**Kalp Yetersizliğinde Aşırı Volüm Yüklenmesi ve Konjesyon**

**Patofizyolojisini Yeniden Değerlendirme Zamanı**

***Volum 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 Splaknik venöz yataklardan santral pulmoner dolaşıma sıvının yeniden dağılımının dinamikleri, volüm tedavi (diüretik tedavi ve sıvı desteği gibi) stratejilerinde dikkate alınmalıdır. Yatakbaşı klinik muayene ve sağ kalbin hemodinamik değerlendirmeleri, klinisyenleri volüm durumundaki değişiklikler açısından uyarabilir.
* Ancak, toplam kan volümünün sadece kantitatif ölçümleri, kronik KY'li hastalarda aşırı volüm yüklenmesinin özellikleri olan plazma volümü ve eritrosit kütlesindeki heterojenliğin belirlenmesine ve böylece de kişiye özel uygun tedavinin yönlendirilmesine yardımcı olabilir – ***Özellikle kronik KY hastalarında Unutulmaması gereken: Tüm aşırı volüm yüklemeleri aynı değildir***.

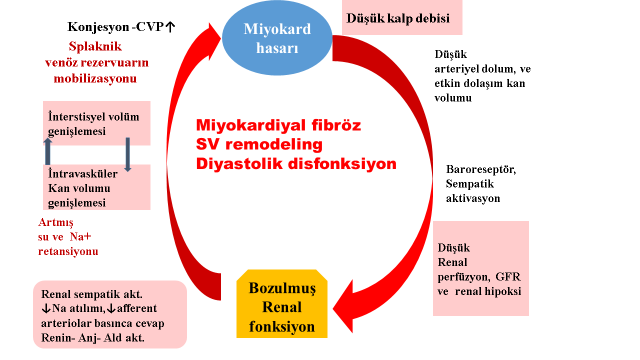
Kronik KY’nin özellikleri, renal su ve sodyum retansiyonu ile intravasküler ve interstisyel sıvı volümünün genişlemesi ve sıvının yeniden dağılımı ile karakterize edilen bir sendromu yansıtır.

* 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 artıran baroreseptor aktivasyonu ve nörohormonal stimülasyon ile birlikte oluşur. Başlangıçtaki sempatik güdümlü vazokonstriksiyon kısa sürede organ perfüzyon basıncını koruyor olsa da intravasküler plazma volümünün (PV) kompansatuar genişlemesini destekleyen interstisyel bölme sıvısının yavaşça daha aşamalı birikmesi de meydana gelir. İnterstisyel sıvı bölmesi genişlemesi ile ilişkili artan interstisyel doku basıncı, zamanla intravasküler volumun kompansatuar genişlemesini sürdürmesi için mekanik bir temel sağlar (**Fig -1**).

Total kan volümünün (KV) sadece% 30 ila% 40'ının normalde arteryel dolaşımda 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 kompansatuar 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 volum yüklenmesi en sonunda “*semptomatik klinik konjesyona*” giden santral dolum basınçlarının artışı ile “*hemodinamik konjesyona*” neden olur.
* Sonraki prezentasyonda 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 yavaşca, aşamalı tekrarlayan sıvı birikimi ve yeniden sıvı dağılımı ile uyarılan dekompansasyon döngüsünü takiben (kronik zemin üstüne akut), dönüp birbaşka dekompansasyon döngüsünü başlatır (‘*frequent flyer syndrome’*- sık uçan yolcu sendromu da denir) (**Fig -2**).

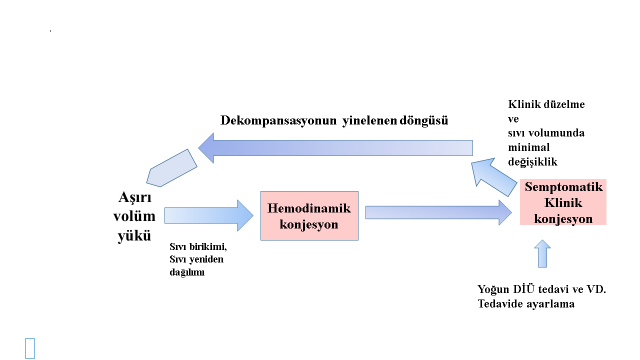
****

**Figür -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.)***



**Figür -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/CIRCHEARTFAILURE.115.002922.)***

**Dekompansasyon – Kompansasyon 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 kompansatuar duruma olumlu katkı sağladığı veya tersine, ne kadarının refrakter aşırı volüm yüklenmesi ile (“dekompansasyon 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 dekompansasyona 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 Volumu= Etkin dolaşan kan volumu
* Plazma Volumu = İntravasküler plazma volumu

**İntravasküler Aşırı Volum Yükü ve Konjesyonda İnterstisyel Sıvı Bölmesinin Rolü:**

Total etkin dolaşan kan volümü normalde yağsız vücut ağırlığının % 6 ila% 7'sini ve toplam vücut sıvılarının % 11 ila% 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, ve transkapiller onkotik ve hidrostatik dengesizliğin fonksiyonu olarak interstisyel ve intravasküler sıvı bölmeler arasında vücut sıvı dağılımindaki 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 intravasküler boşluğa net hareketini belirler.

İnterstisyel sıvı bölmesinin bu yedek (rezerv) kapasitesi bu nedenle, KY hastalarında plazma volümünün genişlemesini desteklemek için kompansatuar 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 intrensek 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 (kompansatuar plazma volümü genişlemesi) veya zararın (patofizyolojik plazma volumu 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 kompansatuar bir mekanizmadır; buna karşılık patolojik ve potansiyel olarak uzun dönemde potansiyel zararlı plazma volümünün fazlalığı (dekompansasyon eşiğini aşan) toplamda normal total kan volumune daha büyük katkıda (konjesyona yol açan ekstravasküler taşkın ile) bulunur.

İnterstisyel sıvı bölmesinin volümündeki artış veya azalışlar plazma volümünde ilgili değişikliklere katkıda bulunduğundan, bunların karşılıklı düzenlemeleri hemen hemen ayni, birbirine yakın olacak şekilde dengelenir.

* Tedavi edilmemiş semptomatik KYdEF (SVEF (31 ± 4%) hastalarında sıvı volümünü ölçmek için kullanılan indikatör-dilüsyon tekniklerleri ile interstisyel ve intravasküler bölmelerin volümlerinin orantılı şekilde arttığı (normal volumların % 33 ila %35 üzerinde) gösterilmiştir**10**. Bu en azından kısmen artan renal sodyum ve su retansiyonunu uyaran nörohormonal mekanizmalar nedeniyle meydana gelir.
* İnterstisyel 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 metodlar ile kan volümünde heterojenlik gösterilmiştir**5,12**. Volum genişlemesinde değişkenlik ve diüretik tedavisine cevap, bilinen çok sayıda faktörün etkisini yansıtmaktadır; Örneğin: Sistemik kan basıncı, plazma protein konsantrasyonları, intrensek renal fonksiyon, nörohormonal aktivasyonun kapsamı,derecesi ve özellikle vazodilatör tıbbi tedavilerin etkisi. Çoğunlukla düşünülmeyen bir diğer faktör, zamanla sıvı birikme ve genleşmesine interstisyel sıvı bölmesinin kapasitesi veya gerilebilme, şişebilirliğindeki değişkenliktir.

* Normalde, interstityum kompliyansı düşük bir bölmedir, düşük genişleme kapasitesindeki (daha az doku gerilmesi) artmış sıvı retansiyonunun daha büyük plazma genişlemesini yansıtması beklenir (daha fazla net kuvvetler ile sıvıyı damar boşluğuna iter) .
* Bununla birlikte, kronik KY ile, interstisyel 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 12.7L azalmasına rağmen, ölçülmüş ekstrasellüler volüm normal volümün üzerinde %50 genişlemiş kalmıştır.

Normalde, interstisyel bölmenin sıvı kapasitesi, interstisyel sıvı volümüne sahip olan intravasküler bölmenin ×3 ile ×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 kompansatuar mekanizma olarak sıvının interstisyel boşluktan (konjesyon ile artmış ekstravasküler, 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 albumindir) olarak kapiller endotel permeabilitesi de değişmiştir, intravasküler bölmeden interstisyel boşluğa sıvı kaybını teşvik eder, artırır. 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.İntravasküler plazma volümü bu nedenle fonksiyonel olarak, genel ekstravasküler 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 bazan akut olarak klinik konjesyon gelişmeden önce gelen ve hemodinamik konjesyona yol açan santral venöz ve kalbin dolum basınçlarında yükselmeye neden olur.

İnterstisyel bölme volümünde belirgin genişleme sistolik KY’nin en kalıcı ve anlamlı cevaplarından biridir ve interstisyel bölmenin volum kompliyansına bağlı olarak normal İnterstisyel Volum : 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 dekompansasyon sikluslarına patofizyolojik temel oluşturur (**Fig -4**).

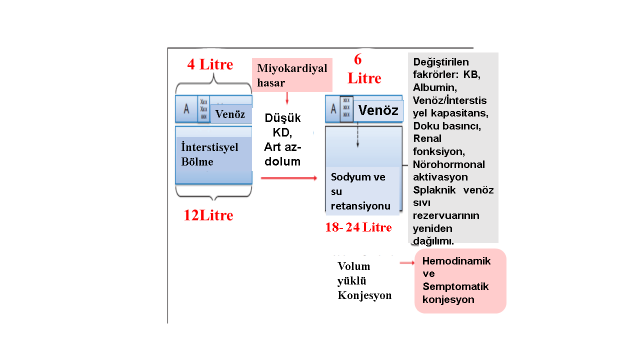
**Kronik KY’de Hemodinamik ve Klinik Konjesyona İntravasküler Sıvının Yeniden Dağıtımının Katkısı :**

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 değişikler ile empatik 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 epizodlar, 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 splaknik 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 kaymalarısonucunda pulmoner alveol boşluğa transudasyonuna, dispnenin kötüleşmesine ve semptomatik klinik konjesyona neden olur.
* Bu fizyopatolojik süreç vücut ağırlığında değişiklik olmadan 1L sıvının akut translokasyonununa 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 dekompansasyon epizodları 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.



**Figure 4. Kronik KY’de interstisyel ve intravasküler volüm yüklenmesinin modeli**.

Kısaltma: KB- kan basıncı; KD- kalp debisi; Art- Arteriyel

***(Circ Heart Fail*. 2016;9:e002922)**

***Tüm Aşırı Volum Yüklemeleri Aynı Değildir !***

**Eritrosit Kitlesinin Katkısı:**

Klinik olarak, aşırı volüm yüklenmesinin sık olarak sadece plazma volüm genişlemesini yansıttığı düşünülmektedir. Eritrosit hücre kütlesinin 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 tanınamamıştır. Bu nedenle, anlamlı plazma volümü genişlemesi sadece kronik KY’li çok sayıda hastada gelişmez, çoğun da 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 normalleştirmesi 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**.

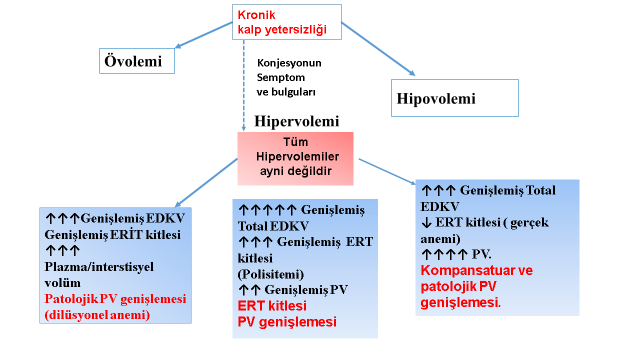
**®-** *Yukarıdaki tanısal karışıklık ve karmaşaya rağmen düşük hemoglobin konsantrasyonu ve kronik KY'deki sebepleri çoğu olumsuz mevcut önemli sonuçlardan (kötü yaşam kalitesi tekrarlayan KY için hastane yatışları ve tedaviye yetersiz cevap gibi) dolayı gözardı edilmemeli ve hafife alınmamalıdır***25**.

* 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 kaybolu*r****12,26****.* . Eritrosik 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 (kompansatuar 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 Eritropoietin tedavisine cevap verenlerin ve vermeyenlerin belirlenmesi gibi; **27** kantitatif kan volumu 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 volum 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 eksiği, 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 (**Fig -6**).



**Figür -6: *Tüm hipervolemi 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 Volumu; PV- Plazma Volumu; ERT- Eritrosit; DİÜ- Diüretik; UF- Ultrafiltrasyon.

***(Circ Heart Fail. 2016;9:e002922)***

**Konjesyon ve Ekstraselüler Aşırı Sıvı volümü Yükünün Değerlendirilme:**

**Tarihsel ve Çağdaş Metodoloji:**

Volüm durumunun yüksek JVB, ortopne,S3, alt ekstremite 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 biyomarkerlerın 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 atrium basınç, pulmoner kapiller uç basınç), akut hastalanan olgularda intravasküler volüm durumunu yorumlamak ve tedavisini yönlendirmek için koroner bakım ünitelerine yatırılan hemodinamisi anstabil akut dekompanse KY hastalarında yatakbaşı; çoğunlukla juguler veya subklavyan ven yolu ve basınç dalgalarının takibi ile; yerleştirilerek 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 güvenilmez 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.
* Volümünün 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 indirek yöntemlerin çoğu, bilinen miktardaki intrensek 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 ilerletilmesi ile geliştirilen daha direk 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 metodları (karbon monoksit, radyofosfor P-32 ve radyokrom Cr-51 etiketli eritrositler); işaretlenmiş hücrelerin intravasküler boşluktan sızmaması 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 vucüt 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 uyarmada 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 volüme 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 te.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, Gheorghiade 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. Gheorghiade 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 changesin 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 shortterm

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 volüme 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 faiure: 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 volüme in patients after extended transthoracic esophagectomy? *J Anesth*. 2005;19:21–25. doi: 10.1007/s00540-004-0282-0.

35. Küntscher 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, Petitt 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.