

Çoğu KRT çalışması, SVEF'nin $\leq\%35$ olması gerektiğini belirtmiştir, ancak RAFT ve MADIT-CRT, SVEF $\leq\%30$ 'u belirtirken, REVERSE $\leq\%40$ ve BLOK-HF $\leq\%50$ 'yi belirtmiştir. SVEF'si $\%35-40$ olan nispeten az sayıda hasta randomize edilmiştir, ancak bir IPD (Individual patient data; bireysel hasta verileri) meta-analizi bu grupta KRT'nin etkisinde azalma olmadığını göstermektedir.

KRT'ye verilen 'yanıtı' değerlendirmek zordur. Gerçekten de semptomlar veya SV fonksiyonu açısından olumlu «yanıtı» vermeyen pek çok kişi, mortalite faydasını pekâlâ deneyimlemiş olabilir. Çeşitli özellikler morbidite ve mortalitede düzelme öngörmektedir.

Ters remodelingin derecesi, KRT'nin en önemli etki mekanizmalarından biridir. İskemik bir etiyolojiye sahip KYDEF'li hastalarda olumlu bir remodeling geçirme olasılığı daha düşük olan miyokardiyal nebde dokusu nedeniyle SV fonksiyonunda daha az düzelme vardır, tersine, muhtemelen daha küçük vücut ve kalp boyutu nedeniyle, kadınların erkeklere göre yanıt verme olasılığı daha yüksek olabilir.

QRS genişliği, KRT yanıtını tahmin eder, tüm randomize çalışmalarda dahil edilme kriteridir, ancak QRS morfolojisi, CRT'ye faydalı bir yanıtla da ilişkilendirilmiştir. Birkaç çalışma, sol dal bloğu (SLDB) morfolojisine sahip hastaların KRT'ye olumlu yanıt verme olasılığının daha yüksek olduğu, oysa SLDB olmayan morfolojisi olan hastalar hakkında daha az kesinlik olduğu gösterilmiştir. Bu sonraki grup, büyük KRT çalışmalarında da yeterince temsil edilmemektedir. Bununla birlikte, SLDB morfolojisi olan hastalarda genellikle daha geniş QRS süreleri vardır ve QRS sürelerinin mi yoksa QRS morfolojisinin mi KRT'ye faydalı bir yanıtın ana belirleyicisi olup olmadığı konusunda güncel bir tartışma vardır.

- İki IPD meta-analizinden elde edilen kanıtlar, QRS süresini hesaba kattıktan sonra, QRS morfolojisinin veya hastalık etiyolojisinin KRT'nin morbidite veya mortalite üzerindeki etkisini etkilediğine dair çok az kanıt olduğunu göstermektedir. Ayrıca, dönüm noktası niteliğindeki çalışmaların hiçbirisi hastaları QRS morfolojisine, cinsiyete veya iskemik etiyolojiye göre dahil edilmek üzere seçmedi ve alt grup analizleri için de güçlendirilmedi.

Echo-CRT çalışması ve bir IPD meta-analizi, QRS süresi <130 ms olduğunda KRT'den olası zararı öne sürer, dolayısıyla QRS süresi <130 ms olduğunda KRT implantasyonu önerilmez.

- o Bir hastanın ICD alması planlanıyorsa ve SLDB ile SR'deyse, QRS 130 ila 149 ms arasındaysa CRT-D düşünülmelidir ve QRS ≥ 150 ms ise önerilir.

Bununla birlikte, klinik uygulama ülkeler arasında büyük farklılıklar gösterir ve CRT'nin implante edilmesinin birincil nedeni semptomların hafifletilmesi ise, daha sonra klinisyen hangisini uygun bulursa, CRT-P veya CRT-D'yi seçmelidir.

CRT-P ve CRT-D'yi karşılaştıran tek randomize çalışma, bu teknolojiler arasında morbidite veya mortalite açısından bir fark göstermedi (çalışma, böyle bir farkı gösterecek güçte değildi). Ayrıca, hastaların $\%58$ 'inin KRT aldığı NİKMP'li hastalarda DANISH çalışmasında, alt grup analizinden CRT-P'nin CRT-D'den daha aşağı kaldığına dair bir işaret yoktu.

SVEF azaldığında, sağ ventrikül (SĞV) pacingi kardiyak dissenkroniyi şiddetlendirebilir. Bu, hasta sonuçlarını düzeltebilen CRT ile önlenebilir. Ancak, bir RAFT alt grup analizinde KRT ve SĞV pacing arasında sonuçta bir fark gözlenmedi. Dengede, Morbiditeyi azaltmak için SĞV pacing endikasyonu olan NYHA sınıfından bağımsız olarak KYDEF'li hastalarda SĞV pacing yerine KRT önerilir, ancak mortalite üzerinde net bir etki gözlenmemiştir.

- o Konvansiyonel bir kalp pili veya ICD almış olan ve daha sonra OTT'ye rağmen yüksek oranda SĞV pacing ile kötüleşen KY gelişen KYDEF'li hastalar, KRT'ye "yükseltme" (upgrading) için düşünülmelidir.

Sadece iki küçük çalışma, AF'li hastalarda tek başına farmakolojik tedavi ile KRT'yi karşılaştırdı ve çelişkili sonuçlar verdi. Birkaç çalışma, atriyoventriküler (AV) düğüm ablasyonu uygulanan hastalarda KRT'nin SĞV pacing'den daha üstün olduğunu göstermiştir. Ancak AF, farmakolojik hız kontrolü girişimlerine rağmen ventriküler hızın sürekli yüksek kaldığı birkaç durum dışında, KRT'li AF hastalarında AV düğüm ablasyonu yapılması için bir gösterge değildir. RAFT çalışmasından AF'si olan hastaların bir alt grup analizi, hastaların yarısından azında >%90 biventriküler yakalama (*capture*) olmasına rağmen, ICD ile karşılaştırıldığında CRT-D'den fayda görmedi.

- AF'li hastalarda KRT'nin etkinliğine ilişkin kanıtların azlığı göz önüne alındığında, Biventriküler pacing oranının mümkün olduğu kadar yüksek olmasını sağlamak, özellikle QRS'si ≥ 150 ms olan seçilmiş hastalarda bir seçenek olabilir.

Gözlemsel çalışmalar, biventriküler yakalama $< \%98$ olduğunda, KRT'li hastaların prognozunun düştüğünü bildirmektedir. Bu ilişkinin yeniden senkronizasyon kaybını (cihaz programlaması ile giderilebilir), SV kablosunun kötü yerleşimini veya ciddi şekilde hastalıklı miyokard pacing'de daha fazla zorluğu yansıtmadığı belirsizdir.

İlk çalışmalar, KRT için hasta seçiminde dissenkroni için görüntüleme testlerinin değerli olmadığını ileri sürdü. Bununla birlikte, yakın tarihli bir çalışma, iki yeni dissenkronizasyon markerinin (apikal sallanma ve septal flaş [*apical rocking and septal flash*]) KRT'ye yanıtla ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Ancak bunlar bir randomize çalışmada seçim kriterleri veya önceden belirlenmiş alt gruplar olarak test edilmemiştir. Geniş miyokardiyal nebdesi olan hastalarda CRT ile SV fonksiyonunda daha az düzelme olacaktır, ancak bu KYDEF için herhangi bir tedavi için geçerlidir ve daha az klinik faydayı güvenilir bir şekilde öngörmez. Nebdeli miyokarda pacing eşikleri daha yüksektir ve mümkünse elektrot yerleştirmede bu bölgelerden kaçınmalıdır. Geniş nebdeli hastaların doğal olarak daha kötü prognozu olmasına rağmen, bunların KRT'den daha az prognostik fayda elde ettiklerine dair çok az kanıt vardır.

Eko veya EKG kriterleri veya kan basıncı yanıtı kullanılarak implantasyondan sonra AV aralıklarını veya interventriküler gecikme aralıklarını (VV aralıkları) optimize etmeye çalışmanın değeri belirsizdir, ancak KRT'ye hayal kırıklığı yaratan bir yanıt veren hastalarda düşünülebilir. KRT'ye yanıtı optimize etmek için düşünülmesi gereken diğer seçenekler, yakın zamanda yayınlanan pratik bir makalede ele alındı.

KRT implantasyonunu takiben, dozun azaltılması veya kesilmesi gerekebileceğinden diüretik tedavisinin gözden geçirilmesi önerilir. Ayrıca, KRT implantasyonu, tıbbi tedaviyi KYdEF için daha da optimize etme fırsatını sağlayabilir.

Okuyucu, cihaz implantasyon prosedürlerine ilişkin öneriler için pacing ve CRT ile ilgili kılavuzlara yönlendirildi.

6.3 Değerlendirilmekte Olan Cihazlar

Kardiyak kasılma modülasyonu (*CCM-Cardiac contractility modulation*), SVEF \geq %25 ila \leq %45 ve QRS süresi $<$ 130 ms olan NYHA sınıf III-IV KY hastalarında değerlendirilmiştir ve egzersiz toleransında ve yaşam kalitesinde küçük bir düzelme ile ilişkilendirilmiştir.

Otonom sinir sisteminin aktivitesinin modifikasyonunu içeren teknolojiler (*modification of the activity of the autonomic nervous system*), örn. barorefleks aktivasyon tedavisinin ayrıca efor kapasitesi ve yaşam kalitesinde mütevazı bir düzelme sağladığı gösterilmiştir.

Bununla birlikte, bunlar ve çeşitli diğer implante edilebilir elektriksel terapötik teknolojiler için şu anda, kanıtların mortalite veya hastaneye yatışta azalmaya yönelik spesifik kılavuz önerilerini desteklemek için yetersiz olduğu düşünülmektedir.

7 HAFİFÇE DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ

7.1 Hafifçe Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinin Teşhisi

KYhdEF'nin (hafifçe düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği) tanısı, KY semptom ve/veya bulguları ve hafifçe düşük bir EF'nin (%41-49) varlığını gerektirir.

- o Yüksek natriüretik peptidlerin (NP) (BNP \geq 35 pg/ml veya NT-proBNP \geq 125 pg/ml) ve yapısal kalp hastalığının diğer kanıtlarının (örn. artmış sol atriyal [SLA] boyutu; sol ventrikül hipertrofisi [SVH] veya SV dolununun ekokardi-yografik ölçümleri) bulunması tanıyı daha olası hale getirir fakat SVEF ölçümü ile ilgili kesinlik varsa tanıyı daha olası kılar ancak LVEF ölçümü ile ilgili kesinlik varsa tanı için zorunlu değildir.

Hafifçe düşük EF(önceki kılavuzda ara seviye [*midrange*] EF)'li kalp yetersizliği (KYhdEF) teşhisi için bir algoritma **Şekil 1**'de gösterilmektedir. Altta yatan etiyojinin araştırılması için **Tablo 5**'e bakın (SVEF'den bağımsız araştırmaları ifade eder).

7.2 Hafifçe Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarının Klinik Özellikleri

Kalp yetersizliğindeki SVEF kategorileri arasında klinik özellikler, risk faktörleri, kardiyak remodeling paternleri ve sonuçlar açısından önemli bir örtüşme vardır.

KYhDEF'li hastalar, ortalamada, KYkEF'den daha çok KYdEF'ye benzer özelliklere sahiptir; çünkü bunlar daha sık erkek, daha genç ve KAH olma olasılıkları daha yüksek olup(%50-60), ve AF ve kardiyak olmayan komorbiditelere sahip olma olasılığı daha azdır (**Ek Tablo 10**). Bununla birlikte, KYhDEF'li ayaktan hastalar, KYdEF'li hastalardan daha düşük mortaliteye sahiptir, bu özelliği KYkEF'li hastalara daha yakındır. KYhDEF'li hastalar, SVEF'si \leq %40'tan düzelen veya \geq %50'den düşen hastaları da ihtiva edebilir.

7.3 Hafifçe Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastaları İçin Tedaviler

Diğer KY formlarında olduğu gibi, konjesyonu kontrol etmek için diüretikler kullanılmalıdır. Özellikle KYhDEF'li hastalarda önemli bir prospektif RKC yapılmamıştır (**Ek Tablo 11**). KYkEF'deki çalışmaların alt grup analizinden bazı veriler toplanabilir, bunların hiçbirisi primer sonlanım noktalarına ulaşmamıştır. Bu noktada spesifik tedaviler hakkında güçlü tavsiyeler verilemese de bu kategorideki hastaların yönetimine rehberlik etmeye yardımcı olacak bir Tavsiye Tablosu eklendi.

Hafifçe düşük ejeksiyon fraksiyonlu (NYHA sınıf II--IV) kalp yetersizliği hastalarında düşünülmesi gereken farmakolojik tedaviler ^(a,b)

- o Semptom ve bulguları hafifletmek için konjesyonlu ve KY hastalarında diüretikler önerilir. (IC)
- o KY'nin hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için KYhDEF'li hastalarda bir ACE-I düşünülebilir. (Ib C)
- o KY nedeniyle hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için KYdEF'li hastalarda bir ARB düşünülebilir. (Ib C)
- o Kalp yetersizliği için hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için KYhDEF'li hastalarda bir beta bloker düşünülebilir. (Ib C)
- o Kalp yetersizliğinin hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için KYhDEF'li hastalarda MRA düşünülebilir. (Ib C)
- o Kalp yetersizliği olan hastalarda hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için sakubitril/valsartan düşünülebilir. (Ib C)

Kısaltmalar: ACE-I=angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB=Anjiyotensin reseptör blokleri; KY=Kalp yetersizliği; KYhDEF=Hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; MRA=Mineralokortikoid reseptör antagonisti; NYHA=New York Heart Association **a** = Tavsiyenin sınıfı **b** = Kanıtın düzeyi.

7.3.1 Anjiyotensin Dönüştüren Enzim İnhibitörleri

KYhDEF'li hastalarda ACE-I ile ilgili spesifik bir çalışma yoktur. Her ne kadar PEP-CHF çalışması KYhDEF'li hastalarda yürütülmüş ve SVEF >%40 olan hastaları içerse de SVEFy'e göre sonuçları bildirilmedi. Bununla birlikte, KYhDEF'li hastaların birçoğunda ayrıca KAH, hipertansiyon veya MI sonrası SV sistolik disfonksiyonu olacaktır ve bu nedenle bunlar zaten ACE-I ile tedavi edilecektir.

o *Bu nedenle KYhDEF'li hastalarda ACE-I kullanımı düşünülebilir.*

7.3.2 Anjiyotensin Reseptör II Tip 1 Reseptör Blokerleri

KYhDEF'de ARB'lerin spesifik çalışmaları yoktur. CHARM-Preserved çalışması, KV ölüm veya KY için hastane yatışlarının primer sonlanım noktasını kaçırdı. Bununla birlikte, retrospektif bir analiz, kandesartanın KY nedeniyle hastaneye yatırılan hasta sayısını KYhDEF'lilerde azalttığını göstermiştir (KV ve tüm nedenlere bağlı mortalite için benzer eğilimler ile). Ayrıca, tekrarlayan olay analizi, KYhDEF'liler de dahil olmak üzere tüm CHARM-Korunmuş kohort arasında KY nedeniyle hastaneye yatışlarda bir azalma olduğunu ortaya koydu.

- ACE-I'deki gibi KYhDEF'li birçok kişi, diğer KV endikasyonlar için zaten bir ARB tedavisinde olacaktır. *Bu nedenle, KYhDEF'li hastalarda ARB'lerle tedavi düşünülebilir.*

7.3.3 Beta-Blokerler

KYhDEF'de spesifik bir beta-bloker çalışması yoktur. Beta-blokerlerle ilgili dönüm noktası çalışmalarının IPD (bireysel hasta verileri) meta-analizi, KYhDEF ve KYhDEF'li SR'deki hastalarda KV ve tüm nedenlere bağlı mortalitede (%50'lik) benzer azalmalar gösterdi. Bu IPD meta-analizi, Nebivololün genel popülasyonda tüm nedenlere bağlı mortalite veya KV hastane yatışlarının birleşik birincil sonlanım noktasını azalttığı SENIORS çalışmasını da ihtiva ediyordu. Nebivololün birincil sonlanım noktası üzerindeki etkisi ile SVEF arasında (hastaların %35'inin SVEF'si %35-50 idi) bir etkileşim yoktu.

KYhDEF'li birçok hastanın, bir beta bloker için AF veya anjina gibi başka bir KV endikasyonu olabilir.

o *Bu nedenle, KYhDEF'li hastalarda beta blokerlerle tedavi düşünülebilir.*

7.3.4 Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri

KYhDEF'de MRA'ların özel bir çalışması yoktur. SVEF \geq %45 olan hastalarda yapılan TOPCAT çalışmasının retrospektif bir analizinde, spironolakton, SVEF'si <%55 olanlarda KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltmıştır. Tüm nedenlere bağlı ölümlerde değil fakat KV mortalite için benzer bir eğilim vardı.

o *KYhDEF'li hastalarda MRA ile tedavi düşünülebilir.*

7.3.5 Anjiyotensin Reseptör-Neprilizin İnhibitör

KYhdEF’de spesifik bir ARNI çalışması yoktur. EF’si \geq %45 olan hastaları içeren PARAGON-HF çalışmasında, çalışma genel olarak primer sonlanım noktasını kaçırmış olsa da tedavi ile önemli bir EF etkileşimi gözlenmiştir.

Valsartan ile karşılaştırıldığında sakubitritil/valsartan, medyanEF’si \leq %57 olanlarda KV ölüm ve toplam KY hastaneye yatışlarından oluşan primer bileşik sonuç olasılığını %22 azaltmıştır. PARADIGM-HF ve PARAGON-HF çalışmalarının birleştirilmiş analizinden daha fazla veri elde edilebilir ve sakubitritil/valsartanın diğer RAAS blokaj biçimleriyle karşılaştırıldığında, özellikle KY nedeniyle hastaneye yatışlar üzerinde KYhd EF’li hastalarda yararlı bir etkisi vardır.

- KYhdEF’li hastalarda ARNI ile tedavi düşünülebilir.

7.3.6 Diğer İlaçlar

DIG çalışmasında, sinüs ritminde KYhdEF’liler için, digoksin grubuna alınanlarda KY nedeniyle daha az hastaneye yatış eğilimi vardı, ancak mortalitede azalma olmadı ve KV ölümlerinde bir fazlalık eğilimi vardı.

Ayrıca KYhdEF’de ivabradin hakkında herhangi bir sonuca varmak için yeterli veri yoktur.

7.3.7 Cihazlar

Dönüm noktası KRT çalışmalarının post hoc analizleri KRT’nin SVEF $>$ %35 olan hastalara fayda sağlayabileceğinin öne sürerken, KYhdEF için KRT çalışmaları, yetersiz ödenek alımı nedeniyle terk edildi.

KYhdEF için ventriküler aritmilerin primer korunması için önemli ICD çalışmaları yoktur; 20 yıldan daha uzun bir süre önce yürütülen araştırmalar, KYhdEF için ventriküler aritmilerin sekonder korunması için ICD implantasyonunun hiçbir yararı olmadığını öne sürdü.

Bu nedenle, KYhdEF’li hastalarda KRT veya ICD tedavisi önermek için yeterli kanıt yoktur.

SVEF \geq %40 olan kalp yetersizliği hastalarında, “interatriyal şant cihazı” implantasyonunun güvenli olduğu bulundu ve bu cihaz, KYhdEF veya KYhdEF’de kullanımlarına ilişkin herhangi bir öneri verilmeden önce daha büyük bir çalışmada araştırmaya tabidir.

8 KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ

8.1 Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinin Arka Planı

Bu kılavuz, terminolojideki tarihsel değişiklikleri ve EF'si belirgin şekilde azalmayan KY hasta grubunu tanımlamak için optimal SVEF sınırı konusunda fikir birliğinin olmadığını kabul etmektedir. 'Korunmuş' terimi ilk olarak "Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity" (CHARM) Programında açıkça "azalmamış veya 'tamamen normal olmayan' EF'si (>%40) olan hastaları" belirtmek için önerilmiştir.

Mevcut kılavuzlar SVEF'si %41-49 hastaları KYhDEF olarak tanımlarken, 'hafifçe düşük' EF'yi neyin oluşturduğu, bu EF sınırlarının ne olması gerektiği ve erkekler ve kadınlar için farklı olup olmaması gerektiği konusunda tartışmalar olacağı biliniyor.

- o EACVI (*European Association of Cardiovascular Imaging (part of the European Society of Cardiology-Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği (Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin bir parçası)*); sistolik disfonksiyonu erkeklerde <%52 ve kadınlarda <%54 olarak tanımlar.

Daha yüksek EF'li KY hastalarının 'normal' EF'li KY olarak adlandırılmasının gerekip gerekmediği de düşünülmüştür. Ancak, SVEF'nin ekokardiyografik ölçümlerinin bilinen değişkenliği göz önüne alındığında, farklı görüntüleme yöntemleri kullanılarak ölçülen SVEF'nin yorumlanmasındaki zorluklar ve 'normali' tanımlamak için kesin SVEF sınır değeri ile ilgili kalan tartışmalar, sadece cinsiyete göre değil, aynı zamanda diğer yaş ve etnik köken gibi faktörlere göre de değişebilir.

Bu kılavuz %50'lik bir EF sınır değerini kullanarak KYkef terminolojisini korumuştur. Önemli olarak, klinisyenler SVEF'nin genel popülasyonda normal dağılıma sahip sürekli bir değişken olduğunun ve bu nedenle tanımlarda kullanılan EF sınır değerlerinin keyfi olduğunun farkında olmalıdır.

- o Ayrıca, 'normali' tanımlamak için SVEF eşik değeri muhtemelen %50'den yüksek olacak olsa da çok yüksek bir EF'nin varlığı (örn. %65-70'in üzerinde) aynı zamanda kardiyak amiloidoz veya hipertrofik kardiyomiyopati gibi bir patolojinin araştırılmasını da gerektirmelidir;), burada 'normal üstü' EF, SV diyastol sonu hacminin (EF paydası) daralmasından kaynaklanabilir.

8.2 Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarının Klinik Özellikleri

KYkef hastalarının daha yaşlı ve daha sık olarak kadın olması nedeniyle KYdef ve KYhdef'den farklıdır. AF, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve KV dışı komorbiditeler, KYkef'li hastalarda, YFdef'li hastalara göre daha sıktır.

KYKEF'nin çok sayıda potansiyel nedeni vardır (**Tablo 5**). Çeşitli KYKEF sendromlarının patofizyolojisi farklıdır ve bu nedenle farklı tedaviler gerektirirler.

- o Kardiyak Amiloidoz (KADZ)'nin potansiyel varlığı için 'Kırmızı bayraklar' hipertansiyon öyküsü olan hastalarda düşük normal kan basıncı, beta blokerlere veya ACE-I'ye karşı intolerans, bilateral karpal tünel sendromu öyküsü, EKG'de düşük voltaj; ve septum, arka duvar veya sağ ventrikül duvarında kalınlaşma, genişlemiş atriyum, küçük bir perikardiyal effüzyon veya kapak kalınlaşması gibi ekokardiyografik özellikleri ihtiva eder. Ayrıca, KYKEF sendromunu taklit edebilecek diğer durumları (örn. akciğer hastalığı, anemi, obezite ve kondisyonsuzluk) dışlamak önemlidir.

KYKEF hakkında daha kapsamlı bir genel bakış için, ESC/HFA pozisyon bildirimine bakın (*How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the (HFA of the ESC. Eur Heart J 2019;40:3297- 3317).*

8.3 Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinin Tanısı

KYKEF teşhisi zor olmaya devam etmektedir. Dernekler tarafından ve klinik araştırmalarda çeşitli tanı kriterleri önerilmiştir. Bu kriterler, KYKEF teşhisi için duyarlılıkları ve özgüllükleri bakımından büyük farklılıklar gösterir. Daha yakın zamanlarda, tanıya yardımcı olmak için iki skora dayalı algoritma (H2FPEF ve HFA-PEFF)* önerilmiştir. Skorların genellenebilirliği çeşitli çalışma ve gözlem gruplarında test edilmiş olsa da tanısal performansları değişiklik göstermiştir. Her iki skor da şüpheli KYKEF hastalarının önemli bir kısmını orta olasılık olarak belirler, burada ek teşhisler önerir. Bu nedenle, hangi skorun kullanıldığına bağlı olarak, farklı hastalar ek testler için sevk edilebilecek veya KYKEF'ye sahip olarak tahsis edilecektir. Ayrıca, doktorlar, belirli tanı algoritmaları tarafından önerilen tüm özel testlere erişemeyebilir. Bu, skorların geniş klinik uygulanabilirliğini sınırlar ve HFPEF'de devam eden tanısal belirsizliği gösterir.

- o Geniş klinik uygulamayı kolaylaştırmak için bu kılavuz, önceki tanı kriterlerindeki ortak ana unsurları damıtarak ve klinisyenler için yaygın olarak temin edilebilen en sık kullanılan değişkenleri vurgulayan basitleştirilmiş bir pragmatik yaklaşımı önerir.
- o Bu değişkenlerden bazıları, özellikle SLA boyutu (SLA hacim indeksi $>32 \text{ ml/m}^2$); mitral E velositesi $<90 \text{ cm/s}$; septal e' velositesi $<9 \text{ cm/s}$; E/e' velositesi >9 değerleri altını çizerek, ötesinde KV mortalite riskinin arttığı çok önemli noktalar olarak gösterilmiştir. Bu tavsiye bu nedenle HFA'nın uzlaşma belgesiyle tutarlıdır, ve yeni bir algoritmayı veya tanı skorunu değil, basitleştirilmiş bir yaklaşımı temsil eder. Böylece Uzmana erişimi olan doktorlar, HFA tarafından önerilen tam teşhis yaklaşımına başvurabilir.

® HFA-PEFF: Heart Failure Association of ESC diagnostic algorithm, P - Initial Workup (Step 1: Pretest Assessment), E – Diagnostic Workup (Step 2: Echocardiographic and Natriuretic Peptide score), F1 – Advanced Workup (Step 3: Functional testing in Case of Uncertainty), F2 - Aetiological Workup (Step 4: Final Aetiology)

Bu basitleştirilmiş tanı yaklaşımı, ön test olasılığının değerlendirilmesiyle başlar (yukarıdaki klinik özelliklere bakın). Teşhis aşağıdakileri içermelidir:

- (1) KY'nin semptomları
- (2) SVEF \geq %50*
- (3) Artmış NP'ler dahil olmak üzere SV diyastolik disfonksiyonu/artmış SV dolum basınçlarının varlığı ile tutarlı kardiyak yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklerin objektif kanıtı (**Tablo 9**).

Tablo 9. SV Diyastolik Disfonksiyonu/Artmış SV Dolum Basınçları ile Tutarlı Kardiyak Yapısal, Fonksiyonel ve Serolojik Anormalliklerin Objektif Kanıtı

Parametre ^a	Eşik	Yorumlar
SV kitle indeksi Rölatif duvar kalınlığı	≥ 95 g/m ² (Kadın) ≥ 115 g/m ² (Erkek) >0.42	Konsantrik SV remodeling veya hipertrofisi varlığı destekleyici olsa da, SV hipertrofisinin yokluğu KYKEF tanısını dışlamaz.
SLA volüm indeksi ^a	>34 ml/m ² (SR)	AF veya kapak hastalığı yokluğunda, SLA genişlemesi kronik olarak yükselmiş SV dolum basıncını yansıtır (AF varlığında eşik >40 ml/m ² 'dir)
Dinlenimde E/e' oranı ^a	>9	İnvazif egzersiz testi ile KYKEF varlığı için duyarlılık %78, özgüllük %59, ancak bildirilen doğruluk değişkendir. 13'lük daha yüksek bir kesme, daha düşük duyarlılığa (%46) ancak daha yüksek özgüllüğe (%86) sahiptir.
NT-proBNP BNP	>125 (SR) veya · >365 (AF) pg/ml · >35 (SR) veya · >105 (AF) pg/ml	İnvaziv olarak kanıtlanmış KYKEF'si olan hastaların %20 kadarında, özellikle obezite varlığında tanısız eşiklerin altında NP'ler vardır.
PA dinlenimde sistolik basınç TR velositesi ^a	>35 mmHg >2.8 m/s	İnvaziv egzersiz testi ile KYKEF varlığı için duyarlılık %54, özgüllük %85

Kısaltmalar: AF=Atrial fibrilasyon; BNP=B- tip natriüretik peptid; E/e' oranı=Mitral Doppler'de erken dolum hızı/doku Doppler'de erken gevşeme hızı; KYKEF=korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; SLA=sol atriyal; SV=Sol ventrikül; NP=Natriüretik peptid; NT-proBNP=N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; PA=Pulmoner arter; SR=Sinüs ritmi; TR=Triküspit regürjitasyonu.

Not: Mevcut anormalliklerin sayısı arttıkça, KYKEF olasılığı da artar **a** = Tabloda yalnızca yaygın olarak kullanılan endeksler listelenmiştir; daha az kullanılan endeksler, ESC/HFA'nın fikir birliği belgesine atıfta bulunur.

® **Önemli Not:** Açıkça düşük SVEF yüküsü (\leq %40) olan ve daha sonra SVEF \geq %50 ile başvuran hastaların "**iyileşmiş KYDEF**" veya "**düzelmış SVEF ile KY**" olarak (KYKEF yerine) kabul edilmesi gerekir. Bu hastalarda KYKEF tedavisine devam edilmesi önerilir.

İyileşmiş SVEF'li hastalarda KY tedavisine başlamanın faydalı olup olmadığı bilinmemektedir.

KYkef'li hastalar, zaman içinde stabil SVEF yörüngesine sahip olma eğilimindedir. Bununla birlikte, takip sırasında tekrar eko için klinik endikasyonu gelişenlerin, yaklaşık üçte birinde SVEF'de bir düşüş bulunmuştur.

AF varlığında, SLA volum indeksi eşiği $>40 \text{ ml/m}^2$ 'dir. Egzersiz stresi eşikleri, zirve stres ≥ 15 'te E/e' oranını veya zirve stres $>3.4 \text{ m/s}$ 'de triküspit yetersizliği (TR) velositesini ihtiva eder. SV global longitudinal gerilme (*strain*) $<16\%$, invaziv testle KYkef tanısı için 62% duyarlılığa ve 56% özgüllüğe sahiptir.

Taniya yönelik yaklaşım, kardiyopulmoner egzersiz testi (egzersiz kapasitesindeki azalmayı doğrulamak ve dispeninin nedenini ayırt etmeye yardımcı olmak için), tanısız belirsizlik durumlarında egzersiz stres testi ve invazif hemodinamik testler gibi ek doğrulayıcı testleri de kapsamalı.

- o Dinlenimde ekokardiyografik ve laboratuvar markerleri şüpheli ise, diyastolik stres testi önerilir. KYkef tanısı için doğrulayıcı test, invazif hemodinamik egzersiz testidir.
- o İnvazif olarak ölçülen pulmoner kapiller kama (uç) basıncı (PKUB) $\geq 15 \text{ mmHg}$ (dinlenimde) veya $\geq 25 \text{ mmHg}$ (egzersizle) veya SV diyastol sonu basıncı $\geq 16 \text{ mmHg}$ (dinlenimde) genellikle tanısız olarak kabul edilir. Bununla birlikte, bir egzersiz PKUB için sınır değeri yerine, bazıları KYkef'nin invaziv teşhisi için kalp debisine PKB indeksini kullanmıştır. İnvazif hemodinamik egzersiz testinin dünya çapında pek çok merkezde bulunmadığı ve risklerle ilişkili olduğu kabul edildiğinden, temel kullanımı araştırma ortamıyla sınırlıdır.
- o Herhangi bir hastalığı modifiye edici tedavinin yokluğunda, mevcut kılavuzlar her hastada tanı koymak için altın standart testi zorunlu kılmamaktadır, ancak yükselmiş SV dolun basınçlarının invaziv olmayan objektif markerlerinin sayısı ne kadar fazlaysa (Tablo 9), KYkef tanısı olasılığının o kadar yüksek olduğu vurgulanmalı.

8.4 Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinin Tedavisi

Genel KYkef şemsiyesi altındaki hastaların bazı spesifik fenotiplerinde düzelmeler görülmesine rağmen, bugüne kadar hiçbir tedavinin KYkef'li hastalarda mortalite ve morbiditeyi ikna edici bir şekilde azalttığı gösterilememiştir. Bununla birlikte, KYkef'de yürütülen büyük RKÇ'lerin hiçbiri primer sonlanım noktalarına ulaşamamıştır. Bunlar arasında PEP-CHF (perindopril), CHARM-Preserved (kandesartan), I-PRESERVE (irbesartan), TOPCAT (spironolakton), DIG-Preserved (digoksin) ve PARAGON-HF (sakubitril/valsartan) bulunur (Ek Tablo 12). KY nedeniyle hastaneye yatışlar kandesartan ve spironolakton tarafından azaltıldı ve sakubitril/valsartan ile ise azalmaya yönelik bir eğilim vardı, ancak bu çalışmalar primer sonlanım noktaları için nötr olduğundan, bunlar yalnızca hipotez oluşturan bulgular olarak kalmıştır. Nebivolol, SENIORS çalışmasında tüm nedenlere bağlı mortalite veya KV hastane yatışından oluşan birleşik primer sonlanım noktasını önemli ölçüde azaltmış olsa da bu çalışmada SVEF $>50\%$ olanlar hastaların yalnızca 15% kadarını ihtiva etmektedir.

Nitrik oksit-siklik guanozin monofosfat yolunu hedefleyen çalışmalar KYkef'de egzersiz kapasitesi veya yaşam kalitesini düzeltmede başarısız olmuştur, NEAT-HF-pef, INDIE-HF-pef, VITALITY-HF-pef ve KAPASİTE-HF-pef (*pralicigat*).

KYKEF hastalarının büyük çoğunluğunda altta yatan hipertansiyon ve/veya KAH olduğundan, KYKHFEF’de spesifik hastalığı modifiye edici tedaviler için kanıt olmamasına rağmen, birçoğu halihazırda ACE-I/ARB, beta-blokerler veya MRA’lar ile tedavi edilmektedir. PARAGON-HF çalışmasında, başlangıçta hastaların %86’sından fazlası ACE-I/ARB, %80’i beta bloker ve %24’ten fazlası MRA kullanıyordu.

Görev Gücü (The Task Force), bu kılavuz yayımlanırken KYKEF için tedavi seçeneklerinde tekrar düzeltme yaptığını kabul etmektedir. FDA’nın, SVEF’si “normalden düşük” olanlarda sakubitril/valsartan ve spironolaktan kullanımını onayladığı not ediliyor. Bu ifadeler hem KYHdEF hem de KYKEF kategorilerindeki hastalarla ilgilidir. Sakubitril/valsartan için bu karar, SVEF’si <%57 olanlarda KY ile hastaneye yatışlarda azalma gösteren PARAGON-HF çalışmasından elde edilen alt grup analizine dayanmaktadır ve PARADIGM-HF ve PARAGON-HF çalışmalarının bir meta-analizi, SVEF’si normal aralığın altında olanlarda KV ölüm ve KY için yatışta bir azalmayı gösterir. Spironolaktan ile ilgili olarak, Amerika’da toplanan TOPCAT çalışmasındaki bireylerden oluşan alt grup, spironolaktan ile KV ölüm ve KY için hastaneye yatış primer sonlanım noktasında önemli bir azalmaya sahipti ve daha sonraki EF ile yapılan bir ‘post hoc’ analiz, SVEF <%55 olanlarda sonuçlarda anlamlı bir azalma gösterdi. SGLT2 inhibitörleri ile devam eden çalışmalar da vardır. Bu gelişmeler gelecekte KYKEF’nin yeniden tanımlanmasını hızlandırabilir ve tedavi edici etkileri olabilir.

- o Hastalığı modifiye edici tedavilerle ilgili tavsiyelerin yokluğunda, tedavi diüretiklerle konjesyon semptomlarını azaltmayı amaçlamalıdır. Kulp-diüretikleri tercih edilir, ancak tiazid diüretikleri hipertansiyonu tedavi etmek için faydalı olabilir.
- o Obez hastalarda vücut ağırlığının azaltılması ve egzersizin artırılması semptomları ve egzersiz kapasitesini daha da düzeltebilir, bu nedenle uygun hastalarda düşünülmelidir.

KYKEF’de altta yatan risk faktörlerini, etiyolojiyi ve eşlik eden komorbiditeleri (örn. **Bölüm 12.4**’te hipertansiyon, **Bölüm 12.2**’de KAH, **Bölüm 14.6**’da Amiloidoz, (**Bölüm 12.1.1**’de AF ve **Bölüm 12.3**’te kalp kapak hastalığı) belirlemek ve tedavi etmek önemlidir. Kuşkusuz, KYKEF sendromunun altında yatan bazı fenotiplerin tedavisi daha iyi sonuçlara yol açar.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği olan hastaların tedavisi için tavsiyeler

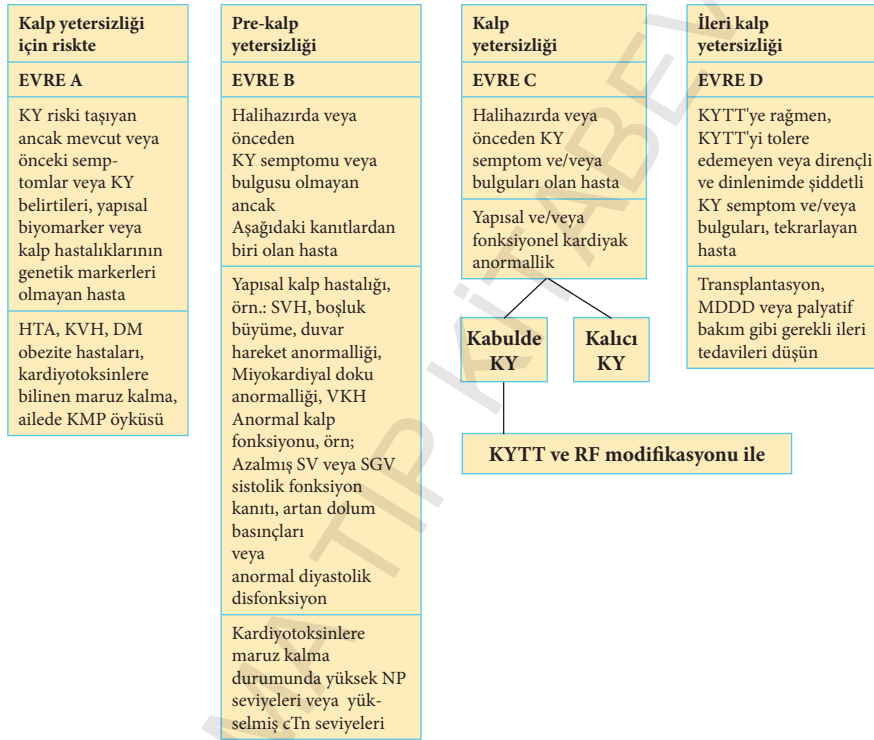
- o KYKEF’li hastalarda etiyolojilerin, kardiyovasküler ve kardiyovasküler- olmayan komorbiditelerin taranması ve tedavisi önerilir (bu belgenin ilgili bölümlerine bakın). (I^a C^b)
- o KYKEF’li konjesyonlu hastalarda semptom ve bulguları hafifletmek için diüretikler önerilir. (IC).

Kısaltma: KYKEF = Korunmuş EF’li kalp yetersizliği **a** = Tavsiyenin sınıfı **b** = Kanıtın düzeyi.

9 KRONİK KALP YETERSİZLİĞİNİN KORUNMASI VE TEDAVİSİ İÇİN MULTİDİSİPLİNER EKİP YÖNETİMİ

9.1 Kalp Yetersizliğinin Önlenmesi

FKY gelişimi için risk faktörleri hakkında genel tavsiyeler (*bakınız Ek Şekil 1*) ve KV süreçte KY'yi erken önleme stratejileri **Tablo 10'da** özetlenmiştir.



Ek Şekil 1. Kalp yetersizliği gelişimi ve ilerlemedeki evreler.

Kısaltmalar: KVH = Kardiyovasküler hastalık; DM = diabetes mellitus; KYTT = Kılavuzların yönlendirdiği tıbbi tedavi; KYHF = Kalp yetersizliği; HTA = Hipertansiyon; SV = Sol ventrikül; SVH = Sol ventrikül hipertrofisi; SĞV = **Sağ ventrikül**.

Tablo 10. Kalp Yetersizliği Gelişimi İçin Risk Faktörleri ve Potansiyel Düzeltici Eylemler

Kalp yetersizliği için Risk faktörleri	Koruyucu stratejiler
Sedanter alışkanlık	Düzenli fiziksel aktivite
Sigara içiyor	Sigara içmeyi bırakma
Obezite	Fiziksel aktivite ve sağlıklı diyet
Aşırı alkol alımı	Genel popülasyonda: hiç/hafif alkol alımı faydalıdır. Alkole bağlı KMP'si olan hastalar alkolden uzak durmalıdır.
Enflüanza	Enflüanza aşısı
Mikroplar (örn. <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Streptococci</i>)	Erken tanı, korunma ve/veya tedavi için spesifik antimikrobiyal tedavi
Kardiyotoksik ilaçlar (örn, anthracyclinler)	Kardiyak fonksiyon ve yan etki takibi, doz adaptasyonu, kemoterapi değişikliği
Göğüs radyasyonu	Kardiyak fonksiyon ve yan etki takibi, doz adaptasyonu
Hipertansiyon	Yaşam tarzı değişiklikleri, antihipertansif tedavi
Dislipidemi	Sağlıklı diyet, statinler
Diabetes mellitus	Fiziksel aktivite ve sağlıklı diyet, SGLT2 inhibitörleri
KAH	Yaşam tarzı değişiklikleri, statin tedavisi

Kısaltmalar: KAH= Koroner arter hastalığı; KMP= Kardiyomiyopati; SGLT2=sodium-glucose co-transporter 2.

Gelişiminde Risk Faktörleri Olan Hastalarda Kalp Yetersizliğinin Primer Önlenmesi İçin Tavsiyeler

- o KY'nin başlamasını önlemek veya geciktirmek ve KY'nin hastaneye yatışlarını önlemek için hipertansiyon tedavisi önerilir. (I^aA^b)
- o KY'nin başlamasını önlemek veya geciktirmek ve KY'nin hastaneye yatışlarını önlemek için KV hastalık riski yüksek olan veya KV hastalığı olan hastalarda statinlerle tedavi önerilir. (IA)
- o SGLT2 inhibitörleri (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) KV hastalık riski yüksek diyabetli veya KV hastalığı olan hastalarda KY ile hastaneye yatışları önlemek için önerilmektedir. (IA)
- o HF'nin başlamasını önlemek veya geciktirmek için hareketsiz alışkanlık, obezite, sigara içimi ve alkol kötüye kullanımına karşı danışmanlık önerilir. (IC)

Kısaltmalar: KV= Kardiyovasküler; KY= Kalp yetersizliği; SGLT2=sodium-glucose co-transporter 2

a= Tavsiyenin sınıfı b= Kanıtın düzeyi.

Kalp yetersizliği için tıbbi ve cihaz tedavilerini optimize etmenin yanı sıra KY bakımının nasıl sağlandığına da dikkat edilmesi gerektiği yaygın olarak kabul edilmektedir. ESC'nin HFA'sı, farmakolojik olmayan tedavi, taburculuk planlaması ve KY bakımı sağlama standartlarını kapsayan birkaç durum belgesi yayınladı. Ayrıca, bakım sağlamaya yardımcı olmak için uzman KY kardiyologları ve hemşirelerine duyulan ihtiyacın da altını çizmiştir. Bu bölüm, kanıt düzeyinde önerilerin verilebileceği alanlara odaklanmaktadır: Multidisipliner ekip yönetimi, yaşam tarzı tavsiyesi, egzersiz eğitimi, takip ve izleme.

9.2 Kronik Kalp Yetersizliğinin Multidisipliner Yönetimi

9.2.1 Bakımın Modelleri

Hastaneye yatışları ve mortaliteyi azaltmak için önceki kılavuzlar,¹ hastaların doğru araştırmaları, doğru tanıyı, uygun kanıta dayalı tedaviyi, eğitimi ve uygun takibi yapmasını sağlayan KY-MP'lerin (multidisciplinary HF management programmes [çok-disiplinli kalp yetersizliği yönetim programları]) kullanılmasını tavsiye ediyordu. Bir KY-MP'nin optimal uygulaması, başlangıçtan itibaren kritik olaylar belirgin istikrar dönemleri ve son aşamalarına kadar tüm KY yürüngesi boyunca aktif olan çok disiplinli bir ekip gerektirir.

2016 kılavuzlarından bu yana, KY-MP'lere duyulan ihtiyacın altını çizen ve bakımın nasıl sağlanabileceğine dair daha fazla iç görüşü ortaya koyan yeni çalışmalar yayımlandı.

- 2017'de yayınlanan 53 randomize çalışmayı içeren bir ağ meta-analizi hem hastalık yönetimi kliniklerinin hem de hemşireler tarafından yapılan ev ziyaretlerinin olağan bakıma kıyasla tüm nedenlere bağlı ölümleri azalttığı; ev ziyaretlerinin en etkili olduğu sonucuna varmıştır.
- 5624 hastayı içeren 20 çalışmanın bir IPD (Individual patient data = Bireysel hasta verisi) meta-analizi, KY hastalarında kendi kendine yönetim müdahalelerinin yoğunluk, içerik ve müdahaleleri uygulayan personeldeki heterojenliğe rağmen sonuçları iyileştirdiği sonucuna varmıştır.

KY-MP'ler, bileşenlerine göre farklılık gösterir ve klinik temelli yaklaşımlar (birincil, ikincil veya üçüncü basamak bakımda), ev tabanlı programlar, vaka yönetimi veya bunların melezleri (hybrids) gibi farklı hizmet modelleri uygulayabilir. Hizmetlerde kullanılan bileşenler değişiklik gösterir, örneğin bazı KY-MP'ler yerel, bölgesel veya ulusal düzeyde uygulanabilecek tele-izleme kullanır.

Ev ziyaretleri ve KY klinikleri tüm nedenlere bağlı yatışları ve mortaliteyi azaltırken, tek başına kullanılan eğitim programları etkisizdir.

- o KY-MP'ler hasta merkezli olmalı ve yalnızca KY'ye odaklanmak yerine hastaya bütüncül bir yaklaşım benimsemelidir; aritmiler, hipertansiyon, diyabet, böbrek fonksiyon bozukluğu ve depresyon gibi komorbid durumların yönetimi, hasta refahını ve kendi kendini yönetmeyi düzelterek daha iyi sonuçlara yol açar. Bir KY-MP'nin organizasyonu sağlık sistemine, mevcut kaynaklara (altyapı, tesisler, personel ve finans), idari politikalara ve hastanın ihtiyaçlarına göre uyarlanmalıdır. KY'li birçok hasta, KY multidisipliner ekibinin tüm üyeleri tarafından sağlanan bakıma palyatif ve destekleyici bir yaklaşımın erken entegrasyonundan fayda sağlayacaktır.
- o Hastalığın evresi ne olursa olsun tüm kalp yetersizliği hastaları için palyatif ve destekleyici bakım düşünülmelidir.
- o İleri evredeki hastalar ve MDD (MCS [mechanical circulatory support = Mekanik dolaşım desteği]) veya kalp nakli düşünülen hastalar, protokol gereği bu tür müdahalelerden önce palyatif bakım konsültasyonu almalıdır (**Bölüm 10.2.4**).

9.2.2 Bir Kalp Yetersizliği Yönetim Programının Özellikleri ve Bileşenleri

Klinik çalışmalar, karmaşık bir araya getirilmiş girişimleri içererek, her bir spesifik bileşenin verimliliğini ve etkililiğini belirlemeyi zorlaştırdı. **Tablo 11** bir KY-MP'de dikkate alınması önemli olan özelliklere ve bileşenlere genel bir bakış sunar.

Kronik Kalp Yetersizliğinin Yönetimi İçin Tavsiye Edilen Multidisipliner Girişimler

- o KY hastalarının, KY için hastaneye yatış ve mortalite riskini azaltmak için multidisipliner bir KY yönetim programına kaydolmaları önerilir. (IA)
- o KY'nin hastaneye yatış ve mortalite riskini azaltmak için kendi kendine yönetim stratejileri önerilir. (IA)
- o Ya ev temelli ve/veya klinik temelli programlar sonuçları düzeltmesi ve KY'nin hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltması için önerilir. (IA)
- o KY ile hastaneye yatışları önlemek için grip ve pnömokok aşılıları düşünülmelidir. (IIa B)

Kısaltmalar: KY=kalp yetersizliği a = Tavsiyenin sınıfı b = Kanıtın düzeyi

Tablo 11. Bir Kalp Yetersizliği Yönetim Programında Önemli Özellikler ve Bileşenler

<p>Özellikler:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hasta/Kişi merkezli. 2. Multidisipliner. 3. Programın hedefi esnek olmalı ve aşağıdakileri kapsmalıdır: <ul style="list-style-type: none"> - Hastalık progresyonunu önleme, - Semptom kontrolü, - Hastaları son evre kalp yetersizliği için tercih ettikleri bakım yerinde tutmak. 4. Yetkili ve profesyonel eğitilmiş personel, 5. Hasta/bakıcı katılımını, durumlarını anlama ve yönetme konusunda teşvik edin.
<p>Bileşenler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Optimize edilmiş yönetim; yaşam tarzı seçimleri, farmakolojik ve cihazlar. 2. Öz bakım ve semptom yönetimine özel önem veren hasta eğitimi. 3. Hastalara ve aile bakıcılarına psikososyal destek sağlanması. 4. Taburculuk sonrası takip (klinik; ev ziyaretleri, telefon desteği veya uzaktan izleme). 5. Özellikle dekompanseasyonu önlemek ve yönetmek için sağlık hizmetlerine kolay erişim. 6. Vücut Ağırılıkta, beslenme ve fonksiyonel durumda, yaşam kalitesinde, uyku problemlerinde, psikososyal problemlerde veya diğer bulgularda (örneğin laboratuvar değerleri) açıklanamayan bir değişikliğin değerlendirilmesi (ve buna uygun müdahalenin yapılması). 7. Gelişmiş tedavi seçeneklerine erişim; destekleyici ve palyatif bakım

9.3 Hasta Eğitimi, Öz Bakım ve Yaşam Tarzı Tavsiyesi

Yeterli hasta öz bakımı, KY'nin etkin yönetiminde esastır ve hastaların neyin yararlı olduğunu anlamalarına ve kendi kendini izleme ve yönetim planlarını kabul etmelerine olanak tanır. Kendi kendine bakımın daha etkili olduğunu bildiren kalp yetersizliği hastalarının yaşam kalitesi daha iyi, yeniden kabul oranları daha düşük ve ölüm oranı daha düşüktür. Yanlış anlamalar, yanlış görüşler ve bilgi eksikliği, yetersiz öz bakıma katkıda bulunur ve bu nedenle hasta eğitimi hayati önem taşır. Hastaların durumları hakkındaki bilgilerini geliştirmek, öz bakım becerilerinin gelişimi için esastır.

- Öz bakımı geliştirmeye yönelik eğitim, bireysel hastaya göre ve mümkün olduğunda bilimsel kanıtlara veya uzman görüşüne dayalı olmalıdır. Belirli yaşam tarzı tavsiyelerinin yaşam kalitesini veya prognozu düzelttiğine dair çok az kanıt vardır; oysa ki bu bilgiyi sağlamak öz bakım eğitiminin önemli bir bileşeni haline geldi.

Genel eğitim yaklaşımları şunları ihtiva eder:

- Eğitim derecesini ve sağlık okur yazarlığını dikkate alan çeşitli formatlarda bilgi sağlamak. Hastalar ve bakıcılar için 'sor-söyle-sor', 'öğret' veya motivasyonel görüşme gibi aktif rolleri olan yaklaşımları düşünün.

- Mesajları düzenli zaman aralıklarında güçlendirin.
- İletişimin önündeki engelleri tanımak (dil, sosyal beceriler, biliş, kaygı/depresyon, işitme veya görsel zorluklar).
- 'HFmatters.org' önerisi. Kullanmak için yardım ve rehberlik sunun ve ortaya çıkan soruların tartışılmasını sağlayın.
- Hastaların bir aile üyesi veya arkadaşının eşlik etmesi ile davet edilmesi.

Dahil edilecek temel konular **Tablo 12'de** önerilir.

Tablo 12. Hasta Eğitimi ve Öz Bakım

Eğitim konusu	Hasta ve bakıcı için hedef	Profesyonel davranış ve eğitim araçları
KY hakkında açıklama	<ul style="list-style-type: none"> ▪ KY'nin nedenini, semptomlarını ve tedavi seçimini anlamak. 	<ul style="list-style-type: none"> o Özelleştirilmiş bilgiler sağlayın.
KY yörüngesi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ KY yörüngesindeki prognozu ve farklı olası aşamaları anlamak. Hastanın KY yörüngesindeki pozisyonunu tanıyan ortak tedavi kararları vermek. 	<ul style="list-style-type: none"> o Tanı anında, tedavi seçeneklerine karar verirken, klinik durumda bir değişiklik olduğunda ve hasta talep ettiğinde prognozla ilgili bilgileri hassas bir şekilde iletin.
Tıbbi tedavi		
İlaçlar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ İlaç tedavisi konusunda ortak kararlar alabilmek. Endikasyonları, yararları, belirli ilaçlara uzun süreli bağlılık ihtiyacı ve ilacın dozunu ve yan etkilerini anlamak. ▪ İlaçların sık görülen yan etkilerini tanıyabilmek ve ne yapılması gerektiğini bilmek. 	<ul style="list-style-type: none"> o Endikasyon, faydalar, dozlama, etkiler ve yan etkiler hakkında yazılı ve sözlü bilgi verin. o Optimum zaman çizelgesi, çıkarılan bir doz durumunda ne yapılması gerektiği gibi pratik konuları tartışın. İlaç almanın önündeki olası engelleri tartışın. o Uygun olduğunda, doz kutusu, elektronik hatırlatıcılar gibi destek yardımcılar hakkında tavsiyelerde bulunun.
İmplant edilmiş cihazlar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cihaz implantasyonu konusunda ortak kararlar alabilmek. ▪ İmplant edilmiş cihazlar için endikasyonları, önemi, beklentileri ve kontrol rutinini ve istisna yönetimini anlamak ▪ Yaygın komplikasyonları (uygun olmayan defibrilatör şokları riski dahil) tanıyabilmek ve ne yapılması gerektiğini bilmek. 	<ul style="list-style-type: none"> - İmplant edilen cihazların önemi ve beklentileri ile olası takip yolları (uzaktan izleme) hakkında yazılı ve sözlü bilgi verin. - Beklentileri ve sürüş üzerindeki olası etkileri tartışın. Cihazın devre dışı bırakılabileceği veya çıkarılabileceği durumları açıkça belirleyin. - Karar verme sürecine hastayı ve bakıcıyı dahil edin.

devam ediyor

Tablo 12. devamı

Eğitim konusu	Hasta ve bakıcı için hedef	Profesyonel davranış ve eğitim araçları
Öz bakım yönleri		
Aktivite ve Egzersiz	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Düzenli egzersiz yapmak ve fiziksel olarak aktif olmak. ▪ Fiziksel aktiviteyi semptom durumuna ve kişisel koşullara uyarlayabilme. 	<ul style="list-style-type: none"> - Frailty, komorbiditeler gibi fiziksel ve fonksiyonel sınırlamaları - Taniyin ve egzersiz konusunda tavsiyelerde bulunun. - Egzersiz programına veya diğer aktivite modellerine bakın. - Olası engelleri, yan etkileri ve fırsatları tartışın.
Uyku Ve Nefes alma	<ul style="list-style-type: none"> ▪ KV sağlığı için uyku ve dinlenmenin önemini kavramak. ▪ Uyku ile ilgili sorunları ve uykunun nasıl optimize edileceğini tanyabilme. 	<ul style="list-style-type: none"> - Uyku geçmişini gözden geçirin. - İyi uykunun önemini tartışın ve tartışın ve - “Uyku sağlığı” hakkında (diüretiklerin zamanlaması dahil) tavsiyelerde bulunun. - Uyku ilacının yararlarını ve zararlı etkilerini düşünün ve dikkatlice tartışın.
Sıvılar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Çok miktarda sıvı alımından kaçınmak için. Şiddetli KY/hiponatremisi olan hastalarda semptomları ve konjesyonu gidermek için 1.5-2 L/gün sıvı kısıtlaması düşünülebilir. ▪ Dehidrasyonu önlemek için: sıvıların kısıtlı olduğu durumlarda, yüksek ısı/nem ve/veya mide bulantısı/kusma dönemlerinde alımı artırın. 	<ul style="list-style-type: none"> - Bilgi sağlayın ve sıvı kısıtlamasının avantaj ve dezavantajlarını tartışın. o Sıvı alımının kiloya göre ayarlanmasını ve yüksek ısı ve nem, bulantı/kusma zamanlarında sıvı alımının adapte edilmesini tavsiye edin. o Akut dekompanseasyon dönemlerinde tavsiyeyi ayarlayın ve bu tavsiyeyi hayatın sonuna doğru değiştirmeyi düşünün.
Sağlıklı diyet	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Yetersiz beslenmeyi önleyebilmek ve sağlıklı beslenmeyi bilmek, aşırı tuz alımından (>5 g/gün) kaçınmak ve sağlıklı bir vücut ağırlığını korumak. 	<ul style="list-style-type: none"> o Mevcut gıda alımını, tuzun, mikro besinlerin rolünü tartışın. o Besin eksiklikleri durumunda takviye ihtiyacını tartışın, ancak rutin mikro besin takviyesinin net bir rolü yoktur. o Sağlıklı bir vücut ağırlığını korumayı tartışın.
Alkol	<ul style="list-style-type: none"> • Özellikle alkole bağlı KMP için aşırı alkol alımından kaçınmak veya engellemek. • Alkolü KV korunma kılavuzlarına göre kısıtlamak. 	<ul style="list-style-type: none"> o Alkol tavsiyesini KY etiolojisine göre uyarlayın; örneğin alkolik KMP’de yoksunluk. o Alkol alımını KV korunma kılavuzlarına göre bilgilendirin ve tartışın (erkeklerde günde 2 ünite veya kadınlarda günde 1 ünite)^a.

devam ediyor

Tablo 12. devamı

Eğitim konusu	Hasta ve bakıcı için hedef	Profesyonel davranış ve eğitim araçları
Bağışıklama	<ul style="list-style-type: none"> Enflüanza ve pnömokok hastalığı için <bağışıklama ihtiyacının farkında olmak. 	<ul style="list-style-type: none"> Faydaları ve olası engelleri tartışın. Yerel bağışıklama uygulaması hakkında tavsiyede bulunun.
Sigara ve keyif verici uyuşturucular	<ul style="list-style-type: none"> Sigara içmenin ve keyif verici uyuşturucuların kullanımının sağlık üzerindeki sonuçlarının farkında olmak. Sigarayı (e-sigara dahil) ve keyif verici ilaçlar almayı bırakın. 	<ul style="list-style-type: none"> Bilgilendirin, tartışın ve karar vermede yardımcı olun. Sigarayı bırakma ve ilaç bırakma ve yerine koyma tedavisi için uzman tavsiyesi için başvurun. Hasta sigarayı veya uyuşturucuyu bırakmak isterse destek.
Seyahat, eğlence, sürüş	<ul style="list-style-type: none"> Fiziki kapasiteye göre seyahat ve boş zaman aktivitelerini hazırlayabilmek. Sürüş konusunda bilinçli bir karar alabilmek için 	<ul style="list-style-type: none"> Uzun mesafeli seyahat, yurt dışında kalma, güneşe maruz kalma (amiodaron etkileri), yüksek nem veya ısı (dehidrasyon) ve yüksek irtifa (oksijenasyon) ile ilgili pratik konuları bilgilendirin ve tartışın. İlaçlarla/cihazlarla seyahatle ilgili, pratik tavsiyelerde bulunun (ilaçları el bagajında tutun, ilaçların, cihaz adı/kartının ve tedavi merkezlerinin bulunduğu bir liste bulundurun).
Cinsel aktivite	<ul style="list-style-type: none"> Fiziksel kapasiteye göre cinsel aktiviteye devam edebilmek veya uyum sağlayabilmek. Cinsel aktivite ile ilgili olası sorunları ve bunların KY veya tedavisi ile ilişkisini anlamak. 	<ul style="list-style-type: none"> Stabil KY hastaları için cinsel aktivitenin güvenli olduğunu bildirin ve tartışın. Cinsel sorunlara predispozan faktörlerin ortadan kaldırılması konusunda tavsiyelerde bulunun. Cinsel sorunlar için mevcut farmakolojik tedaviyi tartışın ve sağlayın. Gerektiğinde cinsel danışmanlık için uzmana başvurun.
Semptom izleme ve semptom öz tedavisi/yönetimi.	<ul style="list-style-type: none"> İşaret ve semptomlardaki değişikliği izleyin ve tanıyın. Semptom ve bulgulardaki değişime yeterli cevap verebilme. Bir sağlık uzmanıyla nasıl ve ne zaman iletişime geçeceğinizi bilin. 	<ul style="list-style-type: none"> Kendi kendine tedavi/yönetimi desteklemek için kişiselleştirilmiş bilgiler sağlayın. Örneğin: Artan nefes darlığı veya ödem veya 3 gün içinde ani beklenmedik >2 kg kilo alımı durumunda hastaların diüretik dozlarını artırabilir ve/veya sağlık ekibini uyarabilir.

devam ediyor

Tablo 12. devamı

Eğitim konusu	Hasta ve bakıcı için hedef	Profesyonel davranış ve eğitim araçları
KY ile yaşamak		
Psikolojik sorunlar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ KY ile iyi bir hayat yaşayabilmek. ▪ KY gidişatı sırasında oluşabilecek depresif belirtiler, anksiyete veya moral bozukluğu gibi psikolojik problemlerde yardım isteyebilme. ▪ Bakıcı veya aile üyelerinin büyük ölçüde etkilenebileceği ve yardım arama ihtiyacı duyabileceğini kabul etmek. 	<ul style="list-style-type: none"> - Düzenli olarak hastalık, tedavi seçenekleri ve kişisel bakım hakkında bilgi verin - Destek ihtiyacını düzenli olarak tartışın. - Gerekliğinde psikolojik destek almak için tedavi edin veya bir uzmana sevk edin.
Aile ve resmi olmayan bakıcılar	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Destek isteyebilmek için. 	<ul style="list-style-type: none"> - Bakıcı/aile katılımı tercihini tartışın. o Hastaları ve bakıcıları saygılı bir şekilde dahil edin.

Kısaltmalar: KMP=Kardiyomiopati; KV = Kardiyovasküler; KY=Kalp yetersizliği
a = 1 ünite 10 ml saf alkolüdür (ör. 1 bardak şarap, ½ pint bira, 1 ölçü ispirto).

9.4 Egzersiz Rehabilitasyonu

Egzersiz eğitimi ile yapılan fiziksel kondisyonun, KY’li hastalarda egzersiz toleransını ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini düzelttiğine dair tutarlı kanıtlar vardır. KYDEF’li kişilerde yapılan klinik araştırmalar ve meta-analizler, egzersiz rehabilitasyonunun egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini düzelttiğini göstermektedir. Birkaç meta-analiz, mortalite üzerindeki etkileri konusundaki belirsizlik devam etse de tüm nedenlere ve KY için hastaneye yatışlarını azalttığını göstermektedir.

- o Hastaneye yatış üzerindeki etkisi egzersiz programına büyük ölçüde bağlı olanlarda görülmektedir. Yetenekli ve istekli hastalarda ‘yüksek yoğunluklu interval antrenmanı’® zirve oksijen tüketimini (VO₂) düzeltebilir.
- o Kırılgan (‘Frail’), daha ciddi hastalığı veya komorbiditesi olanlarda denetimli egzersize dayalı rehabilitasyon düşünülmelidir.
- Yüksek yoğunluklu interval antrenman bir interval antrenman şeklidir, kısa süreli yoğun anaerobik egzersizi daha az yoğun toparlanma dönemleri ile devam edemeyecek kadar tükenene kadar değiştiren bir kardiyovasküler egzersiz stratejisidir. Örnekler: Sabit bir bisiklet kullanarak, 30 saniye boyunca mümkün olduğunca sert ve hızlı pedal çevirin. Isınmak için koşuktan sonra, 15 saniye boyunca olabildiğince hızlı koşun. 30 ila 90 saniye boyunca mümkün olduğunca çabuk ‘squat- jump’* bodur atlamalar yapın.

Kronik Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Egzersiz Rehabilitasyonu İçin Öneriler

- o Egzersiz kapasitesini, yaşam kalitesini düzeltmek ve KY hastaneye yatışlarını azaltmak için yapabildiği tüm hastalara egzersiz önerilir. ^c (I^aA^b)
- o Daha şiddetli hastalığı, kırılabilirliği veya komorbiditesi olan hastalarda denetimli, egzersize dayalı bir kardiyak rehabilitasyon programı düşünülmelidir.

Kısıtlamalar: KY=Kalp yetersizliği **a** = Tavsiyenin sınıfı **b** = Kanıtın düzeyi **c** = Egzersiz programına bağlı kalabilenlerde.

Fiziksel kondisyon ayrıca egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini düzeltir. KYhDEF EF ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir, ancak diğer KY gruplarında gözlemlenen faydalar bu grup için de geçerli olmalıdır.

9.5 Kronik Kalp Yetersizliğinin Takibi

9.5.1 Genel Takip

Bu nispeten az çalışılmış bir alandır. KY'li hastalar, semptomlar iyi kontrol edilmiş ve stabil olsa bile, tedavinin optimizasyonunun devam etmesini sağlamak, KY'nin asemptomatik progresyonu veya komorbiditelerini saptamak ve bakımdaki yeni gelişmeleri tartışmak için takip gerektirir.

- o Bu kılavuzlar semptomları, kalp hızı, ritmi ve kan basıncı, tam kan sayımını, elektrolitler ve böbrek fonksiyonunu kontrol etmek için 6 aydan uzun olmayan aralıklarla takip yapılmasını önermektedir. Hastaneden yeni taburcu olan veya ilaç titrasyonu yapılan hastalarda takip aralıkları daha sık olmalıdır. Bu tür stabil hastaların kardiyologlar tarafından takip edilmesi gerekli gerekmediği belirsizdir. Bazı çalışmalar birinci basamakta takibin uygun olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, birçok durumda ortamda kanıta dayalı girişimlerin alımı kötüdür ve birkaç çalışma, KY uzmanları tarafından sağlanan bakım ve takibin ve kalite düzeltme kayıtlarının kullanımının daha yüksek optimal tedavi oranlarına ve daha iyi sonuçlara yol açabileceğini öne sürüyor.
- o Bu tür hastalar KRT için aday olabileceğinden, QRS uzamasını saptamak için yılda bir EKG çekilmelidir. Ayrıca, iletim bozukluklarını ve AF'yi de tanımlayabilir.
- o Seri ekokardiyografi genellikle gerekli değildir, ancak klinik durumda bir bozulma olursa ekokardiyogram tekrarlanmalıdır. KYdEF için standart tedavilerin optimizasyonundan 3-6 ay sonra daha yeni farmakolojik ajanların ve implante edilmiş cihazların eklenmesi ihtiyacını belirlemek için ekokardiyogram da önerilir.

® *Squat Jump Nasıl Yapılır?* **1.** Ayaklarınız omuz genişliğinde açık olacak şekilde ayakta duru. **2.** Normal bir squat (çömelme) yaparak başlayın, çekirdeğinizi devreye sokun ve patlayıcı bir şekilde yukarı zıplayın. **3.** Yere indiğinizde, bir tekrarı tamamlamak için vücudunuzu tekrar çömelme pozisyonuna indirin. Tüm ayağınızla yere indiğinizden emin olun. **4.** Set İki ila üç 10 tekrar yapın.

9.5.2 Biyomarkerler ile İzleme

KYDEF için farmakolojik tedaviyi yönlendirmek için biyomarkerlerin (özellikle BNP ve/veya NT-proBNP) kullanımını araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Bunlar şüphesiz iyi prognostik markerlerdir. Kavramsal olarak, biyomarker destekli bir stratejinin, kılavuz tarafından önerilen tedavinin ısrarla ve titizlikle uygulanmasına ek olarak neler sunabileceği açık değildir.

- o Bu nedenle mevcut kanıtlar, tedavinin titrasyonunu yönlendirmek için BNP veya NT-proBNP'nin rutin ölçümünü desteklememektedir.

9.6 Uzaktan İzleme (Telemonitoring)

Uzaktan izleme, hastaların bakımlarını desteklemek ve optimize etmek için uzaktan dijital sağlık bilgilerinin temin edilmesini sağlar. Semptomlar, vücut ağırlığı, kalp hızı ve kan basıncı gibi veriler sıklıkla toplanabilir, elektronik bir sağlık kaydında depolanabilir ve hastalara (doğrudan veya bir sağlık uzmanı aracılığıyla) rehberlik etmek, tedaviyi ayarlamak veya daha fazla tavsiye almak için kullanılabilir. Evde uzaktan izleme (HTM [Home telemonitoring]), bakım kalitesinin korunmasına yardımcı olabilir, gerektiğinde bakıma hızlı erişimi kolaylaştırabilir, hasta seyahat maliyetlerini azaltabilir ve klinik ziyaretlerinin sıklığını en aza indirebilir. Son COVID-19 pandemisi sırasında birçok ülkede yüz yüze istişarelerin zorunlu olarak durdurulması, HTM'nin bazı potansiyel avantajlarının altını çizdi.

HTM çalışmaları çeşitlidir. Hastaları genellikle ölçüm yapması gerekir ve KY yönetiminin diğer birçok yönü gibi uyum eksik olabilir. HTM bölgesel veya ulusal bir hizmet olarak sağlanabilir. Tıbbi acil durumları tespit etmek ve yönetmek yerine yönetimi optimize etmeye odaklanan sistemlerde yalnızca standart çalışma saatlerinde personel bulunması gerekir. Bazı sistemler, hasta tarafından talep edilen herhangi bir zamanda destek sunmak için de tasarlanmıştır. Kötüleşme olaylarını (çok sayıda yanlış pozitif uyarının rahatsız ettiği bir strateji) tahmin etmeye ve tedavi etmeye çalışmak yerine bakımın sürekli optimizasyonuna (sağlık bakım yaklaşımı) odaklanan sistemler daha başarılı görünmektedir.

- o HTM, hasta eğitimi ve motivasyonunun sağlanması ve bakımın verilmesine yardımcı olmak için etkili bir yöntemdir, ancak mevcut sağlık hizmetleriyle sinerji içinde çalışacak şekilde uyarlanmalıdır.

2017 yılında yürütülen bir Cochrane sistematik incelemesi, büyük ölçüde semptomlar, vücut ağırlığı, kalp hızı ve ritim ve KB değerlendirmelerine dayanan ilgili 39 HTM çalışmasını belirledi ve HTM'nin tüm nedenlere bağlı mortalitede %20 ve KY hastaneye yatışta %37'lik bir azalma ile ilişkili olduğunu buldu (*Lin MH, Yuan WL, Huang TC, Zhang HF et al. J Investig Med 2017;65:899- 911*).

O zamandan beri, birkaç nötr çalışma ve en az bir olumlu çalışma yayınlandı. Bunların sistematik incelemenin pozitif sonuçlarını değiştirmesi olası değildir.

- o Daha da önemlisi, eğer sosyal mesafe ve 'yeşil' gündem önemliyse, HTM'nin bakımı desteklemenin uygun bir yolu olarak; bakımı sağlamanın çağdaş yöntemlerinden daha aşağı olmadığını göstermesi yeterlidir.

Kalp hızı ve ritmini veya akciğer konjesyonunu (biyo-empedans veya akciğer radarı) izlemek için giyilebilir teknolojilerin yukarıda açıklanan geleneksel HTM'ye ek faydalar sağlayıp sağlamadığı belirsizdir. İmplant edilmiş birçok tedavi edici cihaz, kablosuz ve uzaktan cihazın kendisi (jeneratör ve kablo fonksiyonu), aritmiler veya hasta fizyolojisi (kalp hızı, aktivite, kalp sesleri, biyo-empedans) hakkında bilgi sağlayabilir. Ancak, cihaz izlemenin KY veya mortalite için başvuruları azalttığına dair çok az kanıt vardır.

Yalnızca izleme fonksiyonu sağlayan cihazlar da mevcuttur. İmplant edilebilir kulp kaydediciler ('loop-recorders'); subkutan olarak enjekte edilebilir ve kalp hızı ve ritim, aktivite ve biyo-empedansı izlemek için kullanılabilir. İzleme cihazları sinyali algılamak için gereken harici okuyucu oldukça hantal ve hasta iş birliği gerektirse de basıncı kablosuz olarak izlemek için izleme cihazları pulmoner artere de yerleştirilebilir. Cihaz sinyali algılamak için gereken harici okuyucu oldukça hacimlidir ve hasta iş birliği gerektirir. "Diyastolik pulmoner arter basıncındaki artış" konjesyonun en erken belirtilerinden biri olabilir. Bir ön, ancak oldukça önemli bir çalışma, tekrarlayan kalp yetersizliği için hastaneye yatış riskinde bir azalma olduğunu gösterdi. Çok daha büyük bir çalışma, hasta alım sürecini tamamladı (GUIDE-HF). Bu nedenle, tekrarlayan KV ve KY i hastane yatışları ve KV ölüm riskini azaltmak için KY hastalarında non-invaziv HTM düşünülebilir; implante edilmiş sistemler tarafından yönlendirilen tedavi hakkında daha fazla kanıt bekleniyor.

Uzaktan izleme için tavsiyeler

- o Tekrarlayan KV ve KY hastaneye yatışları ve KV ölüm riskini azaltmak için KY olan hastalarda non-invaziv HTM düşünülebilir. **(IIb^a B^b)**
- o Kalp yetmezliği olan semptomatik hastalarda (LVEF \leq 35%) klinik sonuçları düzeltmek için kablosuz hemodinamik izleme sistemi kullanılarak pulmoner arter basıncının izlenmesi düşünülebilir. **(IIb B)**

Kısaltmalar: KV= Kardiyovasküler; KY= Kalp yetersizliği; KYdEF= Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; SVEF= sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

a= Tavsiyenin sınıfı; **b=** Kanıtın düzeyi.

10 İLERİ KALP YETERSİZLİĞİ

10.1 Epidemiyoloji, Tanı ve Prognoz

KY'li birçok hasta, maksimum tedaviye rağmen kalıcı semptomlarla karakterizele-ri KY evresine ilerler. Artan KY hasta sayısı, nüfusun yaşlanması ve KY'nin daha iyi tedavi ve sağ kalımı nedeniyle ileri KY prevalansı artmaktadır. Prognoz, %25 ila %75 arasında değişen 1 yıllık mortalite ile kötü olmaya devam etmektedir.

İleri KY tanımı için güncellenmiş HFA-ESC 2018 kriterleri **Tablo 13'**te rapor edilmiştir.

- o Ciddi derecede azalmış bir SVEF yaygındır ancak KYkef'li hastalarda da gelişebileceğinden ileri KY tanısı için gerekli değildir.
- o Bildirilen kriterlere ek olarak, KY'ye bağlı ekstra kardiyak organ disfonksiyonu (örn. kardiyak kaşeksi, karaciğer veya böbrek disfonksiyonu) veya tip II pulmoner hipertansiyon olabilir, ancak ileri KY tanımı için gerekli değildir.

Dayanıklı mekanik dolaşım destek 8MDD) cihazları için potansiyel endikasyonu olan hastaları sınıflandırmak üzere geliştirilen Support INTERMACS (*Intera-gency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) profilleri, ileri tedavilere duyulan ihtiyaçla tutarlı klinik parametreleri ve özellikleri tanımlar (**Tablo 14**). Bu sınıflandırmanın ayrıca acil kalp transplantasyonu veya SV destek cihazı (LVAD) implantasyonu yapılan hastaların prognozunu tahmin etmede ve ambula-tuar ileri KY hastalarında risk değerlendirmesi için yararlı olduğu gösterilmiştir.

Tablo 13. İleri Kalp Yetersizliği Tanımı İçin Kriterler

Optimal tıbbi tedaviye rağmen aşağıdaki kriterlerin tümü mevcut olmalıdır:

1. KY'nin şiddetli ve kalıcı semptomları [NYHA sınıf III (ileri) veya IV].
2. Aşağıdakilerden en az biri ile tanımlanan şiddetli kardiyak fonksiyon bozukluğu:
 - SVEF \leq %30.
 - İzole SĞV yetersizliği (ASĞVKMP).
 - Ameliyat edilemeyen ciddi kapak anormallikleri.
 - Ameliyat edilemeyen ciddi konjenital anormallikler.
 - Sürekli yüksek (veya artan) BNP veya NT-proBNP değerleri ve şiddetli SV diyastolik disfonksiyonu veya yapısal anormallikler (KYkef tanımlarına göre).
3. Yüksek doz İV diüretikler (veya diüretik kombinasyonları) gerektiren Pulmoner veya sistemik konjesyon epizotları veya inotropolar vazodaktif ilaçları gerektiren düşük atım hacmi atakları veya son 12 ayda >1 plansız ziyarete veya hastaneye yatışa neden olan malign aritmiler.
4. Egzersiz yapamama veya düşük 6DYT mesafesi (<300 m) veya $pVO_2 < 12$ ml/kg/dk veya kardiyak kaynaklı olduğu tahmin edilen <%50 öngörülen değer ile birlikte egzersiz kapasitesinde ciddi bozulma.

Kısaltmalar: 6DY= 6 dakika yürüyüş testi; ASĞVKMP = Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomyopatisi; İV= İntravenöz; SVEF= Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; BNP= B tip natriüretik peptid; NT-proBNP=N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; NYHA =New York Heart Association; pVO_2 =peak oxygen consumption(zirve oksijen tüketimi); SĞV= RV =Sağ ventrikül **376'**dan modifiye edildi.

Tablo 14. İleri Kalp Yetmezliği Olan Hastaların Mekanik Olarak Destekli Dolaşıma Yardımcı Destek Profil Açıklamaları İçin Kurumlar Arası Kayıt (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support)"

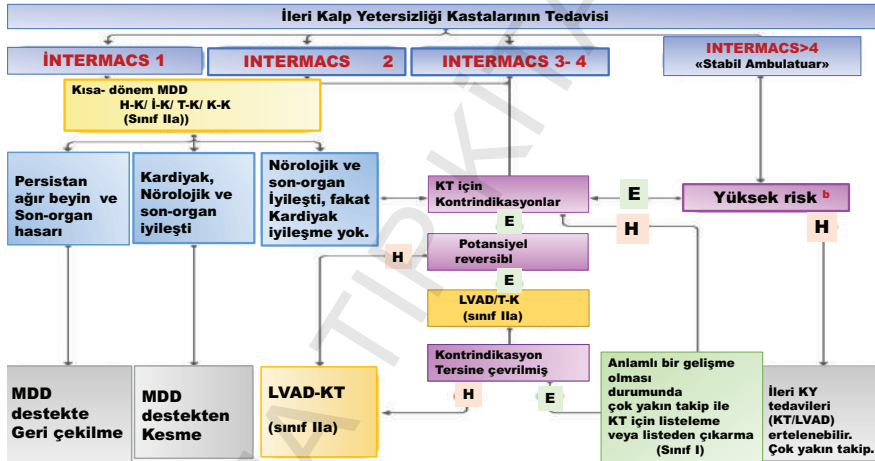
Profil	Girişim için zaman çerçevesi
Profil 1. Kritik kardiyojenik şok Hızla artan inotropik desteğe rağmen hayatı tehdit eden hipotansiyonu olan hasta, Kritik organ hipoperfüzyonu, sıklıkla asidoz ve/veya laktat düzeylerinin kötüleşmesiyle doğrulanır "Çarpma ve yanma"	Bir saat içinde kesin müdahale gerekiyor
Profil 2. Progresif düşüş iv. İnotropik tedaviye rağmen fonksiyonu azalan hasta, kötüleşen renal fonksiyon, beslenmeyi azaltma, volüm dengesinin onanlamaması ile ortaya çıkar. "İnotropalarda değişken. Ayrıca inotropik tedaviyi tolere edemeyen hastaların gerileyen durumunu da açıklar"	Birkaç gün içinde kesin müdahale gerekiyor
Profil 3. İnotropia veya inotrop-bağımlı inotropia stabil Stabil kan basıncı, organ fonksiyonu, beslenme ve sürekli i.v. inotropik destek (veya geçici dolaşım destek cihazı veya her ikisi) ancak tekrarlayan semptomatik hipotansiyon veya böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle destekten ayrılmanın tekrar tekrar başarısız olduğunu gösteriyor. "Bağımlı istikrar"	Kesin müdahale elektif, haftalardan birkaç aya kadar bir süre boyunca
Profil 4. Sık Uçan Yolcu (Aynı çözülmeyen semptom kümesi için aynı hastaneye tekrar tekrar baş vuran bir hasta) Hasta normal volüm durumuna yakın stabilize edilebilir ancak günlük yaşam aktivitelerinde veya istirahat halinde konjesyon semptomları yaşar. Diüretiklerin dozları genellikle çok yüksek seviyelerde dalgalanır. Bazı durumlarda herhangi bir tedaviyle sonuçları tehlikeye atabilecek zayıf uyum ile herhangi bir tedavi ile sonuçları bozabilen daha yoğun yönetim ve sürveyans stratejileri düşünülmelidir. Bazı hastalar profil 4 ve 5 arasında gidip-gelebilir.	Haftalardan birkaç aya kadar bir süre boyunca kesin müdahale seçmeli
Profil 5 Eve-bağlı Dinlenim ve günlük yaşam aktivitelerinde rahat, ancak başka hiçbir faaliyette bulunamıyor, ağırlıklı olarak ev içinde yaşıyor. Hastalar istirahat halinde konjestif semptomlar olmadan rahattır, fakat genellikle böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte alta yatan refrakter yüksek volüm durumuna sahip olabilir. Alta yatan beslenme durumu ve organ fonksiyonu marjinal ise, hastalar INTERMACS 4'ten daha fazla risk altında olabilir ve kesin müdahale gerektirebilir.	Değişken aciliyet beslenmenin, organ fonksiyonunun ve aktivitenin sürdürülmesine bağlıdır.
Profil 6. Sınırlı efor Aşırı sıvı yüklemesinin kanıtı olmayan, istirahat halinde rahat ve günlük yaşam aktiviteleri ve ev dışında küçük aktiviteleri olan ancak her anlamlı aktivitenin ilk birkaç dakikasından sonra bitkin olan hasta. Kardiyak sınırlamaya atıfta bulunmak, kardiyak bozukluğun ciddiyetini doğrulamak için bazı durumlarda hemodinamik izleme ile birlikte zirve oksijen tüketiminin dikkatli bir şekilde ölçülmesini gerektirir "Yaralı yürümek"	Değişken, beslenmenin sürdürülmesine, organ fonksiyonuna ve aktivite düzeyine bağlıdır.
Profil 7. İleri NYHA sınıf III semptomlar Mevcut veya yakın zamanda stabil olmayan sıvı dengesi epizodları olmayan, hafif fiziksel eforla sınırlı anlamlı aktivite ile rahat yaşayan hasta	Kalp nakli veya MCS şu anda endike olmayabilir
Profiller için değiştiriciler - Geçici MDD uygulanması; profili yalnızca hastanede yatan hastalarda değiştirebilir. Bunlar IABP, ECMO, TandemHeart, LVAD, Impella'yı içerir - Aritmi herhangi bir profili değiştirebilir. Bunlar, yakın zamanda klinik bozulmaya önemli ölçüde katkıda bulunan tekrarlayan ventriküler taşiaritmileri, sık ICD şoklarını veya genellikle haftada ikiden fazla eksternal defibrilasyon gereksinimini içerir. - Diüretik, ultrafiltrasyon veya geçici i.v. vazoaktif tedavi gerektiren sık KY dekompanyasyon epizodları ile karakterize hasta. Sık ataklar, son 3 ay içinde en az iki veya son 6 içinde üç acil durum ziyareti/kabulu olarak kabul edilir.	Değiştirilebilecek olası profiller: - 1, 2, 3 - 1-7 - 3 evdeyse, 4, 5, 6 Nadiren profil 7 için

Kısaltmalar: ECMO=extracorporeal membrane oxygenation; IABP=intra-aortik balloo pompası; ICD=implantable cardioverter-defibrillator; INTERMACS=Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; İV=İntravenöz; LVAD=left ventricular assist device (Sol ventriküle yardımcı cihaz); MDD=Mekanik dolaşım desteği; NYHA=New York Heart Association. 381'den değiştirilmiştir.

Prognostik sınıflandırma, uygun bir merkeze (yani ileri KY tedavileri sağlayabilen bir merkeze) sevk için ideal zamanı belirlemek, beklentileri hastalara ve ailelere uygun şekilde iletmek ve tedavi ve takip stratejilerini planlamak için önemlidir (Şekil 4). MDD veya kalp transplantasyonu için kontrendikasyonları olan hastalar palyatif bakım için düşünülmelidir (bkz. Bölüm 10.2.4).

- Birçok prognostik parametreye rağmen (Ek Tablo 13), sonuçların tahmin edilmesi zor olmaya devam etmektedir ve hastalar sıklıkla ileri KY merkezlerine çok geç sevk edilmektedir. İlerlememiş semptomları olan hastalarda uyarı işaretlerinin belirlenmesi, erken sevke izin verebilir, böylece MDD ve kalp nakli, son organ yetmezliği gelişmeden önce önerilebilir (Şekil 5; Ek Tablo 14).

“Hub and Spoke” network” (Merkez ve dağıtım ağına) dayalı, farklı bakım kompleksliğine sahip merkezler arasında bir organizasyon modeli, iyi hasta yönetiminin anahtarıdır.



Şekil 4. İleri kalp yetersizliği hastalarının tedavisi için algoritma.

Kısaltmalar: Kp-Kp=Köprüye köprü; A-K=Adaylığa köprü; K-K=Karara köprü; İ-K=İyileşmeye köprü; T-K=Transplantasyona köprü; KA=Kardiyak amiloidoz; HT=Hedef tedavi; ESC=European Society of Cardiology; HKMP=Hipertrofik kardiyomyopati hypertrophic cardiomyopathy; HFA=Heart Failure Association; KT=Kalp transplantasyonu; INTERMACS=Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; LVAD=Sol ventriküle yardımcı cihaz; LVAD-K-KBTC=Sol ventriküle yardımcı cihaz – adaylığa köprü; LVAD-HT=Sol ventriküle yardımcı cihaz – hedef tedavi; MDD=Mekanik dolaşım desteği.

a= Bu algoritma, HKMP, KA, aritmik fırtına, erişkin doğuştan kalp hastalığı, refrakter anjina dışında ESC/HFA kriterlerine göre tanımlanan ileri KY hastalarına uygulanabilir. **b =** Tekrarlayan hastaneye yatış, ilerleyici son organ yetmezliği, refrakter tıkanıklık, kardiyopulmoner egzersiz testi yapamama veya tepe oksijen tüketimi <12 ml/dk/kg veya beklenen değer in <%50'si. Öneri sınıfları için renk kodu: Öneri Sınıfı I için Yeşil ve öneri Sınıfı II için Sarı (tavsiye sınıfları hakkında daha fazla ayrıntı için Tablo 1'e bakın).

Ek Tablo 13. Özel Bir Kalp Yetmezliği veya İleri Kalp Yetmezliği Ünitesine Sevki Tetiklemek İçin Önerilen Klinik, Laboratuvar ve Ekokardiyografik Kriterler

Klinik	Laboratuvar	Görüntüleme	Risk skoru verisi
<ul style="list-style-type: none"> Son yılda >1 KY Hxt. NYHA III- IV Herhangi bir KYTT KY ilacının optimal dozunun tolere edilememesi Artan diüretik ihtiyacı SKB \leq 90 mmHg. KPET yapamama 6DYT <300 m. Klinik olarak KRT'ye yanıt vermeyen. Kaşeksi, kasıtsız kilo kaybı KCCQ decrease >5 ünite 	<ul style="list-style-type: none"> eGFR <45 mL/dk. SKr \geq160 micromoles/L K⁺ >5.2 or <3.5 mmol/L Hyponatraemia Hb \leq 120 g/L. Persistan olarak artmış yüksek BNP/NT-proBNP, e.g. NTproBNP \geq1000 pg/mL Anormal karaciğer fonksiyon testi Düşük albumin 	<ul style="list-style-type: none"> SVEF \leq 30% Geniş akinezi/ diskinezi bölgesi, veya anevrizma Orta-şiddetli MR. SĞV disfonksiyonu Sistolik PAB \geq 50 mmHg Orta-şiddetli TR AS'yi evrelemek zor. IVK dilate veya solunum değişimi olmadan. 	<ul style="list-style-type: none"> MAGGIC öngörülen sağkalm \leq 80% / 1 yıl SHFM öngörülen sağkalm \leq 80% / 1 yıl MECKI öngörülen sağkalm \leq 80% / 1 yıl.

Kısaltmalar: 6DYT = 6 dakika yürüme testi; BNP = B-type natriuretic peptide; KPET = Kardiyopulmoner egzersiz testi; KRT = Kardiyak resenkronizasyon resync; eGFR = estimated glomerular filtration rate; KYT= Kılavuzların yönlendirdiği tıbbi tedavi; Hb = hemoglobin; KY = Kalp yetersizliği; IVK = İnférieur vena kava; K⁺ = potasyum; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVAD = left ventricular assist device; SVEF = Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu;

MAGGIC = Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure; MECKI = Metabolic Exercise test data combined with Cardiac and Kidney Indexes;

NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart

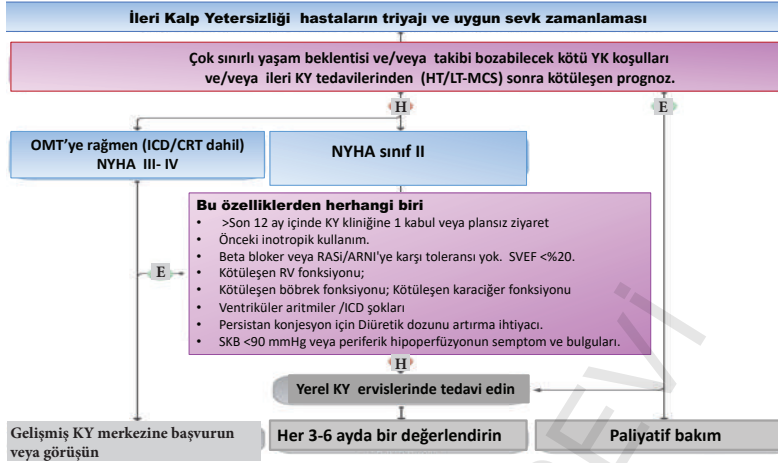
Association; PAB = Pulmoner arter basıncı; SĞV = Sağ ventrikül; SKB = Sistolik kan basıncı; SKr = serum kreatinin creatin; SHFM = Seattle Heart Failure Model a= Orta dereceli MR tek başına yeterli değildir, ancak ilerleme riskini düşündürülen faktörlerden biridir ve diğer değişkenlerle birlikte düşünülmelidir.

- Bu tablonun klinik olarak ilgili ancak bazen subjektif ve spesifik olmayan birçok kriteri yansıttığı unutmayın. Bu kriterler ile hassasiyet, özgüllükten daha ön planda tutulmuştur, yani sevk gerektirmeyen hastalarda birçok kriter mevcut olabilir, ancak bu kriterler kapsamlı bir değerlendirilmede dikkate alınarak, yüksek riskli hastaların kaçınılma veya çok geç sevk edilme riski daha düşüktür. Transplantasyon listesi veya LVAD implantasyonu için eşik değerler mevcut olsa da bir KY'ye sevk için belirli eşikleri destekleyen hiçbir veri yoktur.

Ek Tablo 14. İleri Kalp Yetmezliğinin 'Yardıma İhtiyacım Var' ('I Need Help') Markerleri

I	İnotroplar	Dobutamin, milrinon, dopamin veya levosimendan için önceki veya devam eden gereksinim
N	NYHA sınıfı/ NP	Kalıcı NYHA sınıf III veya IV ve/veya sürekli yüksekBNP veya NT-proBNP
E	End-Organ (son-organ) Dyifonksiyonu	KY ortamında kötüleşen böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu
E	Ejeksiyon fraksiyonu	Çok düşük EF <%20
D	Defibrilatör 'şok'ları	Tekrarlayan uygun defibrilatör şokları
H	Hastane yatışı	Son 12 ayda >1 KY ile hastane yatışı
E	Edema (ödem)/ artan diüretikler	Kalıcı aşırı sıvı yüklenmesi ve/veya artan diüretik gereksinimi
L	Low (düşük) kan basıncı	SKB <90 ila 100 mmHg ile sürekli düşük kan basıncı
P	Prognostik ilaçlar	ACE-İleri, beta blokerleri, ARNI'leri veya MRA'ları yükseltmemeye (veya azaltma/durdurma ihtiyacı)

Kısaltmalar: ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARNI = angiotensin receptor-nepriylisin inhibitor; BNP = B-type natriuretic peptide; EF = Ejeksiyon fraksiyonu; KY = Kalp yetersizliği ; MRA = Mineralokortikoid reseptör antagonisti; NP = Natriüretik peptid; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; SKB = Sistolik kan basıncı.



Şekil 5. İleri kalp yetersizliği olan hastaların triyajı ve uygun sevk zamanlaması.

Kısaltmalar: ARNI= anjiyotensin reseptör-nepirilizin inhibitörü; KRT= Kardiyak resenkronizasyon tedavisi KT= heart transplantation; ICD= İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatörimplantable cardioverter-; UV-MDS=Uzun-sürelı mekanik dolaşım desteği; SVEF= Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NYHA=New York Heart Association; RASİ=renin-anjiyotensin sistem inhibitörü; SđV=Sağ ventrikül; SKB=Sistolik kan basıncı; YKL=Yaşım kalitesi a= Sınırlı yaşam beklentisi, kanser, demans, son dönem organ disfonksiyonu gibi majör komorbiditelerden kaynaklanabilir; takibi bozabilecek veya tedavi sonrası prognozu kötüleştirebilecek diğer durumlar arasında kırılgnlık, geri dönüşü olmayan bilişsel işlev bozukluğu, psikiyatrik bozukluk veya psikososyal sorunlar yer alır.

10.2 Tedavi

İleri KY hastalarında, uzun süreli MDD implantasyonu veya kalp transplantasyonu mevcut olana kadar farmakolojik tedavi ve kısa süreli MDD gerekebilir.

10.2.1 Farmakolojik Tedavi ve Renal Replasman

İnotroplar hemodinamik parametreleri düzeltebilir, konjesyonu azaltabilir, kalp debisini artırabilir ve periferik perfüzyona yardımcı olabilir. Kanıtlanmamış olsa da bu kötüleşen son organ fonksiyonunu önlemeye yardımcı olabilir. Tersine, geleneksel inotropikler miyokard iskemisini ve/veya taşiaritmilerin gelişimine yardım edebilir, destekleyebilir ve klinik seyri kötüleştirebilir^{387,388}.

- o Diğer tedavi seçenekleri olmayan hastalarda semptomların giderilmesi için palıyatıf tedavi olarak kullanılabilirler. Ayakta tedavi gören hastalarda fonksiyonel sınıfı ve yaşım kalitesini düzeltmek için aralıklı uzun süreli inotropik kullanımı düşünülebilir.
- o Böbrek disfonksiyonu ve kulp-diüretik direnci, sıklıkla ileri KY hastaların klinik seyrini karakterize eder. İlk etapta kulp-diüretik dozunun iki katına çıkarılması, ardından tiazidlerin veya metolazonun birlikte uygulanması önerilmektedir (bkz. Bölüm 11.3.3).

- o Diüretik dayalı stratejilere yanıt vermeyen hastalarda renal replasman tedavileri düşünülmelidir. Ultrafiltrasyon en yaygın yaklaşımlardan biridir. Sonuçlar üzerindeki etkileriyle ilgili veriler belirsiz olsa bile diüretik direnci olanlarda düşünülebilir.

10.2.2 Mekanik Dolaşım Desteği

Mekanik dolaşım desteği (MDD) ileri KY hastalarının sağkalımını ve semptomlarını düzeltebilir. **Tablo 15**'te listelenen farklı senaryolar için MDD kullanımı düşünülmelidir. Kısa ve uzun vadeli MDD endikasyonları INTERMACS profillerine dayanmalıdır (**Tablo 14**, **Şekil 4**).

Kısa- süreli mekanik dolaşım desteği

Kısa süreli MDD cihazlarının kardiyojenik şok durumunda kritik son- organ hipoperfüzyonunu ve hipoksiyi tersine çevirdiği belirtilir. Birkaç günden birkaç haftaya kadar kısa, sınırlı bir süre için kullanılabilirler.

- o Amaç, hastanın sonucu kardiyak iyileşme; dayanıklı MDD veya kalp transplantasyonuna geçiş veya bazı durumlarda daha palyatif bir yaklaşıma doğru daha net hale gelene kadar “merkezi sinir sistemini ve organ perfüzyonunu desteklemek, asidoz ve çoklu organ yetmezliğini tersine çevirmektir”.
- o Kısa süreli MDD hastalarının bakımı kompleksdir ve ne kalp ne de beyin hasarı iyileşmediğinde desteği durdurmak için özel planlara sahip olmak dahil özel uzmanlık gerektirir.
- o Kısa süreli MDD, INTERMACS profilleri 1 veya 2 olan hastalarda, karara köprü (K-K), iyileşmeye köprü (İ-K), uzun- vadeli MDD veya acil kalp transplantasyonu için köprüden köprüye (KP-K) olarak kullanılmalıdır (**Şekil 4**). Kısa vadeli MDD ile ilgili daha fazla ayrıntı **Ek metin 11.4**'te rapor edilmiştir.

Uzun- süreli mekanik dolaşım desteği

- o Tıbbi tedavinin yetersiz olduğu veya kısa- süreli MDD kardiyak iyileşme veya klinik düzelmeye yol açmadığında; ömrü uzatmak ve yaşam kalitesini düzeltmek, veya hastayı transplantasyona kadar hayatta tutmak (T-K) veya kalp transplantasyonun kontrendikasyonlarını tersine çevirmek için, adaylığa köprü (A-K) veya hedef tedavi (HT) olarak seçilmiş hastalarda Uzun-vadeli MDD endikedir (**Tablo 15**).

Tablo 15. Mekanik Dolaşım Desteği İçin Çeşitli Endikasyonları Açıklayan Terimler

Köprüden karara (K-K)/ Köprüden köprüye (Kp-Kp)	Kardiyojenik şoklu hastalarda hemodinamik ve son organ perfüzyonu stabilize olana kadar kısa süreli MDD (ECMO veya Impella) kullanımı; Uzun süreli MDD için kontrendikasyonlar hariç (canlandırmadan sonra beyin hasarı) ve Uzun süreli VAD tedavisi dahil ek tedavi seçenekleri veya kalp transplantasyonu değerlendirilebilir.
Adaylık köprüsü (A-K)	Son- organ fonksiyonunu düzeltmek ve/veya uygun olmayan bir hastayı kalp transplantasyonuna uygun hale getirmek için MDD (genellikle LVAD) kullanımı.
Transplantasyona köprü (T-K)	Yüksek ölüm riski altında olan bir hastayı, bir donör organ bulununcaya kadar transplantasyondan önce hayatta tutmak için MDD'nin (LVAD, BiVAD veya TAH) kullanılması.
İyileşmeye köprü (İ-K) 'Kurtarma köprüsü'	MDD'yi çıkarmak için kardiyak fonksiyon yeterince iyileşene kadar, b hastayı hayatta tutmak için MDD'nin (kısa süreli veya uzun- süreli) kullanılması.
Hedef tedavi (HT)	Transplantasyon için uygun olmayan son dönem KY'li hastalarda; Transplantasyona alternatif olarak uzun- süreli MDD (LVAD) kullanımı.

Kısaltmalar: BiVAD=biventricular assist device [İki ventriküle yardımcı cihaz]; ECMO=extra-corporeal membrane oxygenation [Ekstrakorporal membran oksijenasyonu]; KY=Kalp yetersizliği; LVAD=left ventricular assist device [Sol ventriküle yardımcı cihaz]; MDD=Mekanik dolaşım desteği; TAH=total artificial heart [Total yapay kalp]; VAD=ventricular assist device [Ventriküle yardımcı/destek cihaz].

- o INTERMACS profilleri 2 ila 4 olan hastalar ve ayrıca INTERMACS profilleri 5-6 olan hastalarda, yüksek risk özelliklerine sahip olduklarında Uzun- süreli MDD düşünülmelidir.
- o Kısa- süreli MDD sırasında INTERMACS düzey 1'den iyileşen, kalp dışında geri dönüşümsüz son organ yetmezliği olmayan hastalar da Uzun- süreli MDD için uygun olabilir (**Şekil 4**).
- o LVAD implantasyonu için potansiyel olarak uygun olan hastaların özellikleri (**Tablo 16**)'da rapor edilmiştir.

® Orijinal terimler ve Türkçe karşılığı: Bridge to decision (BTD [Karara köprü= K-K])/ Bridge to bridge (BTB [Köprüye köprü= Kp-Kp]).

Bridge to candidacy (BTC [Adaylığa köprü= A-K]). Bridge to transplantation (BTT ransplantasyona köprü= T-K).

Bridge to recovery (BTR [İyileşmeye köprü= İ-K]). Destination therapy (DT [Hedef tedavi= HT]).

Tablo 16. Sol Ventrikül Destek Cihazı İmplantasyonu İçin Potansiyel Olarak Uygun Hastalar

Optimal tıbbi ve cihaz tedavisine rağmen şiddetli semptomları devam eden, şiddetli sağ ventrikül disfonksiyonu ve/veya şiddetli triküspit regürjitasyonu olmayan, psikososyal geçmişi stabil olan ve majör kontrendikasyonları* bulunmayan ve aşağıdakilerden en az birine sahip olan hastalar:
o SVEF <%25 ve KY için egzersiz yapamıyor veya zirve VO ₂ <12 ml/kg/dk ve/veya öngörülenin <%50'si ile kardiyopulmoner egzersiz testi yapılabiliyorsa.
o Son 12 ayda belirgin bir presipite eden neden olmaksızın ≥3 kez KY hastane yatışı.
o İV. İnotropik tedavi bağımlılığı veya geçici MDD.
o Yetersiz düşük ventriküler dolum basıncına değil, düşük perfüzyona bağlı (PKUB ≥20 mmHg ve SKB ≤90 mmHg veya kardiyak indeks ≤2 L) azalmış perfüzyona bağlı Progresif son organ disfonksiyonu (Kötüleşen renal ve/veya hepatik fonksiyon, tip II pulmoner hipertansiyon, kardiyak kaşeksi).

Kısaltmalar: SKB= Sistolik kan basıncı; PKUB= Oulmoner kapiller uç/kama basıncı; Vo2= oksijen tüketimi

*Stabil psikososyal arka plan, teknolojinin anlaşılmasını ve hastaya yardımcı olacak bir bakıcı ile aynı evde yaşayan hastayı içerir. (Yani yalnız yaşamak ve kötü psikososyal geçmiş LVAD kontrendikasyondur).

- o Başlıca kontrendikasyonlar arasında Uzun- süreli oral antikoagülasyon kontrendikasyonu, enfeksiyon, şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu, ventriküler aritmiler yer alır.

Cihazların detayları ve Uzun- süreli MDD ile ilgili çalışmalar **Ek Tablo 15**'te özetlenmiştir.

Bugünkü sürekli akışlı (continuous-flow) LVAD'leri alan hastalardaki 2 yıllık sağkalım oranları, kalp transplantasyonundan sonrakilere yakındır, ancak olumsuz olaylar yaşam kalitesini olumsuz etkiliyor. Sürekli akış LVAD'leri olan hastalar arasında 'aktüeryal sağkalım'^{®1} 1 yılda %80 ve 2 yılda %70 olarak rapor edilmiştir. MOMENTUM 3'te santrifüj akışlı bir LVAD ile iki yıllık sağkalım %84.5 ve LVAD fonksiyon bozukluğu için sekelli inme veya yeniden ameliyat gerektirmeyen sağkalım %76.9'du.

- Tamamen manyetik olarak havaya kaldırılan santrifüj akışlı LVAD (*magnetically levitated centrifugal-flow LVAD*), pompa trombozunu önemli ölçüde azaltmıştır. MOMENTUM 3'te, arızalı bir cihazı değiştirmek için yeniden ameliyat ihtiyacı 24 ayda %2,3 idi ve pompa trombozu nedeniyle 24 ayda sadece %0,6 pompa değiştirme riski vardı.

- Santrifüj -merkezkaç akışlı pompa (*centrifugal-flow pump*) grubunda inme (yani, inmeyi engelleyici), majör kanama ve gastrointestinal kanama da aksel akışlı pompa (*axial-flow pump*) grubuna göre daha düşüktü. Fakat, tüm kanama olaylarının, tromboembolizm ve aktarma organları enfeksiyonunun ‘driveline infection’^{®2} insidansı, eski cihazlardakine benzer kalmıştır.
- ELEVATE kaydından alınan 2 yıllık sonuçlarla gerçek dünya çalışmalarında tam manyetik santrifüj akışlı LVAD kullanımına ilişkin veriler, hastaların %9,7 gastrointestinal kanama, %10,2 felç ve %1,5 pompa trombozu ile birlikte %74.5 genel sağkalım gösterdi.
- IMACS Kayıt Defterine göre, yaşam kalitesi ve hayatta kalmanın ötesinde olumsuz olayları içeren yeni bir bileşik son nokta, karar vermeye rehberlik etmeye yardımcı olmak için önerildi. Bu anlamda, ilk yıl içinde ölüm, inme, ameliyat gerektiren kanama, sağ ventrikül destek cihazı, pompa değişimi veya cihaza bağlı enfeksiyon olmaması olarak tanımlanan ‘bir yılda iyi yaşama’, izole edilmiş santrifüj akış-LVAD’dan sonra %56.8 idi.

Artık modası geçmiş olmasına rağmen, REMATCH, ileri KY, NYHA sınıf IV ve transplantasyon kontrendikasyonu olan hastalarda HT HT (Destination therapy [Hedef tedavisi]) olarak LVAD ile OTT’yi karşılaştıran tek RKC idi. REMATCH, tıbbi tedaviye kıyasla LVAD tedavisi ile daha düşük tüm nedenlere bağlı mortalite (birincil sonlanım noktası)gösterdi. Ancak, her iki kolda da 2 yılda yüksek ölüm oranları vardı. Diğer çalışmalar randomize edilmemiştir (INTRPID,ROADMAP) veya farklı cihazları karşılaştırdı (ADVANCE, ENDURANCE, MOMENTUM 3).

Erken LVAD implantasyonuna karşı LVAD implantasyonu ile MT’nin iki stratejisi, ancak hastanın durumunda ciddi bir bozulmadan sonra şu anda prospektif Early-VAD çalışmasında karşılaştırılmaktadır. Ayrıca, LVAD (SweVAD) çalışmasının İsveç çalışması, kalp transplantasyonu için uygun olmayan ileri KY hastaların sağkalımını HTD ve TT olarak LVAD’ye prospektif olarak randomize etmektedir.

10.2.3 Kalp Transplantasyonu

Kontrendikasyon yokluğunda “ileri KY tedavisinde kalp transplantasyonu altın standart” olmaya devam etmektedir. Transplantasyon sonrası 1 yıllık sağkalım, 12,5 yıllık medyan sağkalım ile yaklaşık %90’dır. Transplantasyon, yaşam kalitesini ve fonksiyonel durumu önemli ölçüde düzeltir, ancak, belirsiz nedenlerle işe dönen hastaların yüzdesi beklenenden daha düşüktür.

®1 Toplanan şeye göre, “aktüeryal hayatta kalma”, bir çalışmada belirli zaman noktalarında hayatta kalma olasılığını verir (örneğin 1 yıl, 5 yıl, 10 yıl), Kaplan-Meier tahmini ise zaman periyodu (örneğin 10 yıl) boyunca zaman eğrisindeki her olayı içerir.

®2 Driveline infection = Cihazdan deriden bir tüp geçer. Aktarma organı adı verilen bu boru, pompayı harici kontrole ve güç kaynağına bağlar. Açık kalp ameliyatı sırasında pompa ve bağlantıları implante edilir. Cihazın çıkış yeri bakterilerin girişi için bir kanal oluşturur ve aktarma-organlarının protez malzemesi bakteri biyofilmlerinin oluşumu için ideal bir ortam yaratır).

- Primer greft disfonksiyonunun yanı sıra, kalp transplantasyonundan sonraki ana zorluklar; immünosupresyonun etkinliği veya yan etkileri ile ilgilidir (örn. red, enfeksiyon, kardiyak allogreft vaskülopatisi, geç greft disfonksiyonu, malignite, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, diabetes mellitus).

Organ donör eksikliği, kalp transplantasyonunun ana sınırlaması olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, donör kalp kriterleri, özellikle Avrupa'da, donör yaşının üst sınırının artırılmasına izin verecek şekilde genişletildi. Ayrıca, nakil öncesi ve nakil sonrası yaşam beklentisine dayalı olarak dikkatli bir alıcı seçimi gereklidir (her ikisi de ameliyat öncesi durumdan ve komorbiditelerden etkilenir). Kalp nakli için ana endikasyonlar ve kontrendikasyonlar **Tablo 17'**de listelenmiştir.

Tablo 17. Kalp Transplantasyonu: Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar

Endikasyonlar:
o İleri KY376
o T-K olarak LVAD dışında başka bir tedavi seçeneği yok
Kontrendikasyonlar:
o Aktif enfeksiyon ^a
o Şiddetli periferik arteriyel veya serebrovasküler hastalık
o Farmakolojik geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyon (LVAD, yüksek pulmoner vasküler direnci tersine çevirmek için düşünülmeli ve daha sonra adaylık oluşturmak için yeniden değerlendirme yapılmalıdır).
o Kötü prognozlu malignite (her hastayı immünosupresyon kullanımı ile artan tümör progresyonu veya nüks riskine göre sınıflandırmak için onkoloji uzmanlarıyla işbirliği yapılmalıdır).
o Geri dönüşümsüz karaciğer fonksiyon bozukluğu (siroz) veya geri dönüşümsüz böbrek fonksiyon bozukluğu (örn. kreatinin klirensi <30 ml/dak/1.73 m ²). Kombine kalp-karaciğer veya kalp-böbrek nakli düşünülebilir.
o Çoklu organ tutulumu olan sistemik hastalık
o Kötü prognozlu diğer ciddi komorbidite
o Nakil öncesi VKİ >35 kg/m ² (VKİ <35 kg/m ² elde etmek için kilo kaybı önerilir).
o Mevcut alkol veya uyuşturucu kullanımı (müptelast)
o Kalp transplantasyonu sonrası uygun takip ve yoğun tedavi rejimini tehlikeye atan psikolojik dengesizlik
o Ayakta tedavi ortamında uyumlu bakım sağlamak için yetersiz sosyal destek.

Kısaltmalar: VKİ = Vücut kitle indeksi; T-K= Transplantasyona ^a = Aktif enfeksiyon, bazı enfekte LVAD vakalarında aslında bir endikasyon olabilir de nakil için rölatif bir kontrendikasyondur.

Aktif enfeksiyon, nakil için rölatif bir kontrendikasyondur, ancak bazı enfekte LVAD vakalarında aslında bir endikasyonu olabilir.

- o Yaşlılık mutlak bir kontrendikasyon değildir. Genel yaşam süreleri nedeniyle 65 yaş altı hastalar daha uygun adaylar olsa da, Çoğu program 70 yaşına kadar olan hastaları kabul eder, biyolojik yaşın yanı sıra kronolojik yaş da dikkate alınmalıdır.
- o Cerrahi kompleksliği [önceki sternotomiler, mediastinal radyasyon, erişkin konjenital kalp hastalığı (EKKH) de dikkate alınmalıdır. Transplantasyona veya LVAD'ye giden karar yolu hiçbir zaman basit değildir ve her hastaya özeldir. Her bir seçeneğe uygunluk, her hastanın özel koşullarına göre değişebilir ve bu durum zaman içinde de değişebilir. Kalp nakli bekleme listesinde geçirilen süre, merkezin cerrahi deneyimi ve kaynakları gibi hastayla ilgili olmayan diğer faktörler de karar verme sürecini etkileyebilir.⁴¹³

İleri kalp yetersizliği olan hastalarının tedavisi için tavsiyeler

- o Uzun süreli MDD için düşünülen hastalar iyi uyum, cihaz kullanımı için uygun kapasite ve psikososyal desteğe sahip olmalıdır. (I^aC^b)
- o İleri KY olan, tıbbi/cihaz tedavisine dirençli ve mutlak kontrendikasyonu olmayan hastalara kalp nakli önerilir. (IC)
- o Optimal tıbbi ve cihaz tedavisine rağmen ileri KYdEF olan, kalp transplantasyonu veya diğer cerrahi seçeneklere uygun olmayan ve ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu olmayan hastalarda ölüm riskini azaltmak ve semptomları düzeltmek için Uzun- süreli MCS düşünülmelidir. (IIa A)
- o Semptomları düzeltmek, KY'nin hastaneye yatış riskini ve erken ölüm riskini azaltmak için kalp transplantasyonuna köprü olarak optimal tıbbi ve cihaz tedavisine dirençli ileri KYdEF'li hastalarda Uzun- süreli MDD düşünülmelidir.(IIa B)
- o Dirençli aşırı volüm yüklenmesi ve son- dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda renal replasman tedavisi düşünülmelidir. (IIa C)
- o Kalp debisi düşük ve organ hipoperfüzyonu kanıtı olan hastalarda MDD veya kalp transplantasyonuna köprü olarak devamlı İV inotropolar ve/veya vazopressör kullanımı düşünülebilir. (IIb C)
- o Diüretik tedavisine yanıt vermeyen refrakter aşırı volüm yüklenmesinde ultrafiltrasyon düşünülebilir. (IIb C)

Kısaltmalar: KYdEF= Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği. MDD= Mekanik do-
laşım desteği. **a** = Tavsiyenin sınıfı. **b** = Kanıtın düzeyi.

10.2.4 Semptom Kontrolü ve Yaşam Sonu Bakımı

KY'li her hastanın hastalık seyri benzersiz olmakla birlikte ya ani ölüme ya da progresif KY nedeniyle ölüme yol açan akut bozulma epizotlarıyla noktalanmış, genelleştirilebilir kademeli bir düşüş modeli vardır.

- o Hastalığın gidişatı ve ileriye dönük planlama ile ilgili iletişim, hastaya ileri KY tanısı konduğunda başlanmalıdır. Palyatif bakım hizmetinin endikasyonları ve temel bileşenleri **Tablo 18** ve **19'** da rapor edilmiştir.

Tablo 18. Yaşam Sonu Bakımın Düşünülmesi Gereken Kalp Yetersizliği Hastaları

o Günlük yaşam aktivitelerinin çoğunda progresif fonksiyonel düşüş (fiziksel ve zihinsel) ve bağımlılık.
o Optimum farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilere rağmen kötü yaşam kalitesi ile şiddetli KY semptomları.
o Optimal tedaviye rağmen hastaneye sık başvuru veya diğer ciddi dekompanseasyon atakları.
o Kalp transplantasyonu ve MDD bertaraf edildi.
o Kardiyak kaşeksi.
o Klinik olarak ömrünün sonuna yakın olduğuna karar verildi.

Tablo 19. İleri KY Hastalarında Palyatif Bakım Hizmetinin Anahtar Bileşenleri

• Bir hastanın ve ailesinin yaşam kalitesini, ölene kadar mümkün olduğunca düzeltmeye veya sürdürmeye odaklanmak.
• İleri KY ve diğer komorbiditelerden kaynaklanan semptomların (dispne ve ağrı dahil) sık değerlendirilmesi ve semptomların giderilmesine odaklanmak.
• Hasta ve ailesinin ihtiyaca göre psikolojik destek ve manevi bakıma erişimi.
• Ölüm yeri ve resüsitasyon tercihlerini dikkate alan gelişmiş bakımı planlamak (Bu, multidisipliner ekip kararı gerektirebilecek)
• ICD veya Uzun süreli MDD gibi cihazların devre dışı bırakılmasını içerebilir).

Kalp yetersizliği olan hastalar için palyatif ve yaşam sonu bakımına ekip temelli bir yaklaşım önerilmiştir. İleri kalp yetmezliği olan hastalar için spesifik palyatif bakım modelleri de bildirilmiştir. Bunlar Sağ kalım üzerinde net bir etkisi olmaksızın hastaneye yatışları azaltır ve yaşam kalitesi ve semptom yükü üzerinde bazı etkileri vardır.

Semptomların değerlendirmesi düzenli olarak yapılmalıdır. Klinik değerlendirmeye ek olarak semptomlar Sayısal Derecelendirme Ölçeği, Edmonton Semptom Değerlendirme Ölçeği (ESAS) veya ESAS-HF veya Entegre Palyatif Bakım Sonuç Ölçeği kullanılarak değerlendirilebilir. Semptomlar için tedavi düşünülmelidir ve OTT'nin üstünde ek girişimler müdahaleleri içerebilir:

- Nefes darlığı: nefes darlığının giderilmesi için opioid dozların tekrarı düşünülebilir; ancak bunların etkinliği kanıtlanmamıştır.
 - o Opioid kullanırken tüm hastalara kabızlık ve bulantı, idrar retansiyonu, mental durum değişiklikleri gibi opioid yan etkileri konusunda rehberlik edilmelidir.

- o Opioidler ve farmakolojik olmayan önlemler nefes darlığını kontrol edemediğinde, benzodiazepinler ikinci veya üçüncü basamak tedavi olarak düşünülebilir.
- o Solunan oksijen konsantrasyonunun artırılması dispnenin rahatlamasını sağlayabilir.
- Ağrı: Farmakolojik olmayan tedavi yardımcı olabilir. Ayrıca, oksikodon, hidromorfon ve fentanil genellikle güvenli seçenekler olarak görülür ve özellikle hastanede veya hasta palyatif bakımdaki veya bakımevindeki hastada oral, intravenöz ve transdermal sağlanabilir.
- Anksiyete ve depresyon: Yeterli geleneksel tedavi sunulmalıdır.

Palyatif ve yaşam sonu bakım tartışmalarına ilişkin proaktif kararlar ve ileri planlama belgelenmeli, düzenli olarak gözden geçirilmeli ve hastanın bakımına dahil olan herkese rutin olarak iletilmelidir. Sağlık hizmeti sunucuları, mümkün olan her yerde hastaların ve bakıcı tercihlerinin takip edildiğinden emin olmalıdır. Ayrıca hastaların tercihlerini açıklamamayı seçebilecekler veya bu durumda olamayacaklar (örneğin depresyon semptomları veya bilişsel bozukluk nedeniyle) dikkate alınmalıdırlar.

11 AKUT KALP YETERSİZLİĞİ

11.1 Epidemiyoloji, Teşhis ve Prognoz

Akut kalp yetersizliği (AKY), hastanın acil tıbbi yardım alması için yeterince şiddetli, plansız hastane yatışına veya acil servis ziyaretine yol açan, hızlı veya kademeli olarak KY semptomlarının ve/veya bulgularının başlaması anlamına gelir. AKY'li hastalar, daha sonraki İV tedaviler veya girişimler dahil olmak üzere tedavinin başlatılması veya yoğunlaştırılması ile acil/hemen değerlendirilmesi gerekir. Akut KY, ≥ 65 yaş kişilerde hastaneye yatışların önde gelen nedenidir ve yüksek mortalite ve yeniden hastane yatış oranları ile ilişkilidir. Hastane mortalitesi %4'ten ve %10'a kadar. Taburculuk sonrası 1 yıllık mortalite, %25-30 ölüm veya yeniden kabul oranları ile %45'ten fazlasına kadar olabilir.

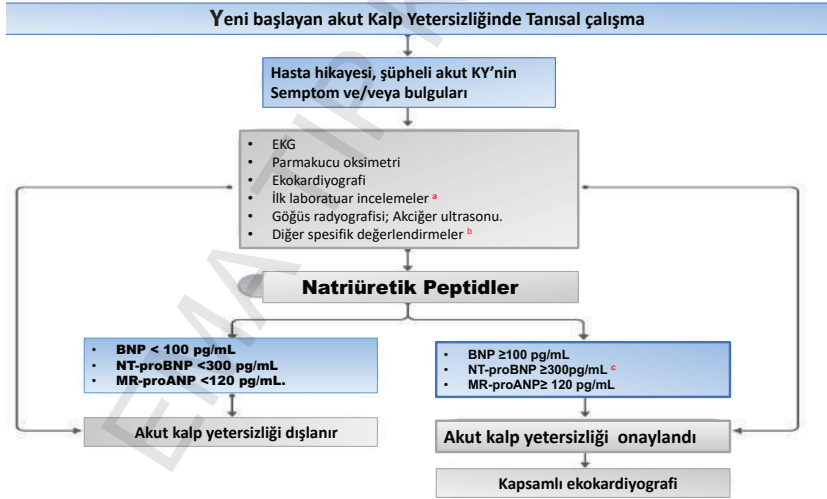
AKY, KY'nin (yeni başlangıçlı) ilk bulgusu olabilir veya daha sıklıkla kronik KY'nin akut dekompansemanına bağlı olabilir. Akut dekompanse kronik KY'si olan hastalarla karşılaştırıldığında, yeni başlayan KY'si olanlarda hastane içi mortalite daha yüksek olabilir, ancak taburculuk sonrası mortalite ve yeniden hastaneye yatış oranları daha düşüktür. Önceden var olan kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda spesifik ekstremsel faktörler AKY'yi presipite edebilir, ancak sebep olmayabilir (**Ek Tablo 16**). Klinik şiddet ve hastanede gidişat; presipitanlar, altta yatan kardiyak kökenler ve hastanın komorbiditeleri arasındaki kompleks etkileşim tarafından belirlenir.

- o Akut KY'nin tanınması çalışması, "İlk tıbbi temas" anında başlar ve klinik görünümü tanımlamayı ve potansiyel olarak geri döndürülebilir nedenler/tetikleyiciler ile birlikte var olan yaşamı tehdit eden durumları zamanında teşhis ve tedavi etmeyi/yönetmeyi amaçlayan "başlangıçtaki hasta yaklaşım süreci" boyunca devam eder (*Şekil 6*).

Ek Tablo 16. Akut Kalp Yetmezliğini Tetikleyen Faktörler

- o Akut koroner sendrom
- o Taşiaritmi (örn. AF, ventriküler taşikardi).
- o Kan basıncında aşırı artış.
- o Enfeksiyon (örn. pnömoni, enfektif endokardit, sepsis).
- o Tuz/sıvı alımına veya ilaçlara uyumsuzluk.
- o Bradiaritmi
- o Zehirli maddeler (alkol, keyif verici uyuşturucular).
- o İlaçlar (örn. NSAID'ler, kortikosteroidler, negatif inotropik maddeler, kardiyotoksik kemoterapötikler).
- o KOAH'ın şiddetlenmesi
- o Pulmoner embolizm
- o Cerrahi ve perioperatif komplikasyonlar.
- o Artan sempatik uyarıya, strese bağlı kardiyomiyopati.
- o Metabolik/hormonal düzensizlikler (örn. tiroid disfonksiyonu, diyabetik ketozis, adrenal disfonksiyon).
- o Ağır anemi
- o Gebelik ve peripartum ile ilgili anormallikler
- o Serebrovasküler olay.
- o Akut mekanik neden: AKS (serbest duvar rüptürü, VSD, akut MR), göğüs travması veya kardiyak müdahale, endokardit, aort diseksiyonu veya tromboza ikincil akut doğal veya prostetik kapak yetersizliğini komplike eden miyokard rüptürü.

Kısaltmalar: AKS = Akut koroner sendrom; AF = Atriyal fibrilasyon; KOAH = Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; NSAII = Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar.



Şekil 6. Yeni başlangıçlı akut kalp yetersizliğinin tanısal çalışması.

Kısaltmalar: AKS = Akut koroner sendrom; BNP=B-type natriuretic peptide; BT=Bilgisayarlı tomografi; MR-proANP=mid-regional pro-atrial natriuretic peptide; NT-proBNP=N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; TSH=thyroid-stimulating hormone a = İlk laboratuvar tetkikleri arasında troponin, serum kreatinin, elektrolitler, kan üre azotu veya üre, TSH, karaciğer fonksiyon testleri ile pulmoner emboli veya enfeksiyondan şüphelenildiğinde D-dimer ve prokalsitonin, solunum sıkıntısı durumunda arteriyel kan gazı analizi ve hipoperfüzyon durumunda laktat bulunur. b = Spesifik değerlendirme, AKS şüphesi durumunda koroner anjiyografiyi ve pulmoner emboli şüphesi durumunda BT'yi içerir. c = Akut KY tanısı için kural değerleri: <55 yaşındaysa >450 pg/ml, 55-75 yaşındaysa >900 pg/ml ve >75 yaşındaysa >1800 pg/ml.

Tanısal testler **Tablo 20**'de özetlendi. Tanısal çalışma, klinik semptom ve bulgulara ek olarak, mümkünse EKG ve ekokardiyografiyi ihtiva eder.

- o Özellikle NP testi mevcut olmadığında AKY tanısını doğrulamak için göğüs röntgeni ve akciğer ultrasonu gibi ek araştırmalar kullanılabilir.
- o Plazma Natriüretik peptid düzeyleri (BNP veya NT-proBNP veya MR-pro-ANP), tanı belirsizse ve bakım noktasında test temin edilebiliyorsa ölçülmelidir.
- o Normal NP konsantrasyonları, AKY tanısını olası kılmaz. Akut KY için eşik değerler: BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml ve MR-proANP <120 pg/ml. Bununla birlikte, yüksek NP değerleri, çok çeşitli kardiyak ve kardiyak olmayan durumlarla ilişkilidir (**Tablo 6**).
- o İleri düzeyde dekompanse son- evre kalp yetersizliği, obezite, 'flaş' pulmoner ödem veya sağ taraflı AKY'li bazı hastalarda düşük konsantrasyonlar saptanabilir. Eşzamanlı AF ve/veya böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda daha yüksek seviyeler bulunabilir.
- o Diğer laboratuvar testleri arasında, troponin, AKY'li hastaların büyük çoğunluğunda yüksek düzeylerde rağmen, akut koroner sendromun (AKS) saptanması için yararlıdır.
- o Kan üre nitrojen veya üre, serum kreatinin, elektrolitler (sodyum, potasyum, klorür) ve 'antiijen karbohidrat 125' kişiye özel tedaviye yardımcı olabilir.
- o Anormal karaciğer fonksiyonunun tespiti, kötü prognozlu hastaları tanımlar.
- o Hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizm Akut KY'yi hızlandırabileceğinden, yeni tanı konmuş AKY hastalarında tiroid stimulan hormon (TSH) değerlendirilmelidir.
- o O₂ ve CO₂'nin parsiyel basıncının kesin ölçümü gerektiğinde (yani solunum sıkıntısı olan hastalar) arteriyel kan gazı analizi yapılmalıdır. Kardiyojenik şoklu hastalarda Laktat ve pH seviyeleri ölçülmelidir. Akut pulmoner emboliden şüphelenildiğinde D-dimer ölçülmelidir.
- o Pnömoni tanısında prokalsitonin kullanılabilir ve plazma seviyeleri >0,2 µg/L olması antibiyotik tedavisinin bir göstergesi olabilir. Ancak, rutin prokalsitonin ölçümlerine dayalı bir stratejinin prospektif kontrollü bir çalışmada sonuçlar üzerinde etkisi gösterilememiştir.
- o Akut KY hastaların ilk prezantasyonu anında 'pulse' (parmak ucu 'kapiller') oksimetri rutin olarak ölçülmelidir ve ilk saat veya günlerde sürekli izleme gerekebilir.

11.2 Klinik Prezantasyonlar

Aralarında olası örtüşmelerle birlikte dört ana klinik tablo tanımlanabilir (**Tablo 21**). Klinik tablolar esas olarak konjesyon ve/veya periferik hipoperfüzyon bulgularının varlığına dayanır ve farklı tedaviler gerektirir (**Tablo 21**).

Tablo 20. Akut Kalp Yetersizliği Hastalarında Tanısal Testler

Muayne	Ölçümün zamanı	Muhtemel bulguları	AKY için tanısal değeri	İndikasyon
EKG	Kabulde, hastane yatışı sırasında a,b , çıkış-öncesi	Aritmiler, miyokardiyal iskemi	Aritmiler veya AKS'nin dışlanması	Tavsiye edilir
Göğüs radyografisi	Kabulde, hastanede yatarken a	Konjesyon, akciğer enfeksiyonu	Doğrulayıcı	Düşünülebilir
LUS	Kabulde, hastanede yatarken a , çıkış-öncesi	Konjesyon	Doğrulayıcı	Düşünülebilir
Ekokardiyografi	Kabulde hastanede yatarken a , çıkış-öncesi	Konjesyon, kardiyak disfonksiyon, mekanik sebepler	Major	Tavsiye edilir
Natriüretik peptidler (BNP, NT-proBNP, MR-proANP).	Kabulde çıkış-öncesi	Konjesyon	Yüksek negatif öngörücü değeri	Düşünülmelidir
Serum troponin	Kabulde	Miyokardiyal hasar	AKS'nin dışlanması	Tavsiye edilir
Serum kreatinin	Kabulde, hastanede yatarken a , çıkış-öncesi	Renal fonksiyon	Yok	Tavsiye edilir
Serum elektrolitler (sodyum, potasyum, klor)	Kabulde, hastanede yatarken a , çıkış-öncesi	Elektrolit bozuklukları	Yok	Prognostik değerlendirme ve tedavi için tavsiye edilir
Demir durumu (transferin, ferritin)	Çıkış-öncesi	Demir boşalımı	Yok	Prognostik değerlendirme ve tedavi için tavsiye edilir
TSH	Kabulde	Hipo-hipertiroidizm	Yok	Hipo-hipertiroidizm şüphelenildiğinde tavsiye edilir
D- dimer	Kabulde	Pulmoner embolizm	Pulmoner embolizm dışlanması için faydalı	Pulmoner embolizm şüphelenildiğinde önerilir
Prokalsitonin	Kabulde	Pnömoni	Pnömoni tanısı için yararlı	Pnömoni şüphelenildiğinde yapılabilir
Laktat	Kabulde, hastanede yatarken a	Laktik asidoz	Perfüzyonu değerlendirmek için yararlı	Periferik hipoperfüzyondan şüphelenildiğinde önerilir.
Pulse oksimetri ve kan gazı analizi	Kabulde, hastanede yatarken a	Solunum yetersizliği	Solunum fonksiyonunu değerlendirmede yararlı	Solunum yetersizliğinde şüphelenildiğinde önerilir

Kısaltmalar: AKS=Akut koroner sendrom; AKY=Akut kalp yetersizliği; BNP=B-type natriuretic peptide; EKG=Elektrokardiyogram; LUS=lung ultrasound (Akciğer ultrasonu); MR-proANP=mid-regional pro-atrial natriuretic peptide; NT-proBNP=N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; TSH=thyroid-stimulating hormone. **a** = Klinik koşullara dayalı. **b** = Devamlı EKG izleme klinik koşullara dayanarak düşünülebilir.

Tablo 21. Akut Kalp Yetersizliğinin Klinik Prezantasyonları

	Akut olarak dekompanse kalp yetersizliği	Akut pulmoner ödem	İzole sağ ventrikül yetersizliği	Kardiyojenik şok
Ana mekanizmalar	SV disfonksiyonu, renal sodyum ve su retansiyonu.	Artmış afterload. ve/veya ağırlıklı SV diyastolik disfonksiyonu. Kalp kapak hastalığı.	SĞV disfonksiyonu ve/veya prekapiller pulmoner hipertansiyon.	Ağır kardiyak disfonksiyon.
Semptomların ana sebebi	Sıvı birikimi ve yükselmiş intraventriküler basınçlar.	Akciğerlere yeniden-sıvıdağılımı ve akut solunum yetmezliği	Yükselmiş santral venöz basınç ve sıklıkla sistemik hipoperfüzyon.	Sistemik hipoperfüzyon
Başlangıç	Yavaşça (günler)	Hızlı (saatler)	Yavaşça veya hızlı.	Yavaşça veya hızlı
Hemodinamik ana anormallikler	Artmış SVDSB ve PKUB a Düşük veya normal kalp debisi Normal ila düşük SKB.	Artmış SVDSB ve PKUB a Normal kalp debisi Normal ila yüksek SKB.	Artmış SĞVDSB Düşük kalp.debisi. Düşük SKB.	Artan SVDSB ve PKUB a Düşük kardiyak output Düşük SKB
Klinik olarak ana prezantasyonlar^{1,446}	Islak ve sıcak VEYA Islak ve soğuk.	Islak ve sıcak b	Islak ve soğuk.	Islak ve soğuk
Ana tedavi	Diüretikler. İnotropik ajanlar/ Vazopresörler. (periferik hipoperfüzyon/hipotansiyon ise). Gerekirse kısa süreli MDD veya RRT.	Diüretikler Vazodilatörler b	Periferik konjesyon için diüretikler. İnotropik ajanlar/ Vazopresörler. (periferik hipoperfüzyon/hipotansiyon ise). Gerekirse kısa süreli MDD veya RRT.	İnotropik ajanlar/ Vazopresörler Kısa dönem MDD, RRT

Kısaltmalar: SV=Sol ventrikül left ventricular; SVDSB=Sol ventrikül diyastol sonu basıncı; MDD=Mekanik dolaşım desteği; PKUB= Pulmoner kapiller uç basıncı; SĞ=Sağ ventrikül; SĞVDSB=Sağ ventrikül diyastol sonu basıncı; RRT= Renal replasman tedavisi; SKB=Sistolik kan basıncı. a = Düşük kalp debisi ile normal olabilir. b = İnotroplara ve/veya vazopresörlere ihtiyaç duyan ıslak ve soğuk profil nadiren ortaya çıkabilir.

11.2.1 Akut Dekompense Kalp Yetersizliği

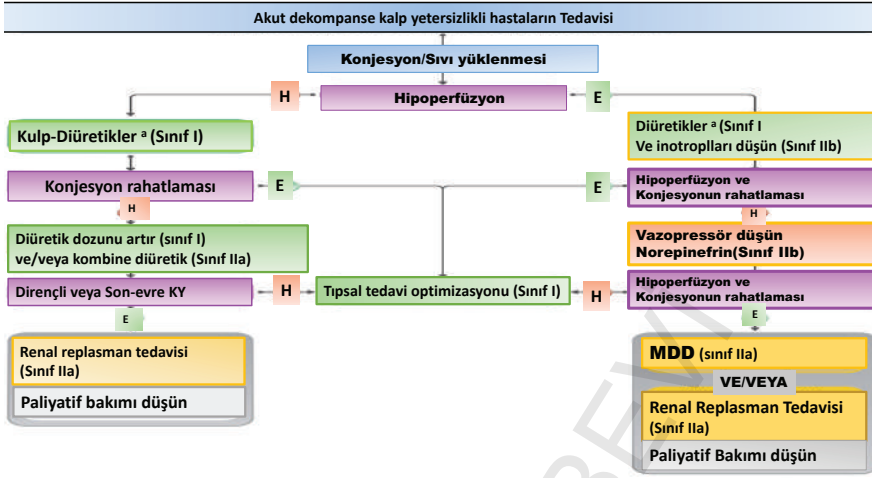
Akut dekompanse kalp yetersizliği (ADKY), AKY'nin en yaygın şeklidir ve başvuruların %50-70'ini oluşturur. Genellikle KY öyküsü olan ve SVEF'sinin tüm spektrumunda daha önce kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda ortaya çıkar ve SĞV disfonksiyonu ihtiva edebilir. Akut pulmoner ödem fenotipinden farklı olarak, daha kademeli bir başlangıcı vardır ve ana değişiklik, sistemik konjesyondan sorumlu ilerleyici sıvı tutulumudur. Bazen konjesyon hipoperfüzyonla ilişkilidir. Tedavinin amaçları, presipitanların belirlenmesi, dekonjesyon ve nadir durumlarda hipoperfüzyonun düzeltilmesidir (*Şekil 7*).

11.2.2 Akut Pulmoner Ödem

Akut pulmoner ödem akciğer konjesyonu ile ilişkilidir.

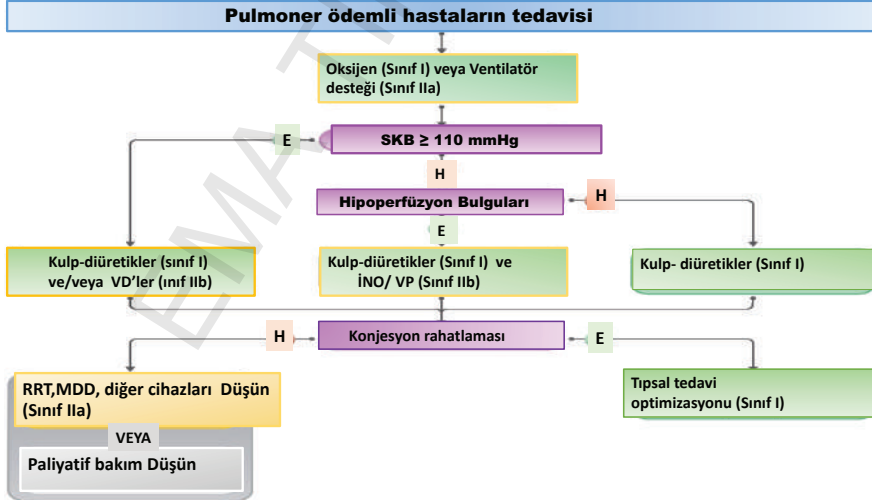
Akut pulmoner ödem tanısı için klinik kriterler arasında ortopne ile birlikte dispne, solunum yetmezliği (hipoksemi-hiperkapni), takipne, >25 nefes/dk ve artan solunum işi yer alır. Endike ise, üç tedavi başlatılmalıdır:

- o Öncelikle sürekli pozitif hava yolu basıncı, noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon ve/veya yüksek akımlı nazal kanül ile verilen oksijen başlatılmalıdır.
- o İkincisi İV diüretikler uygulanmalıdır.
- o Üçüncüsü; sistolik kan basıncı yüksekse, SV afterload'unu (art yükünü) azaltmak için vazodilatörler verilebilir (*Şekil 8*).



Şekil 7. Akut dekompanse kalp yetersizliğinin yönetimi.

Kısaltmalar: MDD=Mekanik dolaşım desteği; İNO= İnotropolar; NE= Norepinefrin. a = Perfüzyon durumundan bağımsız olarak konjesyonu gidermek için yeterli diüretik dozları ve diürezin yakından izlenmesi önerilir (bkz. Şekil 13). Parantez içindeki sayı tavsiye sınıfını gösterir



Şekil 8. Pulmoner ödem yönetimi.

Kısaltmalar: MD; Mekanik dolaşım desteği, RRT; Renal replasman tedavisi, SKBP; Sistolik kan basıncı, VD; Vazodilatörler.

- o Birkaç ileri KY vakasında, akut pulmoner ödem düşük kalp debisi ile ilişkili olabilir; bu durumda organ perfüzyonunu düzeltmek için inotropolar, vazopressörler ve/veya MDD endikedir.

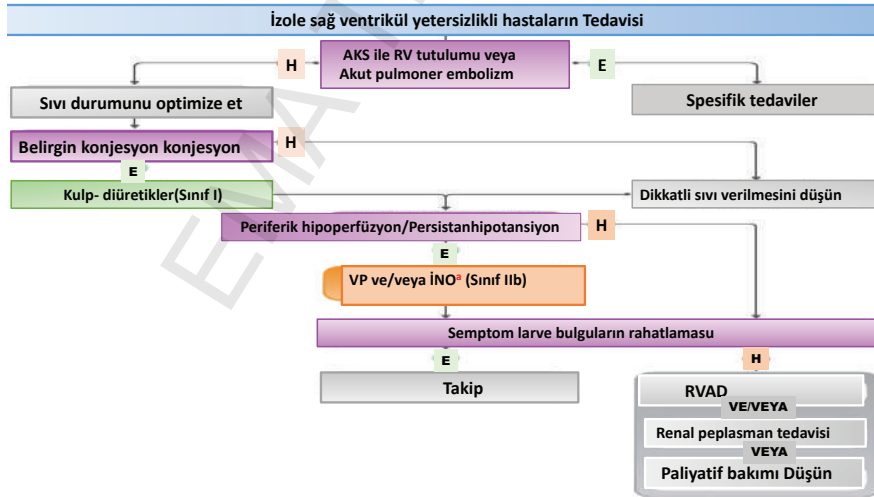
11.2.3 İzole Sağ Ventrikül Yetersizliği

Sağ ventrikül (SĞV) yetersizliği artmış SĞV ve atriyal basınçları ve sistemik venöz konjesyon ile ilişkilidir. SĞV yetersizliği ayrıca ventriküler arası bağımlılık yoluyla SV dolumunu bozabilir ve nihayetinde sistemik kalp debisi düşebilir.

- o Diüretikler genellikle venöz konjesyon için ilk tedavi seçeneğidir.
- o Noradrenalin ve/veya inotropolar, düşük kalp debisi ve hemodinamik instabilite için endikedir.
- o Kardiyak dolum basınçlarını düşüren inotropolar tercih edilebilir (yani levosimendan, fosfodiesteraz tip III inhibitörleri). İnotropik ajanlar arteriyel hipotansiyonu şiddetlendirebileceğinden, gerekirse norepinefrin ile kombine edilebilirler (Şekil 9).

11.2.4 Kardiyojenik Şok

Kardiyojenik şok çoklu- organ yetmezliği ve ölümlü sonuçlanabilen; primer kardiyak disfonksiyona bağlı yetersiz kalp debisi, yaşamı tehdit eden doku hipoperfüzyonu durumu ihtiva eden bir sendromdur.



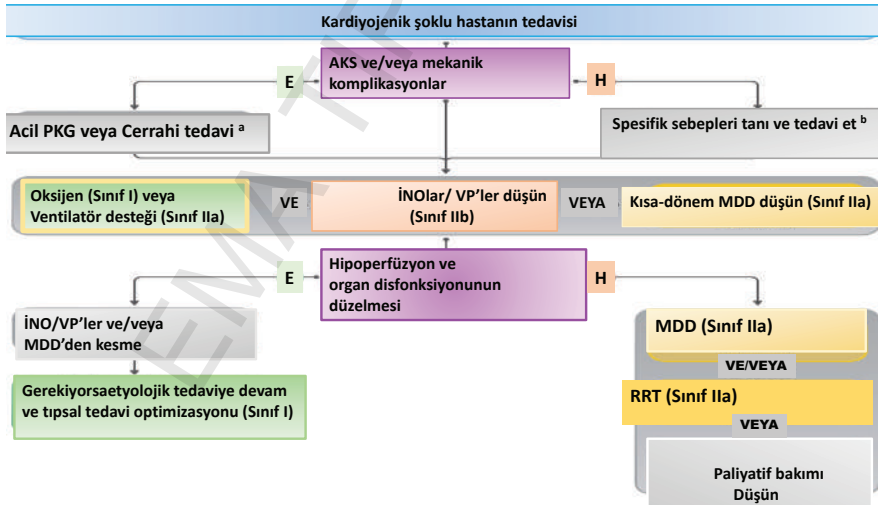
Şekil 9. Sağ ventrikül yetersizliğinin yönetimi

Kısaltmalar: AKS; Akut koroner sendrom, SĞV; Sağ ventriküler, RVAD; Sağ ventrikül yardımcı cihaz, VP; Vazopressörler, a = Hipotansiyon olmadan hipoperfüzyon durumunda tek başına inotropolar.

Kardiyak performansta ciddi bozulmaya neden olan kalp hasarı, miyokard dokusunun (akut MI, miyokardit) akut kaybı sonucunda akut olabilir veya bunun sonucunda hastalık stabilitesinde bir düşüş yaşayabilecek kronik dekompanse KY hastalarında görüldüğü gibi ileri KY ve/veya spesifik presipitanların doğal progresyonu.

- o Kardiyojenik şok teşhisi için, soğuk terli ekstremiteler, oligüri, mental konfüzyon, baş dönmesi, dar nabız basıncı gibi klinik hipoperfüzyon bulgularının varlığı zorunludur.
- o Ek olarak, hipoperfüzyonun, yüksek serum kreatinin, metabolik asidoz ve yüksek serum laktat düzeyi biyokimyasal bulguları mevcuttur; bunlar doku hipoksisi ve organ disfonksiyonuna yol açan hücrel metabolizma değişikliklerini yansıtır.
- o Kan basıncı, kompanse edilebilir vazokonstriksiyon (pressör ajanlarla birlikte/olmadan) ile korunmuş olabileceğinden, doku perfüzyonu ve oksijenasyonun bozulması pahasına da olsa; hipoperfüzyona her zaman hipotansiyon eşlik etmez.

Kardiyojenik şok tedavisi mümkün olduğunca erken başlamalıdır. Hemodinamik stabilizasyon ve organ disfonksiyonunun yönetimi ile birlikte altta yatan nedenin erken tespiti ve tedavisi, yönetiminin anahtar bileşenleridir (**Şekil 10, Ek metin 11.1; Ek Şekil 2**).



Şekil 10. Kardiyojenik şokun Yönetimi.

Kısaltmalar: AKS; Akut koroner, T-K; Transplantasyona köprü, MDD; Mekanik dolaşım desteği, PKG; Perkütan koroner girişim, a = AKS'de PKG, tamponada perikardiyosentez, papiller kas yırtılmasında mitral kapak cerrahisi. Ventriküler septum rüptürü durumunda MDB olarak T-K düşünülmelidir, b = Diğer nedenler arasında akut kapak yetersizliği, pulmoner emboli, enfeksiyon, akut miyokardit, aritmi yer alır (bkz. **Şekil 12**).

E	EVRE E "Extremis" Dolaşımı olan bir hasta, devam eden KPC ile refrakter kardiyak arrestte sık sık (her zaman değil) çöker veya CPR'yi kolaylaştıran birden fazla eşzamanlı akut müdahale ile desteklenir. Bunlar, hastanın klinik stabilitesinin olmamasıyla ilgili birden fazla eşzamanlı sorunu ele almak için yatak başında doğum yapan çok sayıda klinisyenin bulunduğu hastalardır.
D	EVRE D "Kötüleşme veya Kıyamet" EVRE C'ye benzeyen ancak durumu kötüleşen bir hasta. İlk müdahalelere yanıt veremiyorlar.
C	EVRE C "Klasik" Kardiyojenik Şok Perfüzyonu düzeltmek için hacim resüsitasyonunun ötesinde müdahale (İNO, VP veya mekanik destek, ECMO) gerektiren hipoperfüzyonla kendini gösteren bir hasta. Bu hastalar tipik olarak göreceli hipotansiyon ile başvurlar.
B	EVRE B Kardiyojenik Şok "Başlangıç" Hipoperfüzyon olmaksızın rölatif hipotansiyon veya taşikardi klinik kanıtı olan bir hasta
A	EVRE A "Risk altında" Şu anda kardiyojenik şok belirti veya semptomları yaşamayan, ancak gelişmesi için risk altında olan bir hasta. Bu hastalar AMİ, akut ve/veya kronik KY semptomları olan hastaları içerebilir.

Ek Şekil 2. Kardiyojenik şokun Evreleri.

Kısaltmalar: KPC; Kardiyopulmoner canlandırma, KY; Kalp yetersizliği, İNO; İnotropolar, VP; Vazopressörler.

11.3 Tedavi

11.3.1 Genel Hususlar

Tedavi, farklı hedeflere sahip ve farklı yaklaşımlar gerektiren üç aşamaya (hastane öncesi, hastane içi ve taburculuk öncesi) ayrılabilir (**Şekil 11**).

Hastane-öncesi faz

Hastane öncesi ortamda, AKY hastaları, nabız oksimetresi, kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı ve mümkünse ambulansla hastayla temastan sonraki dakikalar içinde başlatılan invazif olmayan izleme ve sürekli EKG'den yararlanmalıdır.

- o Oksijen tedavisi, oksijen saturasyonu $<90\%$ olmadıkça klinik yargıya dayalı olarak verilebilir, bu durumda uygulanmalıdır. Solunum sıkıntısı, solunum hızı >25 nefes/dk, oksijen saturasyonu $<90\%$ olan hastalarda non-invazif ventilasyon başlatılmalıdır.

Hastane- öncesi ortamda tedavi edici araçlar mevcut olsa da daha etkili hastane öncesi bakımın klinik sonucu değiştirip değiştirmeyeceği randomize klinik çalışmalarda kanıtlanmayı beklemeye devam etmektedir. Ayrıca, hastane- öncesi tedavi, AKY hastalarının en uygun tıbbi ortama hızlı transferini geciktirmemelidir.

Hastanede tedavi

Teşhis çalışması ve uygun farmakolojik ve farmakolojik- olmayan tedaviler derhal ve paralel olarak başlatılmalıdır (Şekil 12). AKY hastaları, hemodinamik instabilitenin derecesine ve kritik hastalığın ciddiyetine göre uygun bakım düzeyine göre triyaj yapılır. Tasfiye kararları, tedavinin ilk aşamasının önemli bileşenleridir (bkz. **Ek metin 11.2** ve **Ek Tablolar 17–19**). Hastane içi izlemenin tipi ve yoğunluğu, klinik şiddetine, bakım durumuna ve hastane sürecine bağlıdır (**bkz. Ek metin 11.3**).

Akut KY heterojen bir durum olduğundan, yönetim ana klinik tabloya göre farklılık gösterebilir. Tedavi, AKY'nin belirli nedenlerinin araştırılmasıyla başlar. Bunlara AKS, hipertansif acil durum, hızlı aritmiler veya şiddetli bradikardi/iletim bozukluğu, akut kapak regürjitasyonu veya akut pulmoner emboli gibi akut mekanik nedenler, miyokardit dahil enfeksiyon ve tamponad (CHAMPIT) dahildir (Şekil 12).

Acil olarak tedavi edilmesi/düzeltilmesi gereken bu durumların dışlanmasından sonra AKY'nin yönetimi klinik tablolara göre farklılık gösterir (Şekil 7-10).

Ek Tablo 17. Akut Kalp Yetersizliği İçin Tanısal Çalışmadaki Araştırmalardan Elde Edilen Spesifik Bulgular

İncelemeler	Spesifik bulgular	Açıklama	Pratik uygulama
EKG	- ST anormallikleri - Hızlı ve düzensiz oran - Düşük QRS voltajı - SĞV yüklenmesi	- AKS - Hızlı AF - Şüpheli tamponad - Şüpheli PE	- Koroner anjiyografi/PKG - Ekokardiyografi/ Perikardiyosentez - D-dimer/Ekokardiyogram/ BT-tarama
Göğüs radyogramı (XRy)	- Erstisyal veya alveoler ödem - Plevral efüzyon - Kardiyomegali - Konsolidasyon	- Akut KY - Akut KY - Dilate KMP - Pnömoni, kanser	- Ekokardiyografi - Laboratuvar test/BT-tarama
Ekokardiyografi	- Bölgesel SV sistolik disfonksiyonu - Global SV sistolik disfonksiyonu - SV diyastolik disfonksiyonu - SĞV disfonksiyonu - AKH aort fleb - Perikardiyal efüzyon - İnterventriküler defekt - IVK konjesyonu	- AKS - Akut KY - Akut KY - PE veya AKS veya SĞVY - PAR veya endokardit veya korda tendina rüptürü - Aort disseksiyonu - Tamponad/duvar rüptürü - IVS rüptür (AKS) - Akut KY	- Koroner anjiyografi/PKG - D-dimer/ekokardiyogram - BT taraması/koroner anjiyografi - Laboratuvar testi/TEE/Acil cerrahi - Acil ameliyat - Perikardiyosentez - Acil cerrahiye köprü olarak MDD
Akciğer ultrason	- B çizgileri - Perikardiyal efüzyon	- Akut KY - Akut KY	-

Kısaltmalar: AKS= Akut koroner sendrom; AF = Atriyal fibrilasyon; AMI = Akut miyokard enfarktüsü; BT = Bilgisayarlı tomografi; EKG = Elektrokardiyogram-electrocardiogram; KY = Kalp yetersizliği; IVK = inferior vena kava; IVS = İnterventriküler septum; SV = Sol ventrikül; PKG = Perkütan koroner girişim; PE=Pulmoner embolizm PAR = Papiller adale rüptürü; SĞV = Sağ ventrikül; SĞVY = Sağ ventrikül yetersizliği; TEE = Transözofageal ekokardiyogram a= Hemodinamik dengesizliği/kardiyojenik şoku olan ve yaşamı tehdit eden yapısal/fonksiyonel kalp hastalığından şüphelenilen hastalarda (AMI nin mekanik komplikasyonları, akut kapak hastalığı, aort disseksiyonu gibi).acil/acil ekokardiyografi önerilir. Kapsamlı ekokardiyografinin mevcut olmadığı durumlarda, FoCUS, mümkün olduğunca erken de olsa, kapsamlı ekokardiyografi daha sonra gerçekleştirilerek ilk aşamada kullanılabilir

Ek Tablo 18. Akut Kalp Yetersizliği Hastalarında Kabul Bakımının Yoğunluğu

<p>1. Seviye bakım</p> <ul style="list-style-type: none"> o Kardiyak ritim izleme. o Non-invaziv hemodinamik ve solunum (SpO₂) izleme o Spesifik tedaviler (vazoaktif ilaçların ilk uygulaması, invaziv olmayan iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı veya sürekli pozitif hava yolu basıncı, göğüs tüpünün yerleştirilmesi ve izlenmesi) <p>2. Seviye bakım</p> <ul style="list-style-type: none"> o Santral ven girişi o Arteriyel yol o Birden fazla ilacın sürekli infüzyonu (düşük KV debi veya bozulmuş organ perfüzyonu nedeniyle). o İnvaziv hemodinamik izleme o Geçici Trans-venöz 'Pacing'. o Perkütan kardiyak destek cihazı (IABP, perkütan aksiyal pompalar). o Perikardiyosentez <p>3. Seviye bakım (Kritik bakım)</p> <ul style="list-style-type: none"> o İnvazif mekanik ventilasyon o Renal replasman tedavisi o Kısa-dönem MDD.

Kısaltmalar: KV= Kardiyovasküler; MDD= Mekanik dolaşım desteği; İABP= İntraaortik balon pompası

EK Tablo 19. Kritik/Yoğun Bakım Kabulü İçin Kriterler

<ul style="list-style-type: none"> o Entübasyon ihtiyacı (veya zaten entübe edilmiş). o Yüksek FiO₂ veya NIV'ye zayıf yanıt. o Hipoperfüzyonun belirtileri/semptomları/markerleri: soğuk ekstremiteler, değişmiş bilinç, konfüzyon, oligüri, laktat >2 mmol/L. o Persistan hipotansiyon (<90 mmHg). o Kan basıncını korumak için iki veya daha fazla vazoaktif ajan gereksinimi o İnvaziv kalp debisinin izlenmesi için gereklilik. o MDD gereksinimi. o Kalp hızı <40/dk. veya yaşamı tehdit eden persistan aritmi. o Yoğun bakıma kabul gerektiren herhangi bir ilişkili kalp dışı durum (örn. sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon ve ultrafiltrasyon).

Kısaltmalar: FiO₂ = fraction of inspired oxygen; MDD= Mekanik dolaşım desteği; NIV = Non-invazif ventilasyon; SKB = Sistolik kan basıncı.

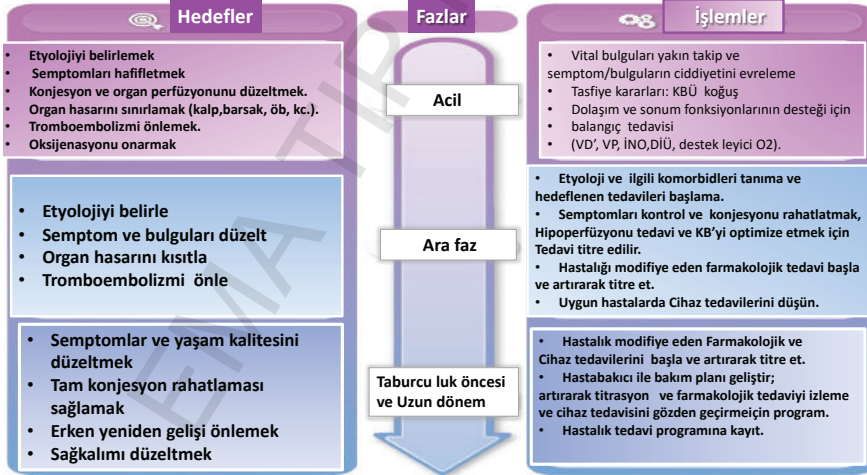
Ek Tablo 20. Entübasyon Kriteri

- o Kardiyak ve solunum durması.
- o Değişen zihinsel durumun ilerleyici kötüleşmesi.
- o NIV'ye rağmen hipoksemi [$\text{PaO}_2 < 60$ mmHg (8,0 kPa)], hiperkapni [$\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg (6,65 kPa)] ve asidoz ($\text{pH} < 7,35$) ile solunum yetmezliğinin ilerleyici kötüleşmesi.
- o Hava yolu koruması ihtiyacı
- o Kalıcı hemodinamik instabilite
- o İlerleyici solunum yetmezliği ile birlikte NIV'ye karşı ajitasyon veya intoleransı

Kısaltmalar: NIV = Non-invazif ventilasyon; PaCO_2 = partial pressure of carbon dioxide; PaO_2 = partial pressure of oxygen.

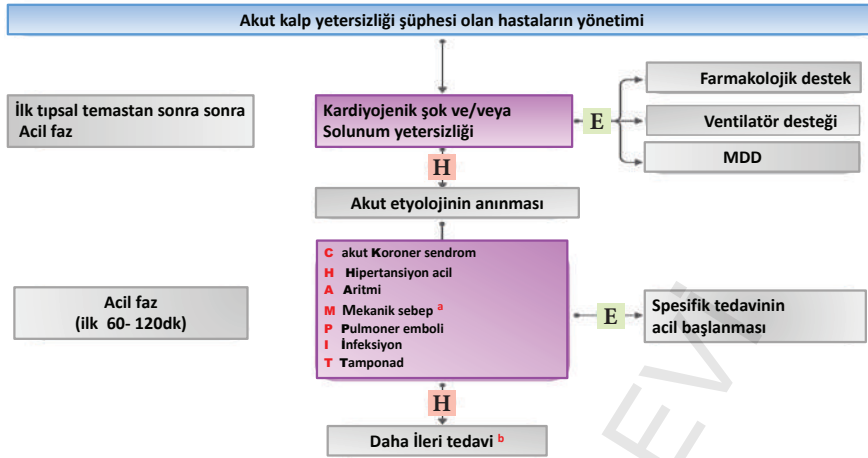
Taburcu olma öncesi fazı

Bu aşamaya ilişkin ayrıntılar **Bölüm 11.3.11**'de gösterilmektedir.



Şekil 11. Akut kalp yetersizliği hastalarının Yönetim Evreleri.

Kısaltmalar: KBÜ= Koroner bakım ünitesi; böb= Böbrek; kc= Karaciğer; YBÜ= Yoğun bakım ünitesi; INO= İnotrop tedavi; VP= Vazopressör tedavi; VD= Vazodilatör tedavi; DiÜ= Diüretikler; KB= Kan basıncı.



Şekil 12. Akut kalp yetersizliğinin İlk Yönetimi.

Kısaltmalar: MDD=Mekanik dolaşım desteği a = Akut mekanik neden: akut koroner sendromu komplike eden miyokard rüptürü (serbest duvar rüptürü, ventriküler septal defekt, akut mitral yetersizlik), göğüs travması veya kalp müdahalesi, endokardit, aort diseksiyonu veya tromboza sekonder akut doğal veya protez kapak yetersizliği b = Farklı klinik prezantasyonlara göre spesifik tedaviler için **Şekil 7-10**'a bakın.

11.3.2 Oksijen Tedavisi ve/veya Ventilatör Desteği

Akut KY'de oksijen, vazokonstriksiyona ve kalp debisinde azalmaya neden olduğu için hipoksemik olmayan hastalarda rutin olarak kullanılmamalıdır.

- o AKY ve SpO₂ (transkutan oksijen saturasyonu) <%90 veya PaO₂ (parsiyel oksijen basıncı) <60 mmHg olan hastalarda hipoksemiye düzeltmek için oksijen tedavisi önerilir.
- o Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOA), hiperoksijenasyon ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu artırabilir, ventilasyonu baskılayabilir ve hiperkapniye neden olabilir.
- o Oksijen tedavisi sırasında asit-baz dengesi ve SpO₂ izlenmelidir.
- o İnvaziv olmayan pozitif basınçlı ventilasyon, hem sürekli pozitif hava yolu basıncı ve hem de basınç desteği, solunum yetmezliğini düzeltir, oksijenasyonu ve pH'ı yükseltir ve kısmi karbondioksit basıncını (pCO₂) ve solunum işini azaltır.

Bununla birlikte, büyük bir randomize çalışmanın nötr sonuçları olmasına rağmen; meta-analizler bunun dispneyi düzeltebileceğini ve geleneksel oksijen tedavisine kıyasla entübasyon ve mortalite ihtiyacını azaltabileceğini öne sürüyor.

- o Gaz değişimini düzeltmek ve endotrakeal entübasyon oranını azaltmak için solunum sıkıntısı olan hastalarda (solunum hızı >25 nefes/dk, SpO₂ <%90) mümkün olan en kısa sürede non-invazif pozitif basınçlı ventilasyon başlatılmalıdır. Oksijen saturasyon düzeyine göre gerekirse solunan oksijen fraksiyonu (FiO₂) %100'e kadar artırılmalıdır.

- o İnvazif- olmayan pozitif basınçlı ventilasyon sırasında kan basıncı düzenli olarak izlenmelidir.
- o İnvazif- olmayan pozitif basınçlı ventilasyon ile intratorasik basınçtaki artış ve nöz dönüşü ve sağ ve sol ventrikül preload'unu (ön yükünü = dolum) azaltır. Ayrıca kalp debisi ve kan basıncını da düşürebilir ve bu nedenle düşük preload rezervi ve hipotansiyonda dikkatli kullanılmalıdır. Yüksek Pulmoner vasküler direnç ve SĞV afterload (art yük)' da artış SĞV disfonksiyonunda zararlı olabilir.
- o Oksijen verilmesine veya non-invazif ventilasyona rağmen ilerleyici solunum yetmezliği için entübasyon önerilir (*Ek Tablo 20*).

11.3.3 Diüretikler

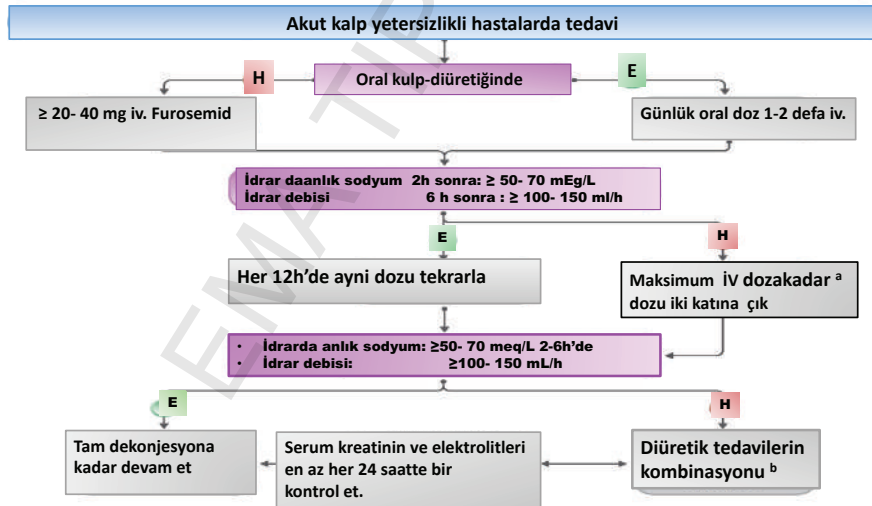
AKY tedavisinin temel- taşı intravenöz diüretiklerdir. Tuz ve suyun renal atılımını artırırlar ve AKY hastalarının büyük çoğunluğunda; aşırı sıvı yüklenmesi ve konjesyonun tedavisinde endikedirler.

Kulp-diüretikleri, hızlı etki ve etkinlikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılır. Optimal dozları, zamanlama ve uygulama yöntemini tanımlayan veriler sınırlıdır.

DOSE çalışmasında, düşük doz rejimine kıyasla yüksek doz rejimi ile hastaların semptomlarının genel değerlendirmesinin primer etkililik sonuçlarında hiçbir fark gösterilmemiştir. Bununla birlikte, daha yüksek doz rejiminde dispne, vücut ağırlığındaki değişiklik ve net sıvı kaybında (serum kreatinin artışları için prognostik bir rol olmaksızın) daha büyük bir rahatlama vardı. Yüksek diüretik dozları, daha fazla nörohormonal aktivasyona ve elektrolit anormalliklerine neden olabilir; bu retrospektif analizlerle bir neden/sonuç ilişkisi kanıtlanamasa da genellikle daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilir.

- o Bu gözlemlere dayanarak, İV diüretik tedavisine, düşük dozlar kullanarak başlamak, diüretik yanıtı değerlendirmek ve yetersiz kaldığında dozu artırmak uygun olabilir.
- o Diüretik tedavisine furosemidin ilk intravenöz dozu ile veya kabulden önceki oral dozun 1-2 katına tekabül eden eşdeğeri Bumetanid veya Torasemid ile başlanmalıdır.
- o Eğer hasta oral diüretik tedavisinde değilse, başlangıç dozu 20-40 mg furosemid veya İV Bolus 10-20 mg torasemid kullanılabilir.
- o Furosemid günde 2-3 bolus veya sürekli infüzyon şeklinde verilebilir. Doz sonrası sodyum tutulması olasılığı nedeniyle günlük tek bolus uygulamaları önerilmez.
- o Sürekli infüzyonla, stabil duruma daha erken ulaşmak için bir yükleme dozu kullanılabilir.
- o Diüretik yanıtı, diüretik tedavisinin başlamasından kısa bir süre sonra ve 2 veya 6 saat sonra bir spot (anlık) idrar sodyum içeriği ve/veya saatlik idrar çıkışı ölçümü ile değerlendirilebilir.
- o Tatmin edici bir diüretik yanıt; 2 saatte >50-70 mEq/L idrar sodyum içeriği ve/veya ilk 6 saatte >100-150 ml/saat idrar çıkışı olarak tanımlanabilir.
- o Yetersiz diüretik yanıtı varsa; kulp-diüretik İV diüretik dozu, yanıtın daha ileri bir değerlendirmesi ile iki katına çıkarılabilir.

- o Kulp-diüretik dozunun iki katına çıkarılmasına rağmen <100 ml saatlik diürez, tiazidler veya metolazon veya asetazolamid gibi farklı bölgelerde etkili olan diğer diüretiklerin eşzamanlı uygulanması düşünülebilir. Ancak bu kombinasyon, serum elektrolitlerinin ve böbrek fonksiyonunun dikkatle izlenmesini gerektirir (Şekil 13).
- o Diüretik yanıtının erken ve sık değerlendirilmesine dayanan bu strateji; dehidratasyon ve serum kreatininde artışa neden olma olasılığı daha düşük sık doz ayarlamaları ile nispeten düşük dozlarda kulp-diüretikleri ile tedaviye başlama-ya izin verir.
- o Önemli bir negatif sıvı dengesi elde edildiğinde kulp-diüretik dozu kademeli olarak azaltılmalıdır. Ancak bu algoritmanın bugüne kadar tamamen uzman görüşüne dayandığını da belirtmek gerekir, klinik durumu stabil olduğunda oral tedaviye geçiş başlatılmalıdır. Konjesyonun giderilmesi sağlandıktan sonra, konjesyonu önlemek için oral kulp diüretiklere mümkün olan en düşük dozda devam edilmesi önerilir. Hastaların hastaneden persistan konjesyon ile taburcu edilmesini önlemek için özen gösterilmelidir, çünkü bu, artan ölümlerin ve yeniden hastaneye yatışların ana öngörücüsüdür. Bu nedenle, yeterli dekonjesyonun sağlanmasına ve taburcu edilmeden önce uygun uzun süreli diüretik dozunun belirlenmesine özen gösterilmelidir.



Şekil 13. Akut Kalp Yetersizliğinde Diüretik Tedavisi.

Kısaltmalar: İV=İntravenöz. **a** = İV uygulama için maksimum günlük doz kulp-diüretikleri için genellikle 400-600 mg furosemid olarak kabul edilir, ancak ciddi böbrek fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda 1000 mg'a kadar düşünülebilir. **b** = Kombinasyon tedavisi, farklı bir etki alanı olan tiazidler veya metolazon veya asetazolamid gibi bir diüretigin kulp-diüretiğine eklenmesidir 145'ten değiştirildi.

11.3.4 Vazodilatörler

İntravenöz vazodilatörler, yani nitratlar veya nitroprussid (**Ek Tablo 21**), arteriyel ve venöz damarları dilate ederek kalbe venöz dönüşün azalmasına (yani daha düşük preload ve dolum basıncı).® daha az konjesyon ve de daha düşük afterload, artan atım hacmi ve bunun sonucunda semptomların rahatlamasına neden olur. Nitratlar esasen periferik venlere etki eder; oysa nitroprussid daha dengeli bir arteriyel ve venöz dilatördür.

- o Etki mekanizmaları nedeniyle İV Vazodilatörler; artmış afterload ve akciğerlere yeniden sıvı dağılımı nedeni ile akut pulmoner ödemli hastalarda; sıvı birikiminin yokluğunda veya minimal sıvı birikimi de diüretiklerden daha etkili olabilir. Bununla birlikte, olağan bakımı erken yoğun ve sürekli vazodilatasyonla karşılaştıran yakın tarihli iki randomize çalışma, olağan bakımın erken yoğun ve sürekli vazodilatasyonla karşılaştırılması; yüksek doz ise diüretiklere karşı İV vazodilatörlerin faydalı bir etkisini gösteremedi. Bu nedenle, bugüne kadar olağan bakıma karşı vazodilatör tedaviye dayalı bir rejimi destekleyen hiçbir öneri verilemez.
- o Sistolik kan basıncı (KB) >110 mmHg olduğunda AKY semptomlarını hafifletmek için intravenöz vazodilatörler düşünülebilir. Klinik düzelme ve KB kontrolü sağlamak için düşük dozlarda başlatılabilir ve titre edilebilirler.
- o Nitratlar genellikle ilk intravenöz bir bolus ve ardından sürekli infüzyon ile uygulanır. Ancak tekrarlayan boluslar olarak da verilebilirler. Akut pulmoner ödemli olan şiddetli hipertansif hastalarda nitrogliserin 1-2 mg bolus olarak verilebilir.
- o Afterload ve preload da aşırı azalmaya bağlı hipotansiyon oluşmamasına özen gösterilmelidir. Bu nedenle sol ventrikül hipertrofisi ve/veya ciddi aort darlığı olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Bununla birlikte, hemodinamik parametreler dikkatle izlenerek vazodilatörler verildiğinde; SV sistolik disfonksiyonu ve aort stenozu olan hastalarda olumlu etkiler tanımlanmıştır.

EK Tablo 21. Akut Kalp Yetersizliği İçin İntravenöz Vazodilatörler

Vazodilatör	Doz	Önemli yan etkiler	Diğer
Nitrogliserin	10-20 mcg/dk, ile başla, 200 mcg/dk'ya kadar artır	Hipotansiyon, baş ağrısı	Sürekli kullanımda tolerans
İsosorbid dinitrat	Start with 1 mg/h ile başla, 10 mg/h'a kadar artır	Hipotansiyon, baş ağrısı	Sürekli kullanımda tolerans
Nitroprussid	0.3 İg/kg/dk ile başla ve 5 İg/kg/dk'ya kadar artır	Hipotansiyoni isosiyanat toksisitesi	Işığa duyarlık

11.3.5 İnotroplar

Düşük kalp debisi ve hipotansiyonlu hastaların tedavisi için hala inotroplara ihtiyaç vardır (**Tablo 22**).

- İnotroplar, kötü hayati organ perfüzyonu ile sonuçlanan SV sistolik disfonksiyonlu kalp debisi ve düşük SKB düşük (örn. $<90 \text{ m}^2 \text{ mmHg}$) hastalar için ayrılmalıdır. Ancak, düşük dozlardan başlayarak dikkatli bir şekilde kullanılmalı ve yakın takip ile titrasyonları artırılmalıdır.

İnotroplar, özellikle adrenerjik mekanizmalı olanlar, sinüs taşikardisine neden olabilir ve AF'li hastalarda ventriküler hızını da artırabilir, miyokard iskemisi ve aritmileri indükleyebilir ve mortaliteyi artırabilir. Beta-bloker kullanan hastalarda bağımsız mekanizmalarla etki gösterdikleri için Dobutamin yerine Levosimendan veya tip-3-fosfodiesteraz inhibitörleri (amrinone) tercih edilebilir. Aşırı periferik vazodilatasyon ve hipotansiyon, özellikle yüksek dozlarda uygulandığında ve/veya bolus dozla başlandığında görülür, bu tip-3-fosfodiesteraz inhibitörlerinin veya Levosimendan'ın başlıca sınırlamaları olabilir.

11.3.6 Vazopressörler

Akut KY tedavisinde kullanılan vazopressörler **Tablo 22**'de bildirilmiştir.

Belirgin bir periferik arteriyel vazokonstriktör etkisi olan ilaçlar arasında; şiddetli hipotansiyonu olan hastalarda norepinefrin tercih edilebilir. Amaç, hayati organlara perfüzyonu arttırmaktır. Ancak bu, SV *afterload*'undaki bir artış pahasına olur.

- Bu nedenle, özellikle ileri KY ve kardiyojenik şoku olan hastalarda Norepinefrin ve inotropik ajanların bir kombinasyonu düşünülebilir. Bazı çalışmalar sınırlamaları olsa da Dopamin veya Epinefrin ile karşılaştırıldığında Norepinefrin'in ilk tercih olarak kullanımını desteklemektedir.

Dopamin, şoklu hastalarda birinci basamak vazopressör tedavi olarak Norepinefrin ile karşılaştırıldı ve kardiyojenik şoklu hastalarda daha fazla aritmik olay ve daha yüksek mortalite ile ilişkilendirildi, fakat ancak hipovolemik veya septik şoku olanlarda değildi. Araştırma 1679 hastayı içermesine rağmen, yalnızca kardiyojenik şoklu ve hastaların $<10\%$ unda MI olan 280 hastanın alt grup analizinde anlamlılık görüldü. Revaskularizasyon ile ilgili veri olmaması, sonuçların genellebilirliğini sınırlamaktadır. Başka bir prospektif randomize çalışmada, akut MI nedeniyle kardiyojenik şoku olan hastalarda Epinefrin ile Norepinefrin karşılaştırılmıştır. Çalışma Epinefrin ile daha yüksek refrakter şok insidansı görülmesi nedeniyle erken durduruldu. Epinefrin ayrıca daha yüksek kalp hızı ve Laktik asidoz ile ilişkiliydi. Nispeten küçük örneklem büyüklüğü, kısa takip süresi ve ulaşılan maksimum doza ilişkin veri eksikliği ile ilgili sınırlamalara rağmen, çalışma, Norepinefrin ile üstün etkinlik ve güvenilirlik önermektedir. Bu veriler, kardiyojenik şoklu hastalarda Norepinefrine kıyasla Epinefrin ile ölüm riskinde üç kat artış gösteren kardiyojenik şoklu 2583 hastayı içeren bir meta-analiz ile tutarlıdır. Ancak doz, tedavi süresi ve etiyoloji ile ilgili bilgi eksikliği bu sonuçları kısmen arama amaçlı (araştırma ile ilgili) kılmaktadır.

Tablo 22. Akut Kalp Yetersizliğini Tedavi Etmek İçin Kullanılan İnotroplar/Vazopressörler

İlaçlar:	İnfüzyon hızı:
Dobutamin	2–20 µg/kg/dk (beta+)
Dopamin	3–5 µg/kg/dk; inotropik (beta+) >5 µg/kg/dk: inotropik (beta+), vazopressör (alfa+)
Milrinon	0.375–0.75 µg/kg/dk
Enoksimon	5–20 µg/kg/dk
Levosimendan	0.1 µg/kg/dk; 0.05'e düşürülebilir veya 0.2 µg/kg/dk'ya yükseltilebilir.
Norepinefrin	0.2–1.0 µg/kg/dk
Epinefrin	0.05–0.5 µg/kg/dk

11.3.7 Opiatlar

Opiatlar dispne ve anksiyeteyi giderir.

- o Hasta adaptasyonunu düzeltmek için invazif olmayan pozitif basınçlı ventilasyon sırasında sedatif ajan olarak kullanılabilirler.
- o Doza bağlı yan etkiler bulantı, hipotansiyon, bradikardi ve solunum depresyonunu içerir.
- o Retrospektif analizler, Morfin uygulamasının daha yüksek mekanik ventilasyon sıklığı, daha uzun hastanede yatış, daha fazla yoğun bakım ünitesine yatış ve artan mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir.
- o Bu nedenle, AKY'de opiatların rutin kullanımı önerilmez ancak seçilmiş hastalarda, özellikle şiddetli/ inatçı ağrı veya anksiyete durumunda veya palyasyon ortamında düşünülebilir.

Akut kalp yetersizliğinin başlangıç tedavisi için tavsiyeler

Oksijen ve Ventilatör desteği

- o Hipoksemiye düzeltmek için SpO₂ <%90 veya PaO₂ <60 mmHg olan hastalarda oksijen önerilir. (IC)
- o Oksijen uygulamasına veya non-invazif ventilasyona rağmen devam eden ilerleyici solunum yetmezliği için entübasyon önerilir. (I^aC^b)
- o Solunum sıkıntısı olan hastalarda (solunum hızı >25 nefes/dk, SpO₂ <%90) non-invazif pozitif basınçlı ventilasyon düşünülmeli ve solunum sıkıntısını azaltmak ve mekanik endotrakeal entübasyon oranını azaltmak için mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. (IIa B)

Diüretikler

- o Semptomları düzeltmek için aşırı sıvı yüklenmesinin semptom/ bulguları ile başvuran tüm AKY hastalarına intravenöz kulp-diüretikleri önerilir. (IC)
- o Dirençli ödemli olan ve kulp-diüretik dozlarındaki artışa yanıt vermeyen hastalarda kulp-diüretiğinin tiazid tipi diüretik ile kombinasyonu düşünülmelidir. (IIa B)

Vazodilatörler

- o Akut KY ve Sistolik KB >110 mmHg olan hastalarda, semptomları düzeltmek ve konjesyonu azaltmak için başlangıç tedavisi olarak İV vazodilatörler düşünülebilir. (IIb B)

İnotropik ajanlar

- o İnotropik ajanlar, Sistolik KB <90 mmHg olan ve sıvı yüklemesi de dahil olmak üzere standart tedaviye yanıt vermeyen hipoperfüzyon kanıtı olan hastalarda, periferik perfüzyonu düzeltmek ve son-organ fonksiyonunu sürdürmek için düşünülebilir. (IIb C)
- o Hastada semptomatik hipotansiyon ve hipoperfüzyon kanıtı olmadıkça, güvenlik endişeleri nedeniyle İnotropik ajanlar rutin olarak önerilmez. (III C)

Vazopressörler

- o Kardiyojenik şoklu hastalarda kan basıncını ve hayati organ perfüzyonunu arttırmak için bir vazopressör, tercihen Norepinefrin düşünülebilir. (IIb B)

Diğer ilaçlar

- o Derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskini azaltmak için halihazırda Antikoagüle edilmemiş ve antikoagülasyon için kontrendikasyonu olmayan hastalarda tromboembolizm profilaksisi (örn. DMAH ile) önerilir. (I A)
- o Şiddetli/inatçı ağrı veya anksiyetesi olan seçilmiş hastalar dışında, Opiatların rutin kullanımı önerilmez. (III C)

Kısaltmalar: AKY= Akut kalp yetersizliği; İV = İntravenöz; DMAH= Düşük molekül ağırlıklı heparin; PaO₂= Parsiyel oksijen basıncı; KB= Kan basıncı; SpO₂= Transkutanöz oksijen saturasyonu. **a** = Tavsiyenin sınıfı. **b** = Kanıtın düzeyi.

11.3.8 Digoksin

Beta-blokerlere rağmen yüksek ventriküler hızı olan (>110 atım/dakika) AF hastalarında digoksin düşünülmelidir (ayrıca bkz. **Bölüm 12.1.1**).

- o Daha önce kullanılmadıysa 0.25- 0.5 mg İV boluslarda verilebilir.
- o Bununla birlikte, komorbiditeleri (örn. Kronik böbrek hastalığı) veya digoksin metabolizmasını etkileyen diğer faktörleri (diğer ilaçlar dahil) bulunan ve/veya yaşlılarda; idame dozunun teorik olarak tahmin edilmesi zor olabilir, serum digoksin konsantrasyonlarının ölçümleri yapılmalıdır. Digoksin, digoksine potansiyel bir alternatiftir ve şu anda randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmektedir (*ClinicalTrials.gov* Tanımlayıcı: NCT03783429).

11.3.9 Tromboembolizm Profilaksisi

Kontrendike veya gereksiz olmadıkça (oral antikoagülanlarla mevcut tedavi nedeniyle) heparin (örn. düşük moleküler ağırlıklı heparin) veya başka bir antikoagülan ile tromboembolizm profilaksisi önerilir.

11.3.10 Kısa-Sürelili Mekanik Dolaşım Desteği

Kardiyojenik şok ile başvuran hastalarda, kalp debisini artırmak ve son organ perfüzyonunu desteklemek için kısa- süreli MDD gerekli olabilir. Kısa süreli MDD, İ-K, K-K veya Kp-Kp (sırası ile iyileşmeye-köprü, karara- köprü, köprüye-köprü) olarak kullanılabilir. Kalp debisi, kan basıncı ve arteriyel Laktat düzeylerindeki ilk düzeltilmeler, gelişen anlamlı komplikasyonlarla dengelenebilir. Sonuçlarla ilgili yüksek kaliteli kanıtlar yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, kardiyojenik şoklu hastalarda MDD'nin seçilmemiş kullanımı desteklenmemektedir ve bunlar, ileri KY merkezleri için ana hatlarıyla belirtilenlere benzer şekilde implantasyon ve yönetim için özel multidisipliner uzmanlık gerektirir (Bakınız Ek metin 11.4; aşağıda Ek Tablo 22, ayrıca Bölüm 10.2.2). Yakın zamanda yapılan araştırmalar, yakın izleme (invaziv hemodinamik, Laktat, son organ hasarı markerleri) ile birlikte erken MDD implantı için önceden tanımlanmış algoritmaları kullanan “standartlaştırılmış ekip tabanlı bir yaklaşımın” potansiyel olarak daha iyi sağkalıma dönüşebileceğini göstermektedir.

Cardiogenic Shock II (IABP-SHOCK-II) trial çalışması, erken revaskülarizasyon uygulanan akut MI sonrası kardiyojenik şoku olan hastalarda IABP ve OTT arasında 30 günlük ve uzun vadeli mortalite açısından hiçbir fark göstermedi.

- o Bu sonuçlara göre, MI sonrası kardiyojenik şokta IABP rutin olarak önerilmemektedir. Ancak yine de kardiyojenik şokta, özellikle akut koroner sendromlara bağlı değilse ve ilaç tedavisine dirençli ise K-K, İ-K veya Kp-Kp olarak düşünülebilir.

Diğer Kısa- vadeli MDD, küçük, randomize çalışmalarda ve eğilim uyumlu analizlerde IABP ile karşılaştırıldı ve kesin olmayan sonuçlar elde edildi. Benzer şekilde, Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu (ECMO) IABP veya tıbbi tedavi ile karşılaştıran RKC'ler eksiktir. Yalnızca gözlemsel çalışmaları içeren bir meta-analiz, kontrollere kıyasla VA (Veno-Arteriyel)- ECMO ile tedavi edilen kardiyojenik şok veya kalp durması olan hastalarda olumlu sonuçlar gösterdi.

- o VA-ECMO, fulminan miyokardit ve ciddi kardiyojenik şoka neden olan diğer durumlarda da düşünülebilir.

Miyokardiyal disfonksiyonun ve/veya eşlik eden mitral veya aort regürjitasyonunun ciddiyetine bağlı olarak, VA-ECMO, artan SV diyastol sonu basıncı ve pulmoner konjesyon ile SV afterload'unu de artırabilir. Bu durumlarda, SV boşaltma® zorunludur ve transeptal/ ventriküler apeks havalandırma (vent) veya Impella cihazı gibi bir boşaltma cihazı eklenerek elde edilebilir.

® SV ventilasyonu,- kardiyoplejinin başarılı bir şekilde verilmesinden önce sistemik soğutma sırasında miyokardiyal korumanın önemli bir yardımcıdır. Geleneksel olarak, SV 'vent' (havalandırma) sağ superior pulmoner ven yoluyla yerleştirilir ve mitral kapaktan SV'ye yönlendirilir.

Kardiyojenik şoklu hastalarda Kısa- süreli mekanik dolaşım desteği (MDD) kullanımına yönelik tavsiyeler

- o Kardiyojenik şoklu hastalarda İ-K, K-K, Kp-Kp olarak kısa süreli MDD düşünülmelidir. Diğer endikasyonlar arasında kardiyojenik şokun sebebini tedavi etmek veya Uzun süreli MDD veya transplantasyon nedeninin tedavisi yer alır. (IIa^a C^b)
- o IABP, kardiyojenik şok nedeninin tedavisi (yani akut MI'nin mekanik komplikasyonu) veya uzun süreli MCS veya transplantasyon dahil olmak üzere İ-KBTR, K-K, Kp-Kp olarak kardiyojenik şoklu hastalarda düşünülebilir. (IIb, C)
- o IABP, MI sonrası kardiyojenik şokta rutin olarak önerilmez. (III B)

Kısaltmalar: Kp-Kp= Köprüye-köprü; K-K=Karara köprü; İ-K= İyileşmeye köprü; IABP=İntra-aortic ballon pompası; MDD=Mekanik dolaşım desteği. **a** = Sınıfın tavsiyesi **b** = Kanıtın düzeyi.

EK Tablo 22. Kısa Süreli MDD'nin Özellikleri. Perkütan MDD, Dört Devre Konfigürasyonundan Biri ile Karakterize Edilebilir

1. İntra-aortik cihazlar,
2. Transvalvüler aort (Impella),
3. Sol atriyumdan sistemik artere (Tandem Heart),
4. Sağ atriyumdan sistemik artere (veno-arteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu).

	İABB	Impella (2.5, CP, 5.0a)	Tandem Heart	VA-ECMO
Sokma	AO'ya femoral veya aksiller arterden	SV'den AO'ya	- Venöz kanül: femoral venden SLA'ya -Arter kanülü: iliak arter	Venöz kanül: SGA. Arter kanülü: iliak arter
Mekanizma	AO basıncının diastolik artışı ve balonun sistolde söndürülmesi ile düzelen SV performansı (after-load ta azalma)	Kanı SV'den AO'ya atar	Oksijenli kanı SLA'dan aspire eder ve iliak artere geri döndürür	Oksijenlenmiş venöz kanın bir membran oksijenatöründen ekstrakorporeal santrifüj pompası aracılığıyla boşaltılması ve oksijenli kanı iliak artere geri pompalanması
SV boşaltma	(+)	(++)	(++)	Periferik kanülasyonda SV aşırı yüklenmesi sadece SGV boşaltma
Teknik karakteris-tikler	- Kanül boyutu 7-8 F - Kardiyak debi: 0,3-0,5 L/dk - Pulsatil akış	- Kanül boyutu CP için 12-14 F. Impella 5.0 için 21 F - Kardiyak debi: 2.5-5.0 L/dk - Eksenel pompa ile maksimum 51000 dev/dk hız ile sürekli akış	Kanül boyutu 21 F venöz ve 12-19 F arteriyel - Kardiyak debi: 4 L/dk - Santrifüj pompa ile sürekli akış; maksimum pompa hızı ile 7500 devir/dk	- Kanül boyutu; venöz 19-25 F ve arteriyel: 15-19 F - Kardiyak debi: 7 L/dk'ya kadar - Santrifüj yoluyla sürekli akış maksimum 5000 devir/dk. hızı sahip pompa
Süre	Günlerden haftalara	- Impella 2.5 ve CP için 10 gün ve Impella 5.0 için 3 hafta	2-3 hafta	- 3-4 hafta ve bazen daha uzun

devam ediyor

EK Tablo 22. (devamı)

	İABB	Impella (2.5, CP, 5.0a)	Tandem Heart	VA-ECMO
Avantajlar	Kolay yerleştirme, ayarlama; K-Lab zorunlu değil, ekstrakorporeal kan yok; koroner ve serebral akışı artırır	K-Lab'de EKG ve nabız dan bağımsız nispeten kolay yerleştirme, ekstrakorporeal kan yok	ECMO'ya göre ritimden bağımsız, daha az yapay yüzey AS/ prostetik aort kapaklı hastalarda kullanılabilir; SV trombusünde bile kullanılabilir	Ritim bağımsız, K-Lab gerekliliği yok, hızlı yerleştirme; CPR durumlarında veya malin aritmi sırasında bile tam dolaşım desteği. SĞV ve SV'nin birleşik desteğinin, oksijenasyonda hızlı düzelmeye ve hızlı uygulama imkanı, tam kardiyopulmoner bypass sağlanması
Dezavantaj/ Komplikasyonlar	- EKG/nabıza bağımlı (çoğunlukta taşıkardi ve düzensiz ritimlerde etkisizdir) - Ekstremitte iskemisi - Hemoliz - Trombositopeni - Kanama - Enfeksiyon	- Ekstremitte iskemisi - Hemoliz - Kanama - Enfeksiyon	- Ekstremitte iskemisi - Kanama - Transseptal ponksiyon gerektiren kompleks implantasyon - Enfeksiyon	- Hemoliz, tromboembolik komplikasyonlar (geniş yapay yüzey), böbrek yetmezliği, ekstremitte iskemisi/ampütasyon, enfeksiyon ve kanama - SV aşırı yüklemesi-periferik kanülasyon ilişkili SV afterloadundaki bir artış ile SV distansiyonu ve pulmoner konjesyonu ve miyokardiyal düzelmeyi bozabilir - SV dekompresyon stratejileri septostomi gibi ek prosedürleri içerir. İABB, Impella ve hibrit devre konfigürasyonu - Periferik kanülasyon - Harlequin sendromu (eksis retrograd dolum ve oksijenasyondan kaynaklanan üst vücut hipoksisi); periferik kanülasyon ile retrograd perfüzyon sırasında oksijeniz serebral kan akışı meydana gelir. Üçlü kanülasyonlu veno-arteriyovenöz konfigürasyon, üst vücut hipoksisini önler
Kontraindikasyonlar	- Orta ila şiddetli AR şiddetli aort hastalığı	- Şiddetli AS; Protez aort kapağı - SV trombusü - VSD - PDH	- Şiddetli AY - Aort diseksiyonu - PDH - SĞVY - VSD - Sistemik AKOAG'ı tolere edememe	- Şiddetli AY - Aort diseksiyonu - Sistemik AKOAG'ı tolere edememe

Kısaltmalar: AO = aorta; EKG = Elektrokardiyogram; ECMO = ekstrakorporeal membrane oxygenation (Ektrakorporeal membran oksijenasyonu), IABP = intra-aortic balloon pump (Intraaortik balon pompası), SLA = Sol atriyal; SV = Sol ventriküler; SGA = Sağ atriyum; r.p.m. = revolutions per minute (dakikada devir); SĞV = Sağ ventrikül rig; VA = veno-arteriyel; VSD = ventriküler septal defekt. Perkütan mekanik dolaşım destekleri, dört devre konfigürasyonundan biri ile karakterize edilebilir: 1. intra-aortik cihazlar; 2. transvalvüler aort (Impella); 3. sistemik artere giden sol atriyum (TandemHeart); 4. sağ atriyumdan sistemik artere (veno-arteriyel ekstrakorporeal membran oksijenasyonu). a = Impella 5.0 için kanülasyon için cerrahi kesim zorunludur.

11.3.11 Taburcu Olmadan Önce Değerlendirme ve Taburcu Olduktan Sonra Tedavi Yönetim Planlaması

Akut KY'li hastaların önemli bir kısmı minimum kilo kaybı veya hiç kilo kaybı olmadan ve daha da önemlisi kalıcı konjesyon ile taburcu edilir. Taburcu edilmeden önce devam eden konjesyon, daha yüksek yeniden kabul ve ölüm riski ile ilişkilidir. Bu nedenle, diüretik dozu da dahil olmak üzere tedavi, hastayı konjesyondan uzak tutmak için optimize edilmelidir.

- o Akut dekompanse KY ile kabul edilen hastalarda, hemodinamik instabilite (sempomatik hipotansiyon), ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu veya hiperkalemi varsa olası doz azaltma veya kesilmesi dışında oral OTT'ye devam edilmelidir.
- o İntravenöz tedavi ile hemodinamik stabilizasyon sağlandığında. Tedavi, taburcu olmadan önce tedavi optimize edilmelidir.
 - Tedavi optimizasyonunun üç ana amacı vardır: İlk olarak, konjesyonu rahatlatmak. İkincisi, taburculuk sonrası sonucu etkileyen demir eksikliği gibi komorbiditeleri tedavi etmek. Üçüncüsü, sonuç üzerinde faydalı etkileri olan oral OTT'yi başlatmak veya yeniden başlatmak. Dozlar taburcu edilmeden önce ve/veya taburculuk sonrası erken fazda artırılarak yükseltilebilir.

Çalışmalar, bugüne kadar prospektif randomize çalışmalar yapılmamış olmasına rağmen, tıbbi tedavinin bu şekilde optimize edilmesinin 30 günlük yeniden kabul riskinin daha düşük olmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Retrospektif analizler, AKY’de hastaneye yatış sırasında beta-bloker tedavisinin kesilmesinin veya dozunun azaltılmasının daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir.

- o Daha önce ACE-I/ARB kullanmamış olanlar da dahil olmak üzere, yakın zamanda hastaneye yatırılan stabil kalp yetersizliği hastalarında ARNI başlatılması güvenlidir ve bu ortamda düşünülebilir.

Yakın zamanda, SVEF’lerinden bağımsız olarak, KY nedeniyle hastaneye yatırılan diyabetik hastalarda Sotagliflozin ile yapılan ileriye dönük bir randomize çalışmada da güvenlik ve daha iyi sonuçlar gösterilmiştir.

- o Taburcu olduktan sonraki 1-2 hafta içinde bir kontrol ziyareti yapılması önerilir. Bu takip ziyaretinin bileşenleri, KY semptom ve bulgularının izlenmesi, volüm durumunun değerlendirilmesi, kan basıncı, kalp hızı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve muhtemelen NP’leri içeren laboratuvar ölçümlerini ihtiva etmelidir.
- o Taburcu edilmeden önce yapılmadığında demir durumu ve karaciğer fonksiyonu da değerlendirilmelidir. Klinik değerlendirme ve laboratuvar incelemelerine dayanarak, KYDEF için hastalığı modifiye edici tedavinin daha fazla optimizasyonu ve/veya başlatılması yapılmalıdır.

Retrospektif çalışmalar gösteriyor ki, böyle bu yaklaşım, bugüne kadar prospektif randomize çalışmalar yapılmamış olsa da, 30 günlük daha düşük yeniden kabul oranları ile ilişkilidir.

12 KARDİYOVASKÜLER KOMORBİDLER

12.1 Aritmiler ve İletim Bozuklukları

12.1.1 Atriyal Fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon (AF) ve KY sıklıkla birlikte bulunur. Yapısal kardiyak remodeling, nörohormonal sistemlerin aktivasyon ve hıza-bağlı SV bozukluğu gibi mekanizmalar yoluyla birbirlerine neden olabilir veya şiddetlendirebilirler. AF gelişen KY hastalarının oranı yaş ve KY şiddeti ile artar. AF, KY’ye neden olduğunda, klinik seyir, KY’nin diğer nedenlerinden (taşikardiyomiyopati olarak adlandırılır)⁵²⁴ daha olumlu görünmektedir. Buna karşılık, kronik KY hastalarında AF gelişimi, inme ve artmış mortalite dahil olmak üzere daha kötü prognoz ile ilişkilidir.

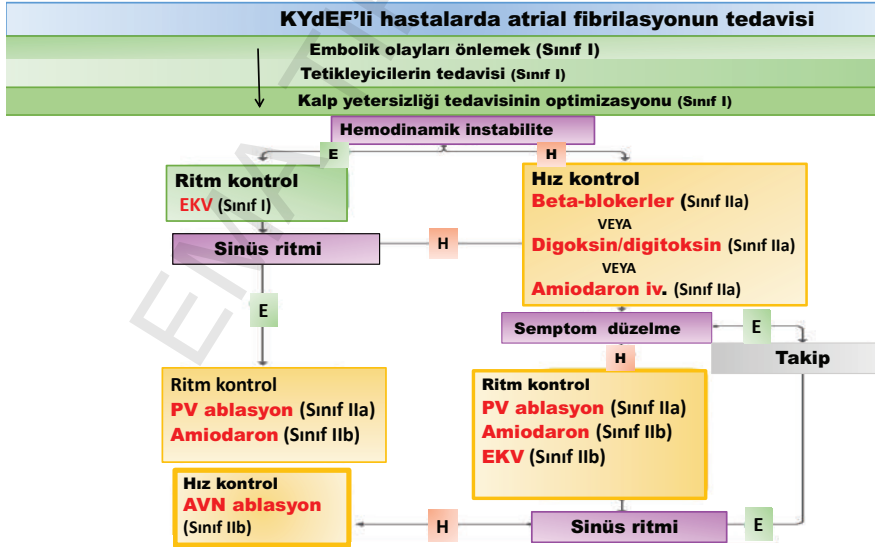
Akut kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların taburculuk öncesi ve erken taburculuk sonrası erken takibi için tavsiyeler

- o KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların taburcu olmadan önce persistan konjesyon bulgularını dışlamak ve oral tedaviyi optimize etmek için dikkatle değerlendirilmesi önerilir. (I^a C^b)
- o Taburcu olmadan önce kanıta dayalı oral tıbbi tedavi uygulanması önerilir. (IC)
- o Konjesyon, ilaç toleransını değerlendirmek ve kanıta- dayalı tedaviyi başlatmak ve/veya artırarak titre etmek için taburcu olduktan 1-2 hafta sonra erken bir takip ziyareti önerilir. (IC)
- o Semptomları düzeltmek ve yeniden hastaneye yatışları azaltmak için, serum ferritin <100 ng/ml veya serum ferritin 100-299 ng/ml TSAT <%20 olarak tanımlanan demir eksikliği için ferrik karboksimaltoz düşünülmelidir.⁵¹² (IIa, B)

Kısaltmalar: THR=heart failure; TSAT=Transferrin saturasyonu; **a** = Tavsiyenin sınıfı; **b** = Kanıtın düzeyi.

Eşzamanlı KY ve AF'si olan hastaların yönetimi Şekil 14'te özetlenmiştir. Şunları ihtiva etmektedir:

1. Atriyal fibrilasyonun muhtemel sebepleri ve tetikleyicilerini tanımak ve tedavi etmek.
2. KY'nin tedavisi
3. Embolik olayları önlemek
4. Hız kontrolü
5. Ritim kontrolü.



Şekil 14. Kalp yetersizliği hastasında atrial fibrilasyonun Yönetimi.

Kısaltmalar: AF=Atriyal fibrilasyon; AVN=Atriyoventriküler düğüm; EKV=Elektriki kardiyover-siyon; =; İV=İntravenöz; PV=Pulmoner ven. Öneri sınıfları için renk kodu: Öneri Sınıfı I için Yeşil; Tavsiye Sınıfı IIa için sarı, (tavsiye sınıfları hakkında daha fazla ayrıntı için Tablo 1'e bakın).

Tetikleyicilerin belirlenmesi ve kalp yetersizliğinin tedavisi

Hipertiroidi, elektrolit bozuklukları, kontrolsüz hipertansiyon, mitral kapak hastalığı ve enfeksiyon gibi potansiyel nedenler veya tetikleyici faktörler belirlenmeli ve düzeltilmelidir. AF nedeniyle kötüleşen konjesyon diüretiklerle tedavi edilmelidir. Konjesyonun giderilmesi sempatik uyarı ve ventriküler hızı azaltabilir ve sinüs ritmine spontan dönüş şansını artırabilir.

- o AF'nin varlığı, beta-blokerlerin prognostik faydalarını azaltabilir veya ortadan kaldıracaktır ve ivabradini etkisiz hale getirebilir. KY için bazı tedavileri; ACE-İ biraz ve muhtemelen KRT dahil olmak üzere AF gelişme riskini azaltır.

Embolik olayların önlenmesi

Kontrendike olmadıkça, KY ve paroksizmal, persistan veya kalıcı AF'si olan tüm hastalara oral, uzun süreli bir antikoagülan önerilir.

- o Direkt etkili oral antikoagülanlar (DOAK'lar), AF'si olan ve ciddi mitral stenozu ve/veya mekanik kapak protezi olmayan hastalarda tromboembolik olayların önlenmesi için tercih edilir, çünkü bunlar vitamin K antagonistlerine (VKA'lar) benzer etkinliğe sahiptir, ancak intrakraniyal kanama riski daha düşüktür.
- o Oral antikoagülasyon için kontrendikasyonu olan KY ve AF'li hastalarda sol atriyum apendiksini kapatılması düşünülebilir, ancak randomize çalışmalardan elde edilen veriler oral antikoagülanlara kontrendikasyonu olan hastaları içermemektedir.

Hız kontrolü

AF ve KY hastalarında hız kontrolüne ilişkin veriler kesin değildir. Dinlenimde kalp hızı (KH) <110/dk olarak tanımlanan "hafif hız kontrolü" stratejisi, KH dinlenimde <80/dk ve orta egzersiz sırasında <110/dk olarak tanımlanan "sıkı hız kontrolü" stratejisiyle RACE II'de ve RACE ve AFFIRM çalışmalarının havuzlanmış analizinde karşılaştırıldı. Çalışmalar, iki strateji arasında sonuçta hiçbir fark göstermedi. Bununla birlikte, RACE II'deki hastaların sadece %10'u ve havuzlanmış analizdeki hastaların %17'si sırasıyla KY için hastaneye yatış veya NYHA sınıf II-III öyküsüne sahipti. Gözlemsel çalışmalarda daha yüksek kalp hızları daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

- o Dolayısı ile muhtemelen taşikardi ile ilgili kalıcı semptomlar veya kardiyak disfonksiyon durumunda (örn. taşikardi kaynaklı kardiyomiopati) daha düşük bir kalp hızını hedefleyen tedavi kabul edilebilir bir başlangıç yaklaşımıdır. Beta-blokerler, KYdEF veya KYhdEF'li hastalarda, bu hastalarda saptamış güvenlikleri nedeniyle hız kontrolü için kullanılabilir (**bkz. Bölüm 5.3.2**).
- o Beta-blokerlere rağmen ventriküler hız yüksek kaldığında veya beta blokerlerin kontrendike olduğu veya tolere edilmediği durumlarda Digoksin veya Digitoksin düşünülebilir. Bu nedenle beta-blokerlere bir alternatif olarak da düşünülebilir.

- o NYHA sınıf IV ve/veya hemodinamik instabilitesi olan hastalar için, İV Amiodaron ventriküler hızı düşürmek için düşünülebilir.
KYKEF için, herhangi bir ajanın etkinliğini gösteren çok az kanıt vardır. RA-TE-AF çalışmasında, kalıcı AF ve NYHA sınıf II-IV semptomları olan hastalarda digoksin ile Bisoprolol karşılaştırılmıştır. Bisoprolol ile karşılaştırıldığında, digoksin, yaşam kalitesi üzerinde 6. ayda (birincil son nokta) aynı ve EHRA ve NYHA fonksiyonel sınıfı üzerinde daha iyi bir etkiye sahipti. Hastaların sadece %19'unda SVEF <%50 olduğundan bunların çoğu KYhDEF veya KYKEF olarak kabul edilebilir.
- o AV düğüm ablasyonu; tıbbi tedaviye rağmen ventriküler hız kontrolü kateter ablasyonu ile rtm kontrolü kötü olan; kateter ablasyonu ile ritim kontrolü için uygun olmayan veya biventriküler pacing'li hastalarda düşünülebilir.

Ritim kontrolü

Yüksek ventrikül hızları ve hemodinamik instabilite ile başlayan hastalarda, tromboembolik risk değerlendirildikten sonra, akut kötüleşen KY durumunda acil elektriksel kardiyoversiyon önerilir.

- o Optimal farmakolojik tedaviye rağmen kalıcı ve semptomatik AF'li hastalarda semptomları düzeltmek için kardiyoversiyon da düşünülmelidir.
- o Oral antikoagülan ile kronik tedavi almayan ve AF başlangıcı >48 saat olan hastalarda, kardiyoversiyondan önce en az 3 haftalık tedavi edici antikoagülasyon veya transözofageal ekokardiyografi gereklidir.
- o Farmakolojik kardiyoversiyon tercih edildiğinde, diğer antiaritmik ilaçlar (yani propafenon, flekainid, dronedaron) KYDEF'de daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğundan, Amiodaron tercih edilen ilaçtır. Amiodaron, kardiyoversiyondan sonra KY hastalarının sinüs ritminde kalmasına yardımcı olabilir.

Kalp yetersizliği hastalarını ihtiva eden ve hız kontrolü ve ritim kontrol stratejileri ile sonraki antiaritmik ilaçlara dayalı olanlarla karşılaştıran çalışmalar, bir stratejinin diğerine göre üstün herhangi bir faydasını gösteremedi.

Daha yakın zamanlarda, erken AF'si olan, %28,6'sı KY olan hastaları kaydeden EAST-AFNET 4, medyan 5.1 yıllık takipten sonra normal bakıma atananlara karşı erken ritim kontrolüne atanan hastalarda daha düşük ölüm, inme veya kötüleşen KY veya akut koroner sendrom için hastane yatışın primer sonlanım noktası erken oluştuğu için erken durdurulmuştur. Bununla birlikte, ritim kontrol stratejisine atanan hastaların daha yakın bir takibi vardı, bu da onların daha iyi sonuçlarını etkilemiş olabilir. Ritim kontrol kolundaki hastaların çok azına (%19,4) kateter ablasyonu yapıldı.

CASTLE-AF çalışmasına kayıtlı kalıcı veya paroksizmal AF, SVEF <%35 ve implante edilmiş bir cihazı (ICD veya CRT-D) olan 363 hastalarda sol atriyum (SLA) kateter ablasyonu ile tıbbi tedavi (TT), hız veya ritim kontrol stratejisi için karşılaştırıldı. Tüm nedenlere bağlı ölüm veya KY hastaneye yatışlarının primer sonlanım noktası, TT grubuna kıyasla ablasyon grubunda daha az hastada meydana geldi; sırası ile 51 hasta (%28,5), 82 hasta (%44,6) HR (Hazard ratio); %95 güven

aralığı (GA), 0.62; 0,43-0,87; P=0,007]. Ayrıca, diğer sonlanım noktaları, tüm nedenlere bağlı veya KV ölüm veya kötüleşen KY, kateter ablasyonu ile azaldı. Bu çalışma, kateter ablasyonunun oldukça seçilmiş KYdEF'li hastaların prognozunu düzeltebileceğini düşündürmektedir. Ancak, çok seçilmiş 3013 hastanın 363'ü körleme değildi (non-blinded), iki tedavi stratejisi arasında gruplar arası geçişler vardı ve gözlemlenen olay sayısı düşüktü: Ablasyon ve TT gruplarında tüm nedenlere bağlı ölüm sırasıyla 24 (%13.4) ve 46 (%25.0); KY için hastane yatışı sırasıyla 37 (%20.7), 66 (%35.9) bulundu.

CABANA çalışması, semptomatik AF'si olan 2204 hastayı içeren, araştırmacı tarafından başlatılan, açık etiketli, çok merkezli, randomize bir çalışmadır (*investigator-initiated, open-label, multicentre, randomized trial*). Çalışma, tüm popülasyonda ölüm, sekelli inme, ciddi kanama veya kardiyak arrest gibi primer bileşik sonlanım noktası üzerinde AF ablasyon stratejisinin tıbbi bakıma göre bir faydasını göstermedi. NYHA sınıf semptomları >II olan 778 hastanın (%35) bir analizinde, primer sonuç kateter ablasyon grubunda 34 hastada (%9.0) ve ilaç tedavisi grubunda 49 (%12.3) hastada meydana geldi (HR; %95 CI, 0.64; 0.41-0.99). Bununla birlikte, bu çalışmada da olay sayısı az bulundu ve kalp yetersizliği semptomları ile hastaların sadece %73'ünde mevcut olan SVEF'ye dayalı olarak tanımlandı ve SVEF vakalarının sırasıyla %79 ve %11,7'sinde >%50 ve %40-49 idi.

- o Hem CASTLE-AF hem de CABANA, kateter ablasyonunun hastaların semptomları üzerinde oldukça anlamlı bir etki gösterdi.

Diğer iki prospektif çalışma, KYdEF ve kalıcı AF'si olan hastaları kaydetmiştir, bir çalışmada kateter ablasyonu veya TT'ye (AMICA çalışması, n = 140) ve diğerinde kateter ablasyonu veya Amiodarona (AATAC çalışması, n = 203) randomize edilmiştir. İlk çalışma, iki grup arasında SVEF artışında herhangi bir fark göstermedi. İkinci çalışma, planlanmamış hastaneye yatışları ve mortalitede azalma ile birlikte, primer sonlanım noktası AF tekrarı açısından kateter ablasyonunun üstünlüğünü gösterdi. AMICA çalışmasının aksine, ancak CASTLE-AF'ye uygun olarak, AATAC ayrıca SVEF üzerinde kateter ablasyonunun faydasını göstermiştir.

Sonuç olarak, KY ve AF'si olan hastalarda hız kontrolüne karşı antiaritmik ilaçlarla ritim kontrolü stratejisi lehine yeterli kanıt yoktur.

- o Kateter ablasyonuna karşı TT ile yapılan randomize çalışmaların sonuçları, semptomlarda tutarlı bir düzelmeye gösterirken, mortalite ve hastaneye yatışla ilgili sonuçlar, kesin sonuca varmaya izin veremeyecek kadar nispeten az sayıda olayla elde edildi.

Kalp yetersizliği hastalarında atriyal fibrilasyon tedavisi için tavsiyeler

Antikoagülasyon

- o AF, KY ve CHA2DS2-VASc skoru erkeklerde ≥ 2 veya kadınlarda ≥ 3 olan tüm hastalarda oral antikoagülan ile uzun süreli tedavi önerilir.⁷ (I^aA^b)
- o Orta veya şiddetli mitral stenozu veya mekanik protez kalp kapak olanlar hariç, KY hastalarında VKA'lara tercih olarak DOAK'lar önerilir. (IA)
- o CHA2DS2-VASc skoru erkeklerde 1 veya kadınlarda 2 olan AF hastalarında inmeyi önlemek için oral antikoagülan ile uzun süreli tedavi düşünülmelidir. (IIa, B)

Hız kontrolü

- o KY ve AF'si olan hastalarda kısa ve uzun dönem hız kontrolü için Beta-blokerler düşünülmelidir. (IIa, B)
- o Beta-blokerlere rağmen ventrikül hızı yüksek kaldığında veya beta-blokerlerin kontrendike olduğu veya tolere edilmediği durumlarda Digoksin düşünülmelidir. (IIa, C)

Kardiyoversiyon

- o Yüksek ventrikül hızları ve hemodinamik instabilite ile başvuran hastalarda KY'nin akut kötüleşmesi durumunda acil EKV önerilir. (IC)
- o Optimal tıbbi tedaviye rağmen AF ile KY semptomlarının kötüleşmesi arasında bir ilişki olan hastalarda kardiyoversiyon düşünülebilir. (IIb,B)

AF kateter ablasyonu

- o Paroksizmal veya persistan AF ile TT'ye rağmen devam eden KY semptomlarının kötüleşmesi arasında açık bir ilişki varsa, AF'nin önlenmesi veya tedavisi için kateter ablasyonu düşünülmelidir. (IIa,B)

Kısaltmalar: AF= Atriyal fibrilasyon; EKV= Elektrik kardiyoversiyon; KY= Kalp yetersizliği; DOAK= direkt-etkili oral antikoagülan; TT= Tıbbi tedavi; VKA= Vitamin K antagonistler. **a** = tavsiyenin sınıfı. **b** = Kanıtın düzeyi

CHA₂DS₂-VASC=Konjestif kalp yetersizliği veya sol ventrikül disfonksiyonu, Hipertansiyon, Yaş ≥75 (2 puan), Diyabet, İnme (2 puan)-Vasküler hastalık (geçirilmiş MI, periferik arter hastalığı ve ort plakları), Yaş 65-74, Cinsiyet kategorisi (kadın) (1 puan) diğer faktörler 1 puandır.

12.1.2 Ventriküler Aritmiler

Ventriküler aritmiler bir komplikasyon ve bazı durumlarda ise KY'nin nedeni olabilir. Sık ventriküler erken atımlar (VEa'lar) geri dönüşümlü sistolik disfonksiyona yol açabilir. Olası faktörler arasında disenkroni ve anormal kalsiyum kullanımı sayılabilir.⁵⁶⁰

- o Kalp yetersizliğindeki ventriküler aritmilerin baştaki tedavi yaklaşımı, potansiyel presipitanların (elektrolit anormallikleri, özellikle hipo/hiperkalemi ve pro-aritmik ilaçlar dahil) düzeltilmesinin yanı sıra KY ilaç tedavisinin optimizasyonunu kapsamalıdır. İskemi tetikleyici bir faktör olabilse de revaskülasyonu ventriküler aritmi riskini azalttığı gösterilememiştir.
- o Amiodaron, ventriküler aritmilerin baskılanmasında etkilidir. Ancak, ani kardiyak ölüm veya genel mortalite insidansını düşürmez. Erken ventriküler kontraksiyon (EVK) ile indüklenen kardiyomiyopati olan hastalarda Amiodaron uygulamasının tekrarlayan aritmileri azalttığı ve semptomları ve SV fonksiyonunu düzelttiği düşünülebilir, ancak ilacın yan etkileri dikkate alınmalıdır (Diğer ilaçlar **Ek Metin 12.1'de** tartışılmıştır).

- o VEA'ların radyofrekans ablasyonu, VEA'lar LV işlev bozukluğuna katkıda bulunduğu, taşikardiyomiyopati hastalarda SV işlevini ve muhtemelen sonuçları düzeltebilir. Temel PVC yükündeki sürekli azalma, takip sırasında daha düşük kardiyak mortalite, kalp transplantasyonu veya KY nedeniyle hastaneye yatış riskiyle ilişkilendirilmiştir.

12.1.3 Semptomatik Bradikardi, Aralar (Pauses) ve Atriyoventriküler Blok

Kalp pili tedavisi (Pacemaker) endikasyonları KY hastalarında diğer KV hastalığı olanlardan farklı değildir. Sağ ventrikül (SĞV) pacinginin, uzun vadede KY'ye yol açan SV sistolik fonksiyonu üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceğine dair çok sayıda kanıt vardır.

Sık ventriküler pacing gerektiren KYDEF'li hastalar, örneğin AV bloklu veya yavaş AF'li ve sistolik disfonksiyonlu hastalara, BLOCK-HF (*Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block*-Atriyoventriküler Blok ve Kalp Yetersizliği Hastalarında Biventriküler ve Sağ Ventriküler Pacing) çalışmasında gösterildiği gibi, olumsuz sonuçlardan kaçınmak için standart kalp pili yerine KRT implante edilmelidir.

SĞV pacing'e daha fizyolojik bir alternatif arayışında, fizyolojik pacing giderek daha fazla benimsenmektedir. His demeti pacing'li ardışık 304 hasta ile SĞV pacing'li 433 ardışık hastanın randomize olmayan bir karşılaştırmasında, önceki grupta daha az KY hastaneye yatış ve daha düşük mortalite eğilimi vardı. Bu teknik umut verici olsa da rolünü doğrulamak için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

12.2 Kronik Koroner Sendromlar

Koroner arter hastalığı (KAH), sanayileşmiş, orta gelirli ve giderek daha düşük gelirli ülkelerde KY'nin en yaygın nedenidir.

- o Yeni başlayan KY ile başvuran tüm hastalarda KY'nin olası nedeni olarak düşünülmalıdır.

Kalp yetersizliği ve kronik koroner sendromlu (KKS) hastaların tanınması, KKS ile ilgili son 2019 ESC Kılavuzlarında rapor edilmiştir. Kalp yetersizliği olan hastalar, KKS semptom ve/veya bulgularını değerlendirmek için dikkatli bir şekilde incelenmelidir.

Klinik ve aile hikayesi, fizik muayene, EKG ve görüntüleme testleri önerilir.

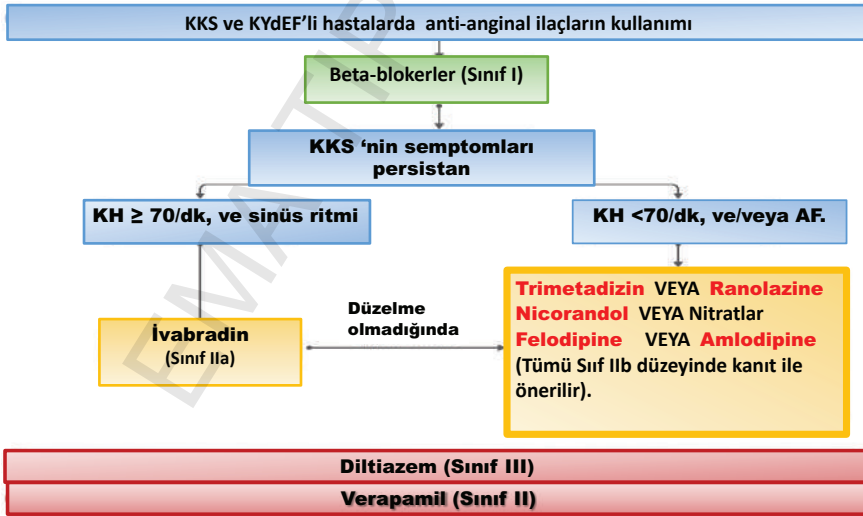
Olası egzersiz intoleransı ve artmış diyastol sonu SV basınçlarının etkileri nedeniyle KY hastalarında invazif olmayan ve invazif testler kullanılarak iskeminin belgelenmesi zor olabilir. KAH varlığını ve yaygınlığını belirlemek ve potansiyel revaskülarizasyon endikasyonunu değerlendirmek için koroner anjiyografi veya CTCA yapılabilir (*bkz. Bölüm 4.3*).

12.2.1 Tıbbi Tedavi

- o Beta-blokerler, prognostik yararları nedeniyle KYdEF ve KAH olan hastalarda tedavinin temel dayanağıdır. İvabradin, beta-blokerlere bir alternatif olarak (kontrendike olduğunda) veya kalp hızı ≥ 70 /dk sinüs ritmindeki hastalarda ek anti-anjinal tedavi olarak düşünülmelidir.

Diğer anti-anjinal ilaçlar (örn. amlodipin, felodipin, nikorandil, ranolazin ve oral veya transdermal nitratlar), sonuçlar üzerindeki etkilerine ilişkin veriler nötr veya eksik olmasına rağmen semptomların tedavisinde etkilidir. Trimetazidin, halihazırda beta-bloker kullanan KYdEF ve KKS'li hastalarda SV fonksiyonu ve egzersiz kapasitesinde düzelme gibi ilave etkilere sahip gibi görünmektedir.

- o Beta-bloker ve/veya ivabradine rağmen KY ve anjinası olan hastalarda trimetazidin veya diğer antianjinal ilaçlar düşünülebilir.
- Kısa etkili nitratlar, hipotansiyona neden oldukları için KY hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.
- Diltiazem ve verapamil, KY hastalarında KY ile ilişkili olayları artırır ve kontrendikedir. KYHdEF'li hastalarda antianjinal ilaçların kullanımına yönelik algoritma Şekil 15'te gösterilmiştir.



Şekil 15. Düşük ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetmezliği olan hastalarda kronik koroner sendromun tıbbi tedavisi için algoritma.

Kısaltmalar: KKS=Kronik koroner sendrom; KYdEF=Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KH=Kalp hızı. Öneri sınıfları için bazı renk kodu: Öneri Sınıfı I için Yeşil; Tavsiye Sınıfı IIa için sarı, Sınıfı III için kırmızı (tavsiye sınıfları hakkında daha fazla ayrıntı için **Tablo 1** 'e bakın)

- Beta-blokerler, uzun etkili nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri (KKB'ler), İvabradin, Ranolazin, Trimetazidin, Nikorandil ve bunların kombinasyonları, anjinalı rahatlaması için KYkEF'de düşünölmelidir, ancak KY ve koroner sonlanım noktasında noktalarında önceden görölen bir yarar yoktur. Düşük doz Rivaroksaban, dekompanse KY atağının ardından KY ve KAH'li katılımcılarda ölüm, MI veya inme risklerini azaltmada etkinliğı ve güvenliğinin değeriendirildiğı bir çalışma olan COMMANDER-HF çalışması günde iki kez 2.5 mg, rivaroksabanın KYdEF ve KKS hastalarında prognostik fayda sağlamadı. Bu çalışma, KYdEF'li hastaları ve kayıt anından itibaren 21 gün içinde meydana gelen son zamanlarda kötöleşen KY epizodunu ihtiva etmiştir. Bu hastalar KY ile ilgili olaylar açısından yüksek risk altındadır ve bunlar araştırmadaki ölümlerin ve hastaneye yatışların ana nedenidir. Rivaroxaban'ın bu olaylar üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Buna karşılık, COMPASS çalışmasının önceden belirlenmemiş bir alt grup analizinde, Aspirine ek olarak düşük dozda rivaroksaban, KY'li hastalarda, özellikle KYhdHFEF veya KYkEF olmak üzere iskemik olaylarda azalma ile ilişkilendirilmiştir.
- Bu verilere dayanarak, KAH (veya periferik arter hastalığı) ve KY, SVEF >%40, sinüs ritminde olan hastalarda, yüksek inme riski ve düşük hemorajik riski olan hastalarda düşük doz rivaroksaban düşünölebilir.

12.2.2 Miyokardiyal Revaskülarizasyon

Kalp yetersizliğı hastalarında miyokardiyal revaskülarizasyonun yararına ilişkin veriler sınırlıdır.

STICH çalışmasında, koroner arter baypas greftleme (KABG), KAH'lı, KABG'ye uygun ve SV fonksiyonu azalmış (EF \leq %35) hastalarda TT ile karşılaştırdı. 56 aylık medyan takipte, KABG ile TT grupları arasında, çalışmanın primer sonucu her nedene bağlı ölüm oranı açısından anlamlı bir fark yoktu. Genişletilmiş takip raporu, kontrol grubuna kıyasla KABG grubunda ölümdede anlamlı bir azalma olduğunu gösterdi (%58.9'a karşı %66.1; HR 0.84; %95 GA, 0.73-0.97; P = 0.02). KV ölüm ve kombine sonlanım noktası KV hastane yatışı ve tüm sebeplerden ölüm KABG'den sonra 10 yıllık takipte anlamlı azalmıştır. STICH çalışmasının post hoc analizleri ne miyokardiyal canlılık ne anjina ne de iskeminin revaskülarizasyon sonrası sonuçlar ile ilgisini gösterdi.

HEART (*The Heart Failure Revascularisation Trial*) çalışması, planlanan 800 hastanın yalnızca 138'inin kaydedilmesiyle yetersizdi ve KABG veya MT.alan KY hastaları arasında sonuçlarda farklılıklar gösteremedi.

Günümüzde KYdEF'li hastalarda perkütan koroner girişimi (PKG) TT ile karşılaştıran rapor edilmiş bir RKÇ mevcut değildir. Ancak, REVIVED-BCIS2 çalışması hasta alımını tamamladı (*ClinicalTrials.gov Tanımlayıcı: NCT01920048*). Ayrıca, KYdEF'li hastaları dışlayan bu tür randomize çalışmalar nedeniyle, PCI ile KABG'yi karşılaştıran hiçbir randomize çalışma yoktur.

Çok damar hastalığı ve KYdEF'si olan 4616 hastayı içeren bir prospektif kayıtta, eğilim skor eşleştirmesi (*propensity-score matched*),® eğilim skoru eşleştirilmiş karşılaştırmalar, özellikle tam revaskülarizasyonu olmayan hastalarda ve daha yüksek inme riski ile ilişkili KABG'li hastalarda, PKG ile KABG grubunda, daha yüksek MI riski ile ilişkili benzer sağkalım (ortalama takip süresi 2.9 yıl) gösterdi. Çok damar hastalığı olan 4616 hastayı içeren bir prospektif kayıtta ve A eğilim uyumlu analiz, SV disfonksiyonu ve KABG ile tedavi edilen çok damar hastalığı olan diyabetik hastalarda PKG ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük ölüm veya majör KV olay riski gösterdi.

- KABG, orta veya şiddetli SV disfonksiyonu ve sol ana veya kompleks koroner hastalığı olan hastalarda da PKG'den daha iyi sonuç ile ilişkilendirildi. İki meta-analiz, KABG'nin PKG ve/veya TT ile karşılaştırıldığında mortalite, MI ve tekrarlanan revaskülarizasyon dahil daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu doğruladı.

Düşük Ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında miyokardiyal revaskülarizasyon için tavsiyeler

- o Cerrahiye uygun hastalarda, özellikle diyabeti varsa ve çok damar hastalığı olanlarda KABG ilk tercih revaskülarizasyon stratejisi olarak düşünülmelidir. (IIa^a, B^b)
- o Koroner revaskülarizasyon, antianjinal ilaçları içeren OTT'ye rağmen, KYdEF, KKS'li hastalarda ve revaskülarizasyona uygun koroner anatomisi olanlarda persistan angina semptomlarını (veya anjina eşdeğeri) hafifletmek için düşünülmelidir (IIa C).
- o Koroner revaskülarizasyon ihtiyacı olan LVAD adaylarında mümkünse KABG'den kaçınılmalıdır (IIa, C).
- o Koroner anatomi (büyük damarlarda proksimal darlık >%90, sol ana veya proksimal LAD darlığı), komorbiditeler, yaşam beklentisi ve hastanın bakış açıları da dahil olmak üzere bireysel risk/fayda oranı dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra, KYdEF, KKS'li ve revaskülarizasyon için uygun koroner anatomisi olan hastalarda, koroner revaskülarizasyon sonuçları düzeltmek için düşünülebilir. (IIIb,C)
- o PKG, koroner anatomi, komorbiditeler ve cerrahi risk göz önünde bulundurularak Kalp Ekibi değerlendirmesine dayalı olarak KABG'ye bir alternatif olarak düşünülebilir. (IIb,C)

Kısaltmalar: KaBG=Korner arter 'bypass greft';KKS= Kronik koroner sendrom; LVAD=(left ventricular assist device) Sol ventriküle yardımcı cihaz; OTT= Optimal tıbbi tedavi; PKG= Perkutan koroner girişim. **a** = Tavsiyenin sınıfı. **b** = Kanıtın düzeyi.

® Gözlemsel verilerin istatistiksel analizinde, eğilim skor eşleştirmesi, tedaviyi almayı öngören ortak değişkenleri hesaba katarak bir tedavinin, politikanın veya başka bir müdahalenin etkisini tahmin etmeye çalışan istatistiksel bir eşleştirme tekniğidir.

12.3 Kalp Kapak Hastalığı

12.3.1 Aort Stenozu

Aort stenozu, SV afterload'ü artırarak ve SV hipertrofisi ve remodelingine neden olarak KY'ye neden olabilir veya kötüleştirebilir.⁵⁹¹ Şiddetli aort darlığı olan hastalarda KY semptomları ortaya çıktığında prognoz son derece kötüdür.

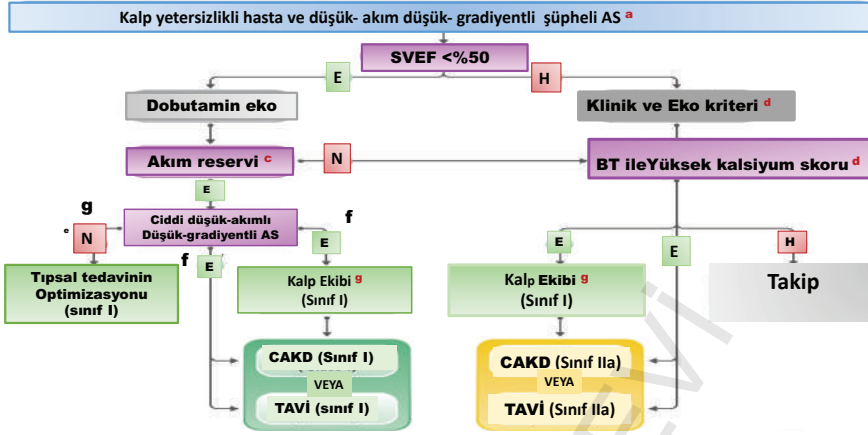
- Aort darlığı için hiçbir TT sonuçları düzeltmez. Semptomatik şiddetli aort darlığı olan tüm KY hastalarına KY tıbbi tedavi verilmelidir.
- Hipotansiyonu önlemek için vazodilatörler kullanırken dikkatli olunmalıdır.
- Önemli olarak, TT sonrası semptomların olası düzelmesi müdahaleyi geciktirmemelidir.

Şüpheli semptomatik ve ciddi yüksek gradyanlı aort darlığı varlığında (kapak alanı ≤ 1 cm², ortalama gradyan ≥ 40 mmHg), yüksek akım durumunun diğer nedenleri (örn. anemi, hipertiroidizm, arteriyovenöz şantlar) aort kapak girişimine geçmeden önce dışlanmalı ve düzeltilmelidir.

- SVEF'den bağımsız, KY semptomlu ve ciddi yüksek gradyanlı aort stenozu olan hastalarda aort kapak girişimi önerilir. Düşük akımlı gradyanlı düşük aort stenozu olan hastaların tedavisi (**Şekil 16**)'de bildirilmiştir.
- Yaşam beklentisi > 1 yıl olan hastalarda yararsızlıktan kaçınarak girişim önerilir. Transkateter aort kapak implantasyonunun (TAVI), cerrahi için yüksek ve orta risk altındaki hastalarda klinik olayları (mortalite ve sakat bırakan inme dahil) azaltmada cerrahi aort kapak replasmanından (CAKR) daha düşük olmadığı gösterilmiştir.

Düşük riskli hastalarda TAVI ve CAKR'yi karşılaştıran RKC'lerde ortalama yaş > 70 yıl ve takip 2 yıl ile sınırlandırıldı.

- Bu nedenle, < 75 yaş ve düşük cerrahi risk altındaki hastalarda (STS-PROM skoru veya EuroSCORE II < 4) CAKR önerilirken,
- TAVI ≥ 75 yaş veya yüksek cerrahi riskli/ cerrahi yasak (STS-PROM score veya EuroSCORE II < 8) olanlarda önerilir.
- Diğer tüm durumlarda TAVI ve CAKR arasındaki seçim, her prosedürün artılarını ve eksilerini yaşa, yaşam beklentisine, bireysel hasta tercihine ve klinik ve anatomik yönler dahil diğer özelliklere göre değerlendirerek Kalp Ekibi tarafından yapılmalıdır.
- Aort kapak girişimleri yalnızca hem girişimsel kardiyoloji hem de kalp cerrahisi hizmetlerini yerinde sunan ve yapılandırılmış iş birliği içinde çalışan Kalp Ekibi yaklaşımı olan merkezlerde yapılmalıdır.
- Balon aort valvüloplasti, oldukça semptomatik Akut KY'li (yani kardiyojenik şok) hastalarda; TAVI veya CAKR'ye köprü olarak veya ileri KY'de İ-K veya K-K olarak düşünülebilir.



Şekil 16. Şiddetli düşük akımlı lowgradient aort stenozu ve kalp yetmezliği olan hastaların yönetimi

Kısaltmalar: AS=Aort stenozu; BT =Bilgisayarlı tomografi; EuroSCORE II=European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II; SVEF=Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; OTT=Optimal tıbbi tedavi; CAKD=Cerrahi aort kapak değişimi; STS-PROM=Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality; TAVI=transcatheter aortic valve implantation. **a** = Kapak alanı $\leq 1 \text{ cm}^2$, tepe hız $< 4,0 \text{ m/s}$, ortalama gradyan < 40 ; atık hacmi hacmi indeksi $\leq 35 \text{ ml/m}^2$. **b** = Yaş > 70 , başka bir açıklama olmayan tipik semptomlar, sol ventrikül hipertrofisi veya sol ventrikül longitudinal fonksiyonunda azalma, ortalama gradyan $30\text{-}40 \text{ mmHg}$, kapak alanı $\leq 0.8 \text{ cm}^2$, standart Doppler dışındaki tekniklerle değerlendirilen atım hacmi indeksi $\leq 35 \text{ mL/m}^2$. **c**= Akım rezervi, atım hacmi indeksi artışı $> \%20$ olarak tanımlanır. **d** = Kalsiyum skoru erkeklerde ≥ 3000 ve kadınlarda ≥ 1600 ise AS olasıdır. Kalsiyum skoru erkeklerde ≥ 2000 ve kadınlarda ≥ 1200 ise AS olasıdır. Kalsiyum skoru erkeklerde < 1600 ve kadınlarda < 800 ise AS olası değildir. **e** = Dobutamin ekosu sırasında akış artışına (akış rezervi) yanıt olarak kapak alanında $> 1,0 \text{ cm}^2$ artış. **f** = Dobutamin ekosu sırasında akış artışına (akış rezervi) yanıt olarak kapak alanında önemli bir değişiklik olmaksızın ortalama gradyan en az 40 mmHg 'ya yükselir. **g** = AVR, < 75 yaş ve düşük cerrahi riski olan hastalarda (STS-PROM skoru veya EuroSCORE II $< \%4$) önerilirken, TAVI > 75 yaş veya yüksek/yasak cerrahi riski olan hastalarda (STS-PROM skoru veya EuroSCORE II $>$) önerilir. **%8**). Diğer tüm durumlarda, TAVI ve SAVR arasındaki seçimin, her bir prosedürün artılarını ve eksilerini yaşa, yaşam beklentisine, bireysel hasta tercihine ve klinik ve anatomik yöner dahil olmak üzere özelliklere göre değerlendirilerek Kalp Ekibi tarafından karar verilmesi önerilir. Öneri sınıfları için renk kodu: Öneri Sınıfı I için Yeşil; Tavsiye Sınıfı IIa için sarı (tavsiye sınıfları hakkında daha fazla bilgi için **Tablo 1**'e bakınız).

12.3.2 Aort Regürjitasyonu

Ciddi aort regürjitasyonu, daha sonra disfonksiyon, KY ve kötü prognoz ile ilerleyici SV dilatasyonuna yol açabilir. Tıbbi tedavi, şiddetli aort regürjitasyonlu hastalarda KY semptomlarını düzeltebilir.

- Özellikle, RAAS inhibitörleri yararlı olabilir. Beta-blokerler, diyastol süresini uzattıkları ve aort regürjitasyonunu kötüleştiribildikleri için dikkatli kullanılmalıdır.
- SVEF'den bağımsız olarak şiddetli aort regürjitasyonlu KY semptomları olan hastalarda aort kapak cerrahisi önerilir. Yüksek veya engelleyici cerrahi risk varlığı durumunda, TAVI aort regürjitasyonunu da tedavi etmek için kullanılmıştır.

12.3.3 Mitral Regürjitasyonu

Primer (organik) mitral regürjitasyonu

Primer mitral regürjitasyonu (MR), kapak yapılarındaki anormalliklerden kaynaklanır ve KY'ye neden olabilir.

Ciddi primer MR ve KY semptomları olan hastalarda cerrahi, tercihen onarım önerilir. Ameliyat kontrendike ise veya yüksek risk altındaysa, perkütan onarım düşünülebilir.

Sekonder (fonksiyonel) mitral regürjitasyonu

Sekonder mitral regürjitasyonu (SMR) çoğunlukla sol ventrikülün bir hastalığıdır. Ayrıca SLA genişlemesine bağlı mitral anulus genişlemesinden de kaynaklanabilir. Orta veya şiddetli SMR, kalp yetersizliği olan hastalarda son derece kötü prognoz ile ilişkilidir.

- MR etiyojisi ve ciddiyetinin değerlendirilmesi; multi-parametrik bir yaklaşım uygulayan deneyimli bir ekokardiyograf tarafından ve ideal olarak stabil hasta koşullarında, tıbbi ve resenkronizasyon tedavilerinin optimizasyonundan sonra yapılmalıdır.
- Dinamik bir durum olan SMR, egzersiz sırasında ekokardiyografik niceleme, istirahatte orta derecede SMR'si ve fiziksel aktivite sırasında semptomları olan hastalarda yardımcı olabilir.

KY'li ve orta veya şiddetli MR hastalarını, değerlendirme ve tedavi planlaması için KY uzmanları da dahil olmak üzere multidisipliner bir Kalp Ekibine erken sevk edilmesi önerilir.

- Kalp Ekibi, her şeyden önce hastanın, gerektiğinde KRT de dahil olmak üzere optimal tedavide olduğunu doğrulamalıdır (*Şekil 17*).
- Revaskülarizasyon gerektiren ciddi SMR ve KYDEF'li hastalarda mitral kapak cerrahisi ve KABG düşünülmelidir.
- Optimal tedaviye ve düşük cerrahi riske rağmen ciddi SMR'si olan semptomatik hastalarda izole mitral kapak cerrahisi düşünülebilir.

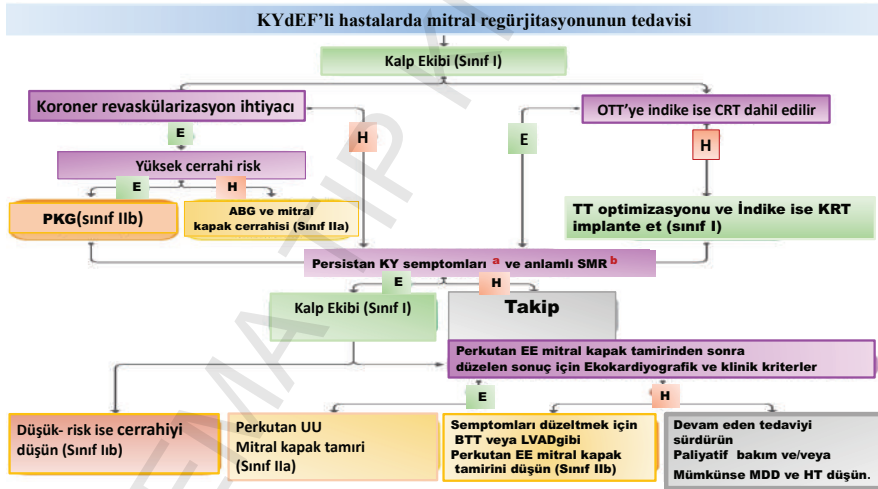
İki randomize çalışma, MITRA-FR ve COAPT; düşük SVEF'li (MITRA-FR'de [%15-40] ve COAPT [%20-50]) ve orta-şiddetli veya şiddetli SMR (etkili regürjitan delik alanı (ERDA): MITRA-FR'de ≥ 20 mm² ve COAPT'de ≥ 30 mm²). Semptomatik hastalarda perkütan uçtan uca mitral kapak tamiri artı OMT'nin etkinliğini tek başına OMT'ye kıyasla değerlendirdi.

MITRA-FR, tüm nedenlere bağlı mortalite veya KY için hastane yatışı üzerine 12 Ay (primer sonlanım noktası; HR 1.16, %95 GA 0.73-1.84) 24 ayda girişimin herhangi bir faydasını gösteremedi. Buna karşılık COAPT, 24 ayda KY nedeniyle hastaneye yatış (primer sonlanım noktası; HR 0,53, %95 GA 0,40-0,70) ve mortalitede (sekonder sonlanım noktası; HR 0,62, %95 GA 0,46-0,82) anlamlı azalma gösterdi. MITRA-FR ve COAPT çalışmalarının farklı sonuçlarından hasta seçimi,

eşlik eden TT, ekokardiyografik değerlendirme, girişim sorunları ve SMR'nin ciddiyeti ile SV dilatasyonunun derecesindeki farklılıklar sorumlu olabilir.

- o Bu nedenle, perkütan uçtan- uca mitral kapak onarımı, OTT'ye rağmen semptomatik (NYHA sınıf II-IV); orta-şiddetli veya şiddetli SMR'li (ERDA ≥ 30 mm²) hastalarda uygun anatomik koşullar ve COAPT çalışmasına dahil edilme kriterlerini "(SVEF %20-50, SV sistol sonu çapı <70 mm, sistolik pulmoner basınç <70 mmHg, orta veya şiddetli SĞV disfonksiyonu, şiddetli TR olmayan, hemodinamik instabilite yok) (Şekil 17) karşılayan" yalnızca dikkatle seçilmiş hastalarda sonucu düzeltmesi için düşünülmelidir.
- o Perkütan uçtan uca mitral kapak tamirinin de ileri KY, şiddetli SMR ve OTT'ye rağmen şiddetli semptomları olan hastalarda da semptomları düzelttiği düşünülebilir. Bu hastalarda kalp transplantasyonu veya LVAD implantasyonu da düşünülmelidir.

SMR tedavisi için endirekt anuloplasti gibi diğer perkütan mitral kapak onarım sistemleri mevcuttur. Bu yaklaşım, perkütan uçtan uca mitral kapak tamirine göre daha kısa bir öğrenme eğrisine ve daha az teknik gereksinime sahiptir ve gerçekleştirildikten sonra farklı prosedürleri engellemez. Bir transkateter endirekt mitral anuloplasti cihazını test eden 'sham' kontrollü bir randomize çalış-



Şekil 17. Kalp yetersizliği ve düşük ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda sekonder mitral yetersizliğinin yönetimi.

Kısaltmalar: T-K=Transplantasyona köprü; KABG=Koroner arter 'bypass greft'; KRT=Kardiyak resenkronizasyon tedavisi; UU=Uçtan uca; EROA=effective regurgitant orifice area (etkili regürjitan deliği alanı); LVAD=İSol ventriküle yardımcı cihaz; SVEF=Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; SVDSÇ=Sol ventrikül diyastol sonu çapı; MDD=Mekanik dolaşım desteği; TT= Tıbbi tedavi; NYHA=New York Heart Association; OTT=Optimal tıbbi tedavi; PCG=Perkütan koroner girişim; SMR=Sekonder mitral regürjitasyonu secondary mitral regurgitation; TR=Triküspit regürjitasyonu. **a** =NYHA class II-IV. **b** = Orta-şiddetli veya şiddetli (EROA ≥ 30 mm²). **c** = Aşağıdaki kriterlerin tümü karşılanmalıdır: SVEF %20-50, SVESÇ <70 mm, sistolik pulmoner basınç <70 mmHg, orta veya şiddetli sağ ventrikül disfonksiyonu veya şiddetli TR yokluğu, hemodinamik instabilite yokluğu.

mada, 12 ayda ters SV ve SLA remodelingi ile mitral regürjitasyon volümünde azalmanın primer sonlanım noktasına ulaştı. Daha ileri çalışmalarda, bir IPD meta-analizinde ortalama 6DYT mesafesi ve semptomlarında düzelmeye ve KY için hastane yatışlarında azalmaya yönelik eğilimlerle birlikte SLA hacimleri ve SV remodelingi üzerinde olumlu sonuçları doğruladı. Transkateter mitral kapak replasmanı da olası bir alternatif seçenek olarak ortaya çıkmaktadır, ancak randomize çalışmalar hala eksiktir.

- o Ekstra kardiyak koşullar nedeniyle yaşam beklentisi <1 yıl olan hastalarda mitral kapak müdahaleleri önerilmez.

Öneri sınıfları için renk kodu: Öneri Sınıfı I için Yeşil; Tavsiye Sınıfı IIa için sarı, Tavsiye Sınıfı IIb için Pembe (tavsiye sınıfları hakkında daha fazla ayrıntı için **Tablo 1**'e bakın).

Kalp yetersizliği olan hastalarda kalp kapak hastalığının tedavisi için tavsiyeler

Aort darlığı

- o Aort kapak girişimi, TAVI veya CAKR, KY ve ciddi yüksek gradyanlı aort darlığı olan hastalarında mortaliteyi azaltmak ve semptomları düzeltmek için önerilir. (I^a B^b)
- o TAVI ve CAKR arasındaki seçimin, bireysel hasta tercihin ve yaş, cerrahi risk, klinik, anatomik ve prosedürel yönler gibi özelliklere göre, her bir yaklaşımın risk ve yararlarını tartarak Kalp Ekibi tarafından yapılması önerilir. (IC)

Sekonder mitral regürjitasyonu

- o Sekonder mitral regürjitasyonu olan, cerrahiye uygun olmayan ve koroner revaskülarizasyon gerekmeyen, OTT^cye rağmen semptomatik^e olan ve KY için hastane yatışlarında azalma sağlama kriterlerini^d karşılayan özenle seçilmiş hastalarda perkütan uçtan- uca mitral kapak tamiri düşünülmelidir. (IIa, B)
- o KY'li, ciddi sekonder mitral regürjitasyonu ve revaskülarizasyon gereken KAH hastalarında KABG ve mitral kapak cerrahisi düşünülmelidir. (IIa, C)
- o Perkütan uçtan- uca mitral kapak onarımı, sekonder mitral regürjitasyonu olan, cerrahi için uygun olmayan ve koroner revaskülarizasyon gerekmeyen, OTT^cye rağmen oldukça semptomatik olan ve KY için hastane yatışlarını azaltma kriterlerini karşılamayan özenle seçilmiş hastalarda semptomları düzeltmek için düşünülebilir. (IIb, C)

Kısaltmalar: KABG= Koroner arter bypass greft; KAH= Koroner arter hastalığı; OTT= Optimal tıbbi tedavi; TAVI= Transkateter aort kapak plantasyonu; CAKR= Cerrahi aort kapak replasmanı. **a** = Tavsiyenin sınıfı; **b** = Kanıtın düzeyi; **c**= NYHA sınıf II- IV. **d** = *Aşağıdaki kriterlerin tümü yerine getirilmelidir:* SVEF %20- 50; SV sistol-sonu çapı <70 mm; orta veya ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu veya ciddi triküspit regürjitasyonu yokluğu; hemodinamik instabilite olmaması.⁶¹²

12.3.4 Triküspit Regürjitasyonu

Triküspit regürjitasyonu (TR), SĞV disfonksiyonu ve KY'den kaynaklanabilir veya bunun bir sonucu olabilir. KY'nin TR ile tedavi tıbbi tedaviyi (yani diüretikler, nörohormonal antagonistler) ihtiva eder. Seçilmiş vakalarda transkateter tedavi ve cerrahi düşünülebilir. Değerlendirme ve tedavi planlaması için KY uzmanlarını içeren multidisipliner bir Kalp Ekibi düşünülmelidir.

Sol kalp cerrahisi gereken şiddetli TR'li hastalarda triküspit kapak cerrahisi önerilir. Orta derecede TR ve sol kalp cerrahisi gereken triküspit anulus dilatasyonu olan hastalarda ve izole şiddetli TR'li semptomatik hastalarda da düşünülmelidir.

Bununla birlikte, izole TR'de cerrahi, hastane içi yüksek mortalite ile yüklenir (%8,8), ancak KY'nin ileri evresi bu verileri etkilemiş olabilir.

Transkateter teknikleri son zamanlarda TR'nin potansiyel tedavi seçenekleri olarak ortaya çıkmıştır. Ön sonuçlar, düşük komplikasyon oranları ile TR şiddeti ve semptomlarında düzelme olduğunu göstermektedir. KY hastalarında bu tedavilerin prognostik etkisini göstermek için daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

12.4 Hipertansiyon

Arteriyel hipertansiyon, KY gelişiminde önde gelen bir risk faktörüdür. KY hastalarının neredeyse üçte ikisinin geçmişte hipertansiyon hikayesi vardır. KY ve hipertansiyonlu hastalarda antihipertansif stratejileri ve kan basıncı (KB) hedeflerini değerlendiren klinik çalışmalar yapılmamıştır. KYDEF tedavisi hipertansif ve normotansif hastalarda benzerdir. Nörohormonal antagonistler ve diüretikler de dahil olmak üzere önerilen ilaçlar KB'yi de düşürür. Kilo kaybı, düşük sodyum alımı ve artan fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri, faydalı ek önlemlerdir.

- o Kalp yetersizliği için önerilen dozlarda OTT alması koşuluyla, KY hastalarında kontrolsüz hipertansiyon nadirdir.
- o Kan basıncının daha fazla düşürülmesi gerekiyorsa, aşırı sıvı yüklenmesi bulgularının yokluğunda, KYDEF'de OTT'ye ek olarak Amlodipin ve Felodipin kullanımının güvenli olduğu gösterilmiştir ve düşünülebilir.
- o Dihidropiridin- olmayan KKB'ler (Diltiazem ve Verapamil) ve Moksonidin gibi merkezi etkili ajanlar, daha kötü sonuçlarla ilişkili oldukları için kontrendikedir. Alfa blokerlerin sağkalım üzerine hiçbir etkisi yoktur ve bu nedenle endike değildir. Eşzamanlı prostat hiperplazisinin tedavisi için kullanılabilirler, ancak hipertansiyon durumlarında geri çekilmelidirler.

Hipertansiyon, %60 ila %89 prevalansı ile KYKEF'nin en önemli nedenidir. KYKEF'li hastalar sıklıkla egzersize abartılı bir hipertansif yanıt verirler ve hipertansif akut pulmoner ödem ile bulunabilirler.

- o ACE-İ, ARB'ler, beta-blokerler, KKB ve diüretikler dahil olmak üzere antihipertansif ajanlar KY insidansını azaltır. KB'nin düşürülmesi, derecesi kullanılan ilacın sınıfına bağlı olan sol ventrikül hipertrofisi (SVH)'nin gerilemesine de yol açar.
- o ARB'ler, ACE-I ve KKB'ler; beta-blokerler veya diüretiklerden daha etkili SVH gerilemesine neden olur. Kötü kontrol edilen hipertansiyon, dekompanasyon epizotlarını presipite edebilir.

- o Renal vasküler veya parankimal hastalık, primer aldosteronizm ve obstrüktif uyku apnesi (OUA) gibi sekonder hipertansiyon nedenleri ekarte edilmeli veya doğrulanırsa tedavi düşünülmelidir.

KYkef’li hastalarda hipertansiyon tedavisi önemli bir konudur, ancak optimal tedavi stratejisi belirsizdir. KYDEF’de kullanılan tedavi stratejisi KYkef’de de dikkate alınmalıdır.

Kan basıncı hedefleri hem KYDEF hem de KYkef’de belirsizdir. Bununla birlikte, hastanın yaşının ve komorbiditelerinin (yani diyabet, KBH, KAH, kalp kapak hastalığı ve inme) değerlendirilmesi, KB hedefini kişiselleştirmek için yardımcı olabilir.

- o Hafif hipotansiyona rağmen KYDEF hastalarında kanıta dayalı ilaçların hedef dozlarına ulaşmak için her türlü çaba gösterilmelidir. Tersine, SVH ve sınırlı preload rezervi olan KYkef hastalarında hipotansiyondan kaçınılmalıdır.

12.5 İnme

Kalp yetersizliği ve inme, paylaşılan risk faktörlerinin ve müteakip mekanizmaların örtüşmesi nedeniyle sıklıkla bir arada bulunur. Sinüs ritmindeki (SR) KY hastalarında da inme riski daha yüksektir. Atriyal fibrilasyon (AF) ek bir risk sağlar ve KY ve AF’si olan hastalar kontrol popülasyonuna kıyasla beş kat daha fazla riske sahiptir.

- o Temporal (zamana ait, geçici) bir eğilim olarak, inme insidansı KY tanısından veya KY dekompanasyon epizodundan sonraki ilk 30 gün içinde daha yüksektir ve akut olayı takip eden ilk 6 ayda azalır. İnme ve kalp yetersizliği olan hastalar, kalp yetersizliği olmayanlara göre daha yüksek mortalite, daha ciddi nörolojik defisitlere ve daha uzun hastanede kalış süresine sahiptir. Benzer şekilde, inme ve kalp yetersizliği hastaları, inme geçirmemiş hastalara göre daha yüksek mortaliteye sahiptir. COMMANDER-HF’de, felçlerin %47.5’i ya sekel bırakıcı, %16,5’i ya da ölümcüldü %31.
- o Paroksizmal AF dahil olmak üzere KY ve eşlik eden AF’si olan hastaların CHA2DS2-VASc skoru en az 1’dir ve bu nedenle antikoagülasyon endikasyonu vardır. KY ve sinüs ritimli hastalarda antitrombotik stratejilerin endikasyonu tartışmalıdır. WARCEF (*Warfarin and Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction*) çalışmasında, varfarin aspirine kıyasla iskemik inmeyi azalttı, ancak majör kanamaları artırdı ve iskemik inme, intraserebral kanama veya ölümün primer sonlanım noktasını etkilemedi. Meta-analizler, KYDEF ve sinüs ritimli hastalarda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda artan kanama riskinin iskemik inmeyi önlemeye ağır bastığını kanıtlamıştır. COMMANDER-HF’de Rivaroksaban günde 2 kez 2.5 mg; tüm nedenlere bağlı mortalite, MI veya inmenin birleşik sonlanım noktasını düzeltmediği gibi ne de KY ile ilişkili ölümleri veya KY hastaneye yatışlarını da olumlu yönde etkilemedi.
- o Paroksizmal AF hikayesi olmayan SR’de KYDEF’li hastalarda rutin antikoagülasyon stratejisini destekleyen veri yoktur.
- o Bununla birlikte, düşük doz Rivaroksaban, KKS veya periferik arter hastalığının eşlik ettiği, yüksek inme riski olan ve majör hemorajik riski olmayan hastalarda düşünülebilir. (Bkz. **Bölüm 12.2**).
- o Görünür intraventriküler trombüsü bulunan veya yüksek trombotik risk altındaki veya periferik emboli öyküsü olan peripartum kardiyomyopati (PPKMP) veya sol ventrikül non-kompaksiyon SVNK LV (non-compaction)’ gibi bazı hastalar antikoagülasyon için düşünülmelidir.

13. NON-KARDİYOVASKÜLER KOMORBİDLER

13.1 Diyabet

Diyabeti olan ve olmayan hastalarda KY tedavisi benzerdir. Tersine, antidiyabetik ilaçlar KY hastalarında etkileri bakımından farklılık gösterir, hem güvenli hem de KY ile ilgili olayları azaltan ilaçlar tercih edilmelidir.

SGLT2 inhibitörleri (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin ve sotagliflozin) EMPA-REG OUTCOME ve VERTIS-CV çalışmalarında KV hastalığı ve CANVAS'ta KV hastalık veya KV risk faktörleri bulunan hastalar ve DECLARE-TIMI 58 çalışmasında ve SCOREDtrial'de sırasıyla kronik böbrek hastalığı (KBH) ve KV riski saptanmış hastalarda çalışılmıştır.

Hastaların küçük bir kısmında KY öyküsü vardı. Empagliflozin ve Canagliflozin, sırasıyla EMPA-REG OUTCOME ve CANVAS'ta KV ölüm veya ölümcül olmayan MI veya ölümcül olmayan inme ve KY hastaneye yatışları dahil olmak üzere majör KV ters olayların primer birleşik sonlanım noktasını azalttı. Empagliflozin ayrıca tüm nedenlere bağlı ölümü veya tek başına KV ölümü de azalttı. Primer sonlanım noktası üzerindeki etkiler, KY ile ilgili olaylardaki azalmadan kaynaklandı.

DECLARE-TIMI 58'de Dapagliflozin, majör KV olayları azaltmadı, ancak KV ölüm veya KY ile hastaneye yatış ve tek başına KY hastaneye yatıştan oluşan eş-primer etkinlik sonlanım noktasını azalttı. VERTIS-CV'de, KY ile hastaneye yatış ve tekrarlayan hastaneye yatışlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmasına rağmen, ne primer majör KV olay sonlanım noktası ne de KV ölüm veya KY hastaneye yatışın anahtar sekonder sonlanım noktası Ertugliflozin tarafından anlamlı ölçüde azaltılamamıştır.

SCORED'de Sotagliflozin, KV ölümleri ve KY ile hastaneye yatışları azalttı. Bu çalışmaların bir meta-analizinde ve KBH (CREDESCENCE) hastalarında yapılan bir başka çalışmada, genel SGLT2 inhibitörleri KY ve CV ile hastaneye yatışları %22 oranında azalttı.

SGLT2 inhibitörleri, genital fungal cilt enfeksiyonlarına ve nadiren diyabetik ketoasidoza neden olabilmelerine rağmen iyi tolere edildi.

Diyabetli veya diyabetsiz KYdEF'li hastalarda Dapagliflozin ve Empagliflozin; akut kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatıştan sonra veya taburcu olduktan sonraki 3 gün içinde stabilize olan tip 2 diyabetli hastalarda SGLT1/2 inhibitörü Sotagliflozin ile yapılan çalışma sonuçları, bu ajanların uygulanmasını daha fazla desteklemektedir (bkz. **Bölüm 5.3.5** ve **Bölüm 11.3.11**).

EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 ve VERTIS-CV SGLT2 inhibitörleri ile kötüleşen böbrek fonksiyonunda, son dönem böbrek hastalığında veya böbrek nedenlerinden ölüme de bir azalma gösterdi.

- o Bu sonuçlara dayanarak, SGLT inhibitörleri Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin veya Sotagliflozin, tip 2 diyabet ve KV hastalığı ve/veya KV risk faktörleri veya KBH olan hastalarda KY ve KV ölümünü ve kötüleşen böbrek fonksiyonunu önlemek için önerilmektedir.
- o Dapagliflozin ve Empagliflozin ayrıca tip 2 diyabetli ve kalp yetersizliği hastalarının tedavisinde endikedir (bkz. **Bölüm 5.3.5** ve **Bölüm 11.2.4**) ve Sotaglif-

lozinin KY nedeniyle yakın zamanda hastaneye yatırılan hastalarda KV ölümleri ve KY için yeniden hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiştir.

Gözlemsel çalışmalara dayalı olarak, Metforminin KY hastalarında insülin ve sülfonilürelelere kıyasla güvenli olduğu düşünülmektedir.

- o Ancak eGFR <30 ml/dk/1.73 m² olan veya karaciğer yetersizliği olan hastalarda Laktik asidoz riski nedeniyle önerilmemektedir. Bugüne kadar kontrollü sonuç araştırmalarında çalışılmamıştır.

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri ile ilgili olarak, diyabetli hastalarda Saksagliptin ile yapılan bir çalışmada KY ile hastaneye yatışlar %27 arttı. Ancak, Alogliptin, Sitagliptin ve Linagliptin ile KY olayları için plaseboya göre fark bulunmadı. Vildagliptin, diyabet ve KY hastalarında yapılan küçük bir çalışmada, SV hacimlerinde artış ve sayısal olarak daha fazla sayıda ölüm ve KV olay ile ilişkilendirilmiştir. Genel olarak, DPP-4 inhibitör çalışmaları ve meta-analizlerinde mortalite veya KV olaylar üzerindeki etkileri nötrdü.

- o Bu nedenle, bu ilaçların kalp yetersizliği olan diyabetik hastalarda KV olayları azaltması için önerilmez.

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1 [Glucagon-like peptide-1]) reseptör agonistleri, diyabetli hastalarda MI, inme ve KV ölüm riskini azaltır, ancak muhtemelen KY olayını azaltmazlar. Diyabeti olan/olmayan 241 KYdEF'li 241 hastada yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada Liraglutidin SVEF, kalp hızı artışı ve ciddi kardiyak olaylar üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Primer sonlanım noktasına nötr sonuçlar plaseboya kıyasla ölümlerde ve KY hastane yatışlarında sayısal bir artış olan 300 hastada yapılan başka bir çalışmada bulundu.

- o GLP-1 reseptör agonistleri bu nedenle KY olaylarının önlenmesi için önerilmez.

Tip 1 diyabetli hastalarda ve özellikle beta hücre fonksiyonu tükendiğinde bazı tip 2 diyabetli hastalarda hiperglisemi kontrol etmek için İnsüline ihtiyaç vardır. İnsülin sodyum tutucu bir hormondur ve KY'li hastalarda sıvı tutulmasını şiddetlendirebileceği endişesi dile getirilmiştir. Ancak, tip 2 diyabetli, bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu olan hastaları içeren bir RKÇ'de, insülin KY KY olayı riskini artırmamıştır. Randomize çalışmalar ve idari veri tabanlarının retrospektif analizlerinde insülin kullanımı daha kötü sonuçlarla ilişkilendirildi.

- o Kalp yetersizliği olan bir hastada insüline ihtiyaç duyulursa, hasta tedavi başladıktan sonra hasta KY'nin kötüleştiğine dair kanıtlar açısından izlenmelidir.

Bazı analizlerde Sülfonilüreler daha yüksek KY olayları riski ile ilişkilendirilmiştir.

- o Bu nedenle, KY'li hastalarda tercih edilen bir tedavi değildirler ve gerekirse hastalar, tedaviye başladıktan sonra kalp yetmezliğinin kötüleştiğine dair kanıtlar açısından izlenmelidir.

Tiyazolidindionlar (glitazonlar) sodyum ve su tutulmasına ve KY'nin kötüleşmesi ve hastaneye yatış riskinin artmasına neden olur.

- o Glitazonlar (tiyazolidinodionlar) KY hastalarında kontrendikedir.

Kalp yetersizliğinde diyabet tedavisi için tavsiyeler

- o SGLT2 inhibitörleri (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) KV olay riski taşıyan T2DM hastalarında KY, majör KV olayları, son dönem böbrek fonksiyon bozukluğu ve KV ölüm nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak için önerilmektedir. (I^aA^b)
- o SGLT2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin ve sotagliflozin) T2DM ve KYdEF hastalarında KY ve KV ölüm nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak için önerilmektedir. (IA)

Kısaltmalar: KV= Kardiyovasküler; KYdEF= düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; SGLT2=sodyum-glikoz co-transporter 2; T2DM=tip 2 diyabet. **a** = Tavsiyenin sınıfı. **b** = Kanıtın düzeyi.

13.2 Tiroid Bozuklukları

Hem hipo hem de hipertiroidizm KY'ye neden olabileceği veya onu presipite edebileceğinden KY'li tüm hastalarda tiroid fonksiyonunun değerlendirilmesi önerilir. KY hastalarında yapılan gözlemsel çalışmalarda subklinik hipotiroidizm ve izole düşük triiyodotironin seviyeleri daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Tiroid bozukluklarının tedavisi genel endokrin kılavuzları tarafından yönlendirilmelidir. Subklinik hipotiroidizmde tiroid replasman tedavisinin etkinliğini değerlendiren randomize çalışma yoktur,

- o Ancak özellikle <70 yaş hastalarda TSH >10 mIU/L olduğunda bunu düzeltmek için genel bir anlaşma vardır. Daha düşük TSH seviyelerinde de (7-10 mIU/L) düzeltme düşünülebilir.

13.3 Obezite

Obezite, hipertansiyon ve KAH için bir risk faktörüdür ve ayrıca artmış KY riski ile de ilişkilidir. KYdEF ile muhtemelen daha güçlü bir ilişki vardır.

Obez hastalarda KY olduğunda, aşırı kilolu veya hafif/orta derecede obez hastaların, özellikle düşük kilolu zayıf hastalara kıyasla daha iyi bir prognoza sahip olduğu bir “obezite paradoksu” tanımlanmıştır. Ancak diğer değişkenler bu ilişkiyi etkileyebilir ve diyabetli hastalarda obezite paradoksu görülmez. İkincisi, VKİ vücut kompozisyonunu hesaba katmaz, örn. yağsız iskelet kası kütlesi ve yağ kütlesi arasındaki ilişki.

Formda ve iskelet kası kütlesi korunmuş olan obez hastalar, obez sarkopenik hastalardan daha iyi prognoza sahiptir.⁶⁸² Visseral obeziteyi ölçen bel çevresi veya bel-kalça oranı; kas kütesinden daha az etkilendirir ve sonuçlarla özellikle kadın hastalarda VKİ'den daha güçlü bir ilişkiye sahip olabilir.

Vücut yağı, çoklu parametrelerin tanı ve prognostik değeri üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. KY'li obez hastalar, artan klirens reseptörleri ekspresyonu ve adi-poz doku tarafından artırılmış peptid yıkımı nedeniyle daha düşük NP konsantras-

yonlarına sahiptir. Vücut ağırlığına göre düzeltilmiş zirve oksijen tüketimi, obez hastalarda egzersiz kapasitesini olduğundan az gösterir ve risk tabakalandırması için yağsız vücut kütlesi için bir ayarlama kullanılmalıdır.

Obezite, KYKEF'nin başlıca nedeni olabilir ve obez KYKEF hastaları, KYKEF'li obez olmayan hastalardan farklı birkaç patofizyolojik mekanizma sergiler. Kalori kısıtlaması ve egzersiz eğitimi, randomize bir çalışmada obezite ve KYKEF'li hastaların egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi üzerinde ilave yararlı etkilere sahipti.

13.4 Frajilite, Kaşeksi, Sarkopeni

Frajilite ('Frailty'= Kırılganlık, dirençsizlik), yaştan bağımsız, bireyi stresörlerin etkisine karşı daha savunmasız hale getiren çok boyutlu dinamik bir durumdur. KY ve frajilite iki farklı ancak yaygın olarak ilişkili durumdur. KY hastalarında frajilitenin değerlendirilmesi hem olumsuz sonuçlarla hem de tedavilere erişimin ve tedavilerin toleransının azalmasıyla ilişkili olduğu için çok önemlidir. KY dahil olmak üzere farklı kronik durumlarda frajilite taraması ve değerlendirmesi için çeşitli araçlar önerilmiştir. ESC HFA, klinik, psiko-bilişsel, fonksiyonel ve sosyal olmak üzere dört ana alana dayalı KY'ye özgü bir araç geliştirmiştir. Frajilite, kalp yetersizliği hastalarında genel popülasyona göre daha yaygındır ve yakın zamanda yapılan bir meta-analize göre hastaların %45'e varan kısmında ortaya çıkabilir.

Kalp yetersizliği hastalarının frajilite olma olasılığı altı kata kadar daha fazladır ve frajil kişilerin KY geliştirme riski önemli ölçüde artmıştır. Frajilite, daha yüksek ölüm riski, hastane yatışları ve fonksiyonel iş azalmanın yanı sıra daha uzun hastanede kalış süresi ile ilişkilidir.

KY'de frajilitenin tedavisi çok faktörlü olmalı, ana bileşenlerini hedef almalıdır ve egzersiz eğitimi ile fiziksel rehabilitasyonu, besin takviyesi ve komorbiditelerin tedavisine yönelik bireyselleştirilmiş bir yaklaşımı ihtiva edebilir.

- Kaşeksi, 'altta yatan hastalıkla ilişkili, yağ kütlesi kaybı olsun veya olmasın kas kaybı ile karakterize karmaşık bir metabolik sendrom' olarak tanımlanır.
- Başlıca klinik özelliği, önceki 12 ay veya daha kısa sürede >%5 ödemsi vücut ağırlığı kaybıdır. Kaşeksi, frajilite ile birlikte var olabilen ve özellikle KYDEF ve ileri hastalık durumu olan KY hastalarının %5-15'inde ortaya çıkabilen genelleştirilmiş bir zayıflama sürecidir. Düşük fonksiyonel kapasite ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir.
- Kanser gibi diğer kronik hastalıklarla ilişkili olduğu için kaşeksi için alternatif, kalp dışı nedenler her zaman araştırılmalıdır.
- Sarkopeni, düşük kas fonksiyonu, gücü veya performansı ile birlikte düşük kas kütlelerinin varlığı ile tanımlanır. Genellikle, dört ekstremitenin kas kütlelerinin toplamı olarak tanımlanan, 18-40 yaş arası sağlıklı bir referans grubunun ortalamasının 2 standart sapma altında ve kesim (cut-off) değeri erkekler için 7.26 kg/m² olarak tanımlanan 'appendiküler iskelet kası kütlesi'[®] ile tanımlanır.

Yaşlanma ile fizyolojik olarak ortaya çıkar. Ancak, kanser ve KY gibi kronik hastalıklar tarafından hızlandırılır. Sarkopeni, KYDEF'li hastaların %20-50'sinde bulunabilir ve sıklıkla frajilite ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Vücut ağırlığı ve VKİ etkisinden daha ağır basan sonuçların önemli bir belirleyicisidir.

- o Şu ana kadar sarkopeni tedavisi için en etkili strateji, muhtemelen 1–1.5 g/kg/gün protein alımı ile birlikte direnç egzersizi eğitimidir.
- o Testosteron, büyüme hormonu, Ghrelin reseptör agonistleri gibi anabolik bileşikleri içeren ilaç tedavileri, küçük çalışmalarda test edildi ve çoğunlukla egzersiz kapasitesi ve kas gücü açısından olumlu sonuçlar verdi. Sarkopeni tedavisinin sonuçlar üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu gösteren veri yoktur. Fakat, egzersiz eğitiminin kalp yetersizliği olan hastalarda olumlu etkileri vardır (bkz. **Bölüm 9.4**).

13.5 Demir eksikliği ve anemi

Demir eksikliği ve anemi KY hastalarında yaygındır ve bağımsız olarak azalmış egzersiz kapasitesi, tekrarlayan KY hastaneye yatışları ve yüksek KV ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilidir.

- o Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre anemi, hemogloblin konsantrasyonunun kadınlarda <12 g/dl, erkeklerde <13 g/dl olması olarak tanımlanır.
- o KY hastalarında, demir eksikliği, serum ferritin konsantrasyonunun <100 ng/ml veya 100–299 ng/ml ve transferrin saturasyonu (TSAT) <%20 olması olarak tanımlanır.
- o Periferik kandaki ferritin'in doku ekspresyonu ve konsantrasyonu, enflamasyon ve enfeksiyon, kanser, karaciğer hastalığı ve KY'nin kendisi gibi çeşitli bozukluklarla artar. Bu nedenle, KY hastalarında demir eksikliği tanımı için daha yüksek eşik değerleri uygulanmıştır.
- o Tükenmiş hücre içi demiri yansıtan başka bir marker, membran transferrin reseptörünün proteolizinden türetilen yüksek serum çözünür transferrin reseptörleri (*serum soluble transferrin receptors*) olabilir. Demir eksikliği durumunda sentezi artar ve enflamasyondan etkilenmez.

Yüksek serum çözünür transferrin reseptörleri, standart prognostik değişkenlerin ötesinde yüksek ölüm riski taşıyan hastaları tanımlar. Bununla birlikte, demir takviyesi tedavisi için uygulanabilirliği henüz gösterilememiştir.

Anemiden bağımsız olarak bulunabilen demir eksikliği, kronik KY hastalarının %55'inde ve Akut KY'lilerin %80'inde mevcuttur. KY'deki demir eksikliğinin kesin nedeni bilinmemekle birlikte, artan kayıp, azalan alım veya emilim (yani yetersiz beslenme, bağırsak konjesyonu) ve/veya KY'nin kronik enflamatuvar aktivasyonunun neden olduğu bozulmuş demir metabolizmasından kaynaklanabilir. Demir eksikliği fonksiyonel kapasiteyi bozabilir, dolaşım ile ilgili dekompanasyonunu presipite edebilir, iskelet kası fonksiyon bozukluğunu artırabilir ve anemiden bağımsız olarak frailite ilişkilidir.

- o Kalp yetersizliği olan tüm hastaların düzenli olarak tam kan sayımı, serum ferritin konsantrasyonu ve TSAT ile anemi ve demir eksikliği taraması yapılması önerilir. Anemi ve/veya demir eksikliğinin saptanması, nedenlerini tanımlamak için uygun araştırmayı başlatmalıdır.
- o Darbepoetin-alfa, KY ve hafif ila orta dereceli anemisi olan hastalarda yapılan tek büyük ölçekli randomize çalışmada tüm nedenlere bağlı ölümü veya KY hastaneye yatışını azaltmayı başaramadı ve tromboembolik olay riskini artırdı. Sonuç olarak, KY'de anemi tedavisi için Eritropoetin uyarıcı ajanlar endike değildir.

® *Apendiküler iskelet kası kütleleri*'- Kemiklerinize bağlanan ve çok çeşitli hareket ve fonksiyonları gerçekleştirmenize izin veren kaslardır.

Kalp yetersizliği olan hastalarda anemi ve demir eksikliği tedavisi için tavsiyeler

- o Kalp yetersizliği olan tüm hastalarının, tam kan sayımı, serum ferritin konsantrasyonunu ve TSAT ile anemi ve demir eksikliği açısından periyodik olarak taranması önerilir. (I^a C^b)
- o SVEF <%45 ve demir eksikliği serum ferritin <100 ng/ml veya serum ferritin 100-299 ng/ml TSAT <%20 olarak tanımlanan semptomatik hastalarda, KY semptomlarını hafifletmek, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini düzeltmek için ferrik karboksimaltoz ile intravenöz demir takviyesi düşünülmelidir. (IIa A)
- o Yakın zamanda KY nedeniyle hastaneye yatırılan ve SVEF <%50 ve serum ferritin <100 ng/ml veya serum ferritin 100-299 ng/ml TSAT <%20 olarak tanımlanan demir eksikliği olan semptomatik KY hastalarında, KY'nin hastaneye yatış riskini azaltmak için. Ferrik karboksimaltoz ile intravenöz demir takviyesi düşünülmelidir. (IIa, B)

Kısaltmalar: SVEF = Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; TSAT= Transferin saturasyonu, a = Tavsiyenin sınıfı, b = Kanıtın düzeyi.

- o Randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) intravenöz Ferrik karboksimaltoz güvenlidir ve kalp yetersizliği ve demir eksikliği olan hastaların semptomlarını, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini düzeltir. RKÇ'lerin meta-analizleri ayrıca tüm nedenlere bağlı ölüm veya KV hastaneye yatış, KV ölüm veya KY ile hastaneye yatış, KV ölüm veya tekrarlayan KV veya KY hastaneye yatışlarının birleşik sonlanım noktaları riskinde bir azalma olduğunu göstermiştir.
- o Demir desteğinin olumlu etkileri, anemi birlikteliğinden bağımsızdı. AFFIRM-AHF'de, KY için hastaneye yatırılan Demir eksikliği eşlik eden SVEF <%50 hastalar; tekrarlanan demir çalışmalarına göre endike ise, 6 ve ardından 12 haftalık aralıklarla tekrarlanan ferrik karboksimaltoz veya plasebo diye randomize edildi. Ferrik karboksimaltoz uygulaması, 52 haftada toplam KY hastaneye yatışları ve KV ölümlerin birincil bileşik sonucunu anlamlı olarak azaltmadı (Oran oranı: [®] 0.79, %95 GA [güven aralığı] 0.62–1.01, P =0.059). Bununla birlikte, ilk KY hastaneye yatış veya KV ölüm (HR 0,80, %95 GA 0,66-0,98, P =0,030) ve toplam KY hastaneye yatışlarının birleşik sonlanım noktasını azalttı (oran oranı: 0.74, %95CI 0.58- 0.94, P = 0.013).
- o Bu nedenle intravenöz, SVEF <%45 olan KY hastalarında semptomların, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinin düzeltilmesi için Ferrik karboksimaltoz düşünülmelidir.
- o Son zamanlarda kötüleşen KY nedeniyle hastaneye yatırılan ve SVEF <%50 olan hastalarda KY ile yeniden hastaneye yatışlarının azaltılması için de düşünülmelidir.
Devam eden çalışmaların, HFkEF'li hastalarda Ferrik karboksimaltozun etkileri hakkında daha fazla kanıt sağlaması beklenmektedir. Ek olarak, KYdEF, KY-kEF ve AKY'de diğer demir formülasyonları ile büyük sonuç çalışmaları devam etmektedir.

- o Oral demir tedavisi, KYdEF ve demir eksikliği olan hastalarda yeniden demir doldurulmasında etkili değildir ve egzersiz kapasitesini düzeltmemiştir. Bu nedenle KY hastalarında demir eksikliği tedavisi için önerilmemektedir.

13.6 Böbrek Disfonksiyonu

Kronik böbrek disfonksiyonu (KBD) ve KY sıklıkla birlikte bulunur. Diyabet veya hipertansiyon gibi ortak risk faktörlerini paylaşırlar. KBD, hipertansiyon ve vasküler kalsifikasyona sebep olarak KV fonksiyonu kötüleştirir.

KY, nöro hormonal ve enflamatuar aktivasyon yolu ile artan venöz basınç ve hipoperfüzyonun etkileri renal fonksiyonu kötüleştirir. Oksidatif stres ve fibrozis, KBH'li KY'de patojenik mekanizmalar olarak muhtemelen majör rol oynar. KBD ve kötüleşen böbrek fonksiyonu, KYhdEF ve KYdEF ile karşılaştırıldığında, belki de paylaşılan patofizyolojik mekanizmalar nedeniyle KYEF'de daha yaygın görünse de KYkEF'de KYhdHEF ve KYdEF'den daha kötü sonuçlarla daha az ilişkili görünmektedir.

Kronik böbrek disfonksiyonu, KY'de artan mortalite ve morbiditenin majör bağımsız bir belirleyicisidir. Bununla birlikte, serum kreatininindeki değişikliklerin daha kötü sonuçlarla ilişkili olmadığı durumlar vardır.

- o RAAS inhibitörleri, ARNI veya SGLT2 inhibitörleri başlandığında, glomerüler filtrasyon basıncındaki ilk düşüş GFR'yi azaltabilir ve serum kreatininini artırabilir. Bununla birlikte, bu değişiklikler genellikle geçicidir ve bu etki hasta sonuçlarının düzelmesi ve uzun vadede böbrek fonksiyonunun daha yavaş kötüleşmesine rağmen ortaya çıkar.
- o EMPEROR-Reduced de 4. haftada Empagliflozin tarafından indüklenen plasebo-düzeltilmiş eGFR düşüşü, KBD'li hastalar için 2,4 ml/dk/1,73 m² ve CKD'si olmayanlar için 2,7 ml/dk/1,73 m² olmuştur; bu bazal düzeylerinden sırasıyla %5,2 ve %3,8'lik bir düşüşe karşılık gelir.
- o Bunu, daha yavaş bir eGFR düşüş eğimi ve başlangıçta KBD olan veya olmayan hastalar arasında hiçbir fark olmaksızın, plaseboya kıyasla Empagliflozin ile bileşik böbrek sonuç oranının azalması izledi.
- o Bu nedenle, RAAS inhibitörlerinin ARNI veya SGLT2 inhibitörlerinin başlatılması ile ilgili olarak, böbrek fonksiyonunda geçici bir azalma, bunların kesintiye uğramasına neden olmamalıdır.
- o <266 µmol/L (3 mg/dl) olduğu sürece serum kreatininde başlangıç değerinin <%50 artması veya eGFR >25 ml/L olduğu sürece eGFR'de başlangıca göre <%10'luk bir azalma min/1.73 m², kabul edilebilir olarak düşünülebilir. (Bkz. **Bölüm 5.3** ve **Ek Tablo 8**).
- o Ayrıca, diüretik tedavisi ile ilgili olarak, akut KY tedavisi sırasında serum kreatinin düzeyindeki küçük ve geçici artışlar, hasta konjesyonsuz olduğunda daha kötü sonuçlarla ilişkili değildir.

® Oran oranı (Tate ratio)- Epidemiyolojide, bazen bir insidans yoğunluk oranı veya insidans oranı olarak adlandırılan bir oran oranı, herhangi bir zamanda meydana gelen olayların insidans oranlarını karşılaştırmak için kullanılan göreceli bir fark ölçüsüdür. Şu şekilde tanımlanır.

Randomize araştırmalar, kalp yetersizliği ve eşlik eden KBD'li olan hastaların olay açısından daha yüksek risk altında olduğunu, ancak tıbbi tedavinin yararlı etkilerinin normal böbrek fonksiyonu olanlara göre daha fazla olmasa da benzer olduğunu göstermiştir.

- o Beta-blokerler orta (eGFR 45-59 ml/dk/1.73 m²) ve orta şiddetli (eGFR 30-44 ml/dk/1.73 m²) böbrek fonksiyon bozukluğu olan KY'li hastalarda mortaliteyi azaltırken, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili sınırlı kanıt mevcuttur. (eGFR <30 ml/dk/1.73 m²).
- o Enalapril ile karşılaştırıldığında sakubitril/valsartan, üriner albümin/ kreatinin oranında hafif bir artışa rağmen böbrek fonksiyonunda daha yavaş bir düşüşe yol açtı ve PARADIGM-HF'deki diğerlerine kıyasla KBD'li hastalarda KV sonuçları benzer ölçüde düzeltti.
- o SGLT2 inhibitörleri hem KYDEF'li hastalarda hem de KBD'li hastalarda plaseboya kıyasla böbrek fonksiyonunda daha yavaş bir düşüşe yol açar.
- o KRT veya LVAD implantasyonundan sonra kardiyak debideki düzelme, en azından böbrek fonksiyonunda geçici düzelmesi ile ilişkilendirilebilir.
- o Aritmik- olmayan ölüm nedenlerinin rekabet etme riski nedeniyle ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ICD'lerin yararları azalabilir.

Bugüne kadar şiddetli KBD'li KY hastalarının tedavisi için herhangi bir tavsiyeyi destekleyecek çok az doğrudan kanıt vardır, RKÇ'ler ileri evre KBD'li hastaları, yani eGFR <30 ml/dak/1.73 m²'yi ekarte etmiş, hariç tutmuştur (**Ek Tablo 23**). Dahil etmek için kesim (cut-off) değerleri son çalışmalarda daha düşüktü: Sırasıyla DAPA-CKD'de 25 ml/dak/1.73 m², EMPEROR-Reduced ve GALACTIC-HF'de 20 ml/dak/1.73 m² ve VICTORIA'da 15 ml/dak/1.73 m².

- o Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar ile diğerleri arasındaki temel özelliklerdeki farklılıklara rağmen, bu çalışmaların alt grup analizinde ilaç etkileri ile böbrek fonksiyonu arasında herhangi bir etkileşim kaydedilmemiştir.

13.7 Elektrolit Bozuklukları: Hipokalemi, Hiperkalemi, Hiponatremi, Hipokloremi.

KY hastalarında elektrolit bozuklukları sık görülür ve sıklıkla iyatrojenik olabilir.

Serum potasyum seviyeleri, 4 ila 5 mmol/L. gibi nispeten dar bir aralıkta en düşük ölüm riskiyle ölüm ile U şeklinde bir ilişkiye sahiptir.

- Hipokalemi, serum potasyumunun <3.5 mmol/L olması olarak tanımlanır ve KY olan hastaların %50'sine kadarında ortaya çıkabilir. Hipokalemi sıklıkla kulp ve tiazid diüretik uygulaması ile indüklenir. Ölümcül ventriküler aritmilere neden olabilir ve KV mortaliteyi artırabilir.
- o Tedavisi, RAAS inhibitörlerinin, potasyum tutucu diüretiklerin kullanımını ve oral potasyum desteklerinin (yani potasyum klorür tabletleri) reçete edilmesini içerir.
- o Oral uygulama mümkün olmadığında, infüzyon yoluyla potasyum takviyesi gerekli olabilir (250-1000 ml normal salin içinde 20 ila 40 mmol potasyum). Potasyumdan zengin solüsyon bir venöz kateter kullanılarak büyük bir venden yavaş hızda infüze edilmelidir.

- Hiperkalemi, serum potasyumu >5 mmol/L olarak tanımlanır ve hafif (>5.0 ila <5.5 mmol/L), orta (5.5 ila 6.0 mmol/L) veya şiddetli (>6.0 mmol/L) olarak sınıflandırılabilir. Hastaneye yatış ve ölüm riskinde artış ile ilişkilidir. Hiperkalemi, RAAS inhibitörlerin kullanımı, KBD ve artan emilim ile ilişkilendirilebilir. KY'li hastalar arasında, herhangi bir zamanda hiperkalemi prevalansı %5'ten az görünmektedir; ancak yaklaşık 1 yıllık takip sürelerinde insidans çok daha yüksektir, kronik KY'de %40'a kadar ve KBD'de %73'e varan oranlardadır. PARADIGM-HF'de sakubitril/valsartan ile tedavi, enalapril ile karşılaştırıldığında daha düşük şiddetli hiperkalemi riski ile ilişkilendirilmiştir.
- o Yaşamı tehdit eden hiperkalemi, kalsiyum karbonat ve/veya sodyum bikarbonat, glukozlu veya glukozsuz insülin ve beta adrenoseptör agonistlerinin [örn. salbutamol, bazı Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde etiket dışı kullanım]. Bu ajanlar potasyumun hücrelere girişini kolaylaştırır, potasyum atılımını artırmazlar. Bu nedenle, yalnızca geçici fayda sağlarlar ve birkaç saat sonra 'rebound' hiperkalemisi meydana gelebilir. Potasyum kaybını kolaylaştırmak için kulp-diüretikleri uygulanabilir.

Potasyum bağlayıcılar gastrointestinal sistemde potasyuma bağlanır ve emilimini azaltır. Potasyumu akut ve kronik düşürmek için kullanılabilirler. Bunlar arasında Sodyum polistiren sülfonat, Kalsiyum polistiren sülfonat ve çok daha iyi tolere edilen Patiromer sorbitex kalsiyum ve sodyum zirkonyum siklosilikat (SZC) bulunur.

- o Sodyum Polistiren sülfonat; anürik veya şiddetli oligürik hastalarda hala endikedir, ancak bağırsak nekrozu dahil ciddi gastrointestinal yan etkilere neden olabileceğinden orta veya uzun vadede kullanılmamalıdır.
- o Patiromer veya SZC, fekal potasyum atılımını artırır, esas olarak kolonda etki eder. Her iki bileşik de yüksek potasyum seviyelerini normalleştirmede ve zaman içinde normokalemiyi korumada ve hiperkalemiminin tekrarını önlemede etkilidir ve hiperkalemiminin tedavisi için düşünülebilir. (Bkz. **Ek Tablo 24**)

Klinik uygulamada RAAS inhibitörleri, özellikle MRA'nın yetersiz kullanımının başlıca nedenleri böbrek fonksiyon bozukluğu ve hiperkalemidir. Potasyum düşürücü ajanların, Patiromer veya SZC'nin uygulanması, bu hastaların daha büyük bir kısmında bu ilaçların başlatılması veya artırılmasına izin verebilir.

Bu hipotez, KBH ve hiperkalemisi ve KY ve/veya dirençli hipertansiyon için spironolakton endikasyonu olan hastalara patiromer veya plasebo uygulaması veya hiperkalemi için RAAS inhibitörlerinin kesilmesi ile çift kör, plasebo kontrollü, RKÇ'de test edilmiştir. Patiromerin serum potasyumunu düşürmesi ve hiperkalemi epizodlarını azaltması, spironolakton başlatma ve dozunun artırılarak titrasyonuna göre daha olasıydı. Devam etmekte olan RCT DIAMOND (NCT03888066), RAAS inhibitörleri kullanırken hiperkalemik olan veya hiperkalemi öyküsü olan KYdEF'li hastalarda Patiromer uygulamasına dayalı bir stratejinin klinik sonuçları üzerindeki etkisini plaseboya kıyasla RAAS inhibitörleri kullanırken hiperkalemik olan veya bir RAAS inhibitörünün azaltıldığı veya kesildiği hiperkalemi öyküsü olan KYdHFrEF'li hastalarda test etmektedir. (Bkz. **Ek metin 13.1**).

EK Tablo 24. Kronik Hiperkaleminin Yönetimi.

- o RAAS inhibitörleri tedavisinde kronik veya tekrarlayan hiperkalemisi olan hastalarda, K^+ seviyeleri >5.0 mEq/L olarak doğrulanır onaylanmaz onaylanmış bir K^+ düşürücü ajan başlatılabilir. K^+ seviyelerini yakından izleyin. Alternatif tedavi edilebilir etiyoloji tanımlanmadıkça tedaviyi sürdürün.
- o RAAS inhibitörlerinin tolere edilen maksimum kılavuz tarafından önerilen hedef dozunu almayan kronik veya tekrarlayan hiperkalemisi olan hastalarda, onaylanmış K^+ seviyeleri >5.0 mEq/L olur olmaz onaylanmış bir K^+ indirgeyici başlatılabilir. K^+ seviyelerini yakından izleyin. Alternatif tedavi edilebilir etiyoloji tanımlanmadıkça tedaviyi sürdürün. RAAS inhibitörleri, K^+ seviyeleri <5.0 mEq/L olduğunda optimize edilmelidir.
- o K^+ düzeyleri $4.5-5.0$ mEq/L olan hastalarda, maksimum tolere edilen, kılavuzda önerilen hedef doz RAAS inhibitörü tedavisi almayan hastalarda, RAAS inhibitörü tedavisi, K^+ düzeylerinin yakından izlenmesiyle başlatılabilir/yükseltilebilir. K^+ seviyeleri 5.0 mEq/L'nin üzerine çıkarsa, onaylanmış bir K^+ düşürücü ajan başlatın.
- o K^+ düzeyleri $>5.0- <6.5$ mEq/L olan hastalarda, RAAS inhibitör tedavisinin tolere edilen maksimum, kılavuz tarafından önerilen hedef dozunu almayan hastalarda, onaylanmış bir K^+ düşürücü ajan başlatılmalıdır. <5.0 mEq/L seviyeleri tespit edilirse, RAAS inhibitörünü yükseltin; K^+ düzeyi yakından izlenmeli ve hiperkalemi için başka bir etiyoloji tanımlanmadıkça K^+ düşürücü tedaviye devam edilmelidir.
- o Maksimum tolere edilen, kılavuzda önerilen hedef doz RAAS inhibitörü tedavisinde K^+ seviyeleri $>5.0- <6.5$ mEq/L olan hastalarda, bir K^+ düşürücü ajanla tedavi başlatılabilir. K^+ düzeyi yakından izlenmeli ve hiperkalemi için alternatif tedavi edilebilir etiyoloji belirlenmediği sürece K^+ düşürme tedavisi sürdürülmelidir.
- o RAAS inhibitörü tedavisinin tolere edilen maksimum veya alt-maksimum hedef dozunda K^+ seviyeleri >6.5 mEq/L olan hastalarda, RAAS inhibitörü tedavisinin kesilmesi/azaltılması önerilir. K^+ düşürücü ajanla tedavi, K^+ seviyeleri >5.0 mEq/L olur olmaz başlatılabilir.
- o K^+ düzeyi yakından izlenmelidir.

Kısaltmalar: K^+ = Potasyum; mEq = milliequivalan; RAAS = Renin- anjiyotensin- aldosteron sistemi.

- Hiponatremi, 136 mmol/L'den düşük serum sodyum konsantrasyonu olarak tanımlanır. KY'de yaygındır ve KY ile hastaneye başvuran hastaların %30'a kadarında bulunabilir. Nörohormonal aktivasyonu yansıtır ve akut veya kronik kalp yetersizliği olan hastalarda kötü sonuçların güçlü ve bağımsız bir belirteçidir. Şiddetli hiponatremi, serebral ödem nedeniyle nörolojik semptomlara (nöbetler, 'obtundation', deliryum) neden olabilir ve serum sodyumu saatte $1-2$ mmol/L, ancak 24 saatte 8 mmol/L'den daha az artış gösteren hipertonic salin ile acil tedavi gerektirebilir. Daha hızlı bir düzeltme miyelinoz riskini artırır.
 - o Hiponatremi daha az şiddetli olduğunda intravenöz tedavi gerekli değildir, örn. >124 mmol/L ve semptom yokluğunda.
 - o KY'deki hiponatreminin patogenezi dilüsyonel olduğundan, örneğin artmış vazopressin sekresyonunun yol açtığı su tutulumunun neden olduğu; tedavi, su kısıtlaması veya vazopressin antagonistlerine dayanır.

- o Negatif bir su dengesi elde etmek ve hiponatremiyi tedavi etmek için 800-1000 ml/Gün'ün altındaki sıvı kısıtlamaları endike olabilir. Su kısıtlaması, küçük, randomize bir çalışmada düzelmiş yaşam kalitesi ile ilişkilendirildi, ancak gözlemsel bir kayıta serum sodyumunda sadece hafif artışlar oldu.
- o Oral olarak aktif bir selektif arginin vazopressin V2 reseptör antagonisti olan Tolvaptan'ın, persistan hiponatremi ve konjesyonu olan hastalarda serum sodyumunu ve diürezisi arttırdığı düşünülebilir. Bununla birlikte, RKÇ'lerde sonuçlar üzerinde hiçbir etki gösterilmemiştir. (Bkz. **Ek Metin 13.1**).
- o Kulp-diüretikleri ile kombine hipertonic salin infüzyonu, küçük çalışmalar ve gözlemsel araştırmalarda serum sodyum seviyelerinde bir artış ve daha yüksek diüretik etkinliği ile ilişkilendirilmiştir.
- Hipokloremi (<96 mmol/L), akut ve kronik kalp yetersizliği hastalarında mortalitenin güçlü bir bağımsız öngördürücüsüdür. Serum klorür, renin sekresyonunun kontrolünde ve kulp- veya tiazid diüretiklerine yanıtta direkt bir role sahip olabilir. Karbonik anhidraz inhibitörü Asetazolamid, nefronun proksimal tübülünde daha fazla bikarbonat ve sodyum atılımına neden olarak klorür geri emilimini artırır. Diüretik direnci riskinde şiddetli KY hastalarında serum klorür düzeylerini ve diürezisi artırabilir. Şu anda dekompanse KY'de çok merkezli randomize bir çalışmada test edilmektedir.

13.8 Akciğer Hastalığı, Uykuda Solunum Bozukluğu

Genel olarak, KOAH kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık %20'sini etkiler ve semptomlar ve sonuçlar üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Semptomlar ve bulgulardaki örtüşme nedeniyle KY ile KOAH'ı ayırt etmek zor olabilir.

- o İlk tanı aracı olarak Spirometri ile solunum fonksiyon testi önerilir ve KOAH şüphesi olan hastalarda düşünülmelidir.
- o Yeterli yorum için, akciğer fonksiyon paternlerine bağlı konjesyondan kaçınmak için stabil ve övolemik hastalarda yapılmalıdır.
- o Eğer hava akımı obstrüksiyonunun tersine çevrilebilirliği konusunda bir belirsizlik varsa, daha karmaşık testler (bronkodilatör test, bronşiyal provokasyon testleri, difüzyon kapasitesi) için pnömoloji sevki garanti edilir.

Kalp yetersizliği tedavisi genellikle KOAH'ta iyi tolere edilir.

- o Beta-blokerler bireysel hastalarda pulmoner fonksiyonu kötüleştirir ancak sırasıyla GOLD (*Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*) ve GINA (*Global Initiative for Asthma*) çalışmalarında belirtildiği gibi KOAH veya astımda kontrendike değildir. GINA, göreceli riskler ve faydalar göz önüne alındığında, astımın kardiyoselektif beta-blokerlerin (Bisoprolol, Metoprolol süksinat veya nebivolol) kullanımına mutlak bir kontrendikasyon olarak görülmemesi gerektiğini belirtmektedir.
- o Klinik uygulamada, düşük dozlarda Kardiyoselektif beta-blokerler ile başlanması ve hava yolu obstrüksiyonu bulgularının (hırıltı [wheezing], nefes darlığı ve ekspirasyonun uzaması) yakından izlenmesi teşvik edilmelidir.

Kalp yetersizliği hastalarında test edilmemesine rağmen, inhale kortikosteroidler ve beta-adrenerjik agonistler, yüksek risk altındaki hastalarda KY de dahil olmak üzere KV olayları artırmıyor gibi görünmektedir. Ayrıca, optimal KOAH tedavisi kardiyak fonksiyonu düzeltebilir.

Uykuda solunum bozukluğu KY'li hastaların üçte birinden fazlasında görülür, Akut KY hastalarında daha da yaygındır. En yaygın tipler şunlardır: Santral uyku apnesi (SUA, Cheyne-Stokes solunumuna benzer), obstrüktif uyku apnesi (OUA) ve ikisinin karışık bir modeli. SUA ve OUA'nın KY'de daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. OUA, erkeklerde artmış kalp yetersizliği riski ile ilişkilidir.

- o SUA, KYdEF'de uykuda solunum bozukluğunun en yaygın şeklidir ve SUA'nın en yaygın nedeni ise KYhdEF'dir.

Kalp yetersizliği olan hastalarda uykuda solunum bozukluğu olup olmadığı araştırılabilir. Hikaye alma eşleri de kapsmalıdır. Soruşturma araçsaldır, risk altındaki hastaları belirlemede etkilidir. Evde izleme genellikle uyku apnesinin türünü tanımlayabilir ve ayırt edebilir.

- o Bununla birlikte, gece boyunca yapılan Polisomnografi kesin araştırma olmaya devam etmektedir.
- o Her sebepten ölüm veya hayat kurtaran KV müdahalenin birleşik noktası nötr olan, ancak Adaptif servo-ventilasyon ile hem tüm nedenlere bağlı ölümlerde hem de KV mortalitede artış gösteren SERVE-HF çalışması bu sonuçlarına göre, KYdEF ve ağırlıklı olarak SUA olan hastalarda Adaptif servo-ventilasyonun kullanılması önerilmemektedir. Transvenöz frenik sinir uyarımı, SUA'lı 151 hastayı içeren prospektif, çok merkezli, randomize bir çalışmada test edildi. Primer etkililik sonlanım noktası, apne-hipopne indeksinin başlangıçtan 6 aya doğru düşürülmesiydi; bu aktif tedavi gören hastaların daha büyük bir yüzdesi tarafından elde edildi. Uyku kalitesi ve yaşam kalitesine ilişkin diğer ölçümler düzeldi ve aktif tedavi ile kontrol arasında herhangi bir güvenlik sonlanım noktasında fark bulunmadı. KY'li 96 hastada da benzer sonuçlar gözlemlendi.
- o Pozitif basınçlı hava yolu maskesi ile uykuda solunum bozukluğu tedavisi için düşünülen KYdEF'li hastalar, baskın uyku apnesi tipini (santral veya obstrüktif) belirlemek için resmi uyku çalışmasından geçmelidir.
- o Uykuda solunum bozukluğuna OSA neden olduğunda, gece hipoksemisi gece oksijen desteği, Sürekli- pozitif hava yolu basıncı, İki- seviyeli pozitif hava yolu basıncı ve Adaptif- servo ventilasyon ile tedavi edilebilir. Ancak, bu müdahalelerin hiçbirinin KY'deki sonuçlar üzerinde faydalı etkileri olduğu gösterilememiştir.
- o Uykuda solunum bozukluğuna SUA neden olduğunda, KYdHEF hastalarında Pozitif- basınçlı hava yolu maskeleri kontrendikedir. Bu hastalarda, semptomatik rahatlama için İmplant edilebilir frenik sinir stimülasyonu düşünülebilir.

13.9 Hiperlipidemi ve Lipit Değiştiren Tedavi

Ağırlıklı olarak KYdEF'li hastaları içeren iki büyük RKC ve ayrıca RKC'nin meta analizi, KYdEF'li hastalarda Statin tedavisinin KV mortalite veya inme üzerinde hiçbir yararı olmadığını gösterdi. CORONA ve GISSI-HF çalışmalarının bir meta-analizinde KY hastaneye yatışlarda azalmanın yanı sıra MI'de de küçük bir azalma gözlemlendi.

- o Mevcut kanıtlara dayanan, KY'li hastalarda diğer endikasyonların yokluğunda (örn. KAH) rutin Statin kullanımı önerilmemektedir.
- o Kalp yetersizliği ortaya çıktıktan sonra statin tedavisi gören hastalarda herhangi bir zarar olduğuna dair kanıt bulunmadığından, halihazırda tedavi gören hastalarda statin tedavisinin kesilmesine gerek yoktur.

13.10 Gut ve Artrit

Hiperürisemi, %50'ye varan prevalansı ile KKY hastalarında yaygın bir bulgudur. Diüretik tedavisi hiperürisemiye neden olabilir veya şiddetlenebilir ve semptomlar, egzersiz kapasitesi, diyastolik disfonksiyonun ciddiyeti ve uzun vadeli prognoz ile ilişkilidir.

- o Serum ürik asit düzeylerindeki her 1 mg/dl'lik artışta, tüm nedenlere bağlı mortalite ve KY'nin hastaneye yatış riski sırasıyla %4 ve %28 oranında artar. Hem Febuksostat hem de Allopurinol ürik asit düzeylerini düşürür. Bununla birlikte, gut ve KV hastalığı olan, %20'si KY'li, medyan 32 aylık takip ile 6190 hastayı içeren prospektif, çok merkezli, çift kör, aşağı-olmayan (non-inferiority)® bir çalışmada; Allopurinol, Febuksostat ile karşılaştırıldığında daha düşük tüm nedenlere bağlı ölüm ve KV ölüm oranı ile ilişkilendirilmiştir.⁸²⁰
- o Bu nedenle Allopurinol, kontrendikasyonu olmayan KY hastalarında ilk tercih edilen ürat düşürücü ilaç olarak önerilmektedir. Ürik asit düşürücü tedavinin KY'li hastaların SV fonksiyonu, semptomları veya sonuçları üzerinde yararlı etkileri olduğuna dair bir kanıt yoktur.
- o Akut gut ataklarının tedavisi ile ilgili olarak, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) böbrek fonksiyonunu kötüleştirir ve akut KY dekompanasyonunu hızlandırabilir. Kolşisin yan etkisi daha az olduğu için tercih edilmelidir. Bununla birlikte, şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır, diyalize giren hastalarda kontrendikedir. Deneysel modellerde ventriküler duyarlılıkta bir artış gösterildi.

Artrit, yaygın bir komorbitedir ve hem kendi kendine alınan hem de reçete edilen NSAİİ'lerin ortak bir nedenidir. Bu ajanlar, KY hastalarında akut dekompanasyonu hızlandırabildikleri için nispeten kontrendikedir. Romatoid artrit KY riskinde iki ila üç kat artış ile ilişkilidir ve bu artan risk iskemik kalp hastalığından bağımsızdır; bu KY patofizyolojisinde direkt bir rolü olduğunu düşündürür. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan hastalık modifiye edici ilaçların KY'de güvenliği belirlenmemiştir. Yüksek dozlarda Anti-tümör nekroz faktör alfa ajanları, ilk çalışmalarda kötüleşen KY ile ilişkilendirilmiş olup dikkatli kullanılmalıdır; daha düşük dozlarda hiçbir yan etkisi görülmedi.

® (double-blind, non-inferiority trial enrolling)- Tanımı gereği, aşağı olmayan bir deneme, test ürününün karşılaştırıcından önceden belirlenmiş küçük bir miktardan daha fazla kötü olmadığını göstermeyi amaçlar. Bu miktar, aşağı olmama marjı veya delta olarak bilinir. Klinisyenler marjı kimin ve neden seçtiğini bilmelidir. Sadece deneme tedavisinin avantajları, aşağı olmama ve delta kavramında örtülü olan "kötüleşme" miktarını açıkça aştağında bu yeni "aşağı olmayan" (veya daha doğrusu "biraz daha kötü") tedavi önerilebilir?

13.11 Eretil Disfonksiyon

KV risk faktörleri, komorbiditeler (örn. diyabet), yaşam tarzı (örn. hareketsizlik) ve tedavi (örn. ilaçlar) ile ilişkisi nedeniyle erektil disfonksiyon KY hastalarında ciddi bir sorundur. Genel popülasyonda, erektil disfonksiyon prevalansının ≥ 60 yaş erkeklerde %50 tahmin edilmektedir, ancak erektil disfonksiyon farklı kültürlerde ve etnik gruplarda kalp hastalarının %81'ine kadar mevcut olabilir. Optimal değerlendirme, hem erektil disfonksiyonun varlığını değerlendiren soruları hem de erektil disfonksiyon ile ilişkili olabilecek faktörleri içermelidir.

Çok sayıda KV ilaç sınıfı, özellikle diüretikler ve beta-blokerler, erektil disfonksiyona neden olarak düşünülmüştür. Bununla birlikte, birçok çağdaş KV ilaç ile erektil disfonksiyon arasındaki ilişkiler net değildir.

Eretil disfonksiyonun tedavisi için, Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri kompanse KY hastalarında genellikle güvenli ve etkilidir. Hiçbir çalışma, bir ajanın diğerlerinden daha etkili veya daha güvenli olduğunu gösteremedi.

- o Fakat, nitrat alan hastalarda Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri kullanılmamalı ve Sildenafil veya Vardenafil uygulamasından sonraki 24 saat içinde veya Tadalafil uygulamasından sonraki 48 saat içinde Nitratlar uygulanmamalıdır.

13.12 Depresyon

Depresyon kalp yetersizliği hastalarının %20'sini etkiler, bunların yarısı ciddidir. Kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır, daha kötü klinik durum ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Klinik bir depresyon şüphesi olduğunda, doğrulanmış bir sorgulama kullanılarak tarama yapılması önerilir.

Beck Depresyon Envanteri ve Kardiyak Depresyon Skalası, kalp yetersizliği hastalarında depresyonun değerlendirilmesi için resmi olarak doğrulanmış yöntemlerdir. Diğer anketler de (Örneğin Geriatrik Depresyon Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği, Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası) kullanılabilir.

Depresyonlu KY hastalarının en iyi tedavisi konusunda hala bir fikir birliği yoktur. Psikososyal girişim depresif semptomları düzeltebilir, ancak KY'li depresif hastaların prognozu üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

Depresif semptomlar, Selektif Serotonin geri- alım inhibitörleri ile düzelebilir, ancak bu ilaçların kalp yetersizliği ve depresyonu olan hastalardaki etkisini değerlendirmek için özel olarak tasarlanmış çalışmalar hem semptomlar hem de sonuçlar üzerinde plaseboya göre herhangi bir anlamlı fayda gösterememiştir.

- o İlginç şekilde hastalar plasebo kolunda da düzeldi ve bu hastalarda daha iyi bakımın önemini gösterdi. Her iki çalışma da sırasıyla Sertralin ve Sitalopramın güvenliğini gösterdi.
- o Hipotansiyona, KY'nin kötüleşmesine ve aritmilere neden olabileceğinden, KY'de depresyon tedavisi için Trisiklik antidepresanlardan kaçınılmalıdır.

13.13 Kanser

Kanserli KY hastalarda antikanser tedavisi, kanserin kendisi ve hastaların KV geçişi (risk faktörleri ve eşlik eden KV hastalık) arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkar.

Değişik antikanser tedaviler, kardiyotoksik etkileriyle (**Tablo 23**) veya direkt miyokardit, iskemik, sistemik veya pulmoner hipertansiyon; aritmiler veya kapak hastalığı

Tablo 23. Kalp Yetersizliğine Neden Olan Kanser İlaçları

Kanser tedavisi	Endikasyon
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anthracycline kemoterapisi: - (doxorubicin, epirubicin, daunorubicin, idarubicin). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Meme kanseri, lenfoma, akut lösemi, sarkoma
<ul style="list-style-type: none"> ▪ HER2-hedefli tedaviler: - (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine T-DM1, lapatinib, neratinib, tucatinib) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HER2+ meme kanseri ▪ HER2+ mide kanseri
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VEGF inhibitörleri: - TKI'ler (sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, tivozanib, cabozantinib, regorafenib, lenvatinib, vandetanib) ve antibodies (bevacizumab, ramucirumab) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>VEGF Tirozin kinaz inhibitörleri:</i> Böbrek kanseri, hepatosellüler kanser, tiroid kanseri, sarkoma, Gastrointestinal stromal tümör. ▪ <i>Antikorlar:</i> Meme kanseri, mide kanseri, gastro-özefajyal kanser, kolon kanseri.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Çoklu- hedefli kinaz inhibitörleri: - İkinci ve üçüncü nesil BCR-ABL TKIs (ponatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kronik miyeloid lösemi, sarkoma, GIS
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Androgen yoksunluk tedavileri: - GnRH agonistleri (goserelin, leuprorelin) Antiandrogenler (abiraterone) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prostat kanseri, meme kanseri
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Immune 'checkpoint' inhibitörleri: anti-programmed cell death 1 inhibitörleri - (nivolumab, pembrolizumab) anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 inhibitör (ipilimumab) anti-programmed death-ligand 1 inhibitörleri - (avelumab, atezolizumab, durvalumab) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Melanom (Metastatik, adjuvan) ▪ Metastatik, renal kanser, küçük-olmayan akciğer kanseri, refrakter Hodgkin lenfoma, metastatik üçlü negatif meme kanseri, metastatik urotelial kanser, karaciğer kanseri, yanlış eşleşme tamiri-yetersiz kanser (MMR-deficient cancer).

Kısaltmalar: GIST=gastrointestinal stromal tumour(Gastrointestinal stromal tümör); GnRH=gonadotropin-releasing hormone (Gonadotropin-salan hormon); HER2=human epidermal growth factor receptor 2 (İnsan cilt ile ilgili büyüme reseptörü-2); MEK=mitogen-activated protein kinase (Mitojen aktive olmuş kinaz); MMR=mismatch repair (Uyumsuz tamir); TKI=tyrosine kinase inhibitör (Tirozin kinaz inhibitörü); VEGF=vascular endothelial growth factor (Vasküler endotelial büyüme faktörü.)

ğı gibi diğer mekanizmalar yoluyla kalp yetersizliğine neden olabilir. Kalp yetersizliği sırayla, hastaları etkili antikanser tedavilerinden yoksun bırakarak kanser sonuçlarını etkileyebilir. Bazı epidemiyolojik ve deneysel kanıtlar, KY hastalarında kanser insidansının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmaların tümünde olmasa da bazıları ile kanser ve KY arasında karşılıklı bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir.

Potansiyel kardiyotoksik tedavi gören kanserli hastalarda KY'nin önlenmesi için tercihen entegre bir Kardiyoloji-Onkoloji hizmeti bağlamında kanser tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında hastanın dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini ve yönetimini gerektirir (**Şekil 18**).

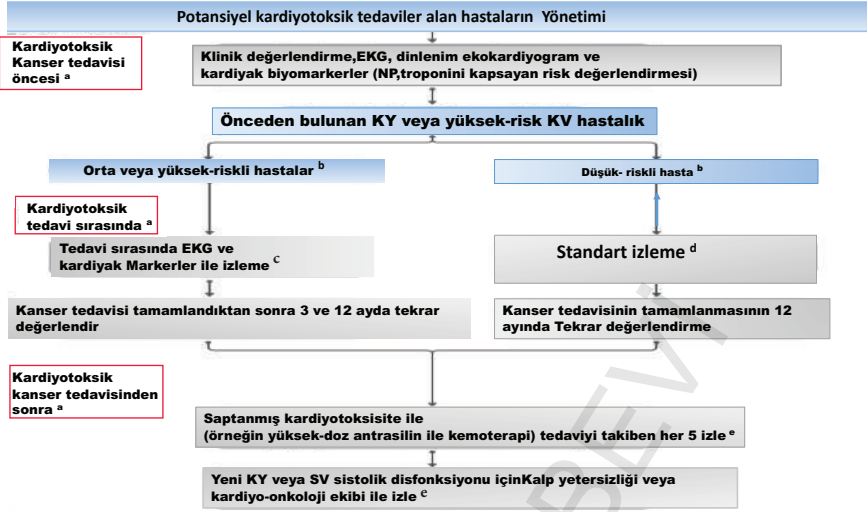
HFA-ICOS risk değerlendirmesi kullanılarak potansiyel olarak kardiyotoksik kanser tedavileri alması planlanan tüm hastaların KV temel risk değerlendirmesi için tavsiye edilir. Farklı potansiyel kardiyotoksik kanser tedavileri için temel KV risk değerlendirme formları geliştirilmiştir.

- o KY veya KMP öyküsü, hastaları prostat kanseri için anti-androjen tedavileri hariç tüm kanser tedavileri için çok yüksek risk veya yüksek risk olarak nitelendirir.
- o SVEF'nin <%50 olması, yüksek riskli hastalar için ek bir faktördür ve başlangıçta yüksek NP veya troponin seviyeleri, kanser tedavilerinin çoğu kanser tedavilerinin orta riski için ilave kriterdir.
- o Potansiyel kardiyotoksik tedavilerle kanser tedavisi sırasında, ekokardiyografi ile SV sistolik fonksiyonu izlenebilir.
- o SV sistolik disfonksiyonu gelişen hastalarda, SVEF'de %10 veya daha fazla mutlak düşüşün %50'nin altına düşmesi olarak tanımlanan hastalarda kemoterapi yeniden düşünülmeli ve bir ACE-I ve bir beta-bloker (tercihen karvedilol) ile tedavi başlatılmalıdır. Küresel boylamsal gerilim (Global longitudinal strain), kalp fonksiyon bozukluğunu daha erken bir aşamada tespit edebilir.

Potansiyel olarak kardiyotoksik kemoterapi uygulanan yüksek riskli hastalarda yapılan prospektif randomize bir çalışmada, global boylamsal gerilimde \geq %12 nispi azalma, SVEF düşüşü ile karşılaştırılmıştır. SVEF'ye dayalı tedaviyle karşılaştırıldığında, global boylamsal gerilimdeki değişikliklere dayalı tedavi, SVEF'de (primer sonlanma noktasında) aynı düşüşe yol açtı, ancak çalışmanın sonunda daha az hastada kardiyak disfonksiyon geliştirdi, bu nedenle kardiyotoksisitenin erken tespiti için global boyuna gerilimin yararlı olduğunu düşündürdü.

- o Natriüretik peptidler ve Troponin gibi biyolojik markerlerin izlenmesi ile kardiyak disfonksiyonun erken tespiti için umut verici sonuçlar elde edilmiştir.
- o İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile immünoterapi gören hastalarda miyokardit riski yüksektir ve tedavinin en az ilk 6 haftası boyunca ilgili semptom ve bulgular ve haftalık kardiyak troponin değerlendirmesi ile izlenmeli ve buna göre yönetilmelidir. Görüntüleme prosedürleri ve biyomarker değerlendirmesinin zamanlaması, antikanser tedavisine ve hastanın risk profiline bağlıdır (**Şekil 18**). Genel olarak, potansiyel kardiyotoksik tedaviler için planlanan tüm hastalar, kardiyotoksikite risk seviyesini (düşük, orta veya yüksek) ve kanser tedavisi sırasında ve sonrasında izleme ve takip yoğunluğunu tanımlayacak bir temel değerlendirmeden geçmelidir.

Potansiyel olarak kardiyotoksik tedavilere maruz kalan kanserden kurtulanlar, kanser tedavisinden birkaç yıl sonra KY gelişebileceğinden, uzun vadede periyodik olarak izlenmelidir.



Şekil 18. Kanser ve kalp yetersizliği olan hastaların yönetimi.

Kısaltmalar: EKG=Elektrokardiyogram; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; HF=heart failure; HFA=Heart Failure Association; ICOS=International Cardio-Oncology Society; MEK=mitogen-activated protein kinase; NP=natriuretik peptid; VEGF=vascular endothelial growth factor. **a**=Antrasiklin kemoterapisi, trastuzumab ve HER2 hedefli tedaviler, VEGF inhibitörleri, proteazom inhibitörleri, kombinasyon RAF+MEK inhibitörleri, **b**=Düşük, orta ve yüksek risk, HFA-ICOS temel kardiyovasküler risk profomaları kullanılarak hesaplanabilir.⁸⁴⁶ **c**=Artan gözetim 1 ile 4 hafta arasında amaçlanır. **d**=Standart gözetim her 3 ayda bir amaçlanmaktadır. **e**=takipte 5yıllık gözetim=hikaye, muayene, NP'ler ve troponin seviyeleri ve ekokardiyogram ile her 5 yılda bir klinik inceleme.⁸⁶⁵

Kanser ve kalp yetersizliği olan hastaların yönetimi için Tavsiyeler

- o Kardiyovasküler hastalık öyküsü veya risk faktörleri, önceki kardiyotoksosite veya kardiyotoksik ajanlara maruz kalma ile tanımlanan kardiyotoksosite için yüksek risk altındaki kanser hastalarının, planlanan antikanser tedavisinden önce tercihen Kardiyonkoloji alanında deneyimi/ilgisi olan bir kardiyolog tarafından CV değerlendirmeye tabi tutulması önerilir. (IC)
- o Antrasiklin kemoterapisi sırasında SVEF'de %10 veya daha fazla azalma ve %50'den daha düşük bir değer olarak tanımlanan SV sistolik disfonksiyonu gelişen kanser hastalarında ACE-I ve beta-bloker (tercihen karvedilol) ile tedavi düşünülmelidir. (IIa, B)
- o Kalp yetersizliğine neden olma potansiyeli olan bir kanser tedavisi alması planlanan tüm kanser hastalarında temel KV risk değerlendirmesi düşünülmelidir. (IIa,C)

Kısaltmalar: ACE-I=angiotensin-converting enzyme inhibitor; KV=Kardiyovasküler; SV=Sol ventrikül; SVEF=Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu **a** = Tavsiye sınıfı **b** = Kanıt düzeyi

13.14 Enfeksiyon

Enfektif bozukluklar KY semptomlarını kötüleştirebilen ve Akut KY için pre-sipitan bir faktör olabilir. Şiddetli sepsis ve pnömoni miyokard hasarına neden olabilir ve kalp fonksiyonlarını baskılayarak kardiyak disfonksiyona ve KY'ye neden olabilir, bu risk kalp yetersizliği öyküsü olan hastalarda daha fazladır. Daha yakın zamanlarda, 2019 Koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisi, KY dekompanseasyonunun yanı sıra önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak ortaya çıkmıştır. Spesifik kılavuz mevcuttur. Enfeksiyonlarla ilgili genel tavsiyeler **Tablo 24**'te verilmiştir. Gözlemsel çalışmalar ve retrospektif analizlerde KY hastalarında enflüanza aşısı tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde azalma ile ilişkilidir.

- o Kalp yetersizliği o hastalarında Enflüanza ve Pnömonokok aşısı, temin edilebildiğinde COVID-19 aşısı düşünülmelidir.

Tablo 24. Kalp Yetmezliği Hastalarında Enfeksiyonlar

- Kalp yetersizliği hastaları enfeksiyon riski altındadır ve enfekte olduklarında daha kötü sonuçlara sahiptirler.
- Uzaktan izleme, yakın temastan kaynaklanan enfeksiyon risklerini önler. Pandemi koşullarında faydalıdır.
- Pandemi koşullarında hastaların takibi için telemonitoring (uzaktan izleme) uygulanabilir.
- Pandemi sırasında KY hastaları hastaneye yatış sırasında, acil başvuru durumunda veya elektif yatıştan önce enfeksiyon açısından taranmalıdır.
- Sepsisin eşlik ettiği hastalarda hastanede yatış sırasında KY'nin klinik bulgularına ek olarak sıvı durumunun dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi zorunludur. Sıvı durumunu değerlendirmek için tekrarlayan ekokardiyografi ile vena kava inferior çapı ve çökebilirlik ölçümleri kullanılabilir.
- Optimal tıbbi tedavi (beta-bloker, ACE-I, ARB veya ARNI, MRA ve SGLT2 inhibitörleri dahil), kronik KY hastalarında kan basıncı ve hemodinamik koşullar izin verdiğinde ve enfeksiyonla ilişkili tedavilerle ilaç etkileşimi ve yan etki profili göz önünde bulundurularak sürdürülmelidir.

Kısaltmalar: ACE-I=angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB=anjiyotensin-receptor blocker; ARNI=angiotensin reseptör-neprilizin inhibitörü; KY=Kalp yetersizliği; MRA=Mineralokortikoid reseptör antagonisti; SGLT2=sodium-glucose co-transporter 2.

14 ÖZEL DURUMLAR

14.1 Gebelik

14.1.1 Önceden Var Olan Kalp Yetersizliğinde Gebelik

Önceden kalp yetersizliği olan kadınların, KY dekompanasyonu dahil olmak üzere gebelik ile ilişkili KV komplikasyon riski daha yüksektir. Modifiye edilmiş Dünya Sağlık Örgütü (mWHO) sınıf III-IV'e göre orta ve yüksek riskli hastalar uzman merkez ile multidisipliner bir Gebelik Kalp Ekibine sevk edilmelidir. Kalp yetersizliği hastalarının gebelik öncesi ve gebelik sırasında yönetimi için bir algoritma *Şekil 19*'da rapor edilmiştir.

Gebelik öncesi yönetim, fetal zararı önlemek için mevcut KY ilaçlarının değiştirilmesini ihtiva eder.

- ACE-I'ler, ARB'ler, ARNI, MRA'lar, İvabradine ve SGLT2 inhibitörleri kontrendikedir ve yakın klinik ve ekokardiyografik izleme ile gebe kalmadan önce durdurulmalıdır.
- Beta-blokerlere devam edilmeli ve beta-1 selektif blokerlere (Bisoprolol, Metoprolol süksinat) geçilmelidir.
- Gerekirse Hidralazin, oral Nitratlar ve Metildopa başlanabilir.
- KY ve AF'si olan hastalar için ilk ve son trimesterlerde düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ile tedavi edici antikoagülasyon ve ikinci trimester için olağan hedef (INR'ler) ile VKA (vitamin K antagonisti) veya DMAH ile antikoagülasyon, önerilir. DOAK (direkt oral antikoagülan) engellenmelidir.
- Gebelik öncesi veya yeni bir gebelikte başvuruda KY hastaların değerlendirilmesi, klinik değerlendirme (semptomlar, klinik muayene, KB, SaO₂), EKG ve istirahat ekokardiyografisini içermelidir. Doğum modaliteleri kardiyologlar, doğum uzmanları ve anestezi uzmanları tarafından multidisipliner bir Gebelik Kalp Ekibinde 35 hafta civarında planlanmalıdır.
- mWHO II-III kadınlar için iki ayda bir ve mWHO III'te önceden KY olan kadınlar için aylık değerlendirmeler yapılmalıdır. mWHO® IV'te ileri KY'li (LVEF <%30, NYHA sınıf III-IV) hamile kadınlar, hamileliğin sonlandırılmasıyla ilgili herhangi bir değerlendirme ile ilgili olarak bir uzman merkeze sevk edilebilir. Doğum şekline ilişkin karar, kardiyologlar, doğum uzmanları ve anestezi uzmanları tarafından 35 hafta civarında multidisipliner bir Gebelik Kalp Ekibinde planlanabilir ve hasta ile tartışılabilir.

14. 1.2 Gebelik Sırasında Bulunan Yeni Kalp Yetersizliği

Gebeliğin artan dolaşım hacmi ve kalp debisi nedeniyle ventriküler fonksiyon üzerindeki artan talepler, KMP'ler ve kapak hastalıkları gibi önceden var olan ancak önceden teşhis edilmemiş kalp yetersizliği nedenlerini ortaya çıkarabilir.

- o Semptomlar, artan kalp debisi talebinin en yüksek olduğu ikinci trimesterde ortaya çıkması daha olasıdır.
- o Gebelik ve doğum sırasında şiddetli duygusal stresli epizotlarda Takotsubo sendromuna neden olabilir.

® **Modifiye Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Maternal Kardiyovasküler Risk Sınıflandırması (mWHO Gebelik Sınıflaması [Tıbbi duruma göre gebelik riski] – Kardiyovasküler Durumlar):**

WHO Risk Sınıfı I- Anne ölüm riskinde saptanabilir bir artış yok ve morbiditede hafif bir artış veya hafif: Komplike olmayan, küçük veya hafif PS, PDA, MKP; başarılı bir şekilde onarılan basit lezyonlar (ASD veya VSD, PDA, anormal pulmoner venöz drenaj); İzole atriyal veya ventriküler ektopik atımlar.

WHO Risk Sınıfı II: (Aksi takdirde iyi ve komplike olmayan) Anne ölüm riskinde küçük bir artış veya morbiditede orta derecede artış: Ameliyat edilmemiş atriyal veya ventriküler septal defekt; Fallot tetralojisi onarıldı, çoğu aritmi.

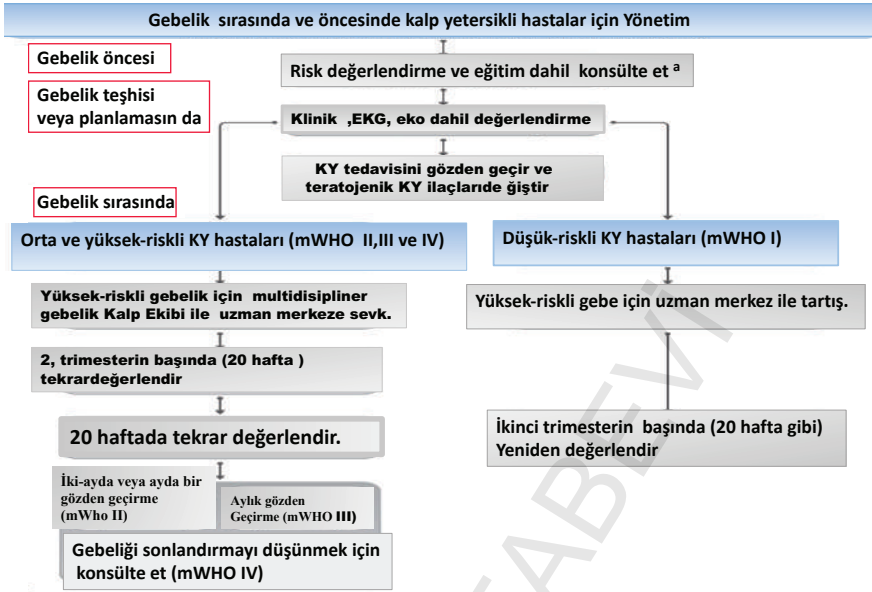
WHO Risk Sınıfı II veya III: (Kişiyeye bağlı olarak) Sınıf II (yukarıda) veya Sınıf III'te (aşağıda) belirtilen risk.

WHO Risk Sınıfı III: Önemli ölçüde artan anne ölümü veya ciddi morbidite riski. Uzman danışmanlığı gereklidir. Hamileliğe karar verilirse üzerine, hamilelik, doğum ve lohusalık boyunca yoğun uzman kardiyak ve obstetrik izleme gerekli. Mekanik valf, Sistemik SĞV, Fontan sirkülasyonu.

Siyanotik kalp hastalığı (tamir edilmemiş); diğer karmaşık doğuştan kalp hastalıkları, Aort genişlemesi Marfan Sendromunda 40-45 mm, Biküspit aort kapağına bağlı aort hastalığında aort genişlemesi 45-50 mm.

WHO Risk Sınıfı IV (Gebelik Kontrendikedir): Aşırı derecede yüksek anne ölümü veya ciddi morbidite riski; gebelik kontrendikedir. Hamilelik devam ederse, sınıf III'teki gibi bakım yapın. Herhangi bir nedene bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon, Şiddetli sistemik ventriküler disfonksiyon (SVEF < %30, NYHA III-IV), herhangi bir kalıntı SVEF bozukluğu olan önceki PPKMP; Şiddetli semptomatik mitral veya aort darlığı, Aort >45 mm dilate olan Marfan sendromu; Biküspit aort kapağı ile ilişkili aort hastalığında >50 mm aort genişlemesi Doğal şiddetli koarktasyon.

Kısaltmalar: PPKMP= Peripartum kardiyomiyopati. SVEF= Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu. SĞV= Sağ ventrikül. MKP= Mitral kapak prolapsusu. PS= Pulmoner stenoz. PDA= Patent duktus arteriyozus. *The task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2011;32(24):3147-3197.*



Şekil 19. Hamilelik öncesi ve sırasında kalp yetersizliği olan hastaların Yönetimi.

Kısaltmalar: EKG=Elektrokardiyogram; mWHO=modified World Health Organization. **a** = Hamileliği planlarken KY uzmanıyla iletişime geçmek için doğum kontrolü, KY ilaçları ile ilgili tavsiyeler.

Peripartum kardiyomiyopati (PPKMP), genellikle SVEF < %45 ile gösterilen ve gebeliğin sonuna doğru (üçüncü trimester) veya doğumu takip eden aylarda; tanımlanabilen başka bir neden olmaksızın, ortaya çıkan SV sistolik disfonksiyonuna sekonder KY olarak ortaya çıkar. PPKMP vakalarının çoğuna doğum sonrası teşhis konur. Prevalans Nijerya’da 1:100 ile Güney Afrika’da 1:1000 ve Almanya’da 1:500 arasında değişmektedir.

PPKMP sıklıkla akut KY ile kendini gösterir, ancak ventriküler aritmiler ve/veya kardiyak arrest ile de ortaya çıkabilir. SVEF < %30, belirgin SV dilatasyonu, SV diyastol sonu çapı >6,0 cm ve SĞV tutulumu olumsuz sonuçlarla ilişkilidir.⁶⁴³ Kardiyak düzleme ilk 3-6 ayda gerçekleşebilir, ancak 2 yıla kadar gecikebilir. Geri kazanım oranları bölgeler arasında %75’ten %50’nin altına kadar değişir.

KY ile başvuran gebe hastaların değerlendirilmesi ve yönetimi, klinik duruma ve sunumun ciddiyetine bağlıdır. Ekokardiyografi, NP seviyeleri, fetal ultrason ve fetal izleme ile ayrıntılı kardiyak değerlendirme önerilir. Yeni KY vakalarında veya tanısal belirsizlik varsa kontrastsız KMR (kardiyak manyetik rezonans) düşünülebilir.

- o Hafif vakalar oral diüretikler, beta-blokerler, hidralazin ve oral nitratlar ile tedavi edilebilir.
- o Akut KY bulguları ile başvuran hamile kadınların acilen hastaneye yatırılması gerekir. PPKMP’nin şiddetli KY ve inotropik veya vazopressör desteği gerektiren kardiyojenik şok ile ortaya çıkması durumunda, hasta ECMO, LVAD ve/

veya kalp transplantasyonunun yapılabilceği gelişmiş bir KY merkezine transferi önerilir. Acil sezaryen ile doğum (gebeliğe bakılmaksızın) hemen temin edilebiliyorsa MDD ile düşünölmelidir.

Adrenerjik ajanların (Dobutamin, Adrenalin) zararlı etkileri olabilir. Bir PPKMP hastası hemodinamik olarak stabil değilse Levosimendan veya MDD düşünölebilir. Dirençli kardiyojenik şok vakalarında T-K (transplantasyona köprü) veya İ-K (iyileşmeye köprü) olarak LVAD implantasyonu düşünölmelidir.

Bromokriptin, akut PPKMP'li hastalarda, PPKMP'nin patofizyolojisine katkıda bulunabilecek, parçalanmış bir 16 kDa prolaktin fragmanının üretimini azaltmak için önerilmiştir. Bromokriptin, 8 haftalık uzun süreli tedavi ile 1 haftalık kısa süreli tedaviyi karşılaştıran 63 hastada randomize bir çalışmada test edildi. İki rejim arasında hiçbir fark olmaksızın ve önceki bir uluslararası PPKMP kaydının sonuçlarıyla uyumlu olarak, SV fonksiyonunun düzelmesiyle ilişkilendirilmiştir.

- o PPKMP tedavisi için Bromokriptin düşünölebilir. Tedaviye başlanırsa derin ven trombozu ve laktasyonun kesilmesi dahil tedavinin istenmeyen yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle profektik (veya terapötik) antikoagölasyon eşlik etmelidir.

14.2 Kardiyomiopatiler

14.2.1 Epidemiyoloji ve Teşhis

Kardiyomiopatiler (KMP) kalıtsal (genetik/ailesel) ve/veya edinilmiş olabilir. Ayrıca hastalık modifiye ediciler tarafından hızlandırılabilirler. Heterojen bir hastalık grubudur ve KY'nin başlıca nedenleridir. Dilate kardiyomiopati (DKMP)'nin tahmini prevalansı genel popölasyonda 250'de 1 ila 500'de 1'dir. Hipertrofik kardiyomiopati (HKMP) 500'de 1 ila 5000'de 1 arasında değişmektedir Aritmojenik kardiyomiopatinin (AKMP) yaklaşık 1000'de 1 ila 5000 kişide 1'inde mevcut olduğu tahmin edilmektedir.

Kardiyomiopatilerin direkt nedenleri arasında patojenik gen varyantları (mutasyonlar), toksinler, oto-immünite, depo hastalıkları, enfeksiyonlar ve taşiaritmiler bulunur.

- o KMP'yi ağırlaştırabilecek veya tetikleyebilecek hastalık modifiye ediciler, koşullar; epigenetik faktörleri ve hamilelik ve çoğu KV komorbiditeler gibi edinilmiş modifiye edicileri ihtiva eder. Teşhis çalışması sırasında genetik ve edinsel nedenler arasındaki bu anahtar etkileşimi dikkate almak önemlidir. KMP'nin edinilmiş bir nedeninin tanımlanması, alta yatan bir patojenik gen varyantını dışlamazken, ikincisinin klinik olarak ortaya çıkması için ek bir edinilmiş neden ve/veya hastalık modifiye edici gerekebilir. En yaygın nedenler ve hastalık modifiye ediciler **Tablo 25**'te gösterilmiştir.

Tablo 25. En Sık Görülen Kardiyomiyopatilerin Olası Nedenleri ve Hastalık Değiştiricileri

Hastalıklar	Sebebe	Hastalık değiştiriciler	Fenotip
Genetik mutasyonlar			
MNA	X		DCM
TTN	X	X	DCM (HCM)
RBM20	X		DCM
MYH7	X		DCM
MYPC	X		DCM, HCM
TNNT	X		DCM, HCM
PLN	X		DCM, HCM, AC
DSP	X	X	AC, DCM, Miyokardit
SCN5a	X	X	AC (DCM)
Tropomiyosin-1	X		DCM
Hemokromatozis (HFE geni, C282Y)	X		HCM, DCM
Galactosidase-A (Fabry hastalığı)	X		HCM
Nöromusküler bozukluklar			
Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy, myotonic dystrophy	X		DCM
Sendromik bozukluklar			
Mitochondrial X-bağılantılı mutasyonlar	X		DCM
Edinsel hastalıklar			
Enfeksiyon (viruslar)	X	X	Miyokardit, DCM
İmmün-aracılı hastalıklar (Romatoid artrit, Sistemik lupus, dermatomiyozitler)	X	X	Miyokardit, DCM
Toksik (Alkol, metamfetamin, kokain)	X	X	DCM, Miyokardit
İlaçlar (antrasiklinler, trastuzumab, immune 'checkpoint' inhibitörleri)	X	X	DCM, Miyokardit
Aşırı yük (hemokromatoz)	X	X	HCM, DCM
Peripartum (gebelik)	X	X	DCM
Gen mutasyonları ile olası etkileşimler ve fenotip ve sonuç üzerindeki etkisi olan komorbiditeler			
Taşı- Aritmiler	X	X	DCM
Diabetes mellitus	X	X	DCM, HCM
Hipertansiyon	X	X	DCM, HCM
Hipo- ve hipertiroizm			DCM, HCM, Miyokardit

Kısaltmalar: AC= Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi; DCM=Dilate kardiyomiyopati; DSP=desmoplakin; HCM=hypertrophic cardiomyopathy; LMNA=lamin A/C; MYH7 (gene)=myosin heavy chain 7; MYPC=myosin-binding protein C; PLN=phospholamban; RBM20=ribonucleic acid binding motif 20; SCN5a=sodium channel alpha unit 5; TTN=titin; TNNT=troponin-T

Kalp yetersizliği ve KMP'li tüm hastalarda tanısız çalışmanın temel unsurları **Tablo 26**'da rapor edilmiştir.^{892,894,895,898,899} Tanı ve tedavinin spesifik yönleri **Tablo 27-29**'da özetlenmiştir. Klinik hasta hikayesi, laboratuvar testleri ve görüntüleme testleri birinci basamak araştırmalardır.

- o Ekokardiyografi, HKMP, DKMP ve AKMP'nin teşhis ve izlenmesi için merkezdedir.
- o Kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntüleme, daha ayrıntılı morfolojik ve prognostik bilgiler sağlar ve başlangıçta gerçekleştirilmelidir.

Gen mutasyonlarının prevalansı, morfolojik fenotipe veya altta yatan edinsel nedene göre değişebilir.

Gen mutasyonları DDKMP'nin %40'ına kadar, HKP'nin %60'ına ve kemoterapinin neden olduğu, alkolik veya peripartum KMP'lerde %15'e kadar meydana gelir. Genetik mutasyonların prevalansı, ailesel- olmayan DKMP'de de %10'un üzerindedir. KMP'li bir hastada patojenik bir gen varyantı bulmak, hastalık sonucunun ve ilerlemesinin daha iyi tahmin edilmesini sağlar ve cihaz implantasyonu endikasyonlarına katkıda bulunabilir ve aileler için genetik danışmanlık bilgisi verebilir.

Enflamatuar hücrelerin immünohistokimyasal ölçümü ile endomiyokardiyal biyopsi (EMB), kardiyak enflamasyonun tanımlanması için "altın standart" araştırma olmaya devam etmektedir.

- o Endomiyokardiyal biyopsi DKMP ve Dev hücreli miyokardit, Eozinofilik miyokardit, vaskülit ve Sarkoidoz şüphesi olan hastalarda otoimmün hastalık tanısını doğrulayabilir.
- o Görüntüleme veya genetik testler kesin bir tanı sağlamıyorsa, Amiloid veya Fabry hastalığı dahil depo hastalıklarının teşhisine de yardımcı olabilir (ayrıca bkz. **Bölüm 14.6**). Genetik veya edinsel nedenler tanımlanamıyorsa, HKMP'de EMB'de düşünülebilir.
- o Endomiyokardiyal biyopsi riskleri ve faydaları değerlendirilmeli ve bu prosedür; sonuçlarının tedaviyi etkileyebileceği belirli durumlar için ayrılmalıdır.

Tablo 26. Kardiyomiyopati Şüphesi Olan Hastalarda İlk Tanısal Değerlendirme

<p>Hikaye- Herhangi bir sistemik hastalık, toksik ajanlar (kemoterapi, alkol, ilaçlar) ve ailede kardiyak veya nöromusküler hastalık hikayesi veya genç yaşta (<50 yıl) aile üyelerinde ani kardiyak ölüm hakkında ayrıntılı soruları içeren hikaye</p>
<p>Laboratuvar muayeneleri- Kardiyak ve kas enzimleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonu, hemogloblin, beyaz kan hücresi sayımı (eozinofiliyi tespit etmek için farklı beyaz kan hücresi sayımı dahil), natriüretik peptidler, tiroid fonksiyon testleri, demir durumu ve sistemik oto-immün hastalığı markerlerini içeren laboratuvar muayeneleri (hsCRP, anti-nükleer antikorlar, çözünür IL-2 reseptörü)dahil.</p>
<p>Standart 12-D EKG ve Ekokardiyografi- Aritmileri saptamak ve kardiyak yapı, fonksiyonu ve eşlik eden anormallikleri saptamak için</p>
<p>İnvazif koroner anjiyografi ve BTKA- Kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda anlamlı KAH'ı ekarte etmek için invazif koroner anjiyografi veya BTKA.</p>
<p>KMR görüntüleme- Yapısal değişiklikler, depolama, infiltrasyon, enflamasyon, fibrozisi ve nebdelyi görselleştirmek için T1 ve T2 dizilimi ve LGE ile KMR görüntüleme.</p>
<p>Genetik danışma ve genetik testler- Yaşa, aile öyküsüne, kardiyak fenotipe göre yapılmalıdır.</p>
<p>24 veya 48 saat ambulator EKG izlemi- Atriyal ve ventriküler aritmileri saptamak için 24 veya 48 saatlik ayaktan EKG izleme.</p>

Kısaltmalar: KAH= Koroner arter hastalığı; KMR= Kardiyak manyetik rezonans; BTKA= Bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografi; IL-2=İnterlökin 2; hsCRP= Yüksek duyarlı C reaktif protein; LGE=late gadolinium enhancement (Geç gadolinium artışı).

14.2.2 Tedavi

DKMP HKMP veya AKMP hastalarında KY'nin mevcut farmakolojik tedavisi, **Tablo 27-29**'da bildirilen özel durumlar dışında, genel KY tedavisinden farklı değildir.

Pilot bir randomize çalışma, TRED-HF, SVEF'de kısmi ila tam iyileşme (>%40) olan iskemik olmayan DKMP'li hastalarda tıbbi tedavinin kesilmesi olasılığını araştırdı. Ancak hastaların %44'ünde 6 ay içinde DKMP'de nüks gözlemlendi ve nüks göstermeyen hastalarda bile erken doku ve fonksiyonel değişikliklerle birlikte hızlı SV remodelingi bulundu.

Faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (EXPLORER-HCM), Mavacamten[®] tedavisi, obstrüktif HKMP'li hastalarda egzersiz kapasitesini, SV çıkış yolu obstrüksiyonu, NYHA fonksiyonel sınıfı ve sağlık durumunu düzeltti. Bu, kalıtsal KMP'ler için hastalığa özgü tedavi imkanı sunar.

- o DKMP, HKMP veya AKMP'li hastalarda ICD implantasyonu düşünülmelidir (**bkz. Bölüm 6**).
- o Endikasyonun gücü ani kardiyak ölüm için klinik risk faktörlerine göre değişir ve KMR'de belirgin LGE'si olan, daha genç yaşta veya spesifik bir ailesel/genetik fenotipi olan hastalara daha yüksek öncelik verilir (**Tablo 27-29**). DANISH'e kayıtlı hastalarda ICD faydalarının öngörülmesi için risk modelleri uygulandı ve DKMP'de ICD implantasyonu endikasyonu için yardımcı olabilir. ICD endikasyonları da dahil olmak üzere HKMP ve AKMP tedavisi önceki belgelerde detaylandırılmıştır.

® Mavacamten (allosteric kardiyak miyozin modülatörü); hiperkontraktilete, sol ventrikül hipertrofisi ve kompliyansın azalması ile sonuçlanan aşırı miyozin-aktin çapraz köprü oluşumunu inhibe ederek kalp kası kontraktilesini azaltarak çalıştığı düşünülmektedir.

Tablo 27. Dilate Kardiyomiyopati veya Hipokinetik Dilate Olmayan Kardiyomiyopati: Tanı ve Tedavinin Spesifik Yönleri

Tanısal kriter ve tanımlar
<ul style="list-style-type: none"> - Dilate kardiyomiyopati (DKMP), bilinen anormal yüklenme koşulları veya önemli KAH yokluğunda SV dilatasyonu ve sistolik disfonksiyonu ile karakterizedir. - Hipokinetik dilate olmayan kardiyomiyopati (HDOKP), bilinen anormal yüklenme koşulları veya önemli KAH yokluğunda dilatasyon olmaksızın SV veya biventriküler global sistolik disfonksiyonu (SVEF <%45) ile karakterize edilir. - İki veya daha fazla birinci veya ikinci derece akrobada DKMP veya HDOKP varsa veya birinci derece akrobada otopsi kanıtlanmış DKMP ve <50 yaşında ani ölüm varsa DKMP ve HDOKP “ailesele” olarak kabul edilebilir.
Genetik danışma ve test
<ul style="list-style-type: none"> - Endikasyon- DKMP veya HDOKP tanılı tüm hastaları ve DKMP veya HDOKP’li hastaların tüm birinci derece yetişkin akrabaları ve fenotiplerine bakılmaksızın kesin hastalığa neden olan mutasyonu, Klinik öncesi bir aşamada genetik olarak etkilenen bireyleri tanımlamak için. - Amaç- Birinci derece erişkin akrabaların, <50 yaşlarında veya tanısal olmayan anormallikler bulunduğu, her 5 yılda bir veya daha kısa aralıklarla değerlendirmeleri tekrar ettirmelidir. - Hastaların birinci derece akrabalarına klinik değerlendirme, EKG, ekokardiyografi ve muhtemelen KMR yapılmalıdır. - Amaçlar- En yüksek aritmi riski taşıyan ve/veya diğer spesifik tedavileri hak eden DKMP veya HDOKP’li hastaları belirleyebilir. - Asemptomatik akrabaların erken teşhisi; erken tedaviye ve KY’ye progresyonunu önlenmesine ve uygun genetik danışmaya yol açabilir. - Minimum gen seti: ^a TTN, LMNA, MHC, TNNT, troponin-C, MYPC, RBM20, PLN; sodyum kanalı alfa birimi, BAG3, aktin alfa kalp kası, nexilin, tropomyosin-1, vinculin. - Çok geniş bir gen panelinin analizi için ek sekanslamının kullanılması, açık bir aile geçmişi veya yapısal fenotip olduğunda, tercihan aile ayrımıyla birleştirilmişse düşünülebilir.
Endomiyokardiyal biyopsi.
<ul style="list-style-type: none"> - Endikasyon- Spesifik tedaviler gerektiren şüpheli fenotiplerde (yani dev hücreli miyokardit, eozinofilik miyokardit, sarkoidoz, vaskülit, SLE, diğer sistemik, otoimmün enflamatuar durumlar veya depo hastalıkları). - Numune sayısı- En az 5 ancak muhtemelen en az 7 örnek: patoloji için 3; enfeksiyon (DNA, PCR) için 2 ve RNA virüsleri/viral replikasyon için 2 örnek. - Etiyoloji- Kantitatif rtPCR ile yaygın kardiyotropik virüsleri arayın (parvovirus B19, HHV4, HHV6, enteroviruslar, adenovirus ve coxsackie). Aktif viral replikasyon için temin edilebilirse viral mRNA değerlendirilmelidir. - Eğer endike ise daha fazla değerlendirme: CMV, HIV, Borrelia burgdorferi (Lyme hastalığı), Coxiella burnetii (Q-ateşi), Trypanosoma cruzi (Chagas hastalığı) ve SARS-CoV-2. <p>İmmüno histokimya- CD3-, CD4-, CD8- veya CD45- boyama lenfositlerin ve mm² başına CD68 makrofajlarının miktar tayini; anti-HLA-DR.</p> <p>Histoloji- Hematoksilen ve eozin boyama, Masson’s Trichrome ve Picrosirius Red ile fibrozis fibrozis değerlendirmesi, Kongo Red ile amiloid fibrilleri tespiti.</p>

devam ediyor

Tablo 27. (devamı)

Tedavi seçenekleri
KYdEF için KY tedavisi (bakınız Bölmeler 5 ve 6)
LMNA^b, RBM20, PLN and FLN mutasyonu. Daha yüksek ani kalp ölüm riski: ICD implantasyonu ile primer korunma için erken endikasyon düşünülmelidir (ayrıntılı olarak risk faktörlerinin rehberliğinde).
TTN mutasyonu. Daha yüksek SV ters remodeling oranı (%70'e kadar), fakat daha yüksek atriyal ve ventriküler taşiaritmi riski.
Lyme hastalığı (<i>Borrelia</i>). Doksisisiklin ile tedavi.
Chagas hastalığı (<i>Trypanosoma cruzi</i>). Mevcut önerilere göre özel tedavi.
Oto-immün/enflamatuvar. Dev hücreli miyokardit, eozinofilik miyokardit, sarkoidoz veya vaskülitte ve nedeni bilinmeyen artmış kardiyak enflamasyonu olan çok seçilmiş hastalarda; multidisipliner danışmanlığa dayalı (kardiyoloji ve immünoloji). İmmü-nosupresif tedaviyi düşünün.

Kısaltmalar: BAG3=Bcl2-associated athanogene 3; KAH=Koroner arter hastalığı; KMR=kardiyak manyetik rezonans; CMV=cytomegalovirus; DKMP=Dilate kardiyomiyopati; DNA=deoxyribonucleic acid; EKG=elektrokardiogram; FLN=filamin; KY=Kalp yetersizliği; KYdEF=Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY; HHV=human herpes virus; HIV=human immunodeficiency virus; HLA-DR=human leukocyte antigen-DR isotype; HDOKP=Hipokinetik dilate-olmayan kardiyomiyopati; ICD=İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör; LMNA=lamin A/C; SV=Sol ventrikül; SVEF=Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu; MHC=myosin heavy chain; MYPC=myosin-binding protein C; mRNA=messenger ribonucleic acid; NSOVT=Süreğen- olmayan ventrikül taşikardisi; PCR=polymerase chain reaction; PLN=phospholamban; RBM20=ribonucleic acid binding motif 20; RNA=ribonucleic acid; rtPCR=reverse transcriptase polymerase chain reaction; SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SLE=Sistemik lupus eritematozus; TNNT=troponin-T; TTN=titin. **a** = Bu gen listesi ayrıntılı değildir ve zamanla patojenite hakkında artan bilgi ile Hangi genlerin skor panelini kullandıklarını sormak için genetik departmanıyla iletişime geçin değişecektir. **b**= Doğrulanmış bir LMNA mutasyonu olan hastalarda risk faktörleri: Ayaktan EKG izleme sırasında SOVT, ilk değerlendirilmede LVEF <%45, erkek cinsiyet ve yanlış olmayan mutasyonlar (yerleştirme, silme, kesmeler veya eklemeyi etkileyen mutasyonlar).

Tablo 28. Hipertrofik Kardiyomiyopati: Tanı ve Tedavinin Spesifik Yönleri

Tanım
<ul style="list-style-type: none"> - Sadece anormal yüklenme koşullarıyla yeterince açıklanamayan bir veya daha fazla SV miyokard segmentinde duvar kalınlığı >14 mm. - Dinlenim veya egzersizde SVÇYO \geq30 mmHg, asimetrik hipertrofi, veya en hipertrofik segmentte yamalı orta duvar paterninde (<i>patchy mid-wall pattern</i>) artmış LGE, ayrıca HKMP varlığını düşündürür. - HKMP'li iki veya daha fazla birinci veya ikinci derece akraba da olduğunda veya birinci derece akrabada otopsi kanıtlanmış HKMP ve <50 yaşında ani ölüm tespit edildiğinde ailesel kabul edilebilir.
Ayrırcı tanı
<ul style="list-style-type: none"> - Yoğun atletik antrenmanın neden olduğu fizyolojik hipertrofi, şiddetli hipertansiyon veya aort darlığı ve izole septal hipertrofi ile ayrırcı tanı zor olabilir. SV hipertrofinin derecesi edinilen tetikleyiciye göre orantısız ise, bir genetik HKMP düşünün. - İnteratriyal septum, AV kapağı ve/veya SĞV serbest duvarının artmış kalınlığı saptandığında bir neden olarak Amiloidozu düşünün (Bölüm 14.6).
Genetik danışma ve test
<ul style="list-style-type: none"> - Endikasyon- Altta yatan olası bir genetik nedeni belirlemek için HKMP tanısı olan tüm hastalara ve HKMPC'li ve hastalığa neden olan kesin bir mutasyonu olan hastaların tüm birinci derece erişkin akrabalarına, fenotiplerinden bağımsız olarak, genetik olarak etkilenen bireyleri klinik öncesi bir aşamada tanımlamak için önerilmelidir. - İndeks hasta ile aynı kesin hastalığa neden olan mutasyona sahip birinci derece akrabalarda klinik değerlendirme EKG ve ekokardiyografi ile yapılmalıdır. - İndeks hastada kesin bir genetik mutasyon saptanmadığında veya genetik test yapılmadığında, birinci derece yetişkin akrabalarda EKG ve ekokardiyografi ile klinik değerlendirme düşünülmeli ve tanısal olmayan anormallikler varsa 2-5 yılda bir veya daha kısa aralıklarla tekrarlanmalıdır. - Minimum gen seti- * (vakaların %60'ına kadar sarkomerik gen mutasyonu): TTN, LMNA, MHC, TNNT, Troponin-C, MYPC, RMB20, PLN; Sodyum kanal alfa ünitesi, BAG3, Aktin Alfa Kalp Kası, Nexilin, Tropomiyosin-1, Vinculin.^{898,924-926} - Tercihen aile ayrımı ile birlikte açık bir aile öyküsü veya yapısal fenotip varsa, çok geniş bir gen panelinin analizi için ek dizilemenin kullanılması düşünülebilir. - Spesifik durumlar - Kas zayıflığı: Mitokondriyal X'e bağlı mutasyonları, glikojen depolama bozukluklarını, FHLI mutasyonlarını, Friedreich ataksisini düşünün. - Sendromik durumlar (bilişsel, görme bozukluğu, göz kapağı düşüklüğü)[®]: mitokondriyal X'e bağlı mutasyonları, Noonan sendromunu, Danon hastalığını düşünün. - Café-au-lait lekeleri (mercimek): Leopard/Noonan sendromunu düşünün.
Endomiyokardiyal biyopsi
<p>Endikasyon- Başlangıçtaki klinik değerlendirme, başka yollarla teşhis edilemeyen kardiyak enflamasyon veya depo hastalığını ima ettiğinde düşünülebilir 896 (ayrıca bkz. Bölüm 14.6).</p>

devam ediyor

Tablo 28. (devamı)

Tedavi seçenekleri
<p>SVÇYO ile-</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipovolemiden (dehidrasyon), arteriyel ve venöz dilatörlerden (itratlar ve Fosfodies-teraz tip 5 inhibitörleri) ve Digoksiniden kaçınmın. - Vazodilatör olmayan beta-blokerler kullanın veya beta-blokerler tolere edilmiyorsa veya etkisizse Verapamil kullanın. - Düşük doz kulp veya tiazid diüretikleri, SVÇYO ile ilişkili dispneyi düzeltmek için dikkatli kullanılmalıdır, ancak hipovolemiden kaçınılmalıdır. - Dinlenimde veya maksimum uyarılmış SVÇYO ≥ 50 mmHg olan ve/veya OTT'ye rağmen semptomatik kalan (NYHA sınıf III veya IV, senkop) hastalarda deneyimli merkezlerde invaziv tedavi (alkol ablasyonu veya miyomektomi ile septal reduksiyon tedavisi) düşünülebilir. - Yeni ilaçlar veya cihazlar mevcut olduğunda düşünülebilir.
<ul style="list-style-type: none"> - SVÇYO olmadan semptomatik- - Hipovolemiden kaçınarak düşük doz kulp veya tiazid diüretiklerin dikkatli kullanımı. - SVEF $> \%50$ ise ve beta-blokerler tolere edilemiyor veya etkisiz ise Verapamil/ Diltiazem.
<p>ICD endikasyonu</p> <ul style="list-style-type: none"> · Ani kardiyak ölüm riski modellerine dayalıdır. · Aşağıdaki durumlarda ICD implantasyonunu düşünün: - 40 yaşın altındaki bir veya daha fazla birinci derece akrabada ailede ani kardiyak ölüm öyküsü veya kanıtlanmış HKMP ile birinci derece akrabada herhangi bir yaşta ani kardiyak ölüm ile NSOVT. - Doğrulanmış HKMP ile - Açıklanamayan senkop
<ul style="list-style-type: none"> - Fabry hastalığı- - Enzim yerine koyma tedavisi (alpha-galactosidase A eksikliği).
<p>Amiloidoz. Bakınız Bölüm 14.6 ve Şekil 21.</p>

Kısaltmalar: AV=Atrioventriküler; BAG3=Bcl2-associated athanogene 3; ECG=Elektrokardiyogram; HKMP=Hipertrofik kardiyomyopati; LGE=late gadolinium enhancement; LMNA=lamin A/C; SVÇYO=Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu; MHC=myosin heavy chain; MYPC=myosin-binding protein C; SOVT= Süreğen olmayan ventrikül taşikardisi; NYHA=New York Heart Association; OTT=Optimal tıbbi tedavi; PLN=phospholamban; RMB20=ribonucleic acid binding motif 20; SĞV=Sağ ventrikül; TNNT=troponin-T; TTN=titin. a= Genlerin listesi kapsamlı değildir ve zamanla patojenite hakkında artan bilgi birikimi ile değişecektir. Hangi skor gen panelini kullandıklarını sormak için genetik departmanıyla iletişime geçin.

Tablo 29. Aritmojenik Kardiyomiyopati: Tanı ve Tedavinin Spesifik Yönleri

Tanımı
<ul style="list-style-type: none"> - Ventriküler aritmiler, açıklanamayan senkop ve/veya ani kardiyak ölüm için bir substrat görevi görebilen SĞV miyokardının progresif fibro-yağlı replasmanı ile karakterize kalıtsal kalp kasi hastalığı. - AKMP hastalarının >%30'unda SV tutulumu ve sistolik disfonksiyon meydana gelir, bu nedenle fenotipi DKMP ile örtüşebilir.
Teşhis
<ul style="list-style-type: none"> - Genetik faktörlerin bir kombinasyonunun değerlendirilmesine dayanarak (çoğu durumda otozomal dominant dezmozomal mutasyonlar); ventriküler aritmilerin dokümantasyonu ve EMB tarafından belgelenmesi doğrulansın veya onaylanmasın SĞV displazisinin fibro-yağ replasmanı ile ilgili görüntüleme kriterleri (ekokardiyografi ve MRG). - Spesifik EKG anormallikleri mevcut olabilir veya olmayabilir.
Genetik danışma/test
<ul style="list-style-type: none"> - Endikasyon- AKMP şüphesi olan tüm hastalar ve genetik olarak etkilenmiş bireyleri preklirik bir aşamada tanımlamak için; fenotiplerinden bağımsız olarak AKMP'li ve kesin hastalığa neden olan mutasyonlu hastaların tüm birinci derece erişkin akrabalarına sunulmalıdır. - Aritmik risk sınıflandırması amacıyla genetik aile taraması da endike olabilir. - İndeks hasta ile aynı kesin hastalığa neden olan mutasyona sahip birinci derece akrabalarda klinik değerlendirme, EKG, ekokardiyografi ve muhtemelen KMR yapılmalıdır. - İndeks hastada kesin bir genetik mutasyon saptanmadığında veya genetik test yapılmadığında, EKG ve ekokardiyografi ile klinik değerlendirme birinci derece yetişkin akrabalarda düşünülmeli ve tanısal olmayan anormallikler varsa 2-5 yılda bir veya daha az tekrarlanmalıdır. <p>Minimum gen seti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dezmozomal, çoğunlukla izole RV tutulumu ile: plakoglobin, DSP, PKP2, DSG2 ve DSC2^a. - Sık SV tutulumu/DCM ile: DSP, FLNC, SCN5A, TMEM43, FLN, LDB3, desmin, α-actinin, BAG3, NKX2-5, RBM20, SCN5A, KCNQ1, KCNH2, TRPM4 veya PLN varyantları özellikle. - Hafif SV hipertrofisi ise: TNNT varyantlarını düşünün. - Kutanöz anormallikler, palmar ve plantar hiperkeratoz: Carvajal sendromuna ve Naxos hastalığına yol açan nadir resesif mutasyonları düşünün. Plakoglobin (JUP). - AKMP boyunca miyokarditin KMR prezentasyonu ile: DSP gen varyantlarını düşünün.^{934,935}

devam ediyor

Tablo 29. (devamı)

Endomiyokardiyal biyopsi
Tüm invazif olmayan çalışmalar değerlendirildikten sonra, yüksek oranda seçilmiş vakalara ayrılmalıdır. SĞV septal biyopsilerinde replasman tipi fibrozlu veya fibrozuz fibro-yağ replasmanı karakteristik bulgulardır. EMB, fokal dağılım durumlarında AKMP teşhisi için düşük duyarlılığa sahiptir.
Tedavi seçenekleri
<ul style="list-style-type: none"> - KYdEF için KY tedavisi (bakınız Bölmeler 5 ve 6). - Rekabetçi sporlardan kaçınılmalı, aktiviteleri boş zaman aktiviteleriyle sınırlandırın. - Ventriküler aritmileri olan hastalarda: beta-blokerler, birinci basamak tedavi olarak maksimum tolere edilen doza titre edilmelidir. - Amiodaron, beta-blokerlere ek olarak veya beta-blokerlerin kontrendike olduğu veya tolere edilmediği durumlarda düşünülebilir; Durdurulmuş ani kardiyak ölüm veya sürekli ve/veya hemodinamik olarak kötü tolere edilen ventriküler taşikardi öyküsü varsa ICD implantasyonu endikedir. - Ventriküler aritmisi olmayan hastalarda: LMNA veya FLNC gen mutasyonları olan ve SVEF <%45 olan hastalarda bile ICD düşünülebilir (bkz. Bölüm 6.1)

Kısaltmalar: AKMP=Aritmojenik kardiyomiyopati; BAG3=Bcl2-associated athanogene 3; KMR=Kardiyak manyetik rezonans; DCM=dilated cardiomyopathy; DSC2=desmocollin 2; DSG2=desmoglein 2 DSP=desmoplakin; EKG=Elektrokardiyogram; EMB=Endomiyokardiyal biyopsi; FLN=filamin; FLNC=filamin C; KY=Kalp yetersizliği; KYdEF=Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; ICD=İmlante edilebilen kardiyoverter defibrilatör; JUP=junction plakogloblin; KCNH2=potassium voltage-gated channel subfamily H member 2; KCNQ1=potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1; LDB3=LIM domain binding 3; LMNA=lamin A/C; SV=Sol ventrikül; SVEF=Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MRG=Manyetik rezonans görüntüleme; NKX2-5=NK2 transcription factor related, locus 5; PLN=phospholamban; PKP2=plakophilin 2; RMB20=ribonucleic acid binding motif 20; SĞV=Sağ ventrikül; SCN5A=sodium channel alpha subunit 5; TMEM43=transmembrane protein 43; TNNT=troponin-T; TRPM4=transient receptor potential cation channel subfamily M member 4.

14.3 Sol Ventriküler Non-Kompaksiyon

Sol ventrikül non-kompaksiyon (SVNK), sayısı ve belirginliği artan endomiyo-kardiyal trabekülasyonlarla karakterize, çok nadir görülen bir konjenital KMP'dir. Çoğu durumda, duruma MYH7 veya MYBPC3 genindeki mutasyonların neden olduğu durumlar da dahil olmak üzere, SVNK, otozomal baskın bir modelde kalıtılır/miras alınır. DKMP ve HKMP fenotiplerine sahip ailelerde açık bir örtüşme vardır.

- Oldukça yaygın olarak, SVNK özelliklerine sahip bireyler, diğer etkilenen akrabaların tipik HKMP veya DKMP'ye sahip olduğu ailelerde bulunur. Bu nedenle, SVNK ayrı bir hastalık antitesi olarak değil, HKMP veya DKMP'ye genetik yatkınlığın ayrı, nadir bir prezantasyonu olarak tedavi edilir.

14.4 Atriyal Hastalık

14.4.1 Tanım

Atriyal yetersizlik veya miyopati olarak da adlandırılan atriyal hastalık, klinik sonuçlara yol açma potansiyeli olan ve atriyumları etkileyen "subklinik yapısal, elektrofizyolojik ve fonksiyonel değişikliklerin bir kompleksi" olarak tanımlanabilir.

Atriyal hastalığın KY patofizyolojisi ile bağlantılı olduğu öne sürülmüştür; özellikle AF ile KYkHF, sıklıkla bir arada bulduklarından bunlarda yakından ilişkili olup, ortak risk faktörlerini paylaşırlar.

14.4.2 Teşhis

Atriyum boyutu, fonksiyonu ve miyokardiyal deformasyon, iki ve üç boyutlu eko-kardiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve KMR dahil olmak üzere çok modellenmiş görüntüleme ile değerlendirilebilir. Yüksek hassasiyetli kardiyak troponinler ve NP'ler dahil olmak üzere kardiyak biyomarkerler gelir, atriyal hastalığın patofizyolojik yönlerini değerlendirebilir.

- AF'de yükselen NP seviyeleri, altta yatan bir atriyal hastalığın göstergesi de olabilir. Bununla birlikte, klinik, görüntüleme, biyokimyasal ve moleküler özellikleri birleştiren atriyal hastalığın kapsamlı bir karakterizasyonu hala eksiktir.

14.4.3 Yönetim

Atriyal hastalık, AF, sistemik tromboembolizm ve belki de KYKEF'nin önlenmesinde ortaya çıkan bir tedavi hedefidir.

- Atriyal hastalık hem AF hem de KY'ye yatkınlık oluşturan ortak risk faktörleri ve komorbiditelerin keşmesinden kaynaklanıyor gibi görüldüğünden, diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, sigara içme ve fiziksel hareketsizlik, gelişimi için çok önemli olabilir. KY ve AF'nin etkin yönetimi (bkz. Bölüm 12.1.1) ve mitral yetersizliğin tedavisi (bkz. Bölüm 12.3.3), atriyal hastalığın ilerlemesini önlemek için de önemli olabilir.

14.5 Miyokardit

14.5.1 Epidemiyoloji ve Teşhis

Akut miyokardit insidansının dünya genelinde yılda 1,5 milyon vaka olduğu tahmin edilmektedir. KY nedeni olarak miyokarditin katkısı yaşa ve bölgeye göre yaklaşık %0,5 ila %4,0 arasında değişmektedir. Kronik, EMB ile kanıtlanmış enflamasyon, DKMP'li erişkin hastaların %9 ila %30'unda bulunabilir. Avrupa'da akut miyokarditi tetikleyen en sık olası etiyolojiler **Tablo 30**'da rapor edilmiştir.

Akut miyokarditin klinik görünümü hafif semptomlardan kardiyojenik şoka kadar değişebilir.

Kalp yetersizliği olan hastalarda akut miyokardit tanısı için yapılan tetkikler **Tablo 31** ve **Şekil 20**'de rapor edilmiştir.

Biyopsiler ve KMR ile ilgili spesifik kriterler **Tablo 32** ve **33**'te rapor edilmiştir.

Tablo 30. Akut Miyokarditi Tetiklediği Düşünülen Etiyolojiler

Enfeksiyöz	
Viral	Parvovirus B19, human herpes virus-6, Epstein-Barr virüs, enteroviruslar, (coxsackievirus, adenovirus), CMV (Sitomegalovirus), HIV, SARS-CoV-2 (Ağır akut solunum sendromu coronavirus 2)
Diğerleri	<i>Borrelia</i> , <i>Coxiella burnetii</i> (Q-fever)
Sistemik hastalık	
Oto-immün ve diğerleri	Sarkoidoz, dev hücreli miyokardit, eozinofilik miyokardit, SLE, ANCA-pozitif vaskülit, romatoid artrit, başka bir oto-immün hastalık
Toksik	
İlaçlar	İmmün 'check point' inhibitorleri, anthrasiklinler, klozapin, adrenerjik ilaçlar, 5-fluorouracil
Diğer ajanlar	Alkol- amfetaminler, kokain

Kısaltmalar: ANCA=antineutrophil cytoplasmic antibody; CMV=cytomegalovirus; HIV=human immunodeficiency virus; SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SLE=systemic lupus erythematosus.

Tablo 31. Akut Miyokardit Şüphesinde Tanısal Tetkik

	Şüpheli akut miyokardit tanımı	Duyarlılık	Özgüllük
	Önemli koroner arter, kapak veya doğuştan kalp hastalığı veya diğer nedenlerin yokluğunda.Klinik prezentasyon + ≥ 1 zorunlu tanı testinin pozitif olması (tercihen CMR)		
Klinik prezentasyon			
	Akut/yeni başlayan göğüs ağrısı, dispne, sol ve/veya sağ KY belirtileri ve/veya açıklanamayan aritmiler veya durdurulmuş ani ölüm	Düşük	Düşük
Zorunlu tanısal testler			
EKG	Sahte enfarktüs ST segment yükselmesi, atriya veya ventriküler aritmiler, AV blokları, QRS anormallikleri dahil olmak üzere yeni ve dinamik ST-T anormallikleri	Yüksek	Düşük
Laboratuvar testleri	Miyokardiyal nekroz ile uyumlu dinamik değişikliklere sahip yüksek troponinler Eozinofiliyi dışlamak için beyaz kan hücrelerini ihtiva standart testler. ^{919,954}	İntermediyer	Düşük
Ekokardiyografi	Diğer durumlarla açıklanamayan (örn. KAD, AKS) veya kalp kapak hastalığı) yeni yapısal veya fonksiyon anormallikleri, bölgesel duvar hareket anormallikleri veya ventriküler dilatasyonu olmayan veya genellikle hafif dilatasyon, miyokardiyal ödem nedeniyle artmış duvar kalınlığı, perikardiyal efüzyon, intrakardiyak trombus ile birlikte global ventriküler disfonksiyon,	Yüksek	Düşük
KMR	T1 ve T2 haritalama yoluyla ödem, inflamasyon ve fibrozis tespiti, kantifikasyonu ve lokalizasyonu, hücre dışı hacim değerlendirmesi ve LGE (bkz. Tablo 33). ^{955,956}	Yüksek	İntermediyer
Ek tanı testleri			
Koroner anjiyografi veya CTCA	Klinik olarak şüpheli miyokarditte önemli KAD veya AKS'yi hariç tutar	Yüksek	Yüksek
EMB	Tanı ve spesifik tedaviye endikasyon için (bkz. Tablo 32).	İntermediyer	Yüksek
Kardiyak PET	KMR uygulanamayan veya sistemik otoimmün hastalığı veya kardiyak sarkoidoz şüphesi olan hastalarda faydalı olabilir. ^{919,957}	Düşük	Düşük
Ek Laboratuvar testi	İskelet kası enzimleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonu, natriüretik peptitler, tiroid fonksiyon testleri, demir durumu, sistemik otoimmün hastalık markerleri. CRP %80-90 hastada yükseldi. ^{919,954} Yaygın kardiyotrofik virüslerin PCR testi. Sistemik enfeksiyonu tespit edebilir ancak kalp enfeksiyonunu kanıtlamaz ve EMB numunelerinde viral genom analizinin yerini alamaz. ⁹¹⁷ Kardiyotrofik virüslere karşı dolaşımdaki IgG antikorları, viral miyokardit yokluğu. Çok sınırlı tanısal kullanışlılık. ^{917,918} Klinik şüphe varsa SARS-CoV-2, Borrelia, HIV veya CMV için spesifik test.	Düşük İntermediyer	Düşük Düşük

Kısaltmalar: AKS=Akut koroner sendrom; AV=Atriyoventriküler; KAH=Koroner arter hastalığı; KMR=Kardiyak manyetik rezonans; CMV=cytomegalovirus; CRP=C-reactive protein; BTKA=Kompüterize tomografi koroner anjiyografi; EMB=Endomiyokardiyal biyopsi; HIV=human immunodeficiency virus; IgG=immünoglobulin G; LGE=late gadolinium enhancement; PCR=polymerase chain reaction; PET=positron emission tomography; SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Elektrokardiyogramda ST=ST segment of the electrocardiogram; ST-T=ST segment and T dalgası

Tablo 32. Miyokardit Şüphesi Olan Hastalarda Endomiyokardiyal Biyopsi

<p>Endikasyon (Bkz Bölüm 4.3). Progresif veya kalıcı ciddi kardiyak fonksiyon bozukluğu ve/veya yaşamı tehdit eden ventriküler aritmiler ve/veya olağan tıbbi tedaviye kısa süreli (<1-2 hafta) beklenen yanıtın olmamasıyla birlikte Mobitz tip 2 ikinci derece veya daha yüksek AV bloğu. Amaç etiyolojiyi belirlemek ve indike spesifik tedaviyi tesbit etmektir (örn. dev hücreli miyokardit, eozinofilik miyokardit, kardiyaksarkoidoz, sistemik enflamatuvar bozukluklar).^{97,98,917,918,958}</p>
<p>Örneklerin sayısı ve yerleri En az 5 ancak muhtemelen en az 7 numune, 3'ü patoloji, 2'si enfeksiyonlar (DNA, PCR) ve 2'si RNA virüsleri/viral replikasyon için. Sol ve/veya sağ ventrikül. CMR veya PET rehberli örnekleme düşünülebilir.⁹¹⁹</p>
<p>Etiyoloji Yaygın kardiyotropik virüsler (parvovirus B19, HHV4, HHV6, enteroviruses, adenovirus ve coxsackievirus) için rtPCR ile kantitatif PCR viral genom analizi. Aktif viral replikasyon için viral mRNA, düşük duyarlılığa sahip olmasına rağmen değerlendirilebilir. Endikasyonda CMV, HIV, Borrelia, Coxiella burnetii (Q-ateş) ve SARS-CoV-2 arayın</p>
<p>Enflamasyon teşhisi Lenfositler için anti-CD3-, CD4-, CD8- veya CD45 antikorları; ve makrofajlar için anti-CD68 antikorları; ve anti-HLA-DR antikorları için boyama ile immünohistokimya.^{907,917,918,959}</p>
<p>Terapötik etkiler İmmünosupresif tedavi- Dev hücreli miyokardit veya eozinofilik miyokarditte olduğu gibi EMB'nin sonuçlarına göre ve muhtemelen ayrıca sarkoidoz, vaskülit veya multidisipliner danışmanlık temelinde nedeni bilinmeyen artmış kardiyak inflamasyonu olan seçilmiş hastalarda endike olabilir.^{98,917-919,954} Antibiyotikler- Borrelia (Lyme hastalığı). Antiviral tedavi: HIV, CMV, HHV6 yükte beklemeye ve viral replikasyon (mRNA).</p>

Kısaltmalar: KMR=Kardiyak manyetik rezonans; CMV=cytomegalovirus; DNA=deoxyribonucleic acid; EMB=Endomiyokardiyal biyopsi; HHV=human herpes virus; HIV=human immunodeficiency virus; HLA-DR=human leucocyte antigen-DR isotype; mRNA=messenger ribonucleic acid; PCR=polymerase chain reaction; PET=Pozitron emisyon tomografi; RNA=ribonucleic acid; rt-PCR=reverse transcriptase polymerase chain reaction; SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

Tablo 33. Miyokardit Şüphesi Olan Hastalarda Kardiyak Manyetik Rezonans

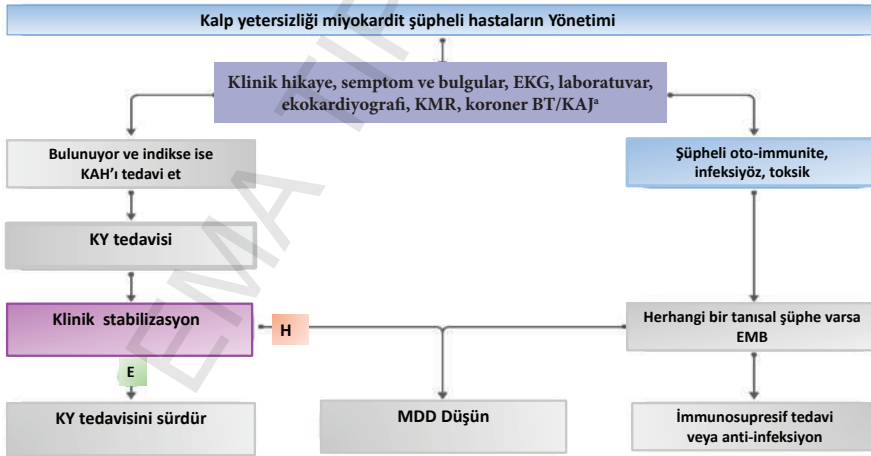
<p>İndikasyon: Klinik geçmişi + EKG, yüksek troponin veya ekokardiyografik anormallikleri bulunan ve anlamlı KAH dışlanmış veya olası olmayan tüm hastalarda başlangıçta indikedir. Ekokardiyografide kalıcı disfonksiyonu, aritmileri veya EKG anormallikleri olan hastaların takibinde tavsiye edilir.^a</p>
<p>Ana bulgular Başlangıçta: T1 ağırlıklı (inflamasyon hasarı) ve T2 ağırlıklı (ödem) diziler, semptomların başlamasından sonraki 2 hafta içinde hücre dışı volüm ve LGE.^{956,960} Takipte: nebdenin derecesini değerlendirmek için LGE; kalıcı inflamasyonu belirlemek için T1 ve T2.^a</p>
<p>Tanısal anlamı En az bir T2'ye dayanan kriter (miyokardiyal T2 gevşeme süresinde küresel veya bölgesel artış veya T2 ağırlıklı görüntülerde artan sinyal yoğunluğu); en az bir T1'e dayanan kriter ile akut fazda (artmış miyokardiyal T1, hücre dışı hacim veya LGE). Akut fazda daha az özgüllükle birlikte, uygun bir klinik senaryoda yalnızca bir marker (yani, T2 tabanlı veya T1 tabanlı), akut miyokard inflamasyonu tanısını destekleyebilir. Negatif bir T1/T2 taraması, kronik fazda halen devam eden bir inflamatuvar süreci dışlamaz.^a</p>

Kısaltmalar: KAH=Koroner arter hastalığı; KMR=Kardiyak manyetik rezonans; LGE=late gadolinium enhancement. ^a= KMR ödem belirtilerinin (akut fazda/başlangıçta enflamasyona sekonder) kaybolması için en az 3 ay geçmesi gerekir. 6. ayda, enflamasyon tamamen yok olsaydı, ödemin T1 veya T2 belirtileri ortadan kalkmış olmalıydı. Yine de T1 veya T2 ödeminin olmaması, kronik düşük dereceli enflamasyonu dışlamaz.

14.5.2 Tedavi

Akut miyokardit ve kalp yetersizliği olan hastalarda, ilk başvuruda özellikle tropinin yükseldiğinde ve kardiyak disfonksiyon ve/veya aritmiler mevcut olduğunda; en az 48 saat hastanede yatış yararlı olabilir.

- o Akut miyokarditin spesifik durumunda kanıt olmamasına rağmen, sistolik SV disfonksiyonu varlığında KYDEF tedavisi önerilir. İmmüno-supresyon sadece seçilmiş akut miyokardit vakalarında endikedir (**Tablo 34**).
- o Kardiyak enzimler düştüğünde, aritmiler ortadan kalktığına ve kardiyak sistolik disfonksiyon stabilize olduğunda, standart KY tedavisine en az 6 ay devam edilmelidir (ayrıca bkz. Şekil 20).
- o EMB'de kronik kardiyak enflamasyonu olan ve aktif viral enfeksiyon kanıtı olmayan hastaların tedavisi için immüno-supresyon düşünülmüştür. Bu, küçük çalışmalarda kardiyak fonksiyonda bir düzelme ve geriye dönük gözlemsel bir çalışmada daha iyi sonuçlarla ilişkilendirildi. Eski veya daha yeni immüno-supresif/immünomodülatör ilaçlarla ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır. IV immüno-globülinlerle immünadsorbsiyonun SV fonksiyonu üzerindeki etkilerini test eden plasebo kontrollü bir çalışma devam etmekte ve diğer tedavi seçenekleri test edilmektedir.



Şekil 20. Kalp yetersizliği ve akut miyokarditli hastaların yönetimi.

Kısaltmalar: AKS=Akut koroner sendroma; KAD=Koroner arter hastalığı; KAJ=Koroner anjiyografi; KMR=Kardiyak manyetik rezonans; BT=Bilgisayarlı tomografi; ECG=Elektrokardiyogram; EMB=Endomiyokardiyal biyopsi; KY=Kalp yetersizliği; MDD=Mekanik dolaşım desteği. a=KAH/AKS'yi hariç tutmak için.

Tablo 34. Akut Miyokarditin Tedavi ve Takibi

Başvuru anında LV sistolik disfonksiyonu varsa KY tedavisine başlanmalı ve tam fonksiyonel düzelleme (EF >%50) sonrasında en az 6 ay devam edilmelidir. ^{918,919}
Dev hücreli miyokardit, vaskülit veya sarkoidoz dahil olmak üzere otoimmün hastalığın klinik veya EMB ile kanıtlanmış akut miyokarditte en az 6-12 ay süreyle immünosupresyon gerekir. ^{98,917-919,953,954,961}
Klinik veya EMB tabanlı otoimmün hastalık kanıtı olmaksızın akut miyokarditte immünosupresyon rutin olarak tavsiye edilmez. ⁹¹⁷ Başlangıçta İntravenöz kortikosteroidlerin deneysel uygulanması özellikle akut KY, malin aritmiler ve/veya yüksek dereceli AV blok ile komplike ise, immün aracı miyokardit şüphesinin yüksek olduğu durumlarda dikkate alınabilir. ^{954,962}
Semptömler, kalp enzimlerinde yükselme veya EKG/görüntüleme anormallikleri mevcut olduğu ve tam iyileşmeden sonra en az 6 ay sürdüğü sürece yoğun spor aktivitelerinden kaçınılmalıdır. ⁹³⁶
Akut miyokardit vakalarının %20'sinde DKMP'ye yol açabileceğinden, EKG ve ekokardiyografi ile en az 4 yıl boyunca yıllık takip gereklidir.

Kısaltmalar: AV = atriyoventriküler; DKMP = Dilate kardiyomiyopati; EF = Ejeksiyon fraksiyonu; EMB = Endomiyo-kardiyal biyopsi; IV = intravenöz; SV = Sol ventrikül.

14.6 Amiloidoz

14.6.1 Epidemiyoloji ve Teşhis

Kardiyak amiloidoz (KA) veya Amiloid kardiyomiyopati, KY'nin hala yeterince teşhis edilmemiş bir nedenidir. CA'nın en yaygın iki formu, hafif zincir immüno-globulin (AL [light chain]) ve Transtiretin (ATTR) amiloidozudur. ATTR, vahşi türü [wild-type] (vakaların >%90'ı) ve kalıtsal veya değişken türü (vakaların <%10'u) içerir.

- o Hastanede yatış sırasında açıklanamayan SVH veya KYkEF'si olan veya aort kapak replaşmanına giden ciddi aort stenozu olan 65 yaşın üzerindeki tüm hastaların %6 ila %16'sının wtTTR-CA olabileceği tahmin edilmektedir.
- o KA tanı ve tedavisi yakın zamanda yeniden gözden geçirildi. Yaş >65 ve KY ile birlikte ekokardiyografide >12 mm SV duvar kalınlığı KA şüphesi için majör kriterlerdir.

KA şüphesi ve tanımı doğrulama kriterleri **Tablo 35**, **Ek Tablo 25** ve **Şekil 21**'de bildirilmiştir.

EK Tablo25. Amiloidoz Tanısı İçin Ekokardiyografik ve Kardiyak Manyetik Rezonans

Ekokardiyografi
<ol style="list-style-type: none"> 1. Açıklanamayan LV kalınlığı (≥ 12 mm) artı 1 veya 2: <ol style="list-style-type: none"> a. Derece 2 veya daha kötü diyastolik disfonksiyon b. Azaltılmış doku Doppler s', e' ve a' dalga hızları [<i>velocity</i>] (< 5 cm/s) c. Azalan global boylamasına SV gerinimi [<i>strain</i>] (mutlak değer $< \%15$). 2. Multiparametrik ekokardiyografik skor ≥ 8 puan. <ol style="list-style-type: none"> a. Rölatif SV duvar kalınlığı (IVS+PDK)/ SVLVDSÇ $> 0,6$ (3 puan) b. Doppler E dalgası/e' dalga hızları > 11 (1 puan). c. TAPSE ≤ 19 mm (2 puan). d. Global boyuna SV gerinimi $\leq \%13$ (1 puan). e. Sistolik boyuna gerinim apeks/tabana oranı $> 2,9$ (3 puan).
Kardiyak manyetik rezonans
<p>Karakteristik bulgular (a ve b mevcut olmalıdır):</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Diffüz subendokardiyal veya transmural LGE b. Anormal gadolinium kinetiği* c. ECV $\geq \%0.40$ (güçlü destekleyici, ancak gerekli/teşhis için gerekli değil)

Kısıltmalar: EKG = Elektrokardiyogram; ECV = Ekstraselüler volüm; IVS = interventriküler septum; LGE = late gadolinium enhancement; SV = Sol ventrikül; SVDSÇ = Sol ventrikül diyastol sonu çapı; PDK = Posterior duvar kalınlığı; s = saniye; TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion. From.

- o Anormal hematolojik testleri olan hastalarda AL-KA tanısı için kardiyak görüntüleme ve EMB veya ekstra kardiyak biyopsi gereklidir (Şekil 21).

Teknesyum etiketli ^{99m}Tc -PYP (Teknesyum pirofosfat) veya DPD (3,3-dip-hosphono-1,2-propanodicarboxylic acid) veya HMDP (*Hydroxyl-methylene-dip-hosphonate*) sintigrafisi ile düzlemsel ve SPECT (*Single-photon emission computed tomography*) görüntüleme, TTR-CA için $\%100$ 'e varan bir özgüllüğe ve pozitif prediktif değere sahiptir.⁹⁷⁵ Buna karşılık, CMR'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla $\%85$ ve $\%92$ 'dir.

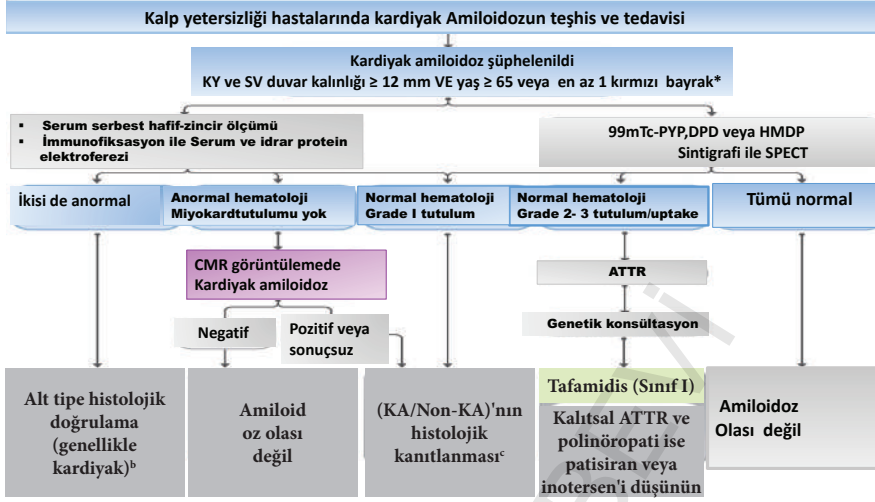
Kalıtısal form, genetik testlerle dışlanmalıdır. EMB, numuneler >4 çoklu bölgeden toplanırsa ve amiloid birikintileri için Kongo kırmızı boyama ile test edilirse, yaklaşık $\%100$ duyarlılık ve özgüllük ile TTR-CA tanısı için altın standarttır. Ancak, SPECT ile evre 2-3 sintigrafisi pozitifliği ile biyopsi gerekli değildir (Şekil 21).

Tablo 35. Kardiyak Amiloidozun En Yaygın Formları İçin “Kırmızı Bayraklar” (tehlikeyi belirtmek için veya durulması gerektiğinin bir işareti olarak kullanılır).

Tip	Kırmızı bayrak *	TTR	AL
EXTRAKARDİYAK			
	Polinoropati	X	
	Disotonomi	X	
	Ciltte morarma	-	
	Makroglosi	-	
	Sağırılık	X	
	Bilateral karpal tünel sendromu	X	
	Yırtılmış biceps tendonu	X	
	Lomber spinal stenoz	X	
	Vitröz birikintiler	X ^a	
	Aile hikayesi	X ^a	
	Böbrek yetersizliği	-	
	Proteinüri	-	
Kardiyak			
Klinik	Hipotansiyon veya daha önce hipertansif ise normotansif	X	X
EKG	Psödo-infarkt paterni	X	X
	SV kalınlığının derecesine göre düşük/ düşmüş QRS voltajı	X	X
	AV iletim hastalığı	X	X
Laboratuvar	HF derecesine orantısız olarak yükselmiş NTproBNP	X	X
	Kalıcı yüksek troponin seviyeleri	X	X
Ekokardiyografi	Miyokardın granüler ışıltısı (granular sparkling)	X	X
	Artan sağ ventrikül duvar kalınlığı	X	X
	Artmış AV kapak kalınlığı	X	X
	Perikardiyal effüzyon	X	X
	Apikal koruyucu model ile azaltılmış uzunlamasına gerilme*	X	X
KMR	Subendokardiyal LGE	X	X
	Artmış doğal (native)T1 değerleri	X	X
	Artmış ekstrasellüler volüm	X	X
	Anormal gadolinium kinetikleri	X	X

** ‘Reduced longitudinal strain with apical sparing pattern’

Kısaltmalar: AL=light chain immunoglobulin; AV=atriyoventriküler; KA=Kardiyak amiloidoz; KMR=Kardiyak manyetik rezonans; ECG=elektrokardiyogram; KY=Kalp yetersizliği; LGE=late gadolinium enhancement; SV=Sol ventrikül; NT-proBNP=N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; QRS=Q, R and S waves (combination of three of the graphical deflections); TTR=transthyretin 973’den değiştirilmiş. a = Hereditör TTR-KA.



Şekil 21. Kalp yetmezliği hastalarında kardiyak amiloidoz tanı ve tedavisi.

Kısaltmalar: ATTR=transthyretin amyloidosis;KA= Kardiyak amiloidoz; KMR=Kardiyak manyetik rezonans; DPD=3,3-diphosphono1,2-propanodicarboxylic acid; HMDP=hydroxymethylene diphosphonate; SV=Sol ventrikül; SPECT=single-photon emission computed tomography; 99mTc-PYP=Teknesyum-etiketli labelled ^{99m}Tc-pirofosfat a = “Kırmızı bayraklar” **Tablo 35**'te listelenmiştir. b= Kardiyak alt tipinin teşhisi için genellikle endomiyokardiyal biyopsi gerekir. c = Kardiyak veya abdominal olabilecek biyopsi gerektirir.

14.6.2 Amiloidoz ve Kalp Yetersizliğinin Tedavisi

Övolesinin sürdürülmesi yönetim için merkezindedir ancak belirgin şekilde azalmış ventriküler kapasitans nedeniyle zordur.

- o Kalp yetersizliği semptomları varsa, muhtemelen MRA ile birlikte bir kulp-düretici verilebilir, ancak ortostatik hipotansiyon intoleransa neden olabilir.
- o Beta-blokerler, dijitaller, ACE-I, ARB'ler veya ARNI, hipotansiyon nedeniyle iyi tolere edilemeyebilir ve bunların KA tedavisindeki yeri belirsizdir.
- o Hipotansiyon ve/veya bradikardi nedeniyle sıklıkla bırakılmaları düşünülmelidir.
- o Şiddetli hipotansiyon ve yorgunluğa neden olabileceği veya amiloid ile kompleks oluşturabileceği için kalsiyum kanal blokerlerin (KKB)'den kaçınılmalıdır. Atriyal duvarın amiloid infiltrasyonu, yüksek embolik risk ile atriyal miyopati ve elektromekanik dissosiyasyona yol açar.
- o KA ve AF öyküsü olan hastalar antikoagülasyon almalıdır. SR'deki hastalar için antikoagülasyonu destekleyecek kanıt henüz yoktur.
- o Amiodaron tercih edilen antiaritmik ajandır.
- o AL-KA tedavisi, altta yatan hematolojik sorunun kemoterapi veya olog kök hücre nakli ile tedavisine dayanır.
- o TTR stabilizasyonu ve üretiminin azaltılması, TTR-KA tedavisinin temelidir. Karaciğer ve/veya kalp nakli sadece ailesel TTR-KA'nın son dönem hastalığında düşünülebilir. Tafamidis, esas olarak başlangıçta NYHA sınıf I ve II olan hastalarda, kardiyak veya kardiyak biyopsi ile kanıtlanmış kalıtsal ve wtTTR-

KA'da tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve KV hastaneye yatışlarını azalttı. Fonksiyonel düzelme 6 ay içinde gerçekleşirken, mortalitedeki azalmanın gerçekleşmesi yaklaşık 2 yıl sürmüştür.

- o Kombine hTTR-polinöropatisi ve KA'sı olan hastalarda intravenöz Patisiran, küçük bir RNA enterferans molekülü veya subkutan İnotersen, TTR'ye karşı 'antisens oligonükleotid' düşünülebilir (Şekil 21).
- o Bir proton pompası inhibitörü ile kombinasyon halinde wtTTR-KA'da Diflunisal'in endikasyon dışı kullanımı düşünülebilir.

Transtiretin amiloidoz-kardiyak amiloidoz tedavisi için öneriler

- o Semptomları, KV hastaneye yatışları ve mortaliteyi azaltmak için genetik testlerle kanıtlanmış kalıtsal hTTR-KMP ve NYHA sınıf I veya II semptomları olan hastalarda Tafamidis önerilir. (I^a B^b)
- o Semptomları, KV hastaneye yatışları ve mortaliteyi azaltmak için wtTTR-KA ve NYHA sınıf I veya II semptomları olan hastalarda Tafamidis önerilir. (I B)

Kısaltmalar: KA=Kardiyak amiloidoz; KMP=Kardiyomiyopati; KV=Kardiyovasküler; hTTR=hereditör transthyretin; NYHA=New York Heart Association; wtTTR=wild-type transthyretin, **a** = Tavsiyenin sınıfı, **b** = Kanıtın düzeyi.

14.7 Aşırı Demir Yükü Kardiyomiyopatisi

Aşırı demir yüklenmesi, ya kalıtsal hemokromatoz (primer aşırı demir yüklenmesi) bağlamında genetik olarak belirlenmiş artan bağırsak demir emiliminden ya da beta-talasemi (sekonder aşırı demir yüklenmesi) gibi hematolojik durumların tedavisi için gereken çoklu kan transfüzyonlarından kaynaklanır. Aşırı demir yüklenmesinde, Transferinin demir bağlama kapasitesi doymuştur ve Transferrine bağlı olmayan demir, L-tipi kalsiyum kanallarından kardiyomiyozitlere girerek oksidatif miyokardiyal hasara neden olur. Karaciğer hastalığı ve endokrin anormallikleri gibi demirin neden olduğu ek komplikasyonlar, kardiyak bozulmaya daha fazla katkıda bulunur.

Sonuç olarak, restriktif veya dilate bir fenotipe sahip olabilen aşırı demir yüklenmesi kardiyomiyopatisinin (DAYKMP) gelişmesidir, hastalık ilerledikçe birincisi potansiyel olarak ikincisine evrilir.

Miyokardiyal demir birikimi KMR (kardiyak manyetik rezonans) T2* tekniği ile doğru bir şekilde tahmin edilebilir; T2* değerleri, sol ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonu ile ilişkilidir ve demire bağlı KY veya aritmilerin gelişimini tahmin eder.

- o DAYKMP'nin önlenmesi, Deferoksamin, Deferipron ve Deferasiroks dahil olmak üzere demir şelatörleri ile başarılı bir şekilde gerçekleştirilirken, yerleşik DAYKMP yoğunlaştırılmış ve kombine demir şelasyon tedavisi ile tamamen tersine çevrilebilir.

14.8 Erişkin Konjenital Kalp Hastalığı

Erişkin konjenital kalp hastalığı (EKKH)'nin yönetimi yakın tarihli bir ESC kılavuzunda ayrıntılı olarak gözden geçirilmiştir. KY, AEKKH popülasyonunun %20-50'sini etkileyen yaygın bir sorundur ve önemli bir ölüm nedenidir.

EKKH'de kardiyak disfonksiyonun patofizyolojisi, özellikle aşağıdakilere sahip olanlarda, genellikle doğuştan olmayan (edinsel) kalp hastalığından farklıdır; bunlar:

Sistemik sağ ventrikül (SĞV), yetersiz sub-pulmoner ventrikül, tek ventrikül, ameliyatla ilişkili hasar, sistemik ve sub-pulmoner ventriküllerde kronik aşırı basınç/volüm yüklenmesi ve gen mutasyonlarının neden olduğu hipertrofi veya non-kompaksiyon. Bu nedenle, mevcut KY tedavi kılavuzlarının EKKH hastalarına uyarlanması her zaman uygun değildir. Ek olarak, EKKH hastalarında KY tedavilerine ilişkin mevcut birkaç veri genellikle yetersiz olup küçük hasta gruplarından türetilmiştir. Sonuç olarak, EKKH'ye özel tavsiyeler çoğunlukla klinik deneyime veya pozisyon beyanlarına dayanmaktadır.

Daha da önemlisi, kalp yetersizliği olan EKKH hastaları uzman merkezlere sevk edilmelidir. Uzman merkezlere transfer beklerken genel yönetimin prensipleri **Tablo 36**'da özetlenmiştir.

Tablo 36. Erişkin Konjenital Kalp Hastalığı ve Kalp Yetersizliğinin Uzmanlaşmış Merkezlerde Tedavisi

Kronik kalp yetersizliği olan EKKH hastaları uzmanlaşmış merkezlere sevk edilmelidir.
EKKH'de kronik KY'nin tıbbi tedavisi için özel kılavuzlar eksiktir ve pratisyenler KY'nin tıbbi tedavisi için güncel kılavuzları izlemelidir. Nörohormonal modülatörlerin uzun süreli kullanımının EKKH'de klinik sonuçları ve prognozu etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.
Sakubitril/valsartan morbiditeyi azaltabilir, ancak şu anda bu gözlemlerin retrospektif veya anekdotik doğasına dayalı olarak herhangi bir öneri yapılamaz.
Diabetes mellitus, AF, SUA, demir eksikliği ve kaşeksi gibi KY'de komorbiditeler bu belgede bildirilen spesifik önerilere göre tedavi edilmelidir.
Biventriküler dolaşımında, bozulmuş sistemik SV'li hastalar geleneksel KY tedavisi ile tedavi edilmelidir; bu, yetersiz sistemik sağ ventriküllü semptomatik hastalarda da düşünülebilir.
Sıvı tutulması semptomlarını kontrol etmek için diüretikler önerilir.
Fontan dolaşımında yetersiz tek ventrikül veya kalıcı sağdan- sola şant durumunda, labil ventriküler preload ve sistemik afterload dengesi dikkate alınarak semptomatik hastaların tedavisi her zaman dikkatli bir şekilde başlatılmalıdır.
KRT, kalp yetersizliği olan EKKH hastalarında tedavi edici bir seçenek olabilir, ancak spesifik bu durumda kanıt hala eksiktir, KRT'nin etkinliği, sistemik ventrikülün anatomisi (sol, sağ veya işlevsel olarak tek), yapısal sistemik AV kapak yetersizliğinin varlığı ve derecesi, primer miyokardiyal hastalık veya nebde oluşumu ve elektriksel iletinin türü gibi alta yatan yapısal ve fonksiyonel alt tabakaya bağlı olacaktır.
EKKH hastalarında akut KY tedavisi, inotropolar hakkında yeterli bilgiye, ekstrakorporeal membran oksijenasyonunun mevcudiyetine ve gelişmiş köprüleme tekniklerine sahip uzman bir merkezde yapılmalıdır.
EKKH uzmanlığına sahip bir transplant merkezinde; EKKH KY uzmanları tarafından transplantasyon için zamanında değerlendirilmesi tavsiye edilir.
Ventriküler destek cihazları, hastaları transplantasyona bağlayabilir veya bir hasta alt grubunda hedef tedavi olarak bir seçenek olabilir.

Kısaltmalar: EKKH= Erişkin konjenital kalp hastalığı; AF=atriyal fibrilasyon; AV= Atriyoventriküler; KRT=Kardiyak resenkronizasyon tedavisi; SUA=Santral uyku apnesi; KYHF=Kalp yetersizliği; SV= Sol ventrikül.

15 ÖNEMLİ MESAJLAR

1. Kalp yetersizliği olan hastalar SVEF'lerine göre sınıflandırılır. SVEF'si %41 ile %49 arasında olanlar 'hafif düşük SVEF (KYhDEF) olarak tanımlanır.
2. Natriüretik peptidlerin ölçümü ve ekokardiyografi KY tanısında anahtar role sahiptir.
3. ACE-I veya ARNI, beta-blokerler, MRA ve SGLT2 inhibitörleri, kalp yetersizliği olan hastalarda "köşe taşı tedaviler" olarak önerilmektedir.
4. ICD'ler iskemik etiyojolojiye sahip KYdEF'li seçilmiş hastalarda tavsiye edilir, iskemik- olmayan etiyojijisi olanlarda ise düşünölmelidir.
5. Sol dal bloğu (SLDB) ≥ 150 ms olan sinüs ritmindeki KYd EF'li hastalarda KRT-P/D önerilir ve SLDB $\geq 130-149$ ms veya SLDB olmayan ≥ 150 ms olan hastalarda düşünölmelidir.
6. Seçilmiş hastalarda ileri KY stratejileri (kalp transplantasyonu/MDD) uygun olabilir.
7. KYhDEF'li hastalarda ACE-I/ARNI, beta blokerler ve MRA düşünölebilir.
8. KYKEF tanısı, kardiyak yapısal veya fonksiyonel anormalliklerin objektif kanıtlarının yanı sıra SV diyastolik disfonksiyonu ve yüksek SV dolum basınçlarının varlığı ile uyumlu yüksek plazma NP konsantrasyonlarını gerektirir. Bu markerler belirsiz olduğunda diyastolik stres testi önerilir.
9. KYKEF'li hastalarda bugüne kadar hiçbir tedavinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilememiştir.
10. Kalp yetersizliği olan tüm hastaların multidisipliner bir HF-MP (*Heart failure management programme*= KY yönetim programı)'ye kaydolması önerilir.
11. Egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini düzeltmek ve KY hastaneye yatışlarını azaltmak için yapabilen tüm hastalara egzersiz önerilir.
12. Tıbbi cihaz tedavisine dirençli ileri KY olan ve mutlak kontrendikasyonu olmayan hastalar kalp transplantasyonu düşünölmek üzere sevk edilmelidir. Seçilmiş hastalarda MDD da T-K veya HT olarak düşünölmelidir.
13. Akut KY'nin dört ana klinik prezantasyonu ortaya çıkabilir: ADKYH, akut pulmoner ödem, SĞV yetmezliği ve kardiyojenik şok.
14. Akut KY tedavisi konjesyon için diüretikler, inotropolar ve periferik hipoperfüzyon için kısa süreli MDD'ye dayanır.
15. KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar, kalıcı konjesyon tıkanıklık bulgularını ekarte etmek için dikkatle değeriendirilmelidir. Taburcu olmadan önce oral tedavi optimize edilmelidir.
16. Oral antikoagölasyona ek, semptomları ve/veya kardiyak disfonksiyonu AF ile ilişkili olan hastalarda kateter ablasyonunu içeren bir ritim kontrolü stratejisi düşünölmelidir.
17. Kalp- Ekibi tarafından tavsiye edildiği gibi CAKR (Cerrahi aort kapak replasmanı) veya TAVI, semptomatik şiddetli aort kapak darlığı olan hastalarda önerilir.
18. İzole anlamlı SMR (sekonder mitral regürjitasyonu) ve COAPT kriterlerine sahip hastalar perkütan uçtan uca onarım için düşünölmeli, SMR ve KAH olan ve revaskülarizasyona ihtiyaç duyanlar cerrahi için düşünölmelidir.
19. Tip II diyabetli hastaların SGLT2 inhibitörleri ile tedavi edilmesi önerilir.
20. Hastalar periyodik olarak anemi ve demir eksikliği açısından taranmalı ve SVEF $< \%45$ ve demir eksikliği olan semptomatik hastalarda ve yakın zamanda KY nedeniyle hastaneye yatırılan ve SVEF $\leq \%50$ olan ve demir eksikliği olan hastalarda İV Ferrik Karboksimaltoz ile demir takviyesi düşünölmelidir.

16 KANITLARDAKİ BOŞLUKLAR

Son yıllarda kalp yetersizliği hastalarının tanı ve tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Yakın tarihli RKÇ'ler tarafından yeni tedavi seçenekleri için güçlü kanıtlar verilmiştir ve KY yönetimi önümüzdeki yıllarda büyük değişikliklere uğrayabilir. Bununla birlikte, yeni keşifler yeni zorluklar doğurmakta ve kanıt eksikliği olan birçok alan hala varlığını sürdürmektedir. Aşağıda, gelecekteki klinik araştırmalarda ele alınmayı hak eden, seçilmiş, ortak konuların kısa bir listesi bulunmaktadır.

1 Tanım ve Epidemiyoloji

- i. KYhdEFHF ve KYKEF'nin altta yatan özellikleri, patofizyolojisi ve teşhisi hakkında daha fazla araştırma,
- ii. EF'nin normal değerleri/aralıkları hakkında fikir birliği,
- iii. KYKEF'nin daha iyi fenotiplemesi,
- iv. 'İyileşen' sistolik SV fonksiyonunun insidansı ve prevalansı hakkında daha fazla bilgi.

2 Teşhis

- i. KY tanısında katkı değerlerine odaklanan biyomarkerlerin rolüne ilişkin kesin çalışmalar
- ii. Asemptomatik deneklerde KY taraması hakkında daha iyi sonuçlara dönüşebilecek daha randomize çalışmalar.
- iii. KY hastalarında tedaviye rehberlik etmenin yanı sıra, KY geliştirme riski altındaki olguların belirlenmesine yönelik ölçümlerinin sonucu üzerindeki etkisini gösteren biyomarkerler üzerine çalışmalar
- v. KYhdEF ve KYKEF teşhisi için doğrulanmış teşhis protokolleri

3 KKY'nin Farmakolojik Tedavisi

- i. KYdEF için hastalık modifiye edici ilaçların eklenmesi sırasına ilişkin pragmatik çalışmalar.
- ii. KYhdEF ve KYKEF ve muhtemelen farklı fenotipler için spesifik tedaviler.
- iii. eGFR <30 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda KYdEF tedavilerine ilişkin daha fazla veri ve ileriye dönük klinik çalışmalar.
- iv. Spesifik KY fenotiplerinin tedavisi için ileriye dönük RKÇ'lerden daha fazla kanıt: Miyokardit, kardiyotoksisite, kalıtsal KMP'ler, PPKMP, amiloidoz.
- v. 'İyileşen SV' sistolik fonksiyonu için yönetim stratejileri ve tedavileri.
- vi. Sıvı kısıtlaması, diyetle tuz kısıtlaması ve beslenmenin etkileri hakkında daha fazla kanıt.

4 Cihaz ve Girişimler

- i. KYhDEF/ KYKEF'nin belirli alt gruplarında ICD endikasyonları ve iskemik ve iskemik- olmayan kardiyomiyopatisi olan hastalar dahil olmak üzere KY-DEF'de ICD adaylarının optimal seçimi.
- ii. AF'de CRT etkinliği hakkında daha fazla araştırma.
- iii. Kalp yetersizliği hastalarında OTT'ye kıyasla AF ablasyon stratejilerinin sonuçları üzerindeki etkisini gösteren prospektif randomize çalışmalar.
- iv. Kapak kalp hastalığının perkütan tedavisi ve bunun hastaların sonuçları ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi hakkında daha fazla araştırma.
- v. KYDEF'de CCM ve baroreseptör stimülasyonu üzerine daha büyük RKÇ'ler.

5 Hastalık yönetimi

- i. COVID-19 sonrası dönemde KY'de uzaktan izleme stratejilerinin rolü.
- ii. Stabil KY hastalarının takibi için optimal modeller üzerine çalışmalar.
- iii. v. Palyatif bakım için özel seçenekleri belirleme çalışmaları.

6 İleri KY

- i. INTERMACS ve diğer sınıflandırmalara göre risk profillerinin daha iyi tanımlanması.
- ii. Hastanede yatan hastalarda ve ayakta tedavi gören hastalarda uzun- süreli MDD sonuçları üzerindeki etkileri belirlemek için RKÇ'ler (örneğin INTERMACS 4-6 profilleri).
- iii. Kanama, tromboembolik olaylar ve enfeksiyon riskini azaltmaya yönelik stratejiler de dahil olmak üzere uzun- vadeli MDD'deki gelişmeler.
- iv. İlerlemiş kalp yetmezliği olan hastalar için tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, yeni inotropolar veya miyotropolar dahil olmak üzere MDD veya transplantasyon uygulanamayan birçok hasta için tıbbi tedavideki ilerlemeler.

7 AKY

- i. Düzeltilmiş tedaviyi kolaylaştırmak için hasta fenotiplerinin daha iyi tanımlanması ve sınıflandırılması.
- ii. Hastaların klinik seyri üzerinde etkisi olan görüntüleme tekniklerinin ve biyomarkerlerin kanıta dayalı kullanımı.
- iii. Diüretik uygulamasının izlenmesi ve/veya organ perfüzyonunun düzeltilmesi dahil olmak üzere konjesyonu gidermek için daha iyi stratejilerin geliştirilmesi.
- iv. Taburculuk sonrası sonuçları etkileyen tedavilerin belirlenmesi.
- v. Kısa- vadeli MDD için yeni cihazlar.
- vi. Kardiyojenik şoklu hastalar için kanıta dayalı tedavi seçeneklerinin ve tedavi edici algoritmaların tanımı.

8 KV Komorbiditeler

- i. Ventriküler aritmilerin tedavisi için en iyi stratejileri gösteren RKÇ'ler.
- ii. Farklı hasta alt gruplarında koroner revaskularizasyon prosedürlerinin rolünü belirlemek için RKÇ'ler.
- iii. Kalp yetersizliği hastalarında mitral veya triküspit kapak hastalığının perkütan tedavisinin hastaların sonuçları ve/veya yaşam kalitesi üzerindeki etkisini belirleyen RKÇ'ler.

9 Non- KV komorbiditeler

- i. Kaşeksi ve/veya sarkopeni ve/veya kırılganlığı ('frailty') ele alan ve tedavinin yaşam kalitesi ve/veya sonuç üzerindeki etkisini gösteren RKÇ'ler.
- ii. şiddetli KBD ve KY hastalarında tıbbi tedaviler veya cihazlarla ilgili RKÇ'ler.
- iii. Elektrolit anormalliklerinin tıbbi tedavisinin sonuçları üzerindeki etkilerini gösteren RKÇ'ler.
- iv. SUA tedavisinin sonuçları üzerindeki etkilerini gösteren RKÇ'ler.
- v. Kanser tedavilerinin kardiyotoksisitesinin erken teşhis, daha iyi önlenmesi ve tedavisinin sonuçlar ve/veya yaşam kalitesi üzerindeki etkisini gösteren prospektif çalışmalar.
- vi. Enfeksiyonların daha iyi tedavisi ve enfeksiyonla kalp hasarının önlenmesi.

10 Özel durumlar

- İ. PPKMP tedavisine ilişkin RKÇ'ler.
- ii. Genetik testler, biyomarkerler ve görüntüleme modelleri ve tedavinin biçimlendirilmesi yoluyla KMP'lerin daha iyi fenotiplenmesi.
- iii. İmmünosupresif tedaviler de dahil olmak üzere farklı miyokardit tiplerinin tedavisine ilişkin RKÇ'ler.
- iv. Farklı kardiyak Amiloid formlarının yeni tedavilerinin RKÇ'leri.
- v. SLA miyopatisinin daha iyi tanımlanması ve tedavisi.

17 KILAVUZLARDAKİ “YAPILMASI GEREKENLER” VE “YAPILMAMASI GEREKENLERDEN” MESAJLAR

Kronik Kalp Yetersizliğinin Teşhisi İçin Tavsiyeler (Sınıf^a Kantı^b)

- o BNP/NT-proBNP.^c (IB)
- o 12-derivasyonlu EKG (IC)
- o Ekokardiyografi (IC)
- o Göğüs radyografisi (X-ray). (IC)
- o Komorbiditeler için rutin kan testleri (tam kan sayımı, üre ve elektrolitler, tiroid fonksiyonu, açlık şekeri ve HbA1c, lipitler. Demir çalışmaları (TSAT ve ferritin). (IC)
- o Ekokardiyogram akustik pencereleri zayıf olanlarda miyokardiyal yapı ve fonksiyonun değerlendirilmesi için KMR önerilir.(IC)
- o Şüpheli infiltratif hastalık, Fabry hastalığı, enflamatuar hastalık (miyokardit), SV non-compaction, amiloid, sarkoidoz, aşırı demir yüklenmesi/hemokromatozda miyokard dokusunun karakterizasyonu için KMR önerilir. (IC)
- o Semptomatik ventriküler aritmiler için farmakolojik tedaviye rağmen anjinalı hastalarda invazif koroner anjiyografi önerilir. (IB).
- o Kalp transplantasyonu ve/veya MDD değerlendirmesinin bir parçası olarak kardiyopulmoner egzersiz testi önerilir. (IC)
- o Kalp transplantasyonu veya MDD için değerlendirilen şiddetli KY hastalarında sağ kalp kateterizasyonu önerilir. (IC)

KYdEF Tedavisi İçin Tavsiyeler

- o ACE-I, KYdEF olan hastalarda hastaneye KY için yatış ve ölüm riskini azaltmak için önerilir. (IA)
- o KY'nin hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için, stabil KYdEF'si olan hastalarda beta-bloker önerilir. (IA)
- o KY'nin hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için KYdEF hastalarına MRA önerilir. (IA)
- o Dapagliflozin veya Empagliflozin KY'dEFli hastalarda KY'nin hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için önerilir. (IA)
- o Kalp yetersizliğinin hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için KYdEF olan hastalarda ACE-I yerine sakubitril/valsartan önerilir. (IB)
- o KY semptomlarını hafifletmek, egzersiz kapasitesini düzeltmek ve KY hastane yatışlarını azaltmak için konjesyon belirtileri semptom ve/veya bulguları olan KY hastalarında diüretikler önerilir. (IC)
- o ACE-I veya ARNI'yi tolere edemeyen semptomatik hastalarda KY hastaneye yatış ve KV ölüm riskini azaltmak için bir ARB^c önerilir (hastalara ayrıca bir beta bloker ve bir MRA verilmelidir). (IB)
- o ACE-I ve MRA kombinasyonuna bir ARB (veya renin inhibitörü) eklenmesi, böbrek fonksiyon bozukluğu ve hiperkalemi riskinin artması nedeniyle kalp yetersizliği olan hastalarda önerilmez. (IIIC)
- o Hemodinamik instabiliteye neden olan ventriküler aritmiden iyileşen hastalarda ani ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azaltmak için bir ICD; geri dönüşümlü nedenlerin yokluğunda veya MI'dan sonra <48 saat ventriküler aritmi oluşmadıkça, iyi fonksiyonel durumda >1 yıl hayatta kalması beklenenlerde önerilir. (IA)

devam ediyor

- o İskemik etiolojije bağlı semptomatik KY (NYHA sınıf II-III) olan hastalarda ani ölüm ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskini azaltmak için bir ICD önerilir; (önceki 40 gün içinde MI geçirmemişlerse - aşağıya bakınız) ve SVEF ≥ 3 aylık OTT'ye rağmen ≤ 35 ve iyi fonksiyonel durumla 1 yıldan önemli ölçüde daha uzun süre hayatta kalmalarının beklenmesi şartıyla. (IA)
- o Bir MI'dan sonraki 40 gün içinde ICD implantasyonu önerilmez, çünkü bu arada yapılacak implantasyon prognozu düzeltmez. (IIIA)
- o CRT, VAD veya kalp transplantasyonu için aday olmadıkça, farmakolojik tedaviye dirençli şiddetli semptomları olan NYHA sınıf IV'teki hastalarda ICD tedavisi önerilmez. (IIIC)
- o SR'de QRS süresi ≥ 150 ms ve SLDB QRS morfolojisi olan ve OTT'ye rağmen SVEF ≤ 35 olan semptomatik hastalarda KRT, semptomları düzeltmek ve morbidite ve mortaliteyi azaltmak için önerilir. (IA)
- o Morbiditeyi azaltmak için yüksek dereceli AV blok için ventriküler pacing endikasyonu olan KYDEF'li hastalarda; NYHA sınıfı veya QRS genişliğinden bağımsız olarak morbiditeyi azaltmak için SĞV pacing yerine KRT önerilir. Bu, AF'li hastaları da kapsar. (IA)
- o Yüksek derece nedeniyle pacing endikasyonu olmayan QRS süresi < 130 ms olan hastalarda KRT önerilmez. (IIIA)

KYhDEF ve KYKEF'nin Tedavisi İçin Tavsiyeler

- o Semptom ve bulguları hafifletmek için konjesyon ve KYhDEF'li hastalarda diüretikler önerilir. (IC)
- o KYKEF'li hastalarda etiyojilerin ve KV ve KV olmayan komorbiditelerin tanınması ve tedavisi önerilir (bkz.bu belgenin ilgili bölümleri). (IC)
- o Semptomları ve belirtileri hafifletmek için KYKEF'li konjesyonlu hastalarda diüretikler önerilir. (IC)

Kronik KY'nin Korunması İçin Tavsiyeler

- o KY'nin başlamasını önlemek veya geciktirmek ve KY'nin hastane yatışlarını önlemek için hipertansiyonun tedavisi önerilmektedir. (IA)
- o KY'nin başlamasını önlemek veya geciktirmek ve KY'nin hastaneye yatışlarını önlemek için KV hastalık riski yüksek veya KV hastalığı olan hastalarda Statinlerle tedavi önerilir. (IA)
- o SGLT2 inhibitörleri (Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin, Sotagliflozin) KV hastalık riski yüksek diyabetli veya KV hastalığı olan hastalarda KY ile hastaneye yatmayı önlemek için önerilmektedir. (IA)
- o Kalp yetersizliğinin başlamasını önlemek veya geciktirmek için sedanter yaşam alışkanlığı, obezite, sigara ve alkol kötüye kullanımına karşı danışmanlık önerilir. (IC)

Kronik KY'nin Yönetimi İçin Diğer Tavsiyeler

- o Kalp yetmezliği hastalarının hastaneye yatış ve mortalite riskini azaltmak için multidisipliner bir kalp yetersizliği yönetim programına kaydolmaları önerilir. (IA)
- o KY hastaneye yatış ve mortalite riskini azaltmak için kendi- kendine yönetim stratejileri önerilir. (IA)
- o Ya ev-dayalı ve/veya ya da klinik- dayalı programlar sonuçları düzeltir ve KY hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için tavsiye edilir. (IA)
- o Egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini düzeltmek ve KY hastaneye yatışlarını azaltmak için yapabildiği tüm hastalara egzersiz önerilir. ^d (IA)

devam ediyor

İleri KY Hastalarının Tedavisi

- o Uzun- süreli MDD için düşünülen hastalar iyi uyum, cihaz kullanımı için uygun kapasiteye ve psikososyal desteğe sahip olmalıdır. (IC)
- o İleri KY'li, tıbbi / cihaz tedavisine dirençli ve mutlak kontrendikasyonu olmayan hastalara kalp transplantasyonu önerilir. (IC)

Akut KY'nin tedavisi için tavsiyeler

- o Hipoksemiye düzeltmek için $SpO_2 < \%90$ veya $PaO_2 < 60$ mmHg olan hastalarda oksijen önerilir. (IC)
- o Oksijen verilmesine veya non-invazif ventilasyona rağmen devam eden ilerleyici solunum yetersizliği için Entübasyon önerilir. (IC)
- o Semptomları düzeltmek için aşırı sıvı yüklenmesinin semptom/ bulguları ile başvuran tüm AKY hastalarına intravenöz kalp-diüretikleri önerilir. (IC)
- o Pulmoner embolizm ve derin ven trombozu riskini azaltmak için halihazırda antikoagüle edilmemiş ve antikoagülasyona kontrendikasyonu olmayan hastalarda tromboembolizm profilaksisi (örn. DMAH ile) önerilir. (IA)
- o Hastada semptomatik hipotansiyon ve hipoperfüzyon kanıtı olmadıkça, güvenlik endişeleri nedeniyle inotropik ajanlar rutin olarak önerilmez. (IIIC)
- o Şiddetli/ınatçı ağrı veya anksiyetesi olan seçilmiş hastalar olmadıkça, Opiatların rutin kullanımı önerilmez. (IIIC)
- o IABP, MI sonrası kardiyojenik şokta rutin olarak önerilmez. (IIIB)

KY Nedeniyle Hastaneye Yatıştan Sonra Hastaların Yönetimi İçin Öneriler

- o KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların taburcu olmadan önce kalıcı konjesyon bulgularını dışlamak ve oral tedaviyi optimize etmek için dikkatle değerlendirilmesi önerilir. (IC)
- o Taburcu olmadan önce kanıta dayalı oral tıbbi tedavi uygulanması önerilir. (IC)
- o Konjesyonu, ilaç toleransı bulgularını değerlendirmek ve kanıta- dayalı tedaviyi başlatmak ve/veya artırmak için taburcu olduktan 1-2 hafta sonra erken bir takip ziyareti önerilir. (IC)

KY ve AF Hastalarının Tedavisi İçin Öneriler

- o AF, KY ve CHA_2DS_2 -VASc skoru erkeklerde >2 veya kadınlarda >3 olan tüm hastalarda oral antikoagülan ile uzun süreli tedavi önerilir. (IA)
- o Orta veya şiddetli mitral stenozu veya mekanik protez kalp kapakçığı olanlar hariç, kalp yetersizliği olan hastalarda VKA'lara tercih olarak DOAK'ler önerilir. (IA)
- o Yüksek ventrikül hızları ve hemodinamik instabilite ile başvuran hastalarda KY'nin akut kötüleşmesi durumunda acil EKV önerilir. (IC)
- o Antiaritmik ajanlar Flekainid, Enkainid, Disopiramid, Dronedaron ve D-sotalol ile tedavi, güvenlik endişesi nedeniyle önerilmez. (IIIA)
- o Diltiazem veya verapamil, KY'nin kötüleşmesini ve KY'nin hastane yatış riskini artırdığından KY hastalarında önerilmemektedir. (IIIC)

Kalp Yetersizliği ve Aort Darlığı Olan Hastaların Tedavisi İçin Öneriler

- o Aort kapak girişimi, TAVI veya CAKD, KY ve ciddi yüksek gradyan aort darlığı olan hastalarda mortaliteyi azaltmak ve düzeltmek için önerilir. (IB)
- o TAVI ve CAKR arasındaki seçimin, bireysel hasta tercihine ve yaş, cerrahi risk, klinik, anatomik ve prosedürel yönler; her bir yaklaşımın riskleri ve yararları gibi özelliklere göre Kalp Ekibi tarafından yapılması önerilir. (IC)

devam ediyor

Kalp Yetersizliği ve Diyabet Hastalarının Tedavisi İçin Öneriler

- o SGLT2 inhibitörleri (Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin, Sotagliflozin), KV olay riski taşıyan T2DM hastalarında kalp yetersizliği, majör KV olaylar, son dönem böbrek fonksiyon bozukluğu ve KV ölüm nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak için önerilir. (IA)
- o SGLT2 inhibitörleri (dapagliflozin, empagliflozin ve sotagliflozin), KY ve KV ölüm nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak için T2DM ve KYdEF hastalarında önerilmektedir. (IA)
- o Tiazolidindionlar (glitazonlar), KY'nin kötüleşmesi ve KY'nin hastaneye yatış riskini artırdıkları için KY hastalarında önerilmemektedir. (IIIA)
- o DPP-4 inhibitörü saksagliptin KY hastalarında önerilmez. (IIIB)

Kalp Yetersizliği ve Demir Eksikliği Olan Hastaların Tedavisi İçin Öneriler

- o Kalp yetmezliği olan tüm hastaların, tam kan sayımının, serum Ferritin konsantrasyonu ve TSAT ile anemi ve demir eksikliği açısından periyodik olarak taranması önerilir. (IC)
- o KY'de aneminin Eritropoietin uyarıcı ajanlarla tedavisi, bu tedavi için başka endikasyonların yokluğunda önerilmez. (IIIA)

Kalp Yetmezliği ve Uyku Apnesi Olan Hastaların Tedavisi İçin Öneri

- o Adaptif servo-ventilasyon, artan tüm nedenler ve KV mortalite nedeniyle KYdEF ve baskın bir SUA olan hastalarda önerilmez. (IIIA)

Kalp Yetersizliği ve Artritli Hastaların Tedavisi İçin Öneri

- o NSAI'ler veya COX-2 inhibitörleri, KY'nin kötüleşmesi ve KY'nin hastane yatış riskini artırdıklarından KY hastalarında önerilmemektedir. (IIIB)

Kalp Yetersizliği ve Kanserli Hastaların Tedavisi İçin Öneri

- o KV hastalık öyküsü veya risk faktörleri, önceki kardiyotoksisite veya kardiyotoksik ajanlara maruz kalma ile tanımlanan kardiyotoksisite için yüksek risk altındaki kanser hastalarının; planlanmış antikanser tedavisinden önce, tercihen Kardiyolojide Onkoloji konusunda deneyimli/ilgili bir kardiyolog tarafından KV değerlendirmeye tabi tutulması önerilir. (IC)

Kalp Yetersizliği ve Amiloidozlu Hastaların Tedavisi İçin Öneriler

- o Semptomları, KV hastaneye yatışları ve mortaliteyi azaltmak için genetik testlerle kanıtlanmış kalıtsal hTTR-KMP ve NYHA sınıf I veya II semptomları olan hastalarda Tafamidis önerilir. (IB)
- o Semptomları, KV hastaneye yatışları ve mortaliteyi azaltmak için wtTTR-KA ve NYHA sınıf I veya II semptomları olan hastalarda Tafamidis önerilir. (IB)

Kısaltmalar: ACE-I=angiotensin-converting enzyme inhibitor; AF=Atrial fibrilasyon; AKY=Akut kalp yetersizliği; ARB=Anjiyotensin reseptör blokleri; ARNI= Anjiyotensin-neprilizin blokleri; AV= Atrioventriküler; BNP=B-type natriuretic peptid; CHA₂DS₂-VASc=konjestif kalp yetersizliği veya sol ventrikül disfonksiyonu, Hipertansiyon, Yaş ≥75 (iki kat), Diyabet, İnme (iki kat)- Vasküler hastalık, Yaş; 65-74, Cinsiyet kategorisi (kadın) skor); KMP=Kardiyomiopati; KMR= Kardiyak manyetik rezonans; KRT=Kardiyak resenkronizasyon tedavisi; SUA=Santral uyku apnesi; KV=Kardiyovasküler; DOAK=Direkt etkili oral antikoagulan; DPP-4=dipeptid peptidase-4; EKG=Elektrokardiyografi; EKV=Elektriksel kardiyoversiyon; HbA1c=glycated haemoglobin; KY=Kalp yetersizliği; KYhdEF=Hafif düşük EF'li kalp yetersizliği; KYKEF=Korunmuş EF'li kalp yetersizliği; KYdEF=Düşük EF'li kalp yetersizliği; hTTR=hereditary transthyretin; IABP=İntra-aortik balon pompası; ICD=implantable cardioverter-defibrillatör; SLDB=Sol dal bloğu; DMAH=Düşük molekül ağırlıklı heparin; MD=Mekanik dolaşım desteği; MI=Miyokart enfarktüsü; MRA=Mineralokortikoid reseptör antagonisti; NSAI=Non-steroidal antiinflamatuar ilaç; NT-proBNP=N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA=New York Heart Association; OTT=Optimal tıbbi tedavi; PaO₂=Parsiyel oksijen basıncı; RV=right ventricular; CAKD=Cerrahi aort kapak değişimi; SGLT2=sodium-glucose co-transporter 2; SpO₂=Transkutan oksijen saturasyonu; SR=Sinüs ritmi; T2DM=Tip 2 Diyabet Mellitus; TAVI=transcatheter aortic valve implantation; TSAT=transferrin saturation; VAD=Ventriküle yardımcı cihaz; VKA=vitamin K antagonisti; wtTTR-KA=wild-type transthyretin -Kardiyak Amiloidoz. **a** = Tavsiyenin sınıfı. **b** = Kanıtın düzeyi. **c** = Referanslar bu madde için bölüm 4.2'de listelenmiştir. **d** = Egzersiz programına bağlı kalabilenlerde.

18 KALİTE GÖSTERGELERİ

QI'ler (Quality indicator [kalite göstergesi]) bakım süreçleri ve klinik sonuçlar da dahil olmak üzere bakım kalitesini değerlendirmek için kullanılacak araçlardır. Ayrıca, kalite güvence çabaları ve bakım sağlayıcıların kıyaslaması yoluyla kılavuz tavsiyelerine bağlılığı artırmak için bir mekanizma olarak hizmet edebilirler. Bu nedenle, kalite düzelmesini yönlendirmede QI'lerin rolü giderek daha fazla tanınmakta ve sağlık otoriteleri, profesyonel kuruluşlar ve ödeme yapanlar de ve halk tarafından ilgi görmektedir.

ESC, KV bakımının kalitesini ve sonuçlarını ölçme ve raporlama ihtiyacını kabul eder. ESC QI'lerinin geliştirildiği metodoloji yayınlandı ve bugüne kadar KV koşulların ilk dilimi için bir QI paketi üretildi. Kalite iyileştirme girişimlerini kolaylaştırmak için, hastalığa özgü ESC QI'leri, ilgili ESC Klinik Uygulama Kılavuzlarına dahil edilmiştir. Bu, EORP (*EURObservational Research Programme*) ve EuroHeart (*European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials*) projesi gibi ESC kayıtlarına entegrasyonları yoluyla daha da geliştirilmiştir.

KY'li hastalar için QI'ler, sağlık hizmeti sağlayıcılarının ayrı kılavuz önerilerini eşzamanlı olarak operasyonel hale getirmelerine ve kaçırılmış fırsatlar ile uygun bakım arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabilir. Ayrıca, QI'ler hastaların deneyimlerinin yakalanmasını sağlar. Bu nedenle ve bu kılavuzların yazılmasına paralel olarak, KY hastalarına yönelik bakım ve sonuçların değerlendirilmesi için bir QI paketi geliştirilmiştir. Bu QI'ler, spesifikasyonları ve geliştirme süreci ile birlikte **Tablo 37**'de gösterilen kısa bir özet ile ayrı olarak yayınlanır.

Tablo 37. Kalp Yetersizliği Olan Hasta İçin Bakım ve Sonuçların Değerlendirilmesi İçin Ana Avrupa Kardiyoloji Derneği Kalite Göstergeleri (tam liste ayrı bir makalede yayınlanmıştır)

Etki alan 1. Yapısal QI'lar ^a
Ana (1): Merkez, KY hastalarını yönetmek için özel olarak ayrılmış çok disiplinli bir ekibe sahip olmalıdır.
Pay: Kalp yetersizliği olan hastaları yönetmek için özel bir multidisipliner ekibin mevcudiyeti.
Alan 2. Hasta değerlendirme ^b
Ana (1): KY klinik tipinin (KYdEF, KYhdEF, KYkef) belgendiği KY'li hastalarının oranı.
<ul style="list-style-type: none"> · Pay: KY klinik tipi (KYdEF, HFhdEF, KYkef) belgesine sahip KY hastalarının sayısı. · Payda: Kalp yetmezliği olan hasta sayısı.
Ana (2): EKG bulgularının dokümantasyonu olan KY hastalarının oranı
<ul style="list-style-type: none"> · Pay: EKG bulguları belgelenmiş KY hastalarının sayısı. · Payda: Kalp yetersizliği olan hasta sayısı.
Ana (3): Natriüretik peptidleri ölçülen kalp yetersizliği hastalarının oranı
<ul style="list-style-type: none"> · Pay: NP düzeylerinin bir belgesine sahip KY hastalarının sayısı. · Payda: KY'li hasta sayısı.
Alan 3. Başlangıç tedavisi
Ana (1): Herhangi bir kontrendikasyon yokluğunda KYdEF beta-bloker reçete edilen Bisoprolol, Karvedilol, sürekli salımlı Metoprolol süksinat veya Nebivolol KYdEF'li hastaların oranı
<ul style="list-style-type: none"> · Pay: Beta-bloker Bisoprolol, Karvedilol, sürekli salımlı Metoprolol süksinat veya Nebivolol reçete edilen KYdEF'li hasta sayısı. · Payda: Beta-bloker Bisoprolol, Karvedilol, sürekli salımlı Metoprolol süksinat ve Nebivolol için herhangi bir kontrendikasyonu olmayan KYdEF'li hasta sayısı.
Ana (2): Herhangi bir kontrendikasyon yokluğunda ACE inhibitörü, ARB veya ARNI reçete edilen KYdEF'li hastaların oranı
<ul style="list-style-type: none"> · Pay: ACE inhibitörü, ARB veya ARNI reçete edilen KYdEF'li hasta sayısı. · Payda: ACE inhibitörleri, ARB'ler ve ARNI için herhangi bir kontrendikasyonu olmayan KYdEF'li hasta sayısı
Ana (3): Sıvı retansiyonu kanıtı varsa diüretik tedavisi verilen KY hastalarının oranı
<ul style="list-style-type: none"> · Pay: Diüretik tedavisi verilen, sıvı retansiyonunun kanıtı olan KY hastalarının sayısı. · Payda: Sıvı retansiyonunun kanıtı olan ve diüretik tedavisi için kontrendikasyonu olmayan KY hastalarının sayısı.

Tablo 37. (devamı)

Ana (4): Herhangi bir kontrendikasyon yokluğunda MRA reçete edilen KYdEF’li hastaların oranı
<ul style="list-style-type: none"> · Pay: MRA reçete edilen KYdEF’li hasta sayısı. · Payda: MRA için herhangi bir kontrendikasyonu olmayan KYdEF’li hasta sayısı.
Ana (5): Herhangi bir kontrendikasyon yokluğunda SGLT2 inhibitörü reçete edilen KYdEF’li hastaların oranı
<ul style="list-style-type: none"> · Pay: SGLT2 inhibitörü reçete edilen KYdEF’li hasta sayısı. · Payda: SGLT2 inhibitörü için herhangi bir kontrendikasyonu olmayan KYdEF’li hasta sayısı.

Kısaltmalar: ACE=angiotensin-converting enzyme; ARB=angiotensin-receptor blocker; ARNI=angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; KY=Kalp yetersizliği KYhdEF=Hafif düşük EF’li kalp yetersizliği; KYkEF=Korunmuş EF’li kalp yetersizliği; KYdEF=Düşük EF’li kalp yetersizliği; ICD=implantable cardioverter-defibrillator (İmlante edilebilen kardiyoverter defibrilatör); IHD= ischaemic heart disease; SLDB=Sol dal bloğu; SVEF=Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; MRA=mineralokortikoid reseptör antagonist; NP=natriüretik peptid; NYHA=New York Heart Association; OTT=Optimal tıbbi tedavi; KI=Kalite göstergesi; SGLT2=sodium-glucose co-transporter 2. **a** Structural QIs are binary measurements (Yes/No), and thus, have only numerator definitions. **b** Blood tests include urea, creatinine, electrolytes, full blood count, glucose, glycated haemoglobin, thyroid-stimulating hormone, liver function test, lipids, and iron profile.

İndeks

A

- Ablasyon 186, 198, 1185, 1186, 1244
ACE inhibitörleri 11, 87, 164, 183, 230, 305,
553, 591, 620, 893, 894, 1251
Adenozin antagonistleri 586, 600
ADHERE çalışması 585
ADQI 334, 857, 861
Adrenalin 7, 131, 482
Adrenomedüllin 109, 154
ADVANCE BP 215
AFFIRM-HF 947
Afterload 9, 103, 104, 266, 349, 403, 503, 720,
830, 1192, 1241
Akciğer hastalığı 22, 125, 1034, 1052
Akciğer kompliyansı 64, 864, 869
Aksiyon potansiyeli 92
Akut böbrek hasarı 221, 529, 531, 791, 847, 871
Akut hiponatremi 737, 738, 754
Akut kalp yetersizliği 53, 126, 404, 489, 574,
1079, 1199
Akut koroner sendrom 126, 402, 515, 523, 896,
1185
Akut miyokard enfarktüsü 519, 595, 1169
Akut miyokardit 241, 489, 522, 1167, 1232
Albümin 216, 394, 562, 685, 707, 745, 808, 1206
Aldosteron 18, 19, 103, 244, 559, 718, 897,
1099, 1208
Aldosteron antagonistleri 94, 95, 114, 118, 153,
245, 541, 559, 588, 616, 891, 977, 995
Alkole bağlı kardiyomiopati 239, 249, 1079
ALLHAT 217, 545, 569
Alveolar ödem 360
Amiloidoz 48, 51, 675, 947, 1073, 1085, 1131,
1150, 1243
Amilorid 164, 1094, 1096,
Amiodaron 46, 168, 197, 203, 530, 601, 759,
1032, 1143
Amlodipin 152, 205, 218, 545, 1189
Anemi 26, 185, 219, 392, 500, 842, 947
Ani kalp ölümü 49, 120, 192, 253, 587, 942,
1121
Ani kardiyak ölüm 1120, 1187, 1223, 1224, 1228
Anjiyotensin-Aldosteron sistemi 286, 591, 655
Anjiyotensin Reseptör Neprilizin İnhibitörü 111,
145, 146
Anksiyete 64, 1007, 1034, 1144, 1177
ANP 17, 105, 148, 267, 543, 680, 744, 855
Antiaritmik ilaçlar 1120, 1185
Antikoagülanlar 45, 123, 200, 1184
Antikoagülasyon 25, 123, 187, 536, 1076, 1178,
1184, 1217, 1220, 1239
Antrasilinler 1083
Aort Regürjitasyonu 1193
Aort stenozu 70, 1082, 1175, 1193, 1236
Apex-Nabız Defisit 449
Apixaban 201
Apoptozis 93
Aquaretikler 759
Arđışık nefron blokajı 118, 636, 651, 657
ARDS 74, 75, 479, 509, 734, 855, 860
ARIC çalışması 137
Aritmiler 26, 259, 342, 504, 604, 646, 885,
1002, 1219
ARNI 107, 255, 584, 623, 891, 918, 1110, 1246
Arteriyel nabızlar 410, 411, 443, 445
Arteriyel Nabızın Muayenesi 443
Artrit 26, 50, 204, 1211, 1232
ASCEND-HF 106, 308, 597, 598, 669
Asetazolamid 556, 640, 646, 732, 1174
Astm 64, 222, 1097
ASTRONAUT 910, 912
ATHENA-HF trial 639
Atım hacmi 6, 122, 286, 326, 407, 839, 1148
ATOMIC-HF 665
Atriyal fibrilasyon 20, 124, 180, 184, 225, 371,
411, 444, 944, 1036, 1069, 1116
AV dissosiyasyon 492

B

Beck Depresyon Envanteri 208, 1212
 Benazepril 190
 Bendopne 297, 314, 328, 329, 341, 579
 Benzodiazepinler 1160
 Beta blokerler 19, 51, 114, 601, 891, 911, 1097
 Beynin Hipotonisiteye Adaptasyonu 783
 Bikarbonat 506, 524, 615, 694, 766, 792, 799,
 800, 821, 843, 1209
 Bilişsel davranışçı tedavi 208
 Bisoprolol 104, 222, 912, 1251
 Biyopsi 179, 792, 1236, 1237, 1239
 BLAST-AHF 666, 671
 Böbrek disfonksiyonu 303, 509, 668, 751, 918
 Böbrek yetersizliği 24, 110, 344, 693, 707, 708,
 709
 Braking Phenomenon 657
 B-tip natriüretik peptid 29, 105, 361, 1133, 1148
 Bumetanid 133, 542, 590, 595, 631, 642, 658,
 1173

C-Ç

Canadian Cardiovascular Society 39, 605, 623,
 897, 971, 1064
 Candoxatril 106
 CARRESS-HF 321, 637, 638, 639, 644
 CHA2DS2-Vasc 199
 CHAMP-HF 62, 136, 954, 1023
 CHARM-Alternative 1114
 CIBIS III 904
 CNP 105
 COAPT çalışması 993
 Collaborative Penn Heart Study 246
 COMPASS-HF 284, 581, 608
 CONFIRM-HF 219
 Conivaptan 599, 600, 737, 759, 770, 800
 CONSENSUS 104, 114, 724, 1018
 Copeptin 796, 802
 COVID-19 997, 998, 1005, 1020, 1216, 1244
 CPAP 45, 130, 244, 479, 893, 1043, 1044
 CREDENCE 959, 964, 966, 1199
 CRT 45, 59, 73, 142, 143, 187, 583, 609, 950,
 964, 992, 998, 1003, 1010
 CUORE 666, 671
 CYP3A4 inhibitörleri 169, 1100, 1115
 Cystatin C 521
 Çıkış-yolu obstrüksiyonu 531

D

Dabigatran 201
 Dapagliflozin 622, 995, 1020, 1249
 DAPA-HF 622, 995, 1013, 1020, 1106
 DAPA-LVH 962, 969

Darbepoetin-alfa 1203
 D-dimer 1161, 1162
 DECLARE-TIMI 958, 966, 1199
 DEFINE-HF 950, 952, 960, 967, 991, 1020
 Dekonjesyon 13, 638, 1164
 Demeklosiklin 719, 758, 763, 771
 Demir eksikliği 185, 219, 1249
 Depresyon 1007, 1009, 1042, 1212
 DETERMINE 960
 Diabetes mellitus 182, 405, 1107, 1136, 1157
 Digoksin 46, 73, 904, 909, 1185
 Dijital 70, 464, 677, 678, 1051, 1146
 Dilate kardiyomyopati 23, 54, 232, 242, 1075
 Diltiazem 52, 152, 205, 1189, 1197, 1248
 Dilüsyonel hiponatremi 645, 728, 729, 732
 Dinlenimde dispne 62
 Dipeptidilpeptidaz- 4 inhibitörleri 210
 Dispne 3, 22, 69, 71, 1177
 Distal Tübülüs 614
 Diüretik Direncinin Tedavisi 593
 Diüretikler 46, 112, 113, 117, 118, 275, 290,
 350, 405, 541, 1246, 1247
 Diüretik tedavi 15, 291, 349, 559
 Diyastolik disfonksiyon 27, 42, 48, 49, 54, 138,
 490, 495, 849, 1078, 1237
 Diyastolik fonksiyon 74, 119, 254, 362, 675,
 998, 1084
 Dobutamin 127, 129, 333, 354, 505, 507, 508,
 1176, 1177, 1220
 Dokosaheksaenoik asit (DHA) 151
 Dopamin 71, 129, 720, 750, 841
 DOSE-AHF 292, 321, 1020
 Düşük EF'li Kalp Yetersizliği 83, 162, 890
 Düşük kalp debisi sendromu 401, 509, 839, 841
 Düzelmüş ejeksiyon fraksiyonu 82

E

ECMO 45, 517, 518, 1219
 Edelman- denklemi 728
 Edoksaban 201
 Egzersiz 302, 647, 789, 853, 1247
 Egzersiz eğitimi 208, 1010, 1138, 1202
 Eikosapentaenoik asit (EPA) 151
 Ekokardiyografi 19, 24, 1216, 1225
 Ekspirasyon-sonu oklüzyonu testi 864
 Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu 45,
 1154
 Elektriksel kardiyoversiyon 197, 1185
 Elektrolitler 159, 170, 172, 189, 1182, 1246
 ELITE 396, 906, 912
 Empagliflozin 137, 212, 623, 1249
 EMPA-HEART CardioLink-6 962, 969
 EMPA-REG OUTCOME 957, 968, 1199
 EMPA- RESPONSE- AHF 964
 EMPEROR-Preserved 182, 946

EMPHASIS-HF 105, 115, 170, 928, 1101
 Emzirme 1103, 1107, 1115
 Enalapril 88, 96, 904, 911, 1207
 Endomiyokardiyal biyopsi 1002, 1222, 1239
 Endotelin 15, 87, 88, 106, 230, 271, 287, 520
 Endotrakeal entübasyon 130, 1172, 1177
 Enoksimon 505, 1177
 Epinefrin 14, 15, 1177
 Eplerenon 73, 720, 909, 918, 1099
 ESCAPE 279, 290, 607, 725, 928
 Etkin dolaşım volümü 70, 644, 664, 670, 722

F

Fenilefrin 505, 531
 Fick prensibine 476
 Flebotomi 392
 Fonksiyonel mitral regürjitasyonu 69
 Fosfodiesteraz inhibitörleri 1176
 Fosinopril 161, 190
 Frank-Starling prensibi 63, 834
 Frenleme fenomeni 593, 657
 Furosemid 58, 59, 276, 286, 1094, 1100, 1173
 Furosemid infüzyon 483, 546

G

Galektin-3 253
 Gebelik 42, 51, 52, 54, 164, 174, 225, 232, 1217, 1218
 Gebelik kardiyomiopatisi 241, 267, 537
 GLT2 inhibitörleri 623, 1137
 Göğüs radyografisi 30, 355, 580, 1084, 1246
 GUSTO 1 çalışması 20
 Gut 619, 1112, 1211

H

HAS-BLED 199, 200, 201
 HEAAL 908, 912
 Hemokonsantrasyon 221, 276, 629
 Hemoptizi 578
 Henle kulpu 613, 614
 Hepatojuguler refü 37, 68, 282, 566, 630, 1086
 Hepatomegali 23, 69, 71, 118, 346, 348, 741
 Hidralazin 149, 271, 903, 1117, 1217
 Hidroklortiyazid 172
 Hidrotoraks 69
 Hiperkalemi 120, 1070, 1094, 1207, 1246
 Hiperkapni 130, 740, 1164, 1171
 Hiperpotasemi 506, 1057
 Hipertansif Sendrom 751
 Hipertansiyon 3, 14, 25, 28, 31, 1218, 1227
 Hipertonik 288, 589, 614, 646, 794, 1208, 1209
 Hipertonik Restüsitasyon 824
 Hipertonik salin çözümü 674
 Hipertrofik kardiyomiopati 54, 70, 124, 125,

180, 410, 443, 1131
 Hiperürisemi 173, 546, 1112, 1211
 Hipervolemik 121, 191, 364, 800, 851, 922
 Hipervolemik hiponatremi 734, 793
 Hipokalemi 117, 171, 1111
 Hipomagnezemi 546, 549, 1112
 Hiponatremi 87, 118, 275, 851, 852, 875, 880, 881, 1035, 1208
 Hiponatremi ilaçları 770
 Hiponatremik 548, 716, 800, 821, 836
 Hipopotasemi 39
 Hipotiroidizm 196, 243, 1201
 Hipotonik 174, 587, 603, 1113
 Hipoventilasyon 74
 Hipovolemik hiponatremi 734, 736, 767, 792
 Hız kontrolü 122, 177, 186, 1187
 Holter EKG 195

I-İ

ICD tedavisi 193, 232, 258, 259, 1120, 1122,
 İf-Kanal İnhibitörü 149
 İMPEDANCE-HF 284, 292
 Impella 535, 536, 537, 1154, 1179, 1180, 1181
 İMPRESS 107, 115
 İnterTAK 249
 İmpedans 265, 282, 374, 377, 379, 380, 580
 İmpedans Ölçüm Metotları 376
 İnodilatör 362, 363, 504, 507, 508, 708, 732
 İntratorasik 63, 296, 868, 1173
 İntratorasik İmpedansın Ölçümü 376
 İrbesartan 907, 1134
 İsopteranol 531
 İsosorbid dinitrat 142, 938, 1119
 İvabradin 45, 113, 122, 1189, 1190

J

Juguler venöz dolgunluk 36, 67, 493, 552, 741

K

Kalp debisi 15, 25, 832, 1218
 Kalp hızı 11, 12, 18, 504, 507, 1182, 1184, 1189
 Kalp siklusu 9, 378, 535
 Kalp transplantasyonu 46, 73, 1088, 1089, 1150, 1157, 1159, 1246
 Kalsiyum 8, 15, 16, 46, 48, 1240
 Kalsiyum kanal blokerleri 46, 51, 121, 165, 168
 Kalstabin2 92
 Kanagliflozin 958, 959
 Kandesartan 185, 907, 1057, 1058, 1109, 1134
 Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire 899, 950, 959, 960, 964, 1012, 1151
 Kapiller yeniden dolun süresi 413, 431, 434, 875, 879

Karbonik anhidraz inhibitörleri 556
 Kardiyak kaşeksi 70, 1159
 Kardiyak Remodeling 19, 963
 Kardiyak resenkronizasyon 19, 20, 143, 244, 1010
 Kardiyak resenkronizasyon tedavisi 19, 143, 244, 1124
 Kardiyojenik şok 44, 55, 1242
 Kardiyomegali 40, 70, 342, 355
 Kardiyomyopatinin Genetiği 54
 Kardiyomyozit 722
 Kardiyopulmoner bypass 469, 519
 Kardiyopulmoner egzersiz testi 328, 1134, 1155, 1246
 Kardiyo-Renal Disfonksiyon Çalışma Grubu 637
 Kardiyorenal sendrom 58, 119, 270, 660, 675
 Karvedilol 161, 190, 191, 306, 1251
 Kaşeksi 23, 206, 625, 1029, 1038, 1202, 1245
 Klorotiyazid 558, 662
 KOAH 31, 38, 566, 578, 838, 1056, 1172, 1209
 Koksoksatril 106
 Kolloidler 812, 825, 869
 Koloidal Solüsyonları 811
 Kompliyans 9, 63, 125, 297, 298, 371, 408, 442
 Konjestif hepatopati 274
 Konsantrik SV Hipertrofisi 48
 Kontraktilite 6, 465, 466, 491, 502, 831, 867
 Kontrast kaynaklı böbrek hasarı 221
 Korotkoff sesleri 448
 Korunma 13, 32, 58, 124, 1123,
 Korunmuş EF'li KY 3, 225, 242, 269, 277, 911
 Kreatin Kinaz 523
 Kristaloidler 825, 846, 849, 869, 880
 Kristaloit solüsyonları 825
 Kronik böbrek hastalığı 73, 80, 960, 964, 1199
 Kronik böbrek yetersizliği 564
 Kronik hiponatremi 754, 784, 786, 852
 KRS Sınıflaması ve Tipleri 575
 Kulp diüretikleri 588, 592, 596, 597, 605

L

Laktat 129, 349, 352, 521, 1170
 Laktik asidoz 209, 415, 416
 Laplace Kanunu 6, 10, 440
 LCZ696 107, 111, 115, 1024
 Levosimendan 129, 508, 609, 610, 1166
 Lisinopril 143, 161, 164, 190, 904, 978, 1094
 Lityum 719, 756, 758
 LMWH 129
 Losartan 143, 190, 906, 912, 1057, 1092

M

Magnezyum 39, 172, 202, 847, 871, 908, 1112
 Mannitol 539, 616, 618, 701, 752, 842

Matriks 94, 290, 505
 Metformin 186, 209
 Metilksantinler 616
 Metolazon 172, 558, 567, 589, 631, 638, 1111
 Metoprolol 97, 104, 115, 160, 222, 236, 1020
 Milrinone 549, 717
 MITRA-FR 993, 1194
 Mitral regürjitasyonu 53, 58, 1072, 1242
 Miyokardit 31, 42, 51, 1243
 Miyokardiyal Revaskülarizasyon 205, 1190
 Moksonidin 218, 1197
 Morfin 127, 1177

N

n-3 PUFA 151
 Nabız basıncı 23, 37, 67, 217, 846, 1167
 Nabız Hızı 409, 441
 Nabız Ritmi 442
 Nabız Volümü ve Karakteri 442
 Natriüretik Peptid Modülasyonu 105
 NEAT-HFpEF denemesi 183
 Nebivelol 186
 Nefes darlığı 1034, 1086, 1113, 1159
 Nefron 118, 273, 556, 589, 593, 961, 1110
 Nefrotik Sendromlu Hiponatremi 769
 NEP inhibitörü 106, 107
 Neprilizin inhibitörü 45, 1216
 Nesiritide 115, 276, 608, 609, 670
 Nifedipin 205
 Nitratlar 121, 132, 168, 1219
 Nitrodilatörler 46, 128
 Nitrogliserin 127, 598, 601, 1175
 Nitroprussid 218, 276, 509, 732, 1175
 Norepinefrin 505, 528, 531, 1176, 1177, 1178
 Normotonik Hiponatremi 742
 Nörohormonal Mekanizmalar 1, 83, 744
 Nörohormonlar 335, 917
 NT-proBNP 14, 24, 29, 31, 32, 38, 41, 79, 1001, 1246, 1249

O-Ö

Obezite 3, 43, 72, 74, 124, 139, 1137, 1247
 Obstrüktif uyku apnesi 893
 Oksijenasyon 437, 467, 489, 501, 700, 1143
 Oligüri 23, 62, 306, 341, 1167, 1170
 Omapatrilat 107, 111, 115, 156, 1019
 Omecamtiv mecarbil 665, 666, 671
 Opiatlar 129, 790, 1177
 OptiVol Sıvı İndeksi 374
 Orantılı nabız basıncı 329
 Ortodem 321, 322
 Ortodem Skoru 321
 Ortopne 37, 40, 62, 63, 1086
 Osmolalite 87, 703, 738, 761, 793, 803
 Osmolarite 681, 698, 794, 827

- Osmostat 747, 748, 793
 Osmotik Demiyelinizasyon Sendromu 754, 765
 Osmotik diüretik 704
 Otonomik Modülasyon 306
 Ödem 12, 13, 22, 882, 921, 987, 1002, 1242
 Öksürük 64, 110, 155, 165, 1095, 1104
- P**
- PARADIGM-HF 101, 108, 114, 147, 255, 1105, 1130, 1135, 1206, 1207
 PARAGON-HF 124, 255, 946, 1130, 1134, 1135
 Paraproteinemi 742
 Pasif Bacak kaldırma (PBK) testi 866
 PEEP 492, 529, 844
 PEP-CHF 912, 1129, 1134
 Perfüzyon İndeksleri 399, 413
 Periferik hipoperfüzyon 47
 Periferik Perfüzyon İndeksi 422
 Periferik siyanoz 67
 Perikardiyal tamponad 48, 66, 447, 494
 Perkütan Mekanik Dolaşım Desteği 535
 PİCCO 462, 463, 865
 Platipne 344
 Pompa yetersizliği 12, 489, 592
 Post enfarktüs VSD 531
 Potasyum 39, 108, 109, 110, 121, 792, 1162, 1206, 1207
 Potasyum klorür 817, 820, 822, 1206
 Potasyum Tutucu Diüretikler 619
 Prekordiyal Muayene 408
 Preload 9, 14, 74, 492, 510, 830, 856, 866
 PRESERVE I çalışması 907
 Proksimal tübülüs 554, 556, 560, 588
 Prostatik obstrüksiyon 221
 PROVE-HF 983, 984, 988, 1000, 1018
 Psödohiponatremi 646, 737, 742, 752, 796
 Pulmoner arteriyel hipertansiyon 70, 446, 458, 537, 1218
 Pulmoner arter kateteri 462
 Pulmoner embolizm 30, 71, 522
 Pulmoner ödem 62, 65, 68, 74, 75, 129, 267, 283, 331, 355, 356, 360, 371
 Pulmoner ultrasonografi 282
 Pulmoner venöz hipertansiyon 355
 Pulsus alternans 70, 408, 410, 442, 448, 449
 Pulsus paradoksus 410, 442, 443, 445, 446, 447
 Pulsus Parvus 409
- R**
- RAAS aktivasyonu 16, 84, 87, 94, 118, 592, 632, 657, 744
 Ramipril 143, 164, 189, 190, 741, 978, 1092, 1094
 Ranolazin 1189
 Refeeding Sendromu 885, 886
- REFORM 962, 969
 RELAX-AHF 131, 293, 404, 665, 670, 671
 Renal arter stenozu 164, 604, 919, 1094, 1103
 Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi 286, 591, 655
 Renin İnhibitörleri 152
 Reperfüzyon 512
 Resenkronizasyon 19, 1120, 1124, 1151, 1249
 Resenkronizasyon tedavisi 1152, 1195, 1241, 1249
 Restriktif kardiyomiopati 51, 54
 REVIVE 665
 Rezerv Frank-Starling 15
 Risk faktörleri 23, 39, 72, 137, 139, 199, 229, 343, 515, 622, 890, 894, 1013, 1226
 Rivaroksaban 201, 1190, 1198
 Rolofilin 273, 600
 ROSE-AHF 637
 Rosuvastatin 217
- S**
- Sağ kalp kateterizasyonu 178, 302, 566, 1089, 1246
 Sağ kalp yetersizliği 55, 838
 Sağ Ventriküler şok 530
 Sakubitril 107, 108, 120, 914, 918, 1246
 Sakubitril/valsartan 147, 148, 1134, 1135, 1206
 Santral ven basıncı 352, 465, 559, 808, 812
 Sarkomerler 4
 Sarkopeni 206, 1202, 1203
 SCD-HeFT 232
 Sempatik sinir sistemi aktivitesi 299, 963
 Senkop 22, 121, 176, 208, 341, 839, 933, 1046
 Serbest duvar rüptürü 519
 Serebral Tuz Kaybı 744
 Serelaxin 131, 293, 665, 671
 SGLT2 inhibitörleri 81, 137, 1249
 SHIFT 989, 1019, 1114
 Sigara 72, 111, 139, 140, 156, 1137, 1143, 1231
 Siklofosfamid 746, 753
 Sildenafil 1212
 Sine Manyetik Rezonans (CMR) Görüntüleme 254
 Sirozlu Hiponatremi 769
 Sistemik venöz hipertansiyon 68
 Sistemik venöz konjesyon 13, 281, 1166
 Sitalopram 209
 Siyanoz 67
 SOCRATES- REDUCED 932
 SODIUM-HF 900
 Sodyum Bikarbonat 506, 799, 800, 843
 Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri 887, 957
 SOLVD 97, 714, 724, 902, 903, 918, 928, 1019
 Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu 20, 545, 944,

- 1093, 1147
 Sol Ventriküler Gerginlik 419
 Spesifik kardiyomiopatiiler 232
 Spironolakton 124, 128, 1075, 1099, 1129, 1134, 1135, 1207
 ST2 34, 245, 253
 Statinler 137, 139, 151, 896
 Stevenson 78, 79, 606, 607, 689, 1019, 1021
 STICH 206, 1190
 Strain görüntüleme 207
 Stres ekokardiyografi 1085, 1088
 Stres kardiyomiopatisi 226
 Stunning 26, 519, 520
- T**
- Takotsubo kardiyomiopatisi 233, 234, 239, 248, 249
 Teleradyografi 354
 Tiamin 43, 562, 1037
 Tirozin kinaz inhibitörleri 243
 Tiyazid diüretikler 146
 Tiyazolidindionlar 137
 Tolvaptan 173, 542, 574, 599, 600, 607, 644, 1209
 TOPCAT 124, 183, 1129, 1134, 1135
 Torasemid 171, 551, 1173
 Trandolapril 143, 1094
 TRANSITION 985, 1019
 Transkutan oksijen ölçümü 422
 Transthyretin 947, 1238, 1239, 1240, 1249
 TRED-HF 82, 255, 1000, 1224
 Triamteren 164, 1094, 1096, 1100, 1101, 1103
 Trimetazidin 1189, 1190
 Troponin 4, 31, 32, 33, 34, 42, 53, 1225, 1226
 TRUE-AHF 131, 132
 TRV027 665, 666
- U-Ü**
- UKPDS 895
 Ularitide 131
 ULTRADISCO 666, 671
 Ultrafiltrasyon 72, 265, 272, 589, 602, 637
- Uluslararası Ascites Club 684
 UNLOAD 307, 602, 603, 610, 666
 Uygunsuz antiüretik hormon 736, 800
 Uygunsuz antiüretik hormon sekresyonu sendromu 778
 Uyku bozuklukları 893
 Uzun QT intervali 986
 Üriner Sodyum Konsantrasyonu 752
- V**
- Val-HeFT 104, 227, 247, 571, 908, 1114
 Valsalva manevrası 314, 326, 327, 411, 423
 Valsartan 88, 115, 143, 146, 147, 148, 159, 161, 190, 227, 235, 247, 1130
 Vazodilatörler 45, 95, 127, 129, 130, 168, 265, 276, 331, 350, 404,
 Vazopressin 764, 771, 788, 793, 796, 800, 1113, 1208, 1209
 Vazopressin reseptör antagonistleri 548, 763
 Vazopressörler 459, 505, 528, 858, 1071, 1166, 1176
 Venöz Oksijen Saturasyonları 417
 Ventilasyon 45, 58, 1168, 1170, 1171, 1172, 1173, 1177, 1210, 1249
 Ventilasyon/perfüzyon 64
 Ventriküler aritmiler 26, 50, 1002, 1088, 1119, 1121, 1155, 1219, 1246
 Ventriküler remodeling 367
 Verapamil 46, 51, 168, 186, 198,
 Vericiguat 914, 938, 940, 941, 942, 945, 946, 948
 V/Q uyumsuzluğu 345
- W**
- Wheezing 1086
- Y**
- Yorgunluk 3, 4, 12, 13, 341, 343, 364, 533, 566, 579, 994, 1002, 1016
- Z**
- Zofenopril 161, 190