

KALP YETERSİZLİĞİNDE SİSTEMİK VENÖZ KONJESYONUN ETKİSİ

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 KY 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 invazif 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 imkânını sunmaktadır.

Başlarken:

"Sistemik venöz konjesyon" terimi, klinik olarak yükselmiş jugüler venöz basınç ile akciğerlerin dışındaki plevral efüzyon, spesifik karaciğer büyümesi, asit ve karakteristik olarak bilateral ayakbileklerinde 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 nedenidir³. 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 durumunun (düşük sistolik kan basıncı gibi) veya sistemik son organ hipoperfüzyonu (karaciğer yetmezliği veya böbrek yetmezliği gibi) prezentasyonundan çok daha sık görülür⁴.

®- Klinik pratikte, kalp yetersizliği öncelikle pulmoner ve/veya sistemik venöz konjestif bir sendrom kabul edilmeli ve 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 sistematik venöz konjesyonun kardiyak olmayan nedenlerinin tanımlanma ve tedavisi (böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu ve çeşitli hipoonkotik durumlar gibi) tedavi yaklaşımını doğrudan etkileyebilir.

Sistemik Venöz Konjesyonun Patofizyolojisi

Kalbin Rolü:

Yetersiz olan kalp, sayısız mekanizma kullanarak konjesyon gelişimini engellemek ve bozulmuş kontraktiletiyi kompanse etmek için preload ve afterload'u dengelemeye çalışır (**Sekil -PF**). Bazen "hemodinamik konjesyon" olarak da adlandırılan, kalbin dolum basınçlarında yükselme, düşen atım hacmini kompanse etmek için başlangıçta fizyolojik kompensatuar sıvı tutulumu meydana geldikçe zaten boşalamamış sol kalp boşluklarına eklenen bu fazla sıvı volumu ile intrakardiyak ve sistemik basınçlarda progresif bir yükselişe neden olur⁵.

Her ne kadar çoğu durumda bu "kardiyosentrik görüş" kompensatuar 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 infarktüsü (SGVİ) tablosunda temiz akciğerlere rağmen hipotansiyon 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 solp (hipodiyastoli) etkin atım hacmini korumak ve sağlamak için daha yüksek preload gerektiğinden muhtemelen su ve tuz tutulumu (ve birçok hipotansif SGVİ'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 "presipite edici" koşullara (iskemi, aritmi, kontrolsüz hipertansiyon gibi kardiyak ve nonkardiyak komorbidler; su- tuz tutulumu ve vazodilatör prostoglandin inhibisyonu ile konjesyonu şiddetlendiren nonsteroidal antiinflamatuvarlar, COX- 2 inhibitörleri, empaglitazon hariç diğer glitazon oral antidiyabetikler; kanser kemoterapisinde kardiyak toksik ilaçlar; gebelik kardiyomiyopatisi, tiroid fonksiyon bozukluğu gibi) bağlı olduğunu vurgulamaktadır.



Sekil –PF. Kalp yetersizliğinin Patofizyolojisi: Konjestif sendromda nörohumoral aktivasyonun hemodinamik ve miyokardiyal etkileri ile spesifik blokerleri. Kısalt: SSS- sempatik sinir sistemi; RAAS- renin anjiyotensin aldosteron sistemi; ANP- atriyal natriüretik peptid; BNP-bran natriüretik peptid.
(Curr Heart Fail Rep (2011) 8:233–241)

Damar Sisteminin Rolü:

Vücudun dolaşım volumu bir bütün olarak görüldüğünde , arteriyel dolaşım kan volumunun 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, ayakbileği ödemi veya dispneden ziyade karın şişkinliğinden şikayet eder. Bu hastalarda sıklıkla gözlenen iştahsızlık ve abdominal dolgunluk hissi barsak konjesyonunu işaret eden semptomlar olabilir.

Bazı hastalarda asit veya hepatosplenomegali bulunabilirken; çoğunda standart diüretik tedavi ile sıklıkla zor rahatlayan splanknik dolaşımın kan volumunda 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 ozmotik basınç dengesizlikleri KY'de düşük onkotik basıncında katkısı ile intravasküler bölmeden ekstrasvasküler bölmeye net sıvı kaymasına neden olabilir.

Böbreklerin Rolü:

Birçok anlamlı konjesyonun hemodinamik bozukluktan önce olabileceği inanılmaktadır (klinik konjesyonun öncesinde invazif sağ kalp kateterizasyonu ve yükselen natriüretik peptid düzeyleriyle tanınabilen hemodinamik konjesyon). Tüm farklı sunum tiplerinde, su ve tuz tutma eğilimi KY sendromunun ayırt edici özelliğidir.

KY hastalarında renal sodyum klorür atılımında bozulma olduğu bilinmektedir⁶; bunlar genellikle normal oral sodyum klorür, tuz yükünü dahi normal hastalarla aynı miktarda atamazlar⁷. Geleneksel olarak su ve sodyum tutma eğilimi KY'nin kardiyorenal ve kalp- etkin kan dolaşımı volumu modelleri ile açıklanmaktadır^{8,9}.

Böbrekler tuz ve su homeostazının çoğunu idare kompanse ettiklerinden birçok mekanizma ile sistemik venöz konjesyonun gelişiminde önemli rol oynarlar:

1. Bozulmuş kalp debisi, böbreklere arteriyel kan akımı, perfüzyonun yetersiz olmasına; yetersiz arteriyel dolum sonucunda böbrek arteriyel kan akımının düşmesi renal hipoperfüzyona neden olabilir. Böylece nörohormonal kompleks mekanizmalar ile algılanan hipovolemik duruma yanıt olarak böbrektensodyum reabsorbsiyonunu 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-tubuler gradiyent böbrekler boyunca ileri akımı engelleyecektir; böylece filtrasyon hızı azalır ve progresif parenkimal böbrek hastalığının habercisi olarak tubuler 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 infarktüsü), kalbin kasılma fonksiyonuna zarar vererek, kalp debisinin bozulmasına neden olur. Bu, sol ventrikül, aort kemeri ve karotis sinüsündeki birkaç mekanoreseptör ve böbreğin baroreseptör benzeri juxtaglomerular aparatları ile azalan etkin arteriyel kan volumunun etkin olarak saptanmasına yol açar; böylece reseptörlerin düşük aktivasyonu, merkezi sinir sisteminden sempatik çıkışta artışa, RAAS aktivasyonuna, Arginin Vazopressinin 'non-ozmotik' salınımına ve susuzluğun uyarılmasına neden olabilir¹⁰. Sodyum ve suyu tutarak, harekete geçen Frank-Starling prensibinin etkisi ile artan SV diyastol-sonu volumu kalp debisi artışına neden olur. Yukarıda belirtilen yolların 'artırarak 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 'artırarak düzenleme'nin (upregülasyon) yalnızca yüksek dolum basınçlarına bağlı olamayabileceğini öne sürmüştür.

- Bununla birlikte, konjesyon belirtileri ve semptomları, bozulmuş ve korunmuş ejeksiyonlu hastalar arasında benzerdir¹³. Bu nedenle, konjesyonun tetikleyicisi olarak yalnızca yüksek dolum basınçlarına bağlı olmayabilen nörohormonal aktivasyon ile yapılan patofizyolojik açıklama KEF için hala net değildir¹⁴.

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 ila 6 hafta sonra konjesyondan kurtulabilenler, tekrarlayan veya persistan konjesyon semptomları olanlara kıyasla anlamlı derecede daha iyi sağkalım gösterebilmişlerdir¹⁶.

- Bu nedenle, sistemik konjesyon ve intraventriküler aşırı volüm yüklenmesinin bulguları jugüler venöz şişkinlik ve üçüncü kalp sesi gibi temel klinik bulguların hayati prognostik bilgiler taşıması şaşırtıcı olmamalıdır¹⁷.
- KY hastalarında kötüleşen veya tekrarlayan semptomlara ve daha sonra da hastane kabullerine götürdüğünden; düşük kalp debisinden ziyade konjestif durumun tanınması ve farkedilmesi 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, işsizlik 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 barsak: Barsak konjesyonu, bulantı, iştahsızlık ve ilaç malabsorbsiyonu.

Karaciğer: Yükselmiş karaciğer testleri (konjestif sendromunda hafif, iskemik hepatitte infeksiyöz hepatiti taklit eder): SGOT, SGPT, alkali fosfataz, INR ve direkt ağırlığı 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 tubüller sendrom.

Toraks: Sağda daha sık plevral efüzyon, dispne

Endotelium: Endotelial hücre aktivasyonu, inflamasyon, oksidatif stres.

Kan: Anemi.

Kalp: Remodeling, SV dilatasyonu, mitral regürjitasyonu.

Kalp Yetersizliğinin Progresyonu

Sistemik (venöz) konjesyonun KY progresyonunu uyardığı, tetiklediği tam olarak açık değildir. Ancak miyokardın remodelingini şiddetlendiren SV duvar stresinin konjesyon ile artırdığı bilinmektedir.

- Progresif konjesyonun bir sonucu olarak SV büyüklüğü yani volumunda artış; - iskeminin ve fonksiyonel mitral regürjitasyonun (kapak yapıları değişmeden genişleyen mitral halkası sonucunda) derecesinin artmasına neden olabilir;- sonraki yüksek regürjitasyon volumuna bağlı sol atriyal dilatasyona;- SV aşırı volüm yüklenmesine (kaçak ve normal venöz dönüş ile artan SV doluş volumu);- 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 izosorbit dinitrat ile ilave kombinasyon tedavisi, anlamlı semptomları veya ileri hastalık durumları olan hastaların altgruplarında halen artımlı fayda sağlamıştır^{21,22}.

- Daha yakın zamanlarda, SV sistolik fonksiyonu bozuk ve geniş QRS'li KY hastalarında CRT (cardiac resynchronization therapy)'nin hemodinamik profili onarıp; muhtemelen fonksiyonları düzelen SV'nin daha etkin kasılmasına bağlı kardiyak debiyi artırdığı gösterilmiştir; ters SV remodelingi, hemodinamik düzelme ve KY progresyonunda azalma arasındaki bağlantıya indirek destek sağlar. Fonksiyonel MR'nin azalması da düzelen öne-akımın, rahatlayan konjesyon ve azalan geriye doğru yetersizliğin potansiyel mekanizmasıdır²⁴.
- Sistemik venöz konjesyonun kendisinin kardiyak hemodinamik değişikliklerin ötesinde birçok mekanistik mekanizmanın KY progresyonu ve klinik bozulmayı artırdığına 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, proinflamatuvar ve vazokonstriktif duruma doğru değiştirir²⁵. 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 sahiptir²⁶. 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;

- Böbrekler en önce, sonra da karaciğer ve sonra da barsaklar sistemik venöz konjesyona (yükselmiş intravenöz hidrostatik basınca) duyarlı organlardır (Fig -1). 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 alta yatan "rezervin" daima en güçlü belirleyicilerindendir

o

®- Renal disfonksiyon; derecesi ne (klinik, subklinik) olursa olsun, başlangıçta ve tedaviye dirençli sistemik konjesyonda (persistan, tekrarlayan) 1sistemik- intrarenal” venöz basıncın gecikmeden asit’in parasentez ve anazarka tipinde ödemün ultrafiltrasyon ile] düşünülmesi gereken önemli komorbidite.

- Diğer faktörler: Örneğin; yetersiz arteriyel dolum sonucunda intravasküler azalan volüm veya yüksek debi durumlarına bağlı çok güçlü vazodilatasyon (geniş damar yatağına göre, nisbeten yetersiz kalan debi ile) veya düşük kalp debisi ile sistemik organlara öne- doğru etkin kan akımı volumunun mutlak azalması ile böbreğin hipoperfüzyonuna yol açabilir; ayrıca sistemik venöz konjesyonun geriye yansması intrarenal venöz basınç yükseldiğinde idrar debisi ve sodyum atılımı düşer²⁹.
 - 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 yoktur³¹.
 - Tam patofizyolojik mekanizmalar belirsizliğini korurken, böbrekler kapsüllenmiş organlar olduğundan, nefronlardaki konjesyonun miktarı, -a) intrarenal venöz basınç artışı (afferent arteriolar ve intraglomerüler basınç düşmese bile) glomerulo-tubuler gradiyent ve GFR’yi düşürür ve, -b) eksternal tubuler kompresyon ile tubuler atrofiye bağlı yükselen bowman kapsülü basıncı ile glomerüllerde filtrasyon gradiyenti yanında progressif parenkimal böbrek hasarına götürecektir böbrek tübüllerini düzeyinde hasara (albümin, sodyum kaybı ile) yol açabilir.
- Bununla birlikte, bu tür birlikteliklerin 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 etmiştir³².

Sistemik venöz konjesyonda böbrek fonksiyon bozukluğunun alternatif açıklaması böbreklerin dışında olabilir. Asit, viseral ödem ve hatta ileri konjestif KY’de splanik dolaşımının dolup şişmesi ve intraabdominal basıncın (IAB) yükselmesi, bozulmuş böbrek fonksiyonu ile ilişkili ekstrarenal “kompresyon” ile sonuçlanabilir³³.

- Bir hasta alt grubunda, refrakter böbrek yetmezliği tekabül eden persistan yüksek intraabdominal basıncı (IAB) çoğu durumda diüretik ve vazodilatatif 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 IAB’de etkin düşüş sağlamıştır³⁴. Adenozin reseptör antagonisti Rolofilin altta yatan hafif- orta böbrek yetersizliği bulunan ve akut dekompanse KY ile kabul edilen hastalarda kan akımını muhtemelen iyileştirirken sonuçları düzeltmemiştir³⁵.

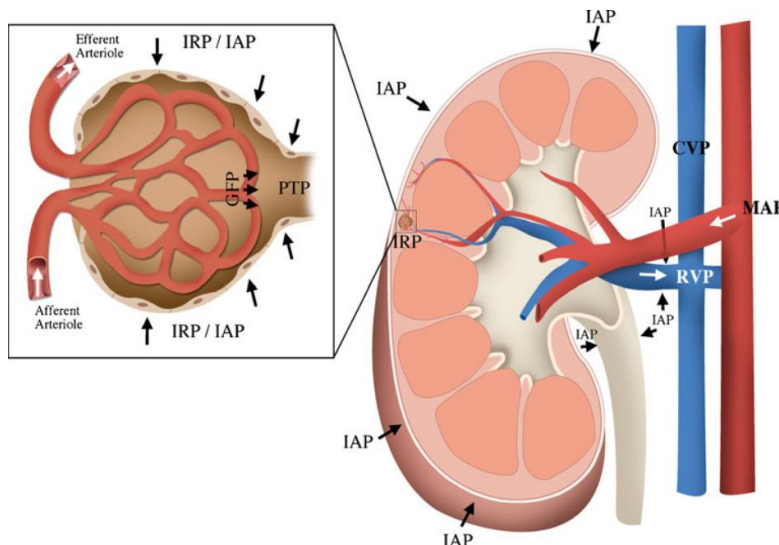


Fig -1. GFR (glomerular filtration rate)’nin Hemodinamik Belirleyicileri: Toplam nefron miktarının ve kalitesinin bir parçası olan GFR, çoklu hemodinamik faktörlere bağlıdır. Sıvıyı glomerüler kapiller damarlardan kapsüller boşluğa doğru hareket ettiren mekanik kuvvet (böbrek) filtrasyon gradyanıdır (FG; PTP- proksimal tubuler 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 varlığın da yükselir. GFP, afferent ve efferent arteriolar venöz vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki karmaşık etkileşim 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 ayrıcalık özelliği, merkezci (centrilobular) nekrozdur. Baskın patofizyolojik mekanizması hipoperfüzyon ve hepatositlerin ciddi hipoksisine yol açan kardiyojenik şokdaki 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 muhtemeldir³⁶. 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 yaygındır³⁷. Bu, hem direk hem de indirek 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 triküspid yetersizliği ile nitelendirilen sistemik venöz konjesyon hepatik disfonksiyonun bu paterninin yukarıdaki ikinci örneği ile en çok ilişkili faktörlerdir³⁸. 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 eritropoietin üretimi ve en fazla belirtilen mekanizma olarak da kemik iliğinde bozulmuş eritropoietik aktivite ile çok faktörlü olduğuna inanılmaktadır.

Konjesyon ayrıca anormal kemik iliği fonksiyonuna, viseral ödemde demir emilim bozukluğuna, karaciğer ve dalakta normal mononükleer fagosit sisteminin potansiyel bozulmasına yol açabilir.

- ‘**Sahte anemi**’ (Pseudo-anemia), eritrosit kütesinin ekstrasellüler sıvı tarafından dilüsyonudur. Önemli olup gerçek anemiden bile daha kötü bir prognoza sahip olduğu ile gösterilmiştir.
 - Ekstrasellüler sıvıdaki bu artış, sıvı tutulumunun semptom ve bulgularının yokluğunda meydana gelir³⁹.

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 ila 3 gr'dır ve bu "ortalama" bir diyetinin dörtte biridir. Belli bir dereceye kadar daha fazla tuz alımı, genellikle diüretiklerle aşılabılır (natriürez ile üstesinden gelinebilir). Ancak diüretikler, nörohormonal aktivasyonunu 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 saklanmalıdır¹.

Diüretik Tedavisi:

Güvenlik ve etkinliklerini destekleyen yüksek kaliteli veri olmamasına rağmen diüretikler konjestif KY'de en yaygın kullanılan ilaçlardır ve volum 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 dolum basınçlarını akut olarak yükseltir⁴⁴.
- 2) İkincisi, kulp- diüretikleri, muhtemelen renal kan akışındaki azalma nedeniyle GFR'de belirgin bir düşüşe neden olabilir⁴⁵.

Bu iki etki, öncelikle kısa vadelidir ve genellikle böbreklerin hemodinamiğini direkt değiştirdiği için "*prerenal*" olarak kabul edilir. Dekonjesyon sağlandığında, dekompanse KY'de nörohormonal aktivasyon azalabilir²³. Bununla birlikte, kısmen övoleminin korunmasını gerektiren konjesyonlu hastaları tanımladıkları için yüksek doz diüretik tedavisinin kullanılması genellikle daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir⁴⁶.

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 plazma 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 olabilir⁴⁷.

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 ilişkilendirilmiştir⁴⁸.

Vazodilatörler:

Özellikle hem akciğerde hem periferik dokularda, hidrostatik basınçtaki belirli bir artışın artan lenfatik drenaj artması ile telafi edilebileceği kanıtlanmıştır⁴⁹. Sadece belirli bir eşğin üstünde, bu kompensatuar 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 düzeltmemiştir⁵². Bu gözlemler, mevcut tıbbi tedaviyi kullanarak yeterli dekonjesyon elde edilecek uygun hasta seçimini tespit etmede çok önemli olabileceği anlamına gelir⁵².

Ayrıca, kötüleşen renal fonksiyona (serum kresatinin de yükselme ile ölçülen) rağmen diüretik tedavisi ile hemokonsantrasyon kabiliyeti, daha uzun süreli kötü sonuçlardan ziyade direkt daha iyi ile ilişkilidir⁵³. Kardiyorenal sendrom ile karşılaşılması 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 bulunur³.

Sonuç olarak: Sistemik venöz konjesyon KY sendromunun önemli semptomlarından biridir. Gelişme eğilimi, korunmuş EF'li KY'de olduğu gibi, 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 artırır. 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 JJ. 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 resynchronization 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.

27. 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.
28. 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.
29. Winton FR. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol*. 1931;72:49–61.
30. • 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, Rockey 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 nesiritide 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.